توزیع پلی‌مورفیسم‌های ApoE در جمعیت لر

فرهاد شاهسوار[1]، توماج سابوته[2]، مهرزاد جعفرزاده[3]

۱- استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.
۲- کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.
۳- کارشناس ارشد مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

یافته / دوره پانزدهم / شماره ۵ /زمستان ۹۲ / مسلسل ۵۸

چکیده

دریافت مقاله: ۹۲/۹/۲۰ ، پذیرش مقاله: ۹۲/۱۰/۱۸

* **مقدمه:** آپولیپوپروتئین E (ApoE) در استعداد ابتلا به انواع مختلف بیماری‌ها مشارکت دارد. هدف این مطالعه آنالیز ژنوتیپی ApoE در قوم لر برای اولین بار بود.
* **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۱۰۰ فرد سالم غیرخویشاوند لر از نظر پلی‌مورفیسم‌های ApoE به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز بر اساس پلی‌مورفیسم طول قطعه محدود شونده (PCR-RFLP) تایپ گردیدند. در نهایت، فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم‌های ApoE در جمعیت لر با جمعیت ایرانی مقایسه شد.
* **یافته‌ها:** شش ژنوتیپ ApoE و تمام پلی‌مورفیسم‌های ApoE در جمعیت لر مشاهده گردیدند. ژنوتیپ ε3/ε3 با فراوانی ۴۸٪ شایع‌ترین ژنوتیپ در جمعیت لر بود. شایع‌ترین آلل در جمعیت لر نیز آلل ε3 بود.
* **بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج نشان می دهد که فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ApoE در جمعیت لر دارای ویژگی‌های کلی گزارش شده در جمعیت ایرانی می‌باشد، ولی با کاهش یا افزایش برخی فراوانی‌ها، هنوز هم منحصر به فرد است.
* **واژه‌های کلیدی:** آپولیپوپروتئین E، پلی‌مورفیسم، جمعیت لر، ایران.

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی.

پست الکترونیک: mehrzadjafarzadeh@yahoo.com

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

آپولیپوپروتئین‌ها (Apo)[1] با حذف لیپیدها از لیپوپروتئین‌های پلاسما و الکتروفورز پروتئین‌های حاصله کشف شدند. در جداسازی الکتروفورزی، آپولیپوپروتئین‌هایی که در باند α قرار می‌گیرند ApoA، آپولیپوپروتئین‌هایی که در باند β قرار می‌گیرند ApoB و آپولیپوپروتئین‌هایی که در باند pre-β قرار می‌گیرند ApoC نامیده می‌شوند. پس از خالص‌سازی بیشتر پروتئین‌ها و تعیین ترادف و بررسی‌های ژنتیکی، آپولیپوپروتئین‌ها دوباره طبقه‌بندی شدند و نهایتاً آپولیپوپروتئین‌هایی که در سوخت و ساز لیپوپروتئین‌ها تأثیر می‌گذارند به صورت آپولیپوپروتئین‌های A1، A2، A4، B48، B100، C1، C2، C3، D، E، F، H، L و M معرفی گردیدند (۱). مطالعات مختلف ارتباط این آپولیپوپروتئین‌ها با بیماری‌های مختلف را نشان داده‌اند. تاکنون ارتباط ApoAبا بیماری عروق کرونری قلب (CHD)[2] معنی‌دار گزارش شده است (۲). همچنین ApoA2 در آترواسکلروز و بیماری قلبی-عروقی (CVD)[3] (۳) و نیز ApoA1، ApoB و نسبت ApoB/A1 در CHD و آترواسکلروز به عنوان عوامل ژنتیکی مهمی شناخته شده‌اند (۴،۵). مطالعات دیگر، پلی‌مورفیسم‌های ApoB را در سکته قلبی (۶) و ApoB100 را در هایپرکلسترولمی خانوادگی و CHD دخیل دانسته‌اند (۷). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که سطح ApoB و LDL-C و میزان ابتلا به بیماری شریان کرونری (CAD)[4] به طور معنی‌داری با یکدیگر ارتباط دارند (۸). مطالعات مختلفی نقش ApoE را در متابولیسم کلسترول (۹)، LDL-C (۱۰)، CHD (۱۱)، CAD (۱۲)، آترواسکلروز (۱۳) و آلزایمر (۱۴) مؤثر گزارش نموده‌اند. در میان انواع مختلف آپولیپوپروتئین‌ها، ApoE به دلیل نقش داشتن در بیماری‌های متعدد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

ژن ApoE بر روی کروموزوم ۱۹ و در مجاورت مجموعه ژنی ApoC1/C2قرار دارد. شامل چهار اگزون و سه اینترون است که از ۳۵۹۷ نوکلئوتید تشکیل شده است و سبب تولید پروتئینی ۳۴kDa با ۲۹۹ آمینواسید می‌شود (۱۵،۱۶). برخلاف سایر لیپوپروتئین‌ها، ApoE از همه بافت‌ها تولید می‌شود و علاوه بر انتقال لیپید، نقش‌های مختلفی را بر عهده دارد. اگرچه جزئیات نقش ApoE در انتقال لیپید مشخص گردیده است اما بررسی سایر نقش‌های ApoE هنوز در مراحل ابتدایی مطالعات است. با این وجود، مطالعات نقش ApoE را در تنظیم عملکردهای سلولی بافت‌ها و ارگان‌های مختلف، مؤثر دانسته‌اند (۱۷). ژن ApoE دارای سه آلل ε2، ε3 و ε4 می‌باشد که سه پروتئین E2، E3 و E4را تولید می‌کنند و می‌توانند به صورت شش ژنوتیپ ε2/ε2، ε2/ε3، ε2/ε4، ε3/ε3، ε3/ε4 و ε4/ε4 بروز نمایند. تفاوت این پلی‌مورفیسم‌ها در آمینواسیدهای جایگاه ۱۱۲ و ۱۵۸ است. ApoE2 در هر دو جایگاه سیستئین دارد، ApoE3 در جایگاه ۱۱۲ سیستئین و در جایگاه ۱۵۸ آرژینین دارد و ApoE4 در هر دو جایگاه آرژینین دارد (۱۸). مطالعات مختلف، تأثیر متفاوتی از پلی‌مورفیسم‌های ApoE، در ابتلا به بیماری‌های گوناگون را گزارش نموده‌اند (۱۹،۲۰). از آنجایی که فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ApoE در اقوام مختلف متفاوت است و تاکنون مطالعه‌ای در این خصوص در جمعیت لر انجام نشده است، این مطالعه با هدف مقایسه فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ApoE در جمعیت سالم لر و ایرانی،

1. Apolipoprotein
2. Coronary Heart Disease
3. Cardiovascular Disease
4. Coronary artery disease

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-10]

بمنظور انجام مطالعه‌ای مقدماتی برای پژوهش‌های آینده، طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ فرد سالم غیرخویشاوند لر ساکن استان لرستان شامل ۵۰ مرد و ۵۰ زن در محدوده‌ی سنی ۲۵-۱۸ سال که سابقه ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، کلیوی، کبدی، فشارخون بالا، دیس لیپیدمی و مصرف سیگار و الکل را نداشتند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. اطلاعات نژادی از محل تولد افراد و محل تولد والدین و اجداد آنها گرفته شد. نمونه‌های خون با رضایت کتبی آگاهانه از افراد جمع‌آوری شدند. همچنین تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان گرفته شده بود.

نمونه‌های DNA افراد به روش salting-out از لکوسیت‌های خون محیطی استخراج شدند (۲۱). سپس در مرکز تحقیقات ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز بر اساس پلی‌مورفیسم طول قطعه محدود شونده (PCR-RFLP) که قبلاً توسط هیکسون و همکاران (۲۲) ارائه شده بود، به منظور تعیین پلی‌مورفیسم‌های آپولیپوپروتئین‌های E1، E2 و E3 از روی DNA ژنومی افراد استفاده شد. سکانس پرایمر رو به جلو (F) و معکوس (R)، آنزیم محدود کننده و طول قطعات حاصل از هضم آنزیمی برای آلل‌های مختلف در جداول ۱ و ۲ آمده است. واکنش زنجیره‌ای پلیمراز تحت شرایط دمایی زیر انجام شد. سیکل‌های PCR شامل یک مرحله دناتوراسیون اولیه در $95^{\circ}C$ به مدت ۳۰ دقیقه و در ادامه ۳۳ سیکل دناتوراسیون در $95^{\circ}C$ به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال در $55^{\circ}C$ به مدت ۳۰ ثانیه، گسترش در $70^{\circ}C$ به مدت ۱ دقیقه با یک مرحله گسترش نهایی در $70^{\circ}C$ به مدت ۷ دقیقه و نگهداری در $4^{\circ}C$ بود (۲۲). سپس، بمنظور هضم سکانس‌های ApoE در محصولات PCR، به هر میکروتیوب ۵ واحد از آنزیم محدود کننده Hha1(New England Biolabs) مستقیماً اضافه شد. سپس در دمای $37^{\circ}C$ به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند (۲۲). محصولات PCR در ژل پلی‌آکریلامید ۱۰٪ الکتروفورز شدند و قطعات هضم شده تحت نور فرابنفش قابل رؤیت گردیدند. اندازه قطعات حاصل از هضم آنزیمی Hha1، با مقایسه قطعات با DNA Ladder تخمین زده شد. اعتبار نتایج حاصل از روش طراحی شده، با تعیین سکانس محصولات حاصل از چند نمونه انتخاب شده به صورت تصادفی، تأیید گردید.

جدول۱. سکانس پرایمرها، آنزیم محدودکننده و طول قطعات حاصل از هضم آنزیمی برای ژنوتایپینگ پلی‌مورفیسم‌های ApoE

سکانس‌های پرایمرها	اندازه محصولات PCR	آنزیم محدودکننده	طول قطعات حاصله برای آلل‌های مختلف
F: 5′ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACAC3′ R: 5′TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA3′	۲۹۴ bp	Hha1	۹۱bp+۸۳bp+۷۲bp+۴۸bp

F: Forward; R: Reverse; bp: base pairs

فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم‌های ApoE در جمعیت لر از طریق شمارش مستقیم تعیین گردیدند. نتایج مطالعه بر روی ۱۰۰ فرد سالم غیرخویشاوند لر با گروه کنترل مطالعه فلاح و همکاران (۱۲) بر روی جمعیت ایرانی مقایسه شد. اختلافات در فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم‌های ApoE بین جمعیت لر و جمعیت ایرانی به‌وسیله آزمون chi-squared و آزمون دقیق فیشر تخمین زده شدند. با توجه به چندگانه بودن مقایسات، برای تصحیح معنی‌داری تصادفی از روش تصحیح Yate's استفاده گردید. در نهایت، پس از تصحیح، $Pc<0/05$

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-10]

از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. تمام تجزیه و تحلیل‌های آماری از طریق نرم‌افزار SPSS 18 صورت پذیرفت.

جدول۲. طول قطعات حاصل از هضم آنزیمی برای ژنوتیپ‌های ApoE

ژنوتیپ‌ها	طول قطعات (bp)
ε2/ε2	۹۱+۸۳
ε2/ε3	۹۱+۸۳+۴۸
ε2/ε4	۹۱+۸۳+۷۲+۴۸
ε3/ε3	۹۱+۴۸
ε3/ε4	۹۱+۷۲+۴۸
ε4/ε4	۷۲+۴۸

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ فرد لر سالم غیر خویشاوند ساکن استان لرستان مورد بررسی قرار گرفتند. فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم‌های ApoE در جداول ۳ و ۴ نشان داده شده‌اند. در این مطالعه سه آلل ε2، ε3 و ε4 را به همراه شش ژنوتیپ ε2/ε2، ε2/ε3، ε2/ε4، ε3/ε3، ε3/ε4 و ε4/ε4 بررسی کردیم. تعادل هاردی-واینبرگ در توزیع ژنوتیپی و آللی برقرار بود.

فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم‌های ApoE در دو جمعیت لر و ایرانی اختلاف معنی‌داری نداشتند. فراوانی ژنوتیپ ε2/ε4 در جمعیت ایرانی ۱/۵ برابر جمعیت لر بود. همچنین فراوانی ژنوتیپ‌های ε2/ε3 و ε4/ε4 به‌طور قابل توجهی در جمعیت ایرانی بیشتر از جمعیت لر بود. این درحالی است که هیچ‌کدام از اختلافات فوق از نظر آماری معنی‌دار نبودند. اگرچه فراوانی ژنوتیپ‌های ε3/ε3 و ε3/ε4 به طور معنی‌داری در جمعیت لر بیشتر از جمعیت ایرانی بود (بترتیب ۴۸٪ در مقابل ۳۴٪، P=۰/۰۴ و ۱۲٪ در مقابل ۴٪، P=۰/۰۳) اما پس از تصحیح، