

นิพนธ์ปริทรรศน์

บทบาทของเอนไซม์พารออกซอนเนสในการกำจัดพิษจากสารเคมีกำจัดศัตรูพืช กลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต

The role of paraoxonase enzyme in detoxication of organophosphate pesticides

วารุณี จิตอารี*

บทนำ

เอนไซม์พารออกซอนเนส (Paraoxonase : PON, E.C 3.1.8.1) ซึ่งเป็นเอนไซม์กลุ่ม esterase ที่เชื่อว่าถูกสร้างขึ้นจากเซลล์ตับ^{1,2} สามารถพบได้ทั่วไปในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ ได้แก่ ตับ ไต ลำไส้เล็กและน้ำเลือด บทบาทของพารออกซอนเนสที่กำลังเป็นที่สนใจอย่างยิ่งในปัจจุบัน คือ ความสามารถในการ hydrolysis สารเคมีกำจัดศัตรูพืชกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตที่อยู่ในรูปของ Oxon หรือ รูปที่เป็นพิษให้อยู่ในรูปที่ไม่เป็นพิษและกำจัดออกจากร่างกายได้ และด้วยบทบาทดังกล่าวทำให้เอนไซม์นี้ถูกเรียกชื่อ ตามสารตั้งต้นว่า Paraoxonase^{3,4}

ก่อนหน้านี้ได้มีการศึกษาเอนไซม์ชนิดต่างๆ ในกลุ่ม esterase เพื่อจัดกลุ่มเอนไซม์ โดยศึกษาความสามารถในการ hydrolysis และการถูกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์จากสารเคมีกำจัดศัตรูพืชกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตชนิดต่างๆ พบว่าสามารถแบ่งกลุ่มเอนไซม์ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ A-esterase (Arylesterase enzyme) ซึ่งเป็นเอนไซม์กลุ่มที่สามารถ hydrolyze สารเคมีกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตได้ และเอนไซม์พารออกซอนเนสได้จัดให้อยู่ในกลุ่มนี้เอง อีกกลุ่มหนึ่ง คือ B-esterase (Aliesterase enzyme) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ถูกยับยั้งการทำงานด้วยสารเคมีกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต เช่น เอนไซม์โคลีนเอสเตอเรส (Cholinesterase: ChE, E.C 3.1.1.8) เอนไซม์คาร์บอกซิลเอสเตอเรส (Carboxylesterase: Cab, E.C 3.1.1)^{5,6}

เอนไซม์พารออกซอนเนส เป็นเอนไซม์ที่ต้องการ

Ca^{2+} เพื่อใช้ในการรักษาสภาพและช่วยในการทำงาน ซึ่งแตกต่างจากเอนไซม์ชนิดอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกัน จึงทำให้การเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อนำมาศึกษาการทำงานของเอนไซม์พารออกซอนเนส ต้องหลีกเลี่ยงการใช้ EDTA⁷ และเพื่อให้ได้ค่าระดับการทำงานของพารออกซอนเนสที่ถูกต้องที่สุด ควรจะใช้ Serum แทน Plasma⁸

คุณสมบัติของเอนไซม์พารออกซอนเนสในซีรัมมนุษย์

เอนไซม์พารออกซอนเนสในน้ำเลือดของมนุษย์จะมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 43-45 KDa⁹ ประกอบด้วยสายของคาร์โบไฮเดรต 3 สาย มีประมาณร้อยละ 15.8 ของน้ำหนักทั้งหมด ยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์พารออกซอนเนส เรียกว่า PON1 gene ซึ่งอยู่บนตำแหน่ง q21-q22 ของแขนข้างยาวบนโครโมโซมคู่ที่ 7 ของมนุษย์¹¹ การสร้างเอนไซม์พารออกซอนเนสนั้นมี Genetic polymorphism 2 ตำแหน่งคือ Codon 192 และ 55 โดยการ mutation ของ base จาก A → G ทำให้กรดอะมิโนในตำแหน่ง 192 เปลี่ยนจาก Glutamine (Gln) เป็น Arginine (Arg)

หากตำแหน่งนั้นเป็น Gln จะทำให้เอนไซม์พารออกซอนเนสเป็นแบบ A isoenzyme แต่ถ้ามีการ แทนที่ Gln ด้วย Arg จะทำให้เอนไซม์พารออกซอนเนสเป็นแบบ B isoenzyme ด้วย ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่ง ต่อความจำเพาะเจาะจงต่อการ hydrolyze สารออร์กาโนฟอสเฟต หรือ Substrate^{2, 12} แตกต่างกันดังตารางที่ 1

