

Biologia Molecular das Dislipidemias. Variação Genética das Apolipoproteínas

Estela Maria Novak, Sergio Paulo Bydlowski

São Paulo, SP

As lipoproteínas são partículas esféricas constituídas por um núcleo de lípidos neutros, não polares (ésteres de colesterol e triglicérides), envolvidos por substâncias relativamente polares (fosfolípidos, colesterol livre e proteínas). O componente protéico das lipoproteínas é denominado de apolipoproteína (apo). Estas apolipoproteínas são classificadas como: apo A (apoA-I, apoA-II e apoA-IV), apo B (apoB-100 e apoB-48), apo C (apoC-I, apoC-II, apoC-III) e apo E, e variam no tamanho e na composição química. As apos participam, com os lípidos, fosfolípidos, colesterol, triglicérides e éster de colesterol, na formação de cinco classes de lipoproteínas: quilomícron, HDL (lipoproteína de alta densidade), LDL (lipoproteína de baixa densidade), IDL (lipoproteína de densidade intermediária) e VLDL (lipoproteína de muita baixa densidade).

A via biológica do metabolismo das lipoproteínas é extremamente complexa e inclui várias etapas importantes, como síntese de apolipoproteínas e sua modificação intracelular e secreção, modificação extracelular de apolipoproteínas e lipoproteínas, hidrólise de triglicérides e fosfolípidos pelas enzimas lipase lipoprotéica (LPL) e lipase hepática (HL), transporte reverso de colesterol das células às lipoproteínas, esterificação do colesterol pela enzima lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT), troca e/ou transferência de ésteres de colesterol, triglicérides e fosfolípidos, enzimaticamente catalizadas, troca e/ou transferência de apolipoproteínas e catabolismo de lipoproteínas, mediado por receptor. Cada uma destas etapas envolve uma ação coordenada de várias proteínas. Assim, qualquer mutação em uma destas proteínas pode resultar em padrões lipoprotéicos anormais e contribuir, assim, para o aparecimento de doenças, como a aterosclerose. A seguir, as principais mutações conhecidas nos genes das apolipoproteínas e as conseqüências destas alterações.

Apolipoproteína A-I (apoA-I)

A apoA-I é o principal componente da HDL e o seu gene está localizado no braço longo do cromossomo 11, junto com os genes da apoC-III e apoA-IV¹⁻⁵. Sua síntese é predominantemente hepática e intestinal⁶⁻⁹. A apoA-I estimula o efluxo de colesterol das células periféricas, forne-

cendo substrato para a ação da LCAT¹⁰⁻¹². Esta enzima está envolvida na transformação de HDL nascente em maduro, através da formação de éster de colesterol¹⁰⁻¹². Vários estudos epidemiológicos e clínicos revelaram uma associação entre os baixos níveis plasmáticos de HDL e de apolipoproteína A-I e o aumento do risco de infarto do miocárdio (IM)¹³⁻¹⁵. A HDL atua na proteção contra IM, através de sua participação no transporte reverso do colesterol^{14,15}.

Mutação no gene da apoA-I levando a deficiência da HDL - A diminuição das concentrações de HDL-colesterol e apoA-I tem sido associada a diferentes mutações no gene da apoA-I¹⁶⁻¹⁸. Algumas destas mutações encontram-se na tabela I.

A primeira descrição de alteração estrutural da apoA-I foi em uma família de origem italiana e denominada de apoA-I Milano¹⁹⁻²². Indivíduos com esta mutação apresentam níveis baixos (30 a 40%) de colesterol e apoA-I, diminuição da atividade da LCAT, mas sem a presença de aterosclerose prematura¹⁹⁻²¹. Análises posteriores mostraram que o alelo Milano resulta de uma mutação estrutural que causa uma substituição do aminoácido arginina por cisteína na posição 173 (Arg¹⁷³ → Cys) na seqüência da apoA-I²².

A mutação apoA-I Iowa (Gly²⁶ → Arg) foi identificada em uma mulher que sofria de polineuropatia amiloidótica tipo I²³. Esta mutação é causada por uma seqüência de 84 resíduos de aminoácidos, correspondentes à parte amino terminal da apoA-I, a qual sofre proteólise. Os fragmentos proteolíticos se associam com as proteínas amilóides. As mutações no domínio amino terminal parecem ser críticas para a estabilidade da apoA-I²³.

Também, foi observado que o complexo gênico apoA-I-CIII-AIV contém vários sítios polimórficos²⁴⁻²⁶. O estudo da associação destes polimorfismos com anormalidades lipídicas e doença coronária levaram a resultados variáveis em diferentes estudos populacionais. Este polimorfismo talvez possa ser utilizado como marcador em certas populações. Em trabalho preliminar na população brasileira, o estudo do polimorfismo no complexo apoA-I-C-III-AIV, com o uso da enzima de restrição SstI, mostrou uma frequência maior de alelo raro em pacientes com doenças coronárias, quando comparados com os controles²⁷.

A doença de Tangier, descrita inicialmente por Fredrickson e col²⁸, em 1961, é um distúrbio autossômico recessivo raro do metabolismo de lipoproteínas, caracterizado por níveis plasmáticos extremamente baixos de apoA-I, HDL-colesterol e acúmulo tecidual de ésteres de colesterol.

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Correspondência: Sergio Paulo Bydlowski - Fundação Pró-Sangue Hemocentro de SP - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 155 - 1º - PAMB - 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 20/3/96

Aceito em 11/9/96

Tabela I - Mutações na apolipoproteína A-I e suas implicações funcionais

Ponto de mutação na molécula protéica da apoA-I	Implicação funcional
Arg ¹⁰ → Leu _{Baltimore}	Amiloidose
Lys ¹⁰⁷ → O _{Munster 2}	Hipertrigliceridemia e diminuição de HDL-colesterol, diminuição da atividade do cofator (40-60%) da LCAT
Pro ³ → Arg _{Munster 3}	Sem presença de aterosclerose prematura. Diminuição da conversão de pró-apoA-I a apoA-I, aumento dos níveis de pró-apoA-I
Pro ¹⁴³ → Arg _{Giessen}	Diminuição da atividade do cofator da LCAT (60-70%), baixos níveis de apoA-I e HDL
Pro ¹⁶⁵ → Arg	Diminuição dos níveis normais (55 a 60%) da apoA-I, HDL e da capacidade de ativação da LCAT
Inversão do exon 4 da apoA-I e intron 2 da apoC-III	Aterosclerose severa. Deficiência da atividade da LCAT, apoA-I, HDL, apoC-III
Adição de 27 aminoácidos	Opacidade córnea. Deficiência parcial da atividade da LCAT, apoA-I e HDL

Este acúmulo, em indivíduos homocigotos, dá-se em nível de amígdalas, baço, nódulos linfáticos, medula óssea, pele, timo, córnea e células de Schwann, originando amígdalas hiperplásticas, opacidade córnea, neuropatia^{28,29}. O fato de que indivíduos com esta doença apresentem níveis plasmáticos baixos de apoA-I e, em contraste, quantidades normais de apoA-I em células epiteliais intestinais, sugeriu que o defeito na doença de Tangier não residia numa síntese alterada de apoA-I, mas sim em outros aspectos estruturais que levam ao aumento do catabolismo da apoA-I. Entretanto, até o momento, não foram encontradas alterações estruturais na apoA-I, na protease conversora que atua convertendo a pró-apoA-I em apoA-I ou no RNA mensageiro da apoA-I, permanecendo a doença de Tangier um enigma em relação à sua fisiopatologia²⁹⁻³³.

Apolipoproteína A-II (apoA-II)

O gene humano da apoA-II foi seqüenciado e mapeado no cromossomo 10³⁴⁻³⁷. As funções propostas para a apoA-II em relação à ativação da LPL e inibição da LCAT ainda não foram confirmadas. A apoA-II pode inibir a fosfolipase A2³⁸. A apoA-II é sintetizada quase que exclusivamente no fígado, sendo que o intestino contribui com cerca de 1% do conteúdo plasmático de apoA-II plasmático³⁹. A partícula de HDL consiste principalmente das apolipoproteínas apoA-I ou apoA-I e apoA-II (partículas LpAI ou LpAI:AII, respectivamente). Comparada com LpAI, as partículas LpAI:AII ligam-se menos às células e não são eficientes em promover efluxo de colesterol^{39,40}. Recentemente, foi descrito, no Japão, um caso em que o indivíduo apresentava uma deficiência plasmática de apoA-II, devido à mutação no íntron 3 do gene da apoA-II, mantendo, entretanto, perfil lipídico normal e ausência de aterosclerose⁴¹.

Apolipoproteína A-IV (apoA-IV)

O gene da apoA-IV é componente das partículas de HDL e quilomícron, e está localizado no cromossomo 11, junto aos genes das apos A-I e CIII^{41,42}. A apoA-IV é sintetizada no intestino e um peptídeo contendo 376 aminoácidos é secretado para a linfa, como proteína cons-

tituinte dos quilomícra^{43,44}. A síntese da apoA-IV é controlada por fatores hormonais (insulina, dexametasona) e nutricionais (gorduras)⁴⁵. As propriedades fisiológicas da apoA-IV são de ativar a LCAT e ativar o efluxo do colesterol^{46,47}.

Mutações comuns na apolipoproteína A-IV - Estudos familiares mostraram que existem diferentes fenótipos do gene, que seguem a herança mendeliana e resultam na presença de dois alelos comuns e de pelo menos 3 alelos raros^{49,50}. Os fenótipos homocigóticos são designados de apoA-IV-1, apoA-IV-2, apoA-IV-3, apoA-IV-4⁵¹. Os fenótipos apoA-IV-1 e apoA-IV-2 e a forma heterocigótica apoA-IV-2/1 são as mais comuns. Na população caucasiana, a freqüência dos alelos apoA-IV-1 está em torno de 92%, seguido de 7 a 8% do alelo apoA-IV-2. A presença das isoformas apoA-IV-0, apoA-IV-3 e apoA-IV-4 é muito rara⁵¹⁻⁵³. Estes fenótipos são resultados de mutações estruturais, similarmente aos fenótipos da apo E, discutidos adiante. As conseqüências metabólicas e funcionais destes defeitos ainda não estão bem estabelecidas. Alguns estudos têm demonstrado que o fenótipo apoA-IV-2/1 está associado com o aumento plasmático de HDL-colesterol e a diminuição da trigliceridemia^{53,54}. Em alguns estudos funcionais foi demonstrado que a apoA-IV-2 é mais eficiente em ativar a LCAT e a LPL do que a apoA-IV-1^{54,55}.

Apolipoproteína B (apo B)

A apo B é o principal componente da partícula de LDL⁵⁶, sendo sintetizada pelo fígado e intestino⁵⁷. O gene da apo B humano, localizado no cromossomo 2, codifica para duas diferentes espécies de apo B, apoB-100 e apoB-48^{56,58}. A proteína da apoB-100 é completamente expressa e é secretada principalmente pelo hepatócito, como parte da VLDL, o que explica a diminuição desta secreção nos casos da abetalipoproteinemia e em algumas formas homocigóticas de hipobetalipoproteinemia⁵⁹.

Após a hidrólise pelas lipases hepática e lipoprotéica, a VLDL torna-se IDL e subseqüente LDL⁶⁰. A apoB-100 é a única proteína componente da LDL e é um ligante para o receptor da LDL⁶⁰. A apoB-100 está presente também na lipoproteína (a) (Lp(a)), onde se liga a um polipeptídeo

homólogo ao plasminogênio⁶¹. A Lp(a) é considerada como um fator de risco independente, para doenças da artéria coronária⁶¹.

A secreção da apo B aumenta em resposta ao ácido oléico e diminui em resposta a ácidos graxos ω -3, insulina, glucagón, albumina e bloqueadores de canais de cálcio⁶²⁻⁶⁴.

A síntese da apoB-48 é devida a uma edição do RNA mensageiro do códon 2153, gerando uma alteração na seqüência de nucleotídeos CAA do gene da apoB-100 para a seqüência UAA. Esta alteração resulta no término precoce da proteína apo B. A apoB-48 representa 48% da porção amino-terminal da apoB-100⁶⁵. Esta apoB-48 é sintetizada pelas células intestinais e é um importante componente para agrupar e secretar o quilomícron⁶⁵. A hidrólise dos triglicérides pela lipase lipoprotéica converte este quilomícron em quilomícron remanescente, que é rapidamente removido da circulação pelo processo mediado pela apo E⁶⁵.

Mutações do gene da apo B podem induzir diferentes perturbações no metabolismo das lipoproteínas como, por exemplo, produção anormal da apo B, alteração na secreção das partículas da apoB-48 e/ou apoB-100, e aumento ou diminuição do catabolismo destas partículas. Estas modificações estruturais da apo B podem afetar a aterogenicidade das lipoproteínas contendo apo B⁶⁶.

Mutações da apolipoproteína B - A apoB-100 é altamente polimórfica^{67,68}. Existem vários polimorfismos que foram utilizados como marcadores em estudos populacionais (RFLPs de Xba I, EcoRI, MspI), na tentativa de correlacioná-los com os níveis lipídicos ou risco de IM. As conclusões destes estudos variam conforme a população estudada⁶⁹⁻⁷².

A abetalipoproteinemia é um raro distúrbio autossômico recessivo caracterizado por má-absorção de gorduras, incluindo vitaminas lipossolúveis, esteatorréia, degeneração espino-cerebelar, neuropatia atáxica, problemas de desenvolvimento, renite pigmentosa e acantocitose, podendo haver hemorragias por deficiência de vitamina K⁷³⁻⁷⁵. Esta síndrome também apresenta baixos níveis plasmáticos de colesterol e triglicérides e ausência completa de apo B, VLDL, LDL e quilomícra plasmáticos^{73,74}. Na abetalipoproteinemia todas as outras apolipoproteínas são encontradas na fração HDL⁷³⁻⁷⁵. Biópsias de fígados provenientes de pacientes abetalipoproteinêmicos contêm níveis normais ou aumentados de RNA mensageiro da apoB-100 e proteína apo B intracelular, sugerindo defeito na secreção de apo B⁷³⁻⁷⁶. Evidências genéticas também sugerem que a abetalipoproteinemia resulta de mutação em loci diferentes aos do gene da apo B⁷³⁻⁷⁶. Evidências mais atuais mostraram que esta doença deve ser causada por um defeito na estrutura da molécula da partícula de LDL, demonstrando que a formação da molécula de LDL requer, além da região de domínio da apo B, outros elementos celulares⁷⁶⁻⁷⁸.

Por outro lado, foi observado em indivíduos homocigotos, portadores da síndrome de hipobetalipoprotei-

nemia, e que apresentavam níveis de LDL à metade dos níveis normais, a ausência de apo B, VLDL, LDL e quilomícra plasmáticas, e um perfil fenotípico indistinguível dos pacientes com abetalipoproteinemia⁷⁹⁻⁸³. A única diferença parece ser que os pais destes indivíduos possuem a metade dos níveis normais de LDL, enquanto que os pais dos pacientes com abetalipoproteinemia apresentam níveis intracelulares normais ou aumentados de apo B e RNA mensageiro⁸⁴.

Defeito familiar da apo B-100 (DFB-100) - Em 1986, foram descritos pacientes com formas moderadas de hipercolesterolemia familiar, que apresentavam função normal de receptor de LDL, mas com taxas catabólicas fracionais diminuídas para LDL autólogo⁸⁵. A LDL desses pacientes apresentava diminuição da afinidade pelo seu receptor. Esta doença, autossômica codominante, foi denominada de deficiência familiar de apoB-100^{85,86}.

O defeito no gene da apoB-100, que reduz a ligação ao receptor da LDL pode resultar no aumento dos níveis de colesterol⁸⁵⁻⁸⁸. Nesta síndrome, somente uma mutação foi detectada: a substituição do aminoácido glicina pela arginina na posição 3500 da proteína da apo B; assim, esta mutação também é conhecida como mutação apoB-3500^{87,88}.

Indivíduos heterocigotos com DFB-100 foram identificados nos Estados Unidos, Canadá, Áustria, Inglaterra, Dinamarca, Alemanha e Itália⁸⁹. Esta mutação está associada com moderada hipercolesterolemia, tendões xantomatosos e um histórico familiar de doenças coronárias prematuras^{85,86}. Estudos familiares têm mostrado que o efeito desta mutação nos níveis de lipídios plasmáticos pode ser expresso em crianças⁸⁵⁻⁸⁸.

Apolipoproteína C-I (apoC-I)

A apoC-I é componente principalmente da VLDL e está presente na HDL, em menor concentração. A apoC-I consiste de uma seqüência de 57 aminoácidos, sendo o fígado o principal local de sua síntese⁹⁰. O gene da apoC-I está intimamente ligado aos genes das apoC-II, E e do receptor da LDL, estando localizado no cromossomo 19⁹⁰. A apoC-I é capaz de ativar moderadamente a LCAT, cerca de 25% da capacidade de ativação da apoA-I. Foi demonstrado que a apoC-I inibe a ligação de lipoproteína que contém apo E ao receptor de LDL^{91,92}. Animais transgênicos que expressam a apoC-I apresentam hipertrigliceridemia, sugerindo um papel fisiológico da apoC-I no catabolismo de partículas ricas em triglicérides⁹³. Não há relatos de alterações genéticas envolvendo o gene da apoC-I em seres humanos.

Apolipoproteína C-II (apoC-II)

A apoC-II é uma proteína que age como co-fator para a ativação da lipase lipoprotéica^{94,95}. A deficiência da apoC-II é um erro inato do metabolismo cuja freqüência é menor

que 1/10.000⁹⁶. A expressão clínica da deficiência da apoC-II, a qual é indistinguível da deficiência da LPL, é caracterizada pela quilomiconemia associada com pancreatite recorrente e é expressa como hiperlipoproteinemia tipo I⁹⁷. O gene da apoCII está situado perto dos genes das apos E e C-I e do receptor da LDL no cromossomo 19⁹⁰.

Pacientes com deficiência de apoC-II apresentam grande dificuldade em depurar partículas lipoprotéicas ricas em triglicérides do plasma, o que estabeleceu a importância da apoC-II em ativar a LPL⁹⁷.

Mutações da apolipoproteína C-II - Mutações envolvendo a região carboxi-terminal, como a apoC-II Toronto⁹⁸ ou apoC-II St. Michael⁹⁹, eliminam a capacidade da proteína em ativar a LPL. Também, foram observados que as apoC-II Hamburg¹⁰⁰ e apoC-II Paris¹⁰¹ foram geradas por mutações, que resultaram na incapacidade de expressar a proteína apoC-II funcional^{100,101}. Existe uma variedade de mutações deste gene que estão associadas à deficiência de apoC-II e à hiperlipoproteinemia familiar do tipo I, condições caracterizadas por um grande aumento plasmático de triglicérides, quilomícra, VLDL, e associado com xantoma eruptivo, pancreatite e doença vascular prematura¹⁰².

Apolipoproteína C-III (apoC-III)

A apoC-III é componente de quilomícra e VLDL e está presente em pequena quantidade na HDL, LDL e IDL, sendo o fígado o principal local de síntese e, em menor grau, o intestino^{43,103}. No plasma normal a apoC-III apresenta 3 isoformas (apoC-III-0, apoC-III-1 e apoC-III-2), que diferem entre si pelo número de ligações dos ácidos siálicos nos resíduos dos aminoácidos treoninas, situados na posição 74 da seqüência da proteína apoC-III³⁸. A apoC-III predomina nas partículas de VLDL e HDL. A apoC-III, *in vitro*, é capaz de inibir as lipases lipoprotéica e hepática¹⁰⁴.

Mutações da apoC-III - No ser humano, há duas condições caracterizadas por deficiência severa de apoC-III e HDL plasmáticos, associados com aterosclerose prematura: uma, resultado de deleção no loci do complexo apoA-I/C-III-A-IV¹⁰⁵; outra, de inversão apoA-I/C-III¹⁰⁶ (tab. I).

A deficiência familiar da apoC-III é caracterizada pelo aumento da incidência de doenças coronárias. Pacientes com hipercolesterolemia tipo III, tipo IV e tipo V, apresentam níveis elevados de apoCIII¹⁰⁷. Existem casos de hiperalfalipoproteinemia com baixos níveis de apoC-III; em geral, a hiperalfalipoproteinemia tem sido associada à longevidade e é possível que a expressão reduzida de apoC-III possa ser benéfica¹⁰⁸. Alelos variantes da região não-codificante do gene da apoC-III (complexo A-I-CIII-A-IV) têm sido avaliados como marcadores genéticos de hipertrigliceridemia^{109,110}, inclusive em nosso meio¹¹¹, apesar do mecanismo desta associação permanecer um enigma.

Apolipoproteína E (apo E)

Apo E é um polipeptídeo composto de 299 aminoácidos, sintetizado primariamente no fígado e, em menor extensão, no intestino e cérebro¹¹². A sua síntese é regulada por fatores hormonais e nutricionais^{113,114}. A apo E age como ligante do receptor da LDL (devido a isto, também denominado de receptor B/E)³⁸. Esta ligação promove o reconhecimento e o catabolismo de lipoproteínas que contêm a apo E, como quilomícron remanescente, β VLDL, VLDL hipertrigliceridêmica, IDL e HDLwE (HDL com apo E), pelo receptor da LDL e pelo receptor E/ 2M^{38,115}.

O gene da apo E está localizado no cromossomo 19, muito perto dos genes das apos C-I e C-II e do receptor da LDL^{116,117}. Foram identificados 6 fenótipos da apo E, com 3 alelos: $\epsilon 4$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 2$ ¹¹⁸. Estes alelos diferem entre si pela posição e carga dos aminoácidos cisteína e arginina¹¹⁹. Os alelos da apo E originam os fenótipos E4/4, E3/3, E2/2, E4/3, E3/2 e E4/2, cuja a freqüência varia em diferentes populações¹²⁰. As isoformas E3/3 e E4/4 são as mais comuns na população caucasiana¹²⁰. Recentemente, foi descrita a associação entre a isoforma E4 e a doença de Alzheimer, a qual ocorre em menor porcentagem na população jovem¹²¹.

Mutações da apolipoproteína E - Alguns indivíduos com fenótipo E2/2 desenvolvem a hipercolesterolemia do tipo III (HLP III), também denominada de disbetalipoproteinemia familiar¹²². Esta doença é caracterizada pela superprodução de lipoproteínas ricas em triglicérides e pela presença de "pré-beta VLDL" no plasma, levando o indivíduo a desenvolver aterosclerose prematura, coronária e periférica. No passado, o critério mais utilizado no diagnóstico era o aumento da relação VLDL-colesterol/triglicérides totais e hipertrigliceridemia (entre 100 e 1000mg/dl)¹²³.

Cerca de 1% da população geral expressa o fenótipo E2/2, que é transmitida de modo autossômico^{38,23}. A maior parte deste fenótipo resulta da substituição dos aminoácidos Arg¹⁵⁸ \rightarrow Cys na proteína E2. Esta substituição interfere com a atividade da ligação ao receptor da apoB/E³⁸.

A substituição destes aminoácidos rompe a estrutura α -hélice destes ligantes e resultam no desenvolvimento de doenças, independente da existência de outros fatores genéticos ou ambientais¹¹⁹. Estudos iniciais mostraram que 31 pacientes com HLP III, dos 34 estudados, apresentavam o fenótipo E2/2, enquanto que 2 apresentavam o fenótipo E4/2 e 1 o E3/2¹²⁴. Assim, o fenótipo E2/2 pode ser um marcador em 91% dos pacientes com HLP-III¹²⁵. Outras mutações foram descritas, estando associadas com a transmissão dominante, na qual a hiperlipoproteinemia tipo III é expressa na infância^{119,125}. Estas mutações parecem afetar a ligação da apo E ao receptor da LDL¹²⁶. De fato, a apo E, derivada de indivíduos com o fenótipo E2/2, não compete pelo receptor da LDL¹²⁷.

Por outro lado, outros estudos sugerem que o fenótipo

E2/2 sozinho, resultante da mesma substituição de aminoácidos, não é suficiente para causar HLP-III, e outros fatores genéticos devem ser necessários para propiciar a expressão genotípica da doença.

Algumas variantes da apo E são resultantes de duplas mutações. Por exemplo, foi descrito uma variante em indivíduo com o fenótipo E4/4, com substituição Gln¹³ → Lys e Arg¹⁴⁵ → Cys e associada com uma forma dominante severa de hiperlipoproteinemia tipo III¹²⁸.

Outra variante dominante é a apoE3 Leiden, que resulta da inserção de 7 aminoácidos, resultando numa seqüência de aminoácidos repetidos entre as posições 121 a 127 da proteína E3. Esta inserção aumenta o tama-

nho da α -hélice, alterando a conformação da região de ligação da proteína, diminuindo assim a ligação da apo E ao receptor¹²⁹.

Em conclusão, nos últimos anos, a biologia molecular revolucionou vários campos de pesquisa, incluindo o das lipoproteínas, propiciando a descrição de vários distúrbios do metabolismo lipoprotéico ao nível molecular e estabelecendo a significância fisiológica de várias apolipoproteínas, o que, seguramente, levará a um novo enfoque na busca de alternativas farmacológicas para a regulação dos níveis de lípidos, lipoproteínas e apoproteínas, que contribuirão para o controle do processo aterosclerótico.

Referências

1. Brewer Jr HB, Fairwell T, Larue A, Ronan R, Houser A, Bronzert T - The amino acid sequence of human apoA-I, an apoprotein isolated from high density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 80: 623-30.
2. Li WH, Tanimura M, Luo CC, Datta S, Chan L - The apolipoprotein multigen family. Biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution. *J Lipid Res* 1988; 2: 245-71.
3. Cheung P, Kao FT, Law ML, Jones C, Puck TT, Chan L - Localization of the structural gene for human apolipoprotein A-I on the long arm of human chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 508-11.
4. Karathanasis SK - Apolipoprotein multigene family. Tandem organization of human apolipoprotein A-I, CIII, and AIV genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 6374-8.
5. Antonarakis SE, Oettgen P, Chakravarti A et al - DNA polymorphism haplotypes of the human apolipoprotein APOA1-APOC3-APOA4 gene cluster. *Hum Genet* 1988; 80: 265-73.
6. Lenich C, Brecher P, Makrides S, Chobanian A, Zannis VI - Apolipoprotein gene expression in the rabbit. Abundance, size and distribution of apolipoprotein mRNA species in different tissues. *J Lipid Res* 1988; 29: 755-64.
7. Zannis VI, Cole FS, Jackson CL, Kurmit CL, Karathanasis SK - Distribution of apoA-I, apoCII, apoCIII, and apoE mRNA in human tissues, time dependent induction of apoE mRNA by cultures of human monocyte-macrophages. *Biochemistry* 1985; 24: 4450-5.
8. Go MF, Schonfeld G, Pflieger B, Cole TG, Sussman NL, Alpers DH - Regulation of intestinal and hepatic apoprotein synthesis after chronic fat and cholesterol feeding. *J Clin Invest* 1988; 81: 1615-20.
9. Sorci-Thomas M, Prack MM, Dashti N, Johnson F, Rudel LL, Williams DL - Differential effects of dietary fat on the tissue-specific expression of the apolipoprotein A-I gene. Relationship to plasma concentration on high density lipoproteins. *J Lipid Res* 1989; 30: 1397-403.
10. Fielding CJ - Lecithin: cholesterol acyltransferase. In: Esfahani M, Swaney JB, eds - *Advances in Cholesterol Research*. New Jersey: Telford Press, 1990: 271-314.
11. Fielding CJ, Shore VG, Fielding PD - A protein cofactor of lecithin: cholesterol-acyltransferase. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 46: 1943-9.
12. Fielding CJ, Fielding PE - Evidence for a lipoprotein carrier in human plasma catalyzing sterol efflux from cultured fibroblasts and its relationship to lecithin: cholesterol acyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3911-14.
13. Assmann G, Schmitz G, Funke H, von Eckardstein A - Apolipoprotein A-I and HDL deficiency. *Curr Opin Lipidol* 1990; 1: 110-15.
14. Tall AR - Plasma high density lipoproteins, metabolism and relationship to atherosclerosis. *J Clin Invest* 1990; 86: 379-84.
15. Marshall HW, Morrison LC, Wu LL - Apolipoprotein polymorphisms fail to define risk of coronary artery disease. Results of a prospective, angiographically controlled study. *Circulation* 1994; 89: 567-77.
16. Zannis VI, Kardassis D, Zanni EE - Genetic mutations affecting human lipoproteins, their receptors, and their enzymes. In: Harris H, Hirschhorn K, eds - *Advances in Human Genetics*. New York: Plenum Press, 1993: 145-320.
17. Breslow JL - Apolipoprotein genetic variation and human disease. *Physiol Rev* 1988; 68: 85-132.
18. Assmann G, von Eckardstein A, Funke H - Mutations in apolipoprotein genes and HDL metabolism. In: Rosseneu M, ed - *Structure and Function of Apolipoproteins*. Florida: CRC Press Boca Raton, 1992: 85-122.
19. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A, Weisgraber KH, Mahley RW - Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modification and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest* 1980; 66: 892-900.
20. Weisgraber KH, Bersot TP, Mahley RW, Franceschini G, Sirtori CR - A-I Milano apoprotein. Isolation and characterization of a cysteine-containing variant of the A-I apoprotein from human high density lipoproteins. *J Clin Invest* 1980; 66: 901-7.
21. Franceschini G, Baio M, Calabresi L, Sirtori CR, Cheung MC - Apolipoprotein A-I Milano. Partial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency due to low levels of a functional enzyme. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1043: 1-6.
22. Weisgraber KH, Rall Jr SC, Bersot TP, Mahley RW, Franceschini G, Sirtori CR - Apolipoprotein A-I Milano. Detection of normal A-I in affected subjects and evidence for a cysteine for arginine substitution in the variant A-I. *J Biol Chem* 1983; 258: 2508-13.
23. Rader DJ, Gregg RE, Meng MS, Brewer HB - In vivo metabolism of a mutant apolipoprotein, apoA-II Iowa, associated with hypoalphalipoproteinemia and hereditary systemic amyloidosis. *J Clin Invest* 1991; 87: 375-81.
24. Porkka KVK, Taimela S, Kantula K et al - Variability gene effects of DNA polymorphisms at the apoB, apoAI/CIII and apoE loci on serum lipids: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin Genet* 1994; 45: 113-21.
25. Paul-Hayase H, Rosseneu M, Robison D, Humphries SE - Polymorphisms in the apolipoprotein (apo) AI-C-III-A-IV gene cluster: detection of genetic variation determining plasma apoA-I, apoC-III and apoA-IV concentration. *Hum Genet* 1992; 88: 439-46.
26. Bydlowski SP, Novak EM, Carmona R, Junqueira ML, Diamant J, Chamone DAF - ApoAI-CIII-AIV gene cluster: a marker for coronary heart disease? *Clin Res* 1994; 42: 203A.
27. Bydlowski SP, Novak EM, Issa JS, Giannini SD, Diamant J - DNA polymorphisms of apolipoprotein B and AI-CIII-A-IV genes in a Brazilian population: a preliminary report. *Brazilian J Med Biol Res* 1996; in press.
28. Fredrickson DS, Altrocchi PH, Avioli LV, Goodman DWS, Goodman HC - Tangier disease. *Ann Intern Med* 1961; 55: 1016-31.
29. Hofman HN, Fredrickson DS - Tangier disease (familial high density lipoprotein deficiency). Clinical and genetic features in two adults. *Am J Med* 1965; 39: 582-93.
30. Henderson LO, Herbert PN, Fredrickson DS, Heinen RJ, Easterling JC - Abnormal concentration and anomalous distribution of apolipoprotein A-I in Tangier disease. *Metab Clin Exper* 1978; 27: 165-74.
31. Glickman RM, Green PHR, Lees RS, Tall A - Apoprotein A-I synthesis in normal intestinal mucosa and in Tangier disease. *N Engl J Med* 1978; 299: 1424-7.
32. Assmann G, Capurso A, Smootz E, Wellner U - Apoprotein A metabolism in Tangier disease. *Atherosclerosis* 1978; 30: 321-32.
33. Makrides SC, Ruiz-Opazo N, Hayden M, Nussbaum AL, Breslow JL, Zannis VI - Sequence and expression of Tangier apoA-I gene. *Eur J Biochem* 1988; 173: 465-71.
34. Brewer Jr HB, Lux SE, Ronan R, John KM - Amino acid sequence of human apoLp-Gln-II (apoA-II), an apolipoprotein isolated from the high-density lipoprotein complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 1304-8.
35. Moore MN, Kao FT, Tsao YK, Chan L - Human apolipoprotein A-II. Nucleotide sequence of a cloned cDNA, and localization of its structural gene on human chromosome 10. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 123: 1-7.
36. Hussain MM, Zannis VI - Intracellular modification of human apolipoprotein AII (apoAII) and sites of apoAII mRNA synthesis: comparison of apoAII with apoCII and apoCIII isoproteins. *Biochemistry* 1990; 29: 209-17.
37. Tsao YK, Wei CF, Robberson DL, Gotto Jr AM, Chan L - The structure of the human apolipoprotein C-II gene. Electron microscopic analysis of RNA-DNA hybrids,

- complete nucleotide sequence, and identification of 5'E homologous sequences among apolipoprotein genes. *J Biol Chem* 1985; 260: 15222-31.
38. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH - Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984; 25: 1277-94.
 39. Barbaras R, Puchois P, Fruchart JC, Ailhaud G - Cholesterol efflux from cultured adipose cells is mediated by LpA1 particles but not by LpA1: AII particles. *Biochem Biophys Res Comm* 1987; 142: 63-9.
 40. Kilsdonk EPC, VanGent T, VanTol A - Characterization of human high-density lipoprotein subclasses LpA-I and LpA-I/A-II and binding to HepG2 cells. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1045: 205-12.
 41. Deeb SS, Takata K, Peng RL, Kajiyama G, Albers JJ - A splice-junction mutation responsible for familial apolipoprotein A-II deficiency. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 822-7.
 42. Staels B, vanTol A, Verhoeven G, Auwerx J - Apolipoprotein A-IV messenger ribonucleic acid abundance is regulated in a tissue-specific manner. *Endocrinology* 1990; 126: 2153-63.
 43. Lenich C, Brecher P, Chobanian A, Zannis VI - Distribution of apolipoprotein mRNA in rabbit tissues and gene expression in response to fat feeding in normal and diabetic rabbits. *Fed Proc* 1987; 46: 2095.
 44. Apfelbaum TF, Davidson NO, Glickman RM - Apolipoprotein A-IV synthesis in rat intestine (regulation by dietary triglyceride). *Am J Physiol* 1987; 252: G662-G6.
 45. Weinberg RB, Dantzker C, Patton CS - Sensitivity of serum apolipoprotein A-IV levels to changes in dietary fat content. *Gastroenterology* 1990; 98: 17-24.
 46. Goldberg IJ, Scheraldi CA, Yacoub LK, Saxena U, Bisgaier CL - Lipoprotein ApoC-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem* 1990; 265: 4266-72.
 47. Stein O, Stein Y, Lefevre M, Roheim PS - The role of apolipoprotein A-IV in reverse cholesterol transport studied with cultured cells and liposomes derived from an ether analog of phosphatidylcholine. *Biochim Biophys Acta* 1986; 878: 7-13.
 48. Karathanasis SK, Oettgen P, Haddad IA, Antonarakis SE - Structure, evolution and polymorphisms of the human apolipoprotein A4 gene (apoA4). *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8456-61.
 49. Menzel HJ, Boerwinkle E, Schrangl-Will S, Utermann G - Human apolipoprotein A-IV polymorphism (Frequency and effect on lipid and lipoprotein levels. *Hum Genet* 1988; 79: 368-72.
 50. De Knijff P, Rosseneu M, Beisiegel U, Dekeersgieter W, Frants RR, Havekes LM - Apolipoprotein A-IV polymorphism and its effect on plasma lipid and apolipoprotein concentrations. *J Lipid Res* 1988; 29: 1621-7.
 51. Lohse P, Brewer Jr HB - Genetic polymorphism of apolipoprotein A-IV. *Curr Opin Lipidol* 1991; 2: 90-5.
 52. Lohse P, Kindt MR, Rader DJ, Brewer Jr HB - Genetic polymorphism of human plasma apolipoprotein A-IV is due to nucleotide substitution in the apolipoprotein A-IV gene. *J Biol Chem* 1990; 265: 10061-4.
 53. Lohse P, Kindt MR, Rader DJ, Brewer Jr HB - Human plasma apolipoproteins A-IV-0 and A-IV-3. Molecular basis for two rare variants of apolipoprotein A-IV-1. *J Biol Chem* 1990; 265: 12734-9.
 54. Eichner JE, Kuller LH, Ferrell RE, Kamboh MI - Phenotypic effects of apolipoprotein structural variation on lipid profiles (II. Apolipoprotein A-IV and quantitative lipid measures in the healthy women study. *Genet Epidemiol* 1989; 6: 493-9.
 55. Weinberg RB, Jordan MK, Steinmetz A - Distinctive structure and function of human apolipoprotein variant Apo A-IV-2. *J Biol Chem* 1990; 265: 18372-8.
 56. Cladaras C, Hadzopoulou-Cladaras M, Nolte RT, Atkinson D, Zannis VI - The complete sequence and structural analysis of human apolipoprotein B-100: relationship between apoB-100 and apoB-48 forms. *EMBO J* 1986; 5: 3495-507.
 57. Teng B, Verp M, Salomon J, Davidson N O - Apolipoprotein B messenger RNA editing is developmentally regulated and widely expressed in human tissues. *J Biol Chem* 1990; 265: 20616-20.
 58. Law SW, Lackner KJ, Hospattankar AV et al - Human apolipoprotein B-100: cloning, analysis of liver mRNA, and assignment of the gene to chromosome 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8340-4.
 59. Kane JP, Havel RJ - Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds - *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1989; 1139-64.
 60. Brown MS, Goldstein JL - A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
 61. Gabelli C - The lipoprotein metabolism of apolipoprotein B mutants. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 208-14.
 62. Dashti N, Williams DL, Alaupovic P - Effects of oleate and insulin on the production rates and cellular mRNA concentrations of apolipoproteins in HepG2 cells. *J Lipid Res* 1989; 30: 1365-73.
 63. Gibbons GF, Pullinger CR - Regulation of hepatic very low density lipoprotein secretion in rats fed on a diet high in unsaturated fats. *Biochem J* 1987; 243: 487-92.
 64. Kwong TC, Sparks JD, Pryce DJ, Cianci JF, Sparks CE - Inhibition of apolipoprotein B net synthesis and secretion from cultured rat hepatocytes by the calcium-channel blocker diltiazem. *Biochem J* 1989; 263: 411-15.
 65. Herz J, Hamann U, Rogne S, Stanley KK - Surface location and high affinity for calcium of a 500 kDa liver membrane protein closely related to the LDL-receptor suggest a physiological role as lipoprotein receptor. *Embo J* 1988; 7: 4119-27.
 66. Goldstein JL, Brown MS - The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1977; 46: 897-930.
 67. McCarthy BJ - Polymorphisms and markers associated with apolipoprotein B. *Curr Opin Lipidol* 1991; 2: 81-5.
 68. Ludwig EH, Blackart BD, Pierotti VR - DNA sequence of the human apolipoprotein B gene. *DNA* 1987; 6: 363-72.
 69. Aburatami H, Matsutomo A, Itoh H, Itakura H - A study of DNA polymorphism in the apolipoprotein B gene in a Japanese population. *Atherosclerosis* 1988; 72: 71-5.
 70. Renges HH, Wile DE, Humphries SE - Apolipoprotein B gene polymorphisms are associated with lipid levels in men of South Asians descent. *Atherosclerosis* 1991; 91: 267-75.
 71. Bohn M, Bakken A, Berg K - The apolipoprotein B signal peptide insertion/deletion polymorphism is not associated with myocardial infarction in Norway. *Clin Genet* 1994; 45: 255-9.
 72. Ladias JA, Kwiterovich Jr PO, Smith HH et al - Apolipoprotein B-100 Hopkins (arginine 4019-tryptophan) - a new apolipoprotein B-100 variant in a family with premature atherosclerosis and hyperapobetalipoproteinemia. *J Am Med Assoc* 1989; 262: 1980-8.
 73. Lackner KJ, Monge JC, Gregg RE et al - Analysis of the apolipoprotein B gene and messenger ribonucleic acid in abetalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1986; 78: 1707-12.
 74. Grantham TT, Leoni PRD, Scott J - Truncated variants of apolipoprotein B cause hypobetalipoproteinemia. *Nucl Acid Res* 1988; 16: 8361-71.
 75. Bouma ME, Beucler I, Pessah M et al - Description of two different patients with abetalipoproteinemia (Synthesis of a normal-sized apolipoprotein B-48 in intestinal organ culture. *J Lipid Res* 1990; 31: 1-15.
 76. Menzel HJ, Dieplinger H, Lackner C et al - Abetalipoproteinemia with an ApoB-100-lipoprotein(a) glycoprotein complex in plasma. Indication for an assembly defect. *J Biol Chem* 1990; 265: 981-6.
 77. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME et al - Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992; 258: 999-1001.
 78. Shoulders CC, Brett DJ, Baylis JD, Scott J - Abetalipoproteinemia is caused by defects of the gene encoding the 97kDa subunit of a microsomal triglyceride transfer protein. *Hum Mol Genetics* 1993; 2: 2109-16.
 79. Young SG, Bertics SJ, Curtiss LK, Witztum JL - Characterization of an abnormal species of apolipoprotein B, apolipoprotein B-37, associated with familial hypobetalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1987; 79: 1831-41.
 80. Wagner R, Krul ES, Tang JJ et al - ApoB-45.8, a truncated apolipoprotein found primarily in VLDL, is associated with a nonsense mutation in the apoB gene and hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1991; 32: 1001-11.
 81. Welty FK, Hubl ST, Pierotti VR, Young SG - A truncated species of apolipoprotein B (B67) in a kindred with familial hypobetalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1991; 87: 1748-54.
 82. Steinberg D, Grundy SM, Mok HYI et al - Metabolic studies in an unusual case of asymptomatic familial hypobetalipoproteinemia with hypoalphalipoproteinemia and fasting chylomicronemia. *J Clin Invest* 1979; 64: 292-301.
 83. Talmud PJ, Lloyd JK, Muller DP, Collins DR, Scott J, Humphries S - Genetic evidence from two families that the apolipoprotein B gene is not involved in abetalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1988; 82: 1803-6.
 84. Ross RS, Gregg RE, Law SW et al - Homozygous hypobetalipoproteinemia: a disease distinct from abetalipoproteinemia at the molecular level. *J Clin Invest* 1988; 81: 590-5.
 85. Vega GL, Grundy SM - In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1986; 78: 1410-14.
 86. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS et al - Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6919-23.
 87. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ - Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 587-91.
 88. Innerarity TL - Familial hypobetalipoproteinemia and familial defective apolipoprotein B100: genetic disorders associated with apolipoprotein B. *Curr Opin Lipidol* 1990; 31: 104-9.
 89. Myant NB - Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993; 104: 1-18.
 90. Lusis AJ, Heinzmann C, Sparkes RS et al - Regional mapping of human chromosome 19: Organization of genes for plasma lipid transport (APOC1, -C2, and -E and LDLR) and the genes C3, PEPD, and GPI. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3929-33.
 91. Weisgraber KH, Mahley RW, Kowal RC, Herz J, Goldstein JL, Brown MS -

- Apolipoprotein C-I modulates the interaction of apolipoprotein E with beta-migrating very low density lipoprotein (beta-VLDL) and inhibits binding of beta-VLDL to low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem* 1990; 265: 22453-9.
92. Lauer SJ, Walker D, Elshourbagy NA, Reardon CA, Levy-Wilson B, Taylor JM - Two copies of the human apolipoprotein C-I gene are linked closely to the apolipoprotein E gene. *J Biol Chem* 1988; 263: 7277-86.
93. Simonet WS, Bucay N, Pitas RE, Lauer SJ, Taylor JM - Multiple tissue-specific elements control the apolipoprotein E/C-I gene locus in transgenic mice. *J Biol Chem* 1991; 266: 8651-4.
94. Jackson RI, Baker HN, Gilliam EB, Gotto AM - Primary structure of very low density apolipoprotein C-II of human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 1942.
95. Nilsson-Ehle P, Garfinkel AS, Schotz MC - Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 667-93.
96. Santamarina-Fojo S - Genetic dyslipoproteinemias: role of lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 186-95.
97. Breckenridge WC, Little JA, Steiner G, Chow A, Poapst M - Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II. *N Engl J Med* 1978; 298: 1265-73.
98. Connelly PW, Maguire GF, Hofmann T, Little JA - Structure of apolipoprotein C-II Toronto, a nonfunctional human apolipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 270-3.
99. Connelly PW, Maguire G, Little JA - Apolipoprotein CII St. Michael, a familial apolipoprotein CII deficiency associated with premature vascular disease. *J Clin Invest* 1987; 80: 1597-606.
100. Fojo SS, Beisiegel U, Beil U, Brewer HB - Donor splice site mutation in the apolipoprotein (apo) CII gene (apo CII Hamburg) of a patient with Apo CII deficiency. *J Clin Invest* 1988; 82: 1489-94.
101. Fojo SS, de Gennes JL, Chapman J, Brewer BJ - An initiation codon mutation in the apoC-II gene (apoC-II Paris) of a patient with a deficiency of apolipoprotein C-II. *J Biol Chem* 1989; 264: 20839-42.
102. Baggio G, Manzato E, Gabelli C et al - Apolipoprotein C-II deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1986; 77: 520-7.
103. Shulman RS, Herbert PN, Fredrickson DS, Wiehrly K, Brewer Jr HB - Isolation and alignment of the tryptic peptides of alanine apolipoprotein, an apolipoprotein from human plasma very low density lipoproteins. *J Biol Chem* 1974; 249: 4969-74.
104. Krauss RM, Herbert PN, Levy RI, Fredrickson DS - Further observations on the activation and inhibition of lipoprotein lipase by apolipoproteins. *Circ Res* 1973; 33: 403-411.
105. Ordovas JM, Cassidy DK, Civeira F, Bisgaier CL, Schaefer EJ - Familial apolipoprotein A-I, C-III, and A-IV deficiency and premature atherosclerosis due to deletion of a gene complex on chromosome 11. *J Biol Chem* 1989; 264: 16339-42.
106. Karathanasis SK, Ferris E, Haddad IA - DNA inversion within the apolipoproteins AI/CIII/AIV - encoding gene cluster of certain patients with premature atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7198-202.
107. Schonfeld G, George PK, Miller J, Reilly P, Witztum J - Apolipoprotein C-II and C-III levels in hyperlipoproteinemia. *Metab Clin Exp* 1979; 28: 1001-10.
108. Von Eckardstein A, Holz H, Sandkamp M, Weng W, Funke H, Assmann G - Apolipoprotein C-III (Lys 58-Glu). Identification of an apolipoprotein C-III variant in a family with hyperalphalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1991; 87: 1724-31.
109. Rees A, Stocks J, Paul H, Ohuchi Y, Galton DJ - Haplotypes identified by DNA polymorphisms at the apolipoprotein A-I and C-III loci and hypertriglyceridemia. *Hum Genet* 1986; 72: 168-71.
110. Aalto-Setälä K, Kontula K, Sane T, Nieminen M, Nikkilä E - DNA polymorphisms of apolipoprotein A-I/C-III and insulin genes in familial hypertriglyceridemia and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1987; 66: 145-52.
111. Bydlowski SP, Novak EM, Carmona R, Cisternas JR, Chamone DAF - Relationship between an uncommon allele in apoA-I gene and hyperlipidemia in a family with congenital generalized lipodystrophy. *Clin Res* 1994; 42: 203A.
112. Wu AI, Windmueller HG - Relative contribution of liver and intestine to individual plasma apolipoproteins in the rat. *J Biol Chem* 1979; 254: 7316-22.
113. Kim MH, Nakayama R, Manos P et al - Regulation of apolipoprotein E synthesis and mRNA by diet and hormones. *J Lipid Res* 1989; 30: 663-71.
114. Lenich CM, Chobanian AV, Brecher P, Zannis VI - Effect of dietary cholesterol and alloxan diabetes on tissue cholesterol and apolipoprotein E mRNA levels in the rabbit. *J Lipid Res* 1991; 32: 431-8.
115. Pitas RE, Innerarity TL, Arnold KS, Mahley RW - Rate equilibrium constants for binding of apoE HDL (a cholesterol-induced lipoprotein) and low density lipoproteins to human fibroblasts. Evidence for multiple receptor binding of apoE HDL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 76: 2311-15.
116. Das HK, McPherson J, Bruns GAP, Karathanasis SK, Breslow JL - Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *J Biol Chem* 1985; 260: 6240-6.
117. Paik YK, Chang DJ, Reardon CA, Davies GE, Mahley RW, Taylor JM - Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 3445-51.
118. Zannis VI - Genetic polymorphism in human apolipoprotein E. In: Segrest JP, Albers JJ, eds - *Methods in Enzymology*. Orlando: Academic Press, 1986; 128: 823-51.
119. Talmud P - Detection and physiological relevance of mutations in the apolipoprotein E, CII and B genes. In: Rosseneu M, ed - *Structure and Functions of Apolipoproteins*. Florida: Press Boca Raton, 1992; 123-58.
120. Davignon J, Gregg RE, Sing CF - Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 1-21.
121. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Pericak-Vance MA - Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and risk of Alzheimer's disease on late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3.
122. Mahley RW, Rall Jr SC - Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AI, Sly WS, Valle D, eds - *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1989; 1195-211.
123. Hazzard WR, Prote Jr D, Bierman EL - Abnormal lipid composition of very low density lipoproteins in diagnosis of broad beta disease (type III hyperlipoproteinemia). *Metab Clin Exp* 1972; 21: 1009-19.
124. Breslow JL, Zannis VI - Genetic variation in apolipoprotein E and type III hyperlipoproteinemia. *Arterioscler Rev* 1988; 14: 119-42.
125. Havel RJ, Kotite L, Kane JP, Tun P, Bersot J - Atypical familial dysbetalipoproteinemia associated with apolipoprotein phenotype E3/3. *J Clin Invest* 1983; 72: 379-87.
126. Horie Y, Fazio S, Westerlund JR, Rall SC - The functional characteristics of a human apolipoprotein E variant (cysteine at residue 142) may explain its association with dominant expression of type III hyperlipoproteinemia. *J Biol Chem* 1992; 267: 1962-8.
127. Rall Jr SC, Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW - Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4696-703.
128. Lohse P, Mann WA, Stein EA, Brewer Jr HB - Heterozygosity for apolipoprotein E-4 Philadelphia. (Glu 13-Lys, Arg 145-Cys) is with incomplete dominance of type III hyperlipoproteinemia. *J Biol Chem* 1992; 267: 13642-6.
129. Wardell MR, Weisgraber KH, Rall SC - apolipoprotein E3-Leiden contains a seven-amino acid insertion that is a tandem repeat of residues. *J Biol Chem* 1989; 264: 1205-10.