

PARAOKSONAZ *

Özlem BALCI EKMEKÇİ, Orkide DONMA, Hakan EKMEKÇİ

Background.- Paraoxonase (PON1) is a calcium-dependent esterase that is a component of plasma high density lipoprotein (HDL), and hydrolases organophosphates (e.g. paraoxon, diazoxon), aromatic carboxylic acid esters and nerve gases. Paraoxonase protects low density lipoprotein (LDL) and HDL from oxidation induced by either copper (Cu) ion, or free radicals. This protection is probably related to PON's ability to hydrolyze some oxidized phospholipids and/or cholesteryl linoleate hydroperoxidases which are present in Ox-LDL. PON1's free sulphhydryl group of cysteine-284 is required for PON1's ability to protect LDL against oxidation.

Balcı Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoxonase. Cerrahpaşa J Med 2004; 35: 78-82.

İnsan serum paraoksonaz enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir. Deneysel çalışmalar, PON1 enziminin HDL-K' un Apo-A1 ve APO-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{1-6,10}

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazokson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çalışmalarda gösterilmiştir.^{7-10,12,30} Ayrıca PON1'in, LDL-K'yi Cu iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir.^{2,3,7} En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL (HM-LDL)'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksit (H₂O₂)'i %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir.^{14,15}

Paraoksonaz enzim aktivitesinin; miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir.¹⁶⁻²⁰ Plazma lipoprotein düzeylerinin normalden farklı olduğu Fish-eye sendromunda HDL-K'nin plazma konsantrasyonunun %90 oranında, PON1 aktivitesinin ise %89 düzeyinde azaldığı gösterilmiştir. Diğer yandan bir başka lipoprotein metabolizma hastalığı olan Tangier hastalığında

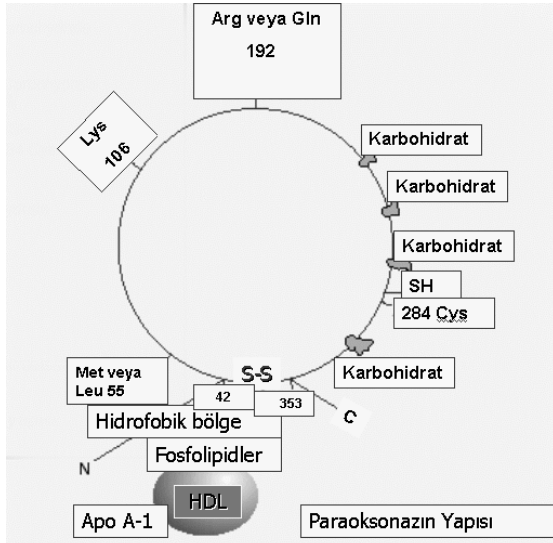
ise PON1 enzim aktivitesi tayin edilememiştir.^{21,22}

YAPISI

İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan Ca bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır.^{10,14,22,24} Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar.^{10,18,25} Paraoksonaz enziminin yapısı Şekil 1'de özetlenmiştir.²⁶ Paraoksonazın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. Paraoksonaz enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanır.^{27,28} Paraoksonaz enzimi 354 aminoasit içeren glikoprotein yapıları bir enzimdir. Paraoksonazı kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri öne sürülmüştür. Ayrıca PON2 ve PON3 plazmada bulunmamaktadır.^{10,13,29}

* **Anahtar Kelimeler:** Paraoksonaz, Okside LDL, HDL, LDL; **Key Words:** Paraoxonase, Oxidized LDL, HDL, LDL; **Alındığı Tarih:** 13 Ocak 2004; Dr (Ph. D). Özlem Balcı Ekmekçi, Prof. Dr. Orkide Donma, Dr (Ph. D). Hakan Ekmekçi: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Dr (Ph. D). Özlem Balcı Ekmekçi, Miralay Hasan Kazım Sok. Ersevenler Sitesi Mehtap Apt. No:17/13 34300, Kocamustafapaşa, İstanbul.

<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2004v35/s2/042r1.pdf>



Şekil 1. İnsan Serum Paraoksonaz (PON 1) Enziminin Yapısı²⁶

Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur.^{10,23} Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder.^{30,41} Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise, yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir.⁴²

İnsan serum paraoksonaz enziminin iki genetik polimorfizmi bulunmaktadır. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar. 192. pozisyondaki glutamin (Q aleli) arginin (R aleli) ile değişince birinci polimorfizm; 55. pozisyondaki metionin (M aleli) lösin (L aleli) ile değişince 2. polimorfizm oluşur. 192. pozisyonda glutamin varlığında PON1, A Tipi; 192. pozisyonda arginin varlığında ise, B Tipi şeklinde ifade edilir. Ancak son zamanlarda A Tipi Q izoenzimi B Tipi ise R izoenzimi, olarak ifade edilmektedir ve PON1'in hem Q hem de R izoenzimlerinin LDL'yi oksidasyona karşı koruma özelliğine sahip oldukları gösterilmiştir. Ancak Q izoenzimi paraoksona karşı düşük afiniteye sahip iken, R izoenzimi yüksek afiniteye sahiptir.^{2,4,9,31}

Paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindeki yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır ve hayat boyu değişmeden devam eder.¹⁰ Paraoksonaz, 3 tane sistein molekülü içerir, bunlardan iki tanesi molekül içi disülfid bağına katılırken, 284. pozisyondaki sistein molekülü ise serbest halde bulunur. Sistein 284'ün, enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir. 284. pozisyondaki sisteinin, LDL'yi oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemektedir. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek; PON1 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir.^{7,9,10,14} Üç sistein rezidüsünün varlığı PON1'in serin esterazların katalitik merkezlerinde serin amino asitleri yerine nükleofilik sistein amino asitlerini kullanan bir sistein esteraz olduğu hipotezini destekler.²⁹

Paraoksonaz aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir.^{16,32,33}

Paraoksonaz enzimi parathionun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile kataliz edilmektedir.^{10,18} Paraoksonaz enzim aktivitesi -20°C'de 1 yıl stabildir.

FONKSİYONLARI

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazooksan, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile gösterilmiştir.^{7,9,10,12,30} Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağına hidrolizinden sorumlu olan esterazdır.³⁵ Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve far-

makolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir.²⁵

HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz Platelet (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır.^{10,12,30} Paraoksonaz; LDL-K'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır.^{2,7,13,15}

HDL-K yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir.^{37,38} Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder.³⁶

Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir.³⁵ Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterosjenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir.⁷ LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON enzimindeki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar.¹²

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarca desteklenmiştir.^{12,14} Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın ser-

best sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir.¹⁴ Bu durum; okside LDL'deki okside kolesterol arşidonat veya okside arşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284 bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir.

Oksidatif sistemdeki Cu^{1+}/Cu^{2+} iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Ayrıca bir çalışmada, H_2O_2 'nin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir.¹⁴ Son zamanlarda MM-LDL'nin, Apo J/Paraoksonaz oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.¹¹ Yapılan bir başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipidlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir.¹⁴ Yine son yıllarda flavonoidlerin; LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez.^{11,14}

Çalışmalar, PAF-AH ve PON1'in aynı ortamda bulduklarında MM-LDL'deki aktif lipidleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. LDL'nin Cu^{2+} iyonu ile uyarılmış oksidasyonunda PAF-AH; Apo-B100 modifikasyonunu ve konjuge dien oluşumunu inhibe eder, ancak TBARS oluşumu üzerine etkisi yoktur. Paraoksonaz ise hem lipid peroksit oluşumu hem de TBARS üretimini inhibe etmektedir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL-K, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL-K yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir.

HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL-K'nin ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır.^{35,39,40}

ÖZET

İnsan serum Paraoksonaz (PON1) enzimi; HDL üzerinde lokalize, kalsiyum (Ca) bağımlı bir ester hidrolazdır ve organofosfatları (paraokson, diazookson gibi) sinir ajanlarını ve aromatik karboksilik asit esterlerini hidroliz eder. Ayrıca; LDL ve HDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan etki gösterir. Paraoksonaz enzimi, okside LDL'de bulunan kolesterol linolat hidroperoksitleri ve/veya okside fosfolipidleri hidroliz ederek bu koruyucu etkisini gösterebilir. Paraoksonaz enzimi sistein 284 pozisyonunda serbest sülfidril grubu içerir ve bu yapı oksidasyona karşı LDL'yi korumada önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abbot CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentrations and phenotype distribution in diabetes mellitus its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 1995; 15: 1812-18.
2. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluit C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis*, 2000; 149: 91-7.
3. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordon-Starck TJ, Harmony JAK. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry* 1994; 33: 832-39.
4. Hasselwander O, McMaster D, Fogarty AD, Maxwell AP, Nicholls DP, Young JS. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem* 1998; 44: 179-82.
5. Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery wall with the progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 1233-38.
6. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem*, 1986; 32: 671-3.
7. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-17.
8. Garin MCB, Abbot C, Messmer S, Mackness M, Durrington P, Pometta D, James RW. Quantification of human serum paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population differences in protein concentrations. *Biochem J* 1994; 304: 549-54.
9. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M. On the physical role(s) of the paraoxonases. *Chem -Biol Inter* 1999; 119-120: 379-88.
10. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329-36.
11. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 473-80.
12. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-238.
13. Heinecke JW. Eosinophil-dependent bromination in the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest*, 2000; 105: 1331-2.
14. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med* 1999; 26: 892-904.
15. Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H, Emoto M, Kawagishi T, Morri H. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (OxLDL) and anti-oxidized LDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis*, 2000; 148: 171-7.
16. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluit C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis*, 2000; 149: 91-7.
17. Kwiterovich PO. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 13Q-21Q.
18. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr 1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proc Natl Acad Sci*, 2001; 98: 6842-47.
19. Mackness MI, Arool S, Mackness B, Durrington PN. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high

- density lipoproteins in protecting low-density lipoprotein against lipid peroxidation. *The Lancet* 1997; 349: 851-2.
20. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. The role of high-density lipoprotein and lipid soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993; 294: 829-34.
 21. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 697-704.
 22. Mackness MI, Mackness B, Arrol S, Wood G, Bhatnagar D, Durrington PN. Presence of paraoxonase in human interstitial fluid. *FEBS Letters*, 1997; 416: 377-80.
 23. Alı AB, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L, Lim SK. Expression of major HDL-associated antioxidant PON-1 is gender and regulated during inflammation. *Free Rad Bio & Med* 2003; 34: 824-9.
 24. Griffith MK, Virella GT, Stevenson HC, Lopes-Virella MF. Low density lipoprotein metabolism by human macrophages activated with low density lipoprotein immune complexes. A possible mechanism of foam cell formation. *J Exp Med* 1988; 168: 1041-59.
 25. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 2000; 275: 4435-42.
 26. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Tod* 1999; 5: 381-6.
 27. Sorenson RC, Bisgair CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2214-25.
 28. Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları, primer ve sekonder hiperlipidemiler. *Türkiye Klinikleri*, 2000; 13: 1-8.
 29. Cathcart MK, McNally AK, Chisolm GM. Lipoxygenase-mediated transformation of human low density lipoprotein to oxidized and cytotoxic complex. *J Lipid Res* 1991; 32: 63-70.
 30. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's The Heart* 10th edn. McGraw-Hill Companies. USA 2001; 1131-60.
 31. Sanders SP. Asthma, viruses, and nitric oxide. *Proc Soc Exp Biol. Med* 1999; 220: 123-32.
 32. Cao H, Girard-Globa A, Berthezene F, Moulin P. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q → R genetic polymorphism. *J Lipid Res* 1999; 40: 133-9.
 33. James RW, Garin MCB, Calabresi L, Miccoli R, Eckardstein AV, Tilly-Kiesi M, Taskinen MR, Assmann G, Franceschini G. Modulated serum activities and concentrations of paraoxonase in high density lipoprotein deficiency states. *Atherosclerosis*, 1998; 139: 77-82.
 34. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 2215-57.
 35. Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
 36. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-17.
 37. Nelson DL, Cox MM. *Lipid Biosynthesis.* ch 21. In: *Lehninger principles of Biochemistry* 3rd edn. Worth Publishers. New York 2000; 770-817.
 38. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-66.
 39. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis*, 1993; 104: 129-35.
 40. Watson AD, Navab SY, Hama A. Effect of platelet-activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 95: 774-82.
 41. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J.* 2003; 49: 295-9.
 42. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol*, 2004; 39: 59-66.