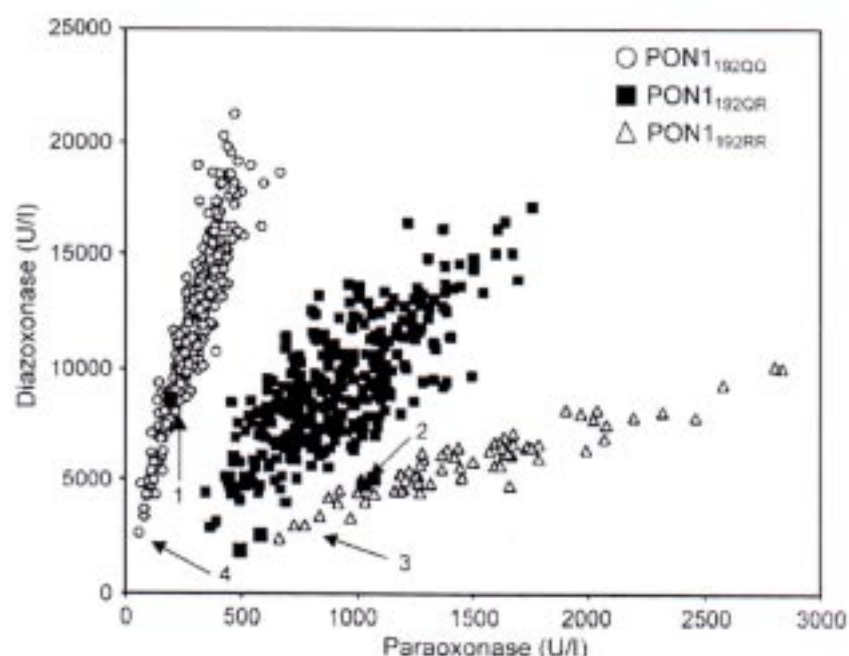
* สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ตารางที่ 1 แสดง Substrate ที่จำเพาะต่อเอนไซม์แต่ละชนิด

Type of enzyme	Substrate
B alloenzyme	Paraoxon, Methylparaoxon, Chlorthion oxon, EPN oxon, Armin
Similar activity of alloenzymes	Phenyl acetate, Chlorpyrifos oxon, 2-Naphthyl acetate
A alloenzyme	Diazoxon, Sarin, Soman, Phospholipid

โดยการทำงานของเอนไซม์พาราออกซอนเนสชนิด B isoenzyme จะสามารถ hydrolyze สาร Paraoxon ได้ดี แต่กลับ hydrolyzed สารชนิด diazoxon Sarine Soman ได้น้อยหรือไม่ได้เลย และในทางตรงกันข้าม A isoenzyme จะ hydrolyze สาร diazoxon และอื่นๆ ได้ดีกว่า Paraoxon Methyl parathion ดังตารางที่ 1¹ ซึ่งการศึกษานี้เป็นประโยชน์ ต่อการศึกษารูปแปรทาง

พันธุกรรม โดยพบว่าการวัดระดับการทำงานของเอนไซม์พาราออกซอนเนส โดยการตรวจหาปริมาณสาร Paraoxon ที่ถูก hydrolyze จะไม่สามารถแยกผู้ที่มียีน QQ QR และ RR ออกจากกันได้ แต่เมื่อทำการวัดการ hydrolyze สาร Paraoxon และ Diazoxon พบว่าสามารถแยกผู้ที่มี Genotype แตกต่างกันออกจากกันได้ ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงระดับการทำงานของ PON ในน้ำเลือดของ Carotid artery disease ซึ่งมีการตรวจหารูปแปรทางพันธุกรรมด้วยเทคนิค PCR ควบคู่กับการวัดการทำงานของเอนไซม์ในการ Hydrolyze สาร Paraoxon และ Diazoxon¹³

จาก Model ดังกล่าวทำให้มีการพัฒนาวิธีตรวจหา Genotype ของเอนไซม์พารออกซอนเนส ซึ่งพัฒนาขึ้นมาโดยอาศัย Ratio ของ Paraoxonase activity กับ Arylesterase activity (Paraoxonase เป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่งในกลุ่มของ Arylesterase ดังที่กล่าวข้างต้น) ดังนี้

$$\text{Ratio} = \frac{\text{PON}}{\text{Arylesterase}}$$

โดยวัดระดับการทำงานของ PON ในสภาวะที่มี 1M NaCl¹⁴

การวัด Activity ของ PON จะใช้ Substrate คือ Paraoxon ใช้สภาวะตามวิธีของ Gen et. Al⁹ ซึ่งจะวัดอัตราการ hydrolysis ของ Paraoxon ที่ 412 nm. ที่ 25 °C ซึ่งปริมาณ p-nitrophenol ที่เกิดขึ้นจะถูกนำมาคำนวณกับ Extinction Coefficients (E) ที่ pH 8.0 และ 10.5 ซึ่งเท่ากับ 17100 และ 18290 M⁻¹ cm⁻¹ ตามลำดับ การวัดวิธีนี้เป็นวิธีวัดในสภาวะที่มี NaCl ปริมาณสูงซึ่งในสภาวะนี้จะทำให้เอนไซม์ PON มี Activity สูงกว่าในสภาวะที่ไม่มี NaCl โดย B isoenzyme จะสามารถ hydrolyze สาร Paraoxon ได้ดีกว่า A isoenzyme ถึง 10 เท่า¹⁵

การวัด Activity ของ Arylesterase นั้นจะใช้ Phenylacetate เป็น Substrate ตามวิธีของ Gen และคณะ โดยใน Mixture 3 ml ประกอบไปด้วย 1 mM Phenylacetate ใน 20 mM Tris HCl pH 8.0 และ 1 mM CaCl₂ วัดการเกิดปฏิกิริยาที่ 270 nm. นำมาคำนวณหา Activity โดยใช้ Extinction Coefficient ที่เท่ากับ 1310 M⁻¹ cm⁻¹ ซึ่ง 1 Unit ของ Arylesterase activity นั้นหมายถึง 1 umole phenylacetate ที่ถูก hydrolyze ต่อนาที ตามสภาวะข้างต้น¹⁴

นำค่า Ratio ที่ได้มาเทียบเคียงเพื่อหา Genotype ดังนี้

Ratio เท่ากับ 1.2 มี Genotype ที่เป็น QQ
Ratio เท่ากับ 4.5 มี Genotype ที่เป็น QR
และ Ratio ระหว่าง 9-10 มี Genotype เป็น RR
ซึ่งได้ตรวจสอบ Genotype ซ้ำอีกครั้ง ด้วยเทคนิค PCR พบว่าให้ผลเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทดลองใช้สารตั้งต้นชนิดอื่นๆ เช่น การหา ratio ของ Paraoxon กับ Chlorpyrifos⁶ หรือ ratio ระหว่าง Paraoxon กับ Diazoxon¹⁶ ซึ่งพบว่าให้ผลการทดลอง

ที่ใกล้เคียงกัน

การทำงานของเอนไซม์พารออกซอนเนส นั้นจะสามารถ Hydrolyze สารกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต แต่ก็ถูกยับยั้งการทำงานได้ด้วยสารประเภท Sulfhydryl ซึ่งการยับยั้งนี้จะถูก reverse กลับมาได้โดย Cysteine ดังนั้น Cysteine จึงจำเป็นอย่างยิ่งต่อการทำงานของ Active site ของเอนไซม์ ระดับเอนไซม์พารออกซอนเนสในเด็กแรกคลอดและเด็กทารกจะมีประมาณครึ่งหนึ่งของระดับที่ตรวจพบได้ในผู้ใหญ่ โดยระดับเอนไซม์จะค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนมีระดับการทำงานเท่ากับผู้ใหญ่ภายในขวบปีแรก¹⁷ หลายการศึกษาพบว่าเอนไซม์พารออกซอนเนสนั้นไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเพศชายและเพศหญิง แต่ว่าระดับเอนไซม์นี้จะมีความสัมพันธ์และเกี่ยวข้องอย่างมีนัยสำคัญกับระดับ High Density Lipoprotein (HDL) ในเลือดมนุษย์¹

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับเอนไซม์กับความสามารถในการลดพิษที่เกิดจากสารเคมีกำจัดศัตรูพืชกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตนั้น พบว่ามีความสัมพันธ์กับค่า LD50 เช่น กระจ่าย ซึ่งมีระดับเอนไซม์สูงมากทำให้สามารถ hydrolyze สาร chlorpyrifos oxon ได้ดี ทำให้ค่า LD50 ของ chlorpyrifos ในกระจ่ายเป็น 2000 mg/kg ในขณะที่นกจะมีระดับเอนไซม์ต่ำมากๆ จึงไวต่อการเกิดอาการแพ้พิษ โดยเฉพาะสารกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต¹⁶

นอกจากการศึกษาเกี่ยวกับการกำจัดพิษจากสารเคมีกำจัดศัตรูพืชแล้ว ยังพบอีกว่า genetic polymorphism ของยีน PON1 จะมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค Coronary Artery Disease (CAD) จึงทำให้มีการศึกษาเพิ่มเติมอย่างแพร่หลายทั่วโลกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับเอนไซม์และ genetic polymorphism ของยีน PON1 ต่อโรคต่างๆ เช่น โรคไขมันในเลือดสูงและโรค Coronary Heart Disease (CHD) ดังเช่นการศึกษาในชาวตุรกี¹⁸ ชาวเยอรมัน¹⁹ ชาวญี่ปุ่น²⁰ และชาวอินเดีย²¹ แต่มักพบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ PON1*192 แต่จะเกี่ยวข้องกับ PON1*55 มากกว่า ซึ่งมีการแทนที่กรดอะมิโนอีก 2 ชนิดคือ Leucine (Leu) และ Methionine (Met) บนตำแหน่งที่ 55 (PON1*55) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาความสัมพันธ์ของรูปแบบของยีน PON1*192 และ PON1*55 กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคต่าง ๆ

Ethnicity	Disease	PON1*192 Genotype							
		Control				Case			
		N	QQ	QR	RR	N	QQ	QR	RR
Turkish ¹⁸	CAD ^{NS}	-	-	-	-	96	35	50	11
German ¹	MI ^{NS}	535	279	216	40	1053	533	442	84
Japanese ²⁰	CHD ^{NS}	252	34	124	94	134	20	67	47
Japanese ²²	Schizophrenia*	-	-	-	-	244	31	108	105

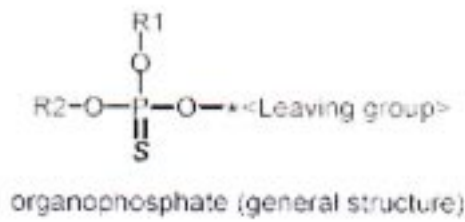
Ethnicity	Disease	PON1*55 Genotype							
		Control				Case			
		N	LL	LM	MM	N	LL	LM	MM
Asian Indian ²¹	CHD ^{NS}	183	119	54	10	114	71	40	3
Chinese ²¹	CHD ^{NS}	181	168	13	0	119	111	8	0

หมายเหตุ CAD = Coronary Artery Disease, MI = Myocardia Infarction, CHD = Coronary Heart Disease * Significant at $p < 0.05$ และ NS = Non significant

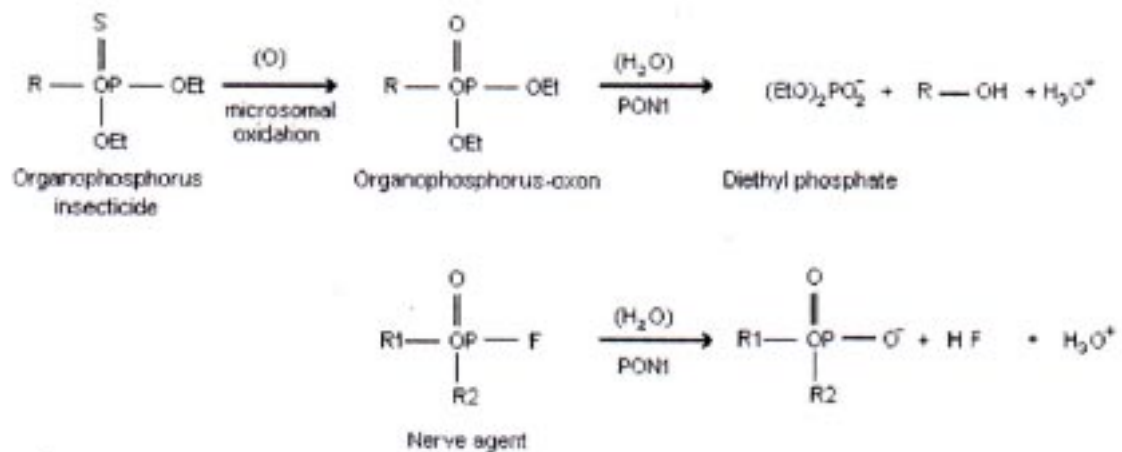
บทบาทของเอนไซม์พาราออกซอนเนสในการกำจัดสารเคมีกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต

สารเคมีกำจัดศัตรูพืชกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตจะมีโครงสร้างทางเคมีดังรูปที่ 1 ซึ่งจะประกอบด้วย Phosphorus atom โดยล้อมรอบด้วย Oxygen หรือ Sulfur atom โดยมีหมู่ R1 และ R2 ที่เป็นหมู่อัลคิล ซึ่งอาจจะเป็น methyl หรือ ethyl group ก็ได้ ส่วน leaving group จะเป็นส่วนที่ทำให้สารเคมีกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันใน

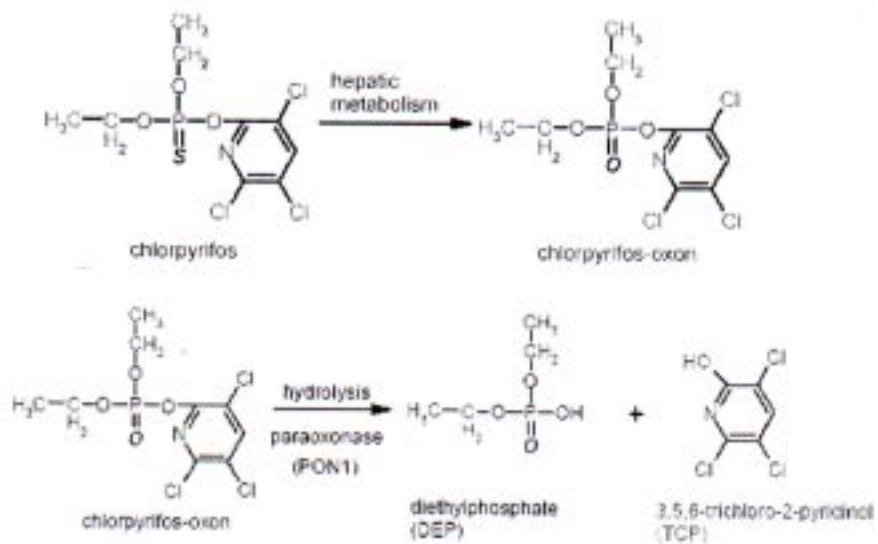
แต่ละชนิด และในรูปที่ 2 ได้แสดงให้เห็นว่าเมื่อสารเคมีกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตเกิดกระบวนการ Microsomal Oxidation แล้วทำให้เกิดสาร Organophosphorus-oxon ซึ่งจะถูกเอนไซม์พาราออกซอนเนส hydrolyze ให้เกิดเป็นสารประกอบพวก Diethyl phosphate หรือ DEP (สารเมตะโบไลต์) และถูกขับออกทางปัสสาวะ การตรวจหาสารเมตะโบไลต์นี้เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ใช้ในการประเมินการสัมผัสกับสารเคมีกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตได้



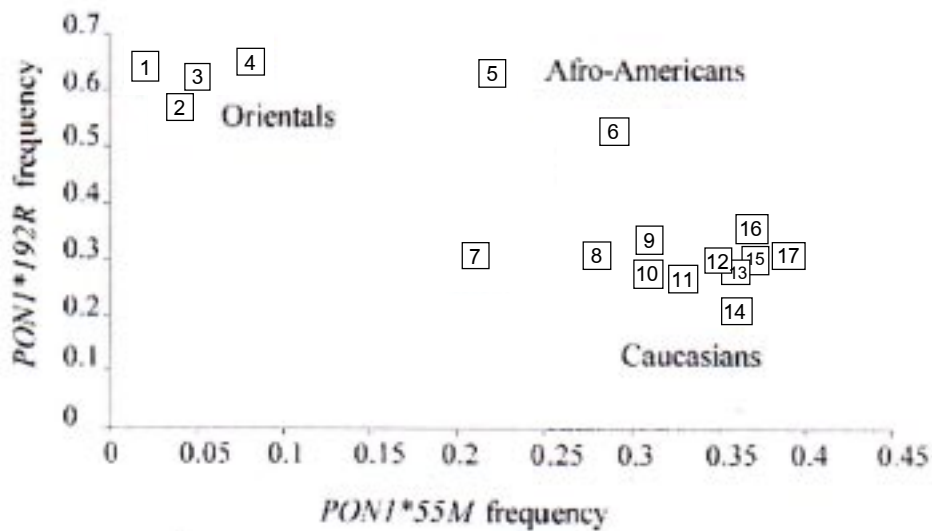
รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างทั่วไปของสารเคมีกำจัดศัตรูพืชกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต²³



รูปที่ 3 แสดง Metabolic Pathway ของสารเคมีกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต⁴



รูปที่ 4 แสดงการเกิด hydrolysis ของ Chlorpyrifos-oxon ให้ได้²³



รูปที่ 5 แสดงความถี่ของยีน PON1*192R และ PON1*55M ในกลุ่มประชากรแต่ละเชื้อชาติ²⁹

ตัวอย่างของสารออร์กาโนฟอสเฟต ได้แก่ คลอไพริฟอส (Chlorpyrifos) เป็นสารเคมีที่จัดว่าเป็นสารที่สามารถก่อให้เกิดพิษต่อร่างกายได้สูง เมื่อเข้าสู่ร่างกายผ่านกระบวนการ Metabolism แล้วได้สาร Chlorpyrifos-oxon ซึ่งเป็นสารที่เป็นพิษรุนแรงกว่าสารตั้งต้นหรือตัวของ Chlorpyrifos มาก แต่เมื่อถูก hydrolyze ด้วยเอนไซม์พาราออกซอนเนสจะทำให้ได้สาร 6-trichloro-2-pyridinol ซึ่งถือว่าเป็นสารเมตาโบไลต์ที่จำเพาะและบ่งชี้ถึงการสัมผัสต่อ Chlorpyrifos เท่านั้น ส่วน DEP สามารถตรวจพบได้เมื่อมีการสัมผัสต่อสารออร์กาโนฟอสเฟตกลุ่มอื่นๆ จะไม่จำเพาะต่อชนิดสารใดๆ

หากเอนไซม์พาราออกซอนเนสนี้มีระดับการทำงานที่ต่ำ ย่อมจะทำให้การ hydrolysis สาร Chlorpyrifos-oxon หรือสารประกอบ-oxon อื่นๆ ทำได้น้อย ดังนั้นจึงทำให้เกิดพิษต่อร่างกายมากกว่า ผู้ที่มีระดับเอนไซม์พาราออกซอนเนสที่สูงกว่า โดยปัจจัยที่มีผลทำให้ระดับเอนไซม์สูงหรือต่ำนั้นขึ้นอยู่กับรูปแบบพันธุกรรมของเอนไซม์พาราออกซอนเนสด้วย

ระดับการทำงานของเอนไซม์พาราออกซอนเนสในน้ำเลือด

การศึกษาทดลองในหนู Mice เพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับเอนไซม์กับระดับการสัมผัสต่อสารเคมีกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต โดยการทำให้หนูไม่มีเอนไซม์พาราออกซอนเนส (PON1 knockout mice) พบว่าหนูกลุ่มนี้จะมีคามไวต่อการสัมผัส ต่อสาร Chlorpyrifos-oxon และ diazoxon ²⁴

จากการศึกษาในกลุ่มประชากรต่างๆ ทำให้ทราบว่ระดับการทำงานของเอนไซม์พาราออกซอนเนสมีระดับแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับเชื้อชาติและรูปแบบพันธุกรรม ในตารางที่ 4 ได้แสดงให้เห็นว่ระดับการทำงานของเอนไซม์ในแต่ละกลุ่มประชากร โดยจะเห็นว่ากลุ่มที่มีเชื้อชาติในทางเอเชียจะมีระดับเอนไซม์ที่สูงกว่ากลุ่มอื่นๆ

ตารางที่ 3 แสดงระดับการทำงานของเอนไซม์พาราออกซอนเนสในแต่ละกลุ่มประชากร

เชื้อชาติของ กลุ่ม ประชากร	คุณลักษณะสำคัญ ของประชากร	จำนวน (n)	ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบน ของระดับเอนไซม์ พาราออกซอนเนส (umol/min/ml)	แหล่ง อ้างอิง
European population				
Spanish	Healthy subjects	184	82.70	25
English	Sheep dippers	197	14.71	26
Asian population				
Japanese	NIDDM type 2 patients	108	116.00	27
Japanese	Healthy subjects	161	162.00	27
Thai	Agricultural workers	100	39.04	28

ตารางที่ 4 แสดงความถี่ของ R และ M allele ของยีน PON1 ตำแหน่ง 192 และ 55

Ethnicity	Population	N	Gene frequency				แหล่งอ้างอิง
			PON1*192		PON1*55		
			Q	R	L	M	
Caucasians							
German	Healthy subjects	535	0.72	0.28	0.64	0.36	19
German	CHD patients	2249	0.71	0.29	0.51	0.49	19
Euro-Brazilian	Blood donors	91	0.77	0.23	0.67	0.33	29
Afro-Brazilians	Blood donors	70	0.47	0.53	0.71	0.29	29
English	Diabetes Mellitus	93	0.64	0.36	0.61	0.39	30
English	Patients without retinopathy	101	0.73	0.27	0.66	0.34	30
	Diabetes Mellitus						
	Patients with retinopathy						
Canadian	Early onset CAD, age<50 yrs	150	0.72	0.28	-	-	31
Spanish	Randomized men, age25-47 yrs	654	0.68	0.32	-	-	32
Orientals							
Asian Indian	Control subjects	183	-	-	0.80	0.20	21
Chinese	Control subjects	181	-	-	0.96	0.04	21
Japanese	Healthy subjects	252	0.38	0.62	-	-	20
Thai	Farmers	100	0.49	0.51	0.98	0.02	28
Indian	Healthy subjects	255	0.67	0.33	-	-	33
Taiwan	Healthy subjects	218	0.39	0.64	-	-	34
Chinese							
Taiwan	CAD patients	218	0.35	0.65	-	-	34
Chinese							

อย่างไรก็ตาม การมีระดับของเอนไซม์พารออกซอนเนสสูงไม่สามารถอาจจะสรุปได้ว่า จะมีความทนต่อสารเคมีกำจัดศัตรูพืชได้มากกว่าคนที่มีความเอนไซม์ต่ำ เพราะเอนไซม์พารออกซอนเนสนั้นจะมี 2 isoenzyme ดังที่ได้กล่าวข้างต้น ซึ่งมีความจำเพาะต่อสารตั้งต้นที่แตกต่างกัน การที่จะสามารถทราบว่ามีชนิดของเอนไซม์เป็นแบบ A isoenzyme หรือ B isoenzyme นั้นต้องมีการตรวจหารูปแปรทางพันธุกรรมร่วมด้วย

รูปแปรทางพันธุกรรมของยีน PON1 ต่อระดับเอนไซม์พารออกซอนเนส

ยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์พารออกซอนเนส หรือ ยีน PON1 นั้นได้มีการศึกษาการแทนที่กรดอะมิโนทั้งตำแหน่ง 192 และตำแหน่ง 55 ในด้านความสัมพันธ์กับระดับเอนไซม์พารออกซอนเนสในเลือดและความสัมพันธ์กับโรคอื่นๆ เพื่อนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองและบ่งชี้ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคต่างๆ โดยรายงานการวิจัยได้นำเสนอในรูปแบบของความถี่ของ Allele ของ PON1*192 และ PON1*55 ดังรูปที่ 4 ทำให้เห็นได้อย่างชัดเจนว่า ความถี่ของ PON1*192R นั้นจะพบได้มากในกลุ่มชาวตะวันออก และ Afro-Americans ส่วน PON1*55M จะพบได้มากในชาวตะวันตก²⁹ ซึ่งเชื่อว่าความถี่ที่แตกต่างกันเช่นนี้ทำให้ความเสี่ยงต่อโรคและทนต่อการได้รับพิษจากสารเคมีกำจัดศัตรูพืชนั้นแตกต่างกัน

สรุป

การศึกษาเกี่ยวกับเอนไซม์พารออกซอนเนสกำลังเป็นที่สนใจในหลายบทบาท เช่น การศึกษาความสัมพันธ์ต่อโรค Artherosclerosis และโรคอื่นๆ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง การศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้าง ยีน ชีวเคมีของเอนไซม์ กระบวนการเมตาโบลิซึม และการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของเอนไซม์ในทางพิษวิทยา โดยเฉพาะด้านความสามารถในการ Hydrolysis สารเคมีกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต ในปีนี้จะได้มีการจัดงานประชุมวิชาการนานาชาติของเอนไซม์พารออกซอนเนส ขึ้นเป็นครั้งที่ 2 เพื่อระดมความรู้ของเอนไซม์นี้จากทั่วทุกมุมโลก ซึ่งนักวิจัยและนักวิทยาศาสตร์ส่วนใหญ่คาดหวังว่าจะสามารถตอบคำถามเกี่ยวกับการเกิดโรคต่างๆ และกระบวนการทางพิษวิทยาได้ดียิ่งขึ้น

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่าข้อมูลทางพันธุกรรมซึ่งแตกต่างกันระหว่างกลุ่มเชื้อชาติ ซึ่งอาจจะทำให้ประโยชน์ใดๆ ก็ตามที่เกิดจากการศึกษาเกี่ยวกับเอนไซม์นี้จะยังผลประโยชน์แก่กลุ่มเชื้อชาติต่างๆ ได้แตกต่างกันด้วย ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับเอนไซม์นี้ในประเทศไทยจะเป็นฐานข้อมูลอันสำคัญที่จะนำไปประยุกต์ใช้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Mackness, B., P.N. Durrington, and M.I. Mackness, Human Serum Paraoxonase. Gen. Pharmac., 1998. 31(3): p. 329-36.
2. La Du, B.N., Human serum PON1/arylesterase. In Pharmacogenetics of Drug Metabolism, ed. W. Kalow. 1992, New York: Pergamon Press. 51-91.
3. Aldridge, W.N., Serum esterases I: two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate propionate and butyrate and a method for their determination. Biochem. J., 1953. 53: p. 110-7.
4. Akgura, S.A., et al., Human serum paraoxonase (PON1) activity in acute organophosphorous insecticide poisoning. Forensic Science International, 2003. 133: p. 136-40.
5. Sogorb, M.A. and E. Vilanova, Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. Toxicology Letters, 2002. 128: p. 215-28.
6. Pond, A.L., H.W. Chambers, and J.E. Chambers, Organophosphate detoxication potential of various rat tissues via A-esterase and aliesterase activities. Toxicology Letters, 1995. 78: p. 245-52.
7. Mackness, M.I., Human Serum paraoxonase is inhibited in EDTA plasma. Chemical and Biophysical research communications, 1998. 242: p. 249.
8. Mackness, M.I., Why plasma should not be used

- to study paraoxonase. *Atherosclerosis*, 1998. 136: p. 195-6.
9. Gan., K.N., et al., Protein Purification of human serum paraoxonase/arylesterase: Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug metab Dispos*, 1991. 19: p. 100-6.
 10. Kelso, G.J., et al., Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry*, 1994. 33: p. 832-9.
 11. Humbert, R., et al., The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat. Genet.*, 1993. 3: p. 73-6.
 12. Davies, H.G., et al., The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman, and sarin. *Nat. Genet.*, 1996. 14: p. 334-6.
 13. Costa, L.G., et al., Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clinica Chimica Acta* 2005. 352: p. 37-47.
 14. Miloshevitch, C. and A. Khalil, Study of the paraoxonase and platelet activating factor acetylhydrolase activities with aging. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential fatty acid* 2001. 65(5-6): p. 241-6.
 15. H. W., E., et al., The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet*, 1983. 35: p. 214-27.
 16. Furlong, C.E., et al., Genetic factors in susceptibility: Serum PON1 variation between individuals and species. *Human and Ecological Risk Assessment*, 2002. 8(1): p. 31-43.
 17. Ecobichon, D.J. and D.S. Stephens, Perinatal development of human blood esterases. *Clin Pharmac Ther*, 1973. 14: p. 41-7.
 18. Aynacioglu, A.S., et al., Paraoxonase 1 mutations in a Turkish population. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999. 157(3): p. 174-7.
 19. Gardemann, A., et al., The paraoxonase Leu-Met54 and Gln-Arg191 gene polymorphisms are not associated with the risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 2000. 152: p. 421-31.
 20. Suehiro, T., et al., Paraoxonase gene polymorphism in Japanese subjects with coronary heart disease. *International Journal of Cardiology*, 1996. 57: p. 69-73.
 21. Sanghera, D.K., N. Saha, and M.I. Kamboh, The codon 55 polymorphism in the paraoxonase 1 gene is not associated with the risk of coronary heart disease in Asian Indians and Chinese. *Atherosclerosis*, 1998. 136: p. 217-223.
 22. Matsumoto, C., et al., Analysis of association between the Gln192Arg polymorphism of the paraoxonase gene and schizophrenia in humans. *Neuroscience Letters*, 2002. 321: p. 165-8.
 23. Center, N.P.I., *Biomarkers of Exposure: Organophosphates*. 2005.
 24. Li, W.F., et al., Catalytic efficiency determines the in vivo efficacy of PON1 for detoxifying organophosphates. *Pharmacogenesis*, 2002. 10: p. 767-80.
 25. Hernandez, A.F., et al., Distribution profiles of paraoxonase and cholinesterase phenotypes in a Spanish population, *Chemico-Biological Interactions*, 1999. 119-120: p. 201-9.
 26. Cherry, N., et al., Paraoxonase (PON1) polymorphisms in farmers attributing ill health to sheep dip. *Lancet*, 2002. 359: p. 763-4.
 27. Inoue, M., et al., Serum Arylesterase/ Diazoxonase Activity and Genetic Polymorphisms in Patients with Type 2 Diabetes. *Metabolism*, 2000. 49(11): p. 1400-5.
 28. Jit-Aree, W., Activities and Genetic variants of Cholinesterase and Paraoxonase enzymes in Chiang Mai Farmers, in Graduate school. 2005, Chiang Mai University: Chiang Mai. p. 153.
 29. Allebrandt, K.V., R.L.R. Souza, and E.A. Chautard-Freire-Maia, Variability of the Paraoxonase Gene (PON1) in Euro- and Afro-

- Brazilians. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2002. 180: p. 151-6.
30. Mackness, B., et al., Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clinical Science*, 2000. 98: p. 355-63.
31. Nassar, B.A., et al., Relationship between butyrylcholinesterase K variant, paraoxonase 1 (PON1) Q and R and apolipoprotein E 4 genes in early onset coronary artery disease. *Clinical Biochemistry*, 2005. 35: p. 205-9.
32. Tomas, M., et al., Interaction between the Gln-Arg 192 variants of the paraoxonase gene and oleic acid intake as a determinant of high density lipoprotein cholesterol and paraoxonase activity. *European Journal of Pharmacology*, 2001. 432: p. 121-8.
33. Sanghera, D.K., et al., Genetic polymorphisms of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997. 17: p. 1067-73.
34. Ko, Y.-L., et al., the Gln-Arg 191 polymorphism of the human paraoxonase gene is associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan. *Atherosclerosis*, 1998. 141: p. 259-64.