

Paraoksonaz 1 (PON1)

Paraoksonaz (PON1), organik fosforlu bir insektisit olarak bilinen parationun aktif metaboliti paraoksonu hidroliz edebilme yeteneğinin de olup, Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu Arildialkilfosforaz sınıfı dahilinde olan bir enzimdir. (1)

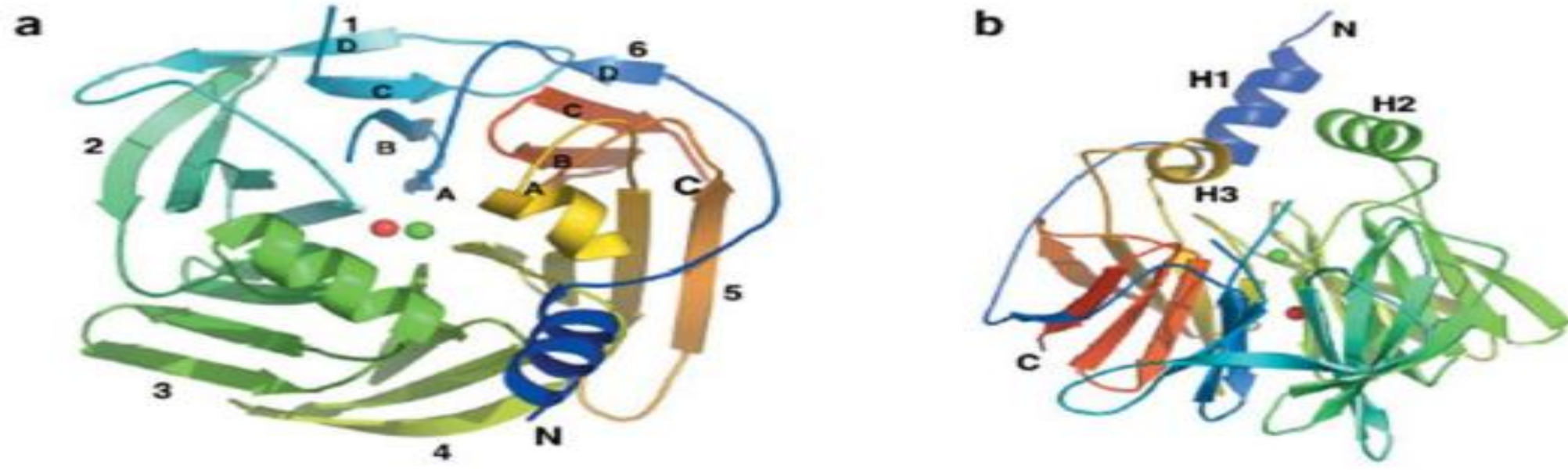
İlk olarak 1953'te Aldridge tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bitürat'ı hidrolize eden A-esteraz olarak tespit edilmiştir. (2)

Paraoksonaz Enzimi, 354 amino asitten oluşan genelde karaciğerde sentezi gerçekleşen, yapısında kalsiyum bulunduran, yüksek yoğunluklu lipoprotein olarak adlandırılan HDL ile ilişkili ve 43-45 kDa ağırlığında bir ester hidrolaz enzimidir. (3)

PON1, organofosfatları hidroliz etme yeteneğine sahiptir (Mackness et al., 1998) ve biyolojik olarak aktif lipoperoksitleri (Hashemi et al., 2011) hidrolize ederek organofosfat toksisitesine ve aterosklerotik plak oluşumuna karşı koruyucu bir etki sağlar.

PON1 geni iki önemli polimorfizm gösterir. Bunlar Q/R 192 ve M/L 55'tir. En sık görülen polimorfizm ise Q/R 192 polimorfizmidir. Çünkü yapılan çalışmalara göre bu polimorfizm substrat bağımlı olup, farklı etnik kökenli popülasyonlara göre farklılık göstermektedir.(4)

Yapılan bir diğer çalışmada ise demir eksikliği anemisi ve B12 vitamini eksikliği anemisi olan çocuklarda serum paraoksonaz ve arilesteraz seviyesi araştırılmış, hasta olgularda paraoksonaz aktivitesinin düşük olduğu tespit edilmiştir. (5)



Paraoksonaz enziminin üç boyutlu görünümü. (a) β -kırmalı tabakalar ve (b) hidrofobik bölgelerin (H1, H2, H3) β -kırmalı tabakalara göre durumu (3)

Enzimin Hastalıklarla İlişkisi

Paraoksonaz; HDL'ye bağlı bir enzim olup kalp damar hastalıkları ve aynı zamanda enzimin aktivitesinin diğer hastalıklarla da ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. (6)

Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada PON1 geninin 192. polimorfizmi R alleli kontrol grubuna göre daha düşük seviyede bulunmuştur.

Marchesani ve arkadaşlarının Finlandiya popülasyonu üzerinde prostat kanseri görülen hastalarla yaptıkları çalışmada, PON1 I-102-V polimorfizminin kanser riskini artırdığı görülmüştür. Ayrıca kanser hastaları üzerinde yapılan bazı çalışmalarda paraoksonaz aktivitesinin azalmasının kanser riskini artırdığı da görülmektedir.

Yapılan bir diğer çalışmada ise demir eksikliği anemisi ve B12 vitamini eksikliği anemisi olan çocuklarda serum paraoksonaz ve arilesteraz seviyesi araştırılmış, hasta olgularda paraoksonaz aktivitesinin düşük olduğu tespit edilmiştir. (7)

Yapılan Bazı Çalışmalar

Oksidatif stres özellikle sperm morfolojisini etkileyerek erkeklerde infertiliteye neden olmaktadır.

Literatürde yayınlanan bu çalışmada; paraoksonaz-1 (PON1) aktiviteleri incelenmiş. Çalışma 184 teratozoospermik infertil erkek ve 72 normospermik fertil erkek ile yapılmıştır. Çift substrat yöntemi PON1'in fenotip dağılımını belirlemek için kullanılmıştır. (3)

Anlamli olsa da normospermik erkeklerle kıyasla AA fenotipine sahip teratozoospermik erkeklerin sayısı daha fazladır. Erkeklerde, QR ve RR fenotiplerine sahip kişilerin sayısı normospermik erkeklerde teratozoospermik erkeklerle göre daha yüksektir. PON1 fenotipik dağılımının sperm morfolojisinin bozulması nedeniyle kısır erkeklerde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. (3)

Orak hücre hastalığında (SCD) hastaları sıklıkla dislipidemik bir alt fenotip sergilemektedir.

Bu çalışmada PON1c.192Q > R ve PON1c.55L > M polimorfizmlerinin PON1 aktivitesi ve laboratuvar parametreleri üzerindeki etkisini ve SCD hastalarında PON1 aktivitesi ile klinik belirtiler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya 154 SCD hastası ve kontrol grubunu oluşturan 196 sağlıklı gönüllü olmak üzere 350 kişi dahil edilmiştir. Katılımcıların kan örneklerinden laboratuvar parametreleri ve moleküler analizler araştırılmıştır. SCD bireylerinde kontrol grubuna kıyasla artmış PON1 aktivitesi bulunmuştur. Ayrıca, her polimorfizmin varyant genotipini taşıyanlar daha düşük PON1 aktivitesi göstermiştir. (8)

PON1c.192Q > R polimorfizminin varyant genotipini taşıyan SCD bireylerinin trigliserit, VLDL-c ve indirekt bilirubin düzeyleri daha düşük bulunmuş. Bu çalışma, PON1c.192Q > R ve PON1c.55L > M polimorfizmleri ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişkiyi doğrulamamın yanı sıra, bunların SCD bireylerinde dislipidemi, hemoliz ve inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkilerini de göstermiştir. Ayrıca, veriler PON1 aktivitesinin inme ve splenektomi ile ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. (8)

Bir başka çalışmada, sağlıklı Sri Lankalı bireylerden oluşan bir toplulukta paraoksonaz1'in fenotipik dağılımına ilişkin temel bilgileri ortaya koymuştur. QQ, QR ve RR fenotiplerinin yüzde dağılımı sırasıyla %36, %51 ve %13 tür. (9)

Sağlıklı, diyabetik ve hemodiyaliz hastalarında paraoksonaz aktivitesi incelenmiştir. Çalışma popülasyonunda PON1 fenotiplerinin prevalansı QQ QR ve RR için sırasıyla %74.51, %18.15 ve %7.34 idi. Fenotip dağılımı sağlık durumunun bir fonksiyonu olarak anlamlı bir şekilde değişmediği bulunmuştur (sağlıklı, diyabet, hemodiyaliz). (10)

Kaynakça:

- [1] Azarsız, E. ve Sözen, E.Y., "Paraoksonaz ve Klinik Önemi", Türk Biyokimya Dergisi, 25 (3), 109-119, (2000).
- [2] Uriel, A., "Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique apres electrophorese et immunoelectrophorese en gelose, I ; applications a l'etude des esterases du serum humain normal", Am Insit Pasteur, 101-104, (1961).
- [3] Menezes, J. F., Carvalho, M. O. S., Rocha, L. C., Dos Santos, F. M., Adorno, E. V., de Souza, C. C., ... & Goncalves, M. S. (2023). Role of paraoxonase 1 activity and PON1 gene polymorphisms in sickle cell disease. Scientific Reports, 13(1), 7215.
- [4] Gürsu, M.F., Önderci, M. ve Gülcü, F., "Koronar Kalp Hastaları ile Etiyolojik Risk Faktörlerini Taşıyan Bireylerde Paraoksonaz Aktiviteleri ve Fenotiplerinin Arastırılması", F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi, 17(4), 237-244, (2003).
- [5] Uysal, S., Akyol, S., Hasgöl, R., Armutçu, F. ve Yiğitoğlu, R., "Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz", Yeni Tıp Dergisi, 28(3), 136-141, (2011).
- [6] James R. L.L., Ruiz, J., Passa, P., Fuegel, P. and Gavin, M.C.B., "Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients", Diabetes, 29, (2000).
- [7] Koç, A. ve Cengiz M., "Demir Eksikliği Anemisi ve B12 Vitamini Eksikliği Anemisi Olan Çocuklarda Serum Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitesinin Değerlendirilmesi", ganlurfa, (2009).
- [8] Serrato M. and Marian A.J., "A variant of the human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease", J. Clin Invest, 96, 3005-3008, (1995).
- [9] Şekiller: CONTRIBUTORS, G. T. JOURNAL OF THE NATIONAL SCIENCE FOUNDATION OF SRI LANKA.
- [10] Gbandjaba, Nagba Yendoube; Ghalim, Noreddin; Hassar, Muhammed; ve ark. KLİNİK BİYOKİMYA Cilt: 45 Sayı: 6 Sayfa: 470-474 Yayımlanma Tarihi: NİSAN 2012
- [11] Costa, L.G., Cole, T.B., Jarvik, G.P. and Furlong, C.E., "Functional Genomics of the paraoxonase (PON1) Polymorphisms: Effects on Pesticide Sensitivity, Cardiovascular Disease, and Drug Metabolism", Annu. Rev. Med, 54, 371-92, (2003).
- [12] Geldmacher, M., Hommel, G. and Dumbach, J., "On The Genetics of The Human Paraoxonase", Hum. Genet, 50, 313-326, (1979).
- [13] Playfer, J., Eze, L.C., Bullen, M.F. and Evans, A.P., "Genetic Polimorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity", J. Med. Genet, 13, 337-342, (1976).46
- [14] Heinecke, J.W. and Lusa, A.J., "Paraoxonase-Gene Polymorphisms Associated with Coronary Heart Disease: Support for the Oxidative Damage Hypothesis?", Am. J. Hum. Genet, 62, 20-24, (1998).
- [15] Schmidt, H. and Schmidt, R., "PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study", Stroke, 29, 2043-2048, (1998).
- [16] Carey, J. N., Sihih, D.M., Hama, S.Y., Natividad V., Navab, M. and Reddy, S.T., "The Paraoxonase Gene Family and Atherosclerosis", Free Radical Biology & Medicine, 38, 153-163, (2005).
- [17] Aynacıoğlu, A., Cascorbi, B., Mrozikiewicz, P.M., Nacak, M., Tapaniyigit, E.E. and Roots, I., "Paraoxonase 1 Mutations in A Turkish Population", Toxicology and Applied Pharmacology, 157, 174-177, (1999).
- [18] Ikeda T, O.H., Hasegawa, G., Nakamura, N., Yoshikawa, T., Imamura, Y., Koizumi, K. and Kinoshita, S., "Paraoxonase Gene Polymorphisms And Plasma oxidized Low-Density Lipoprotein Level As Possible Risk Factors For 47 Exudative Age-Related Macular Degeneration", Am J Ophthalmol, 132, 191-195, (2001).
- [19] Konda I, Y.M., "Genetic Polymorphism of Paraoxonase 1 (PON1) and Susceptibility to Parkinson's Disease", Brain Res, 806, 271-273, (1998).
- [20] Gbandjaba, Nagba Yendoube; Ghalim, Noreddin; Hassar, Muhammed; ve ark. KLİNİK BİYOKİMYA Cilt: 45 Sayı: 6 Sayfa: 470-474 Yayımlanma Tarihi: NİSAN 2012
- [21] Reyhan, M. (2016). *Abdominal aort anevrizmalı hastalarda serum paraoksonaz aktivitesinin araştırılması* (Master's thesis, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- [22] Carey, J. N., Sihih, D.M., Hama, S.Y., Natividad V., Navab, M. and Reddy, S.T., "The Paraoxonase Gene Family and Atherosclerosis", Free Radical Biology & Medicine, 38, 153-163, (2005).

PON1 Polimorfizmi

Yapılan çalışmalarda PON1 geninin kodlanma bölgesinde, intronlarda ve promoter bölgede bulunan 160'dan fazla polimorfizm tespit edilmiştir. (11)

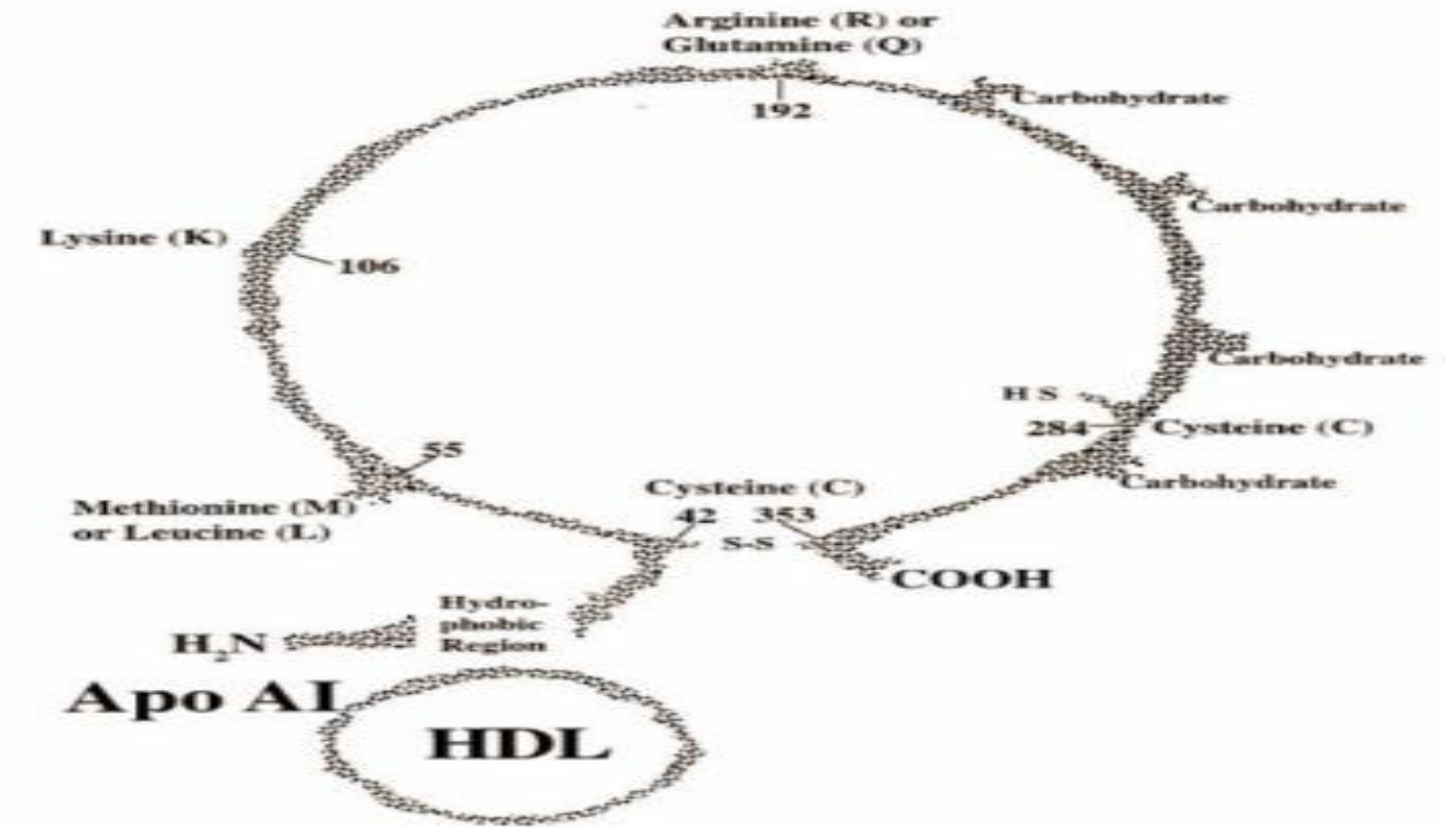
Enzimin aktivitesindeki polimorfizm substrat bağımlıdır ve etnik kökeni farklı olan popülasyonlara göre farklılık göstermektedir. İlk kez 1973'te Von Mallinckrodt ve arkadaşları PON1'in genetik polimorfizminin bulunduğunu ve enzim aktivitelerinin trimodal dağılıma sahip olduğunu 1976 yılında ise Playfer ve arkadaşları PON1 enzimin insanlarda düşük, orta ve yüksek aktiviteye sahip polimorfik dağılım gösterdiğini belirtmişlerdir. (12, 13)

Paraoksonaz enziminin polimorfizmi, kendiliğinden gerçekleşen mutasyonlar sonucunda iki aminoasitin yer değiştirmesiyle gerçekleşmektedir. Enzim iki farklı yaygın kodon polimorfizmi göstermektedir. Bu polimorfizmler 55.kodonda metionin(M) ile lösinin(L) yer değiştirdiği (M/L55) ve 192.pozisyonda glutamin ile arginin yer değiştirdiği (Q/R192) polimorfizmleridir. (14, 15)

PON1 enziminin Q formu sarin, soman ve diazoksonu daha hızlı hidrolize etmektedir. Tek bir aminoasitteki farklılığın enzimin aktivitesini etkilemesi enzimin yapıyla ilişkilendirilmektedir.

Bu polimorfizm serum konsantrasyonunu da etkilemektedir. Homozigot R alleli olan bireyler homozigot Q alleli bireylere göre daha fazla enzim konsantrasyonuna sahiptir. (16)

M/L55 polimorfizmi ise enzimin düşük serum aktivitesi ve konsantrasyonu ile ilişkilidir. M alleli bulunduranlar da düşük PON1 mRNA seviyeleri görmüşken, L alleli daha stabil ve proteolize karşı daha dayanıklıdır ve bu durum yüksek serum aktivitesine sahip olduğunu kanıtlar. (8)



PON1 enzimi gen polimorfizmleri (14)

Paraoksonazın polimorfik dağılımı çeşitli ırklar arasında değişiklik göstermektedir. (1)

Türk popülasyonunda RR alleli çok düşük oranlarda bulunmuşken, trimodal dağılımda QQ, QR ve RR allelerin frekansları sırasıyla %48,6, %41,0 ve %10,4 olarak tespit edilmiştir. (17)

Düşük aktivite gösteren Q alleli Amerika, Avrupa ve Kanada'da yüksek ama Avustralya Zambiya'da düşük olarak bulunmuştur. (1)

Yapılan birçok çalışmada ise kalp damar hastalıkları ile PON1 R/Q192 polimorfizmi arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmiştir. (18)

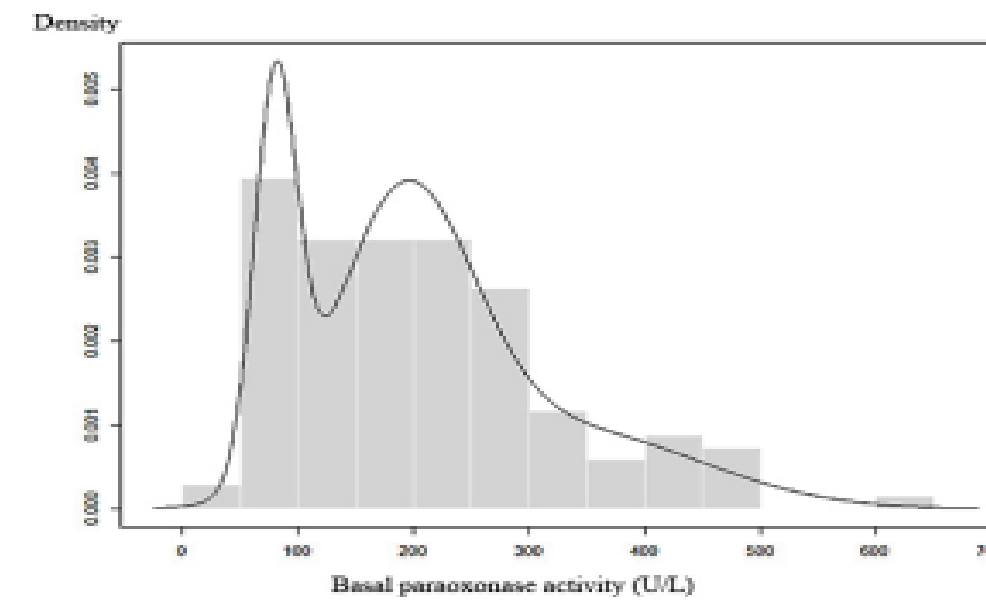
Paraoksonaz enziminin 192. kodonda Q alleli içeren kişilerde Parkinson hastalığına yakalanma riskinin istatistiksel olarak (p<0.005) yüksek olduğu tespit edilmiştir. (19)

PON1-Q192R Fenotip Analizi

PON1-Q192R fenotip dağılımları, Eckerson ve arkadaşlarının yöntemine göre hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesi kullanılarak belirlenir. Paraoksonaz, aktivitenin polimorfik bir dağılıma sahip olduğu ayrıt edici bir substrat olarak tanımlanırken, fenilasetat ise iki allel için ayrıt edici olmayan bir substrat olarak tanımlanmıştır. Değişkenlerin dağılım normalitesi, Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirilmiş olup tek değişkenli yoğunluk tahmini, R istatistiksel yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Her bir değişkene ise model tabanlı kümeleme yöntemiyle normal dağılımların karışımı uygulanmaktadır. (7)

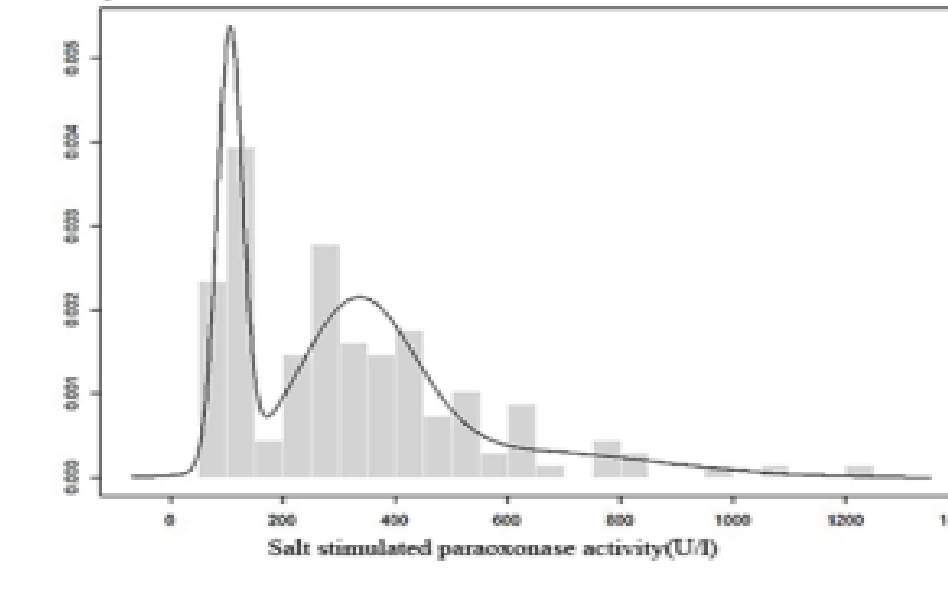
ŞEKİL 1 (9)

Sağlıklı bireylerde bazal paraoksonaz aktivitesi için tahmini yoğunluk eğrisi



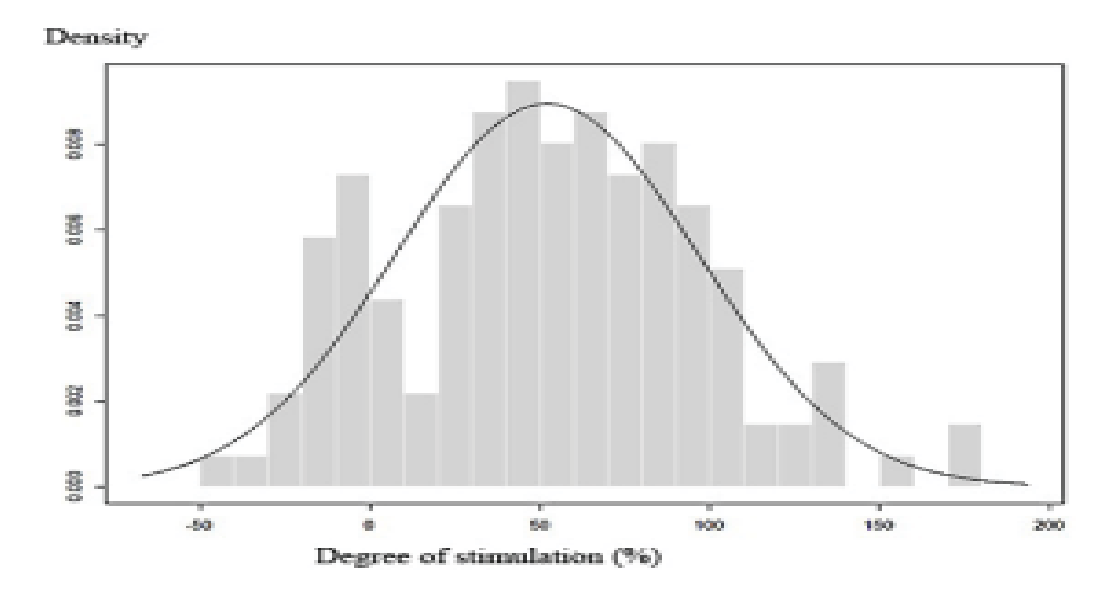
ŞEKİL 3 (9)

Sağlıklı bireylerde tuz uyarılı paraoksonaz aktivitesi için tahmini yoğunluk eğrisi



ŞEKİL 2 (9)

Sağlıklı bireylerde 1M NaCl ile paraoksonaz aktivitesinin uyarılma derecesi için tahmini yoğunluk eğrisi



ŞEKİL 4 (9)

Sağlıklı bireylerde arilesteraz aktivitesi için tahmini yoğunluk eğrisi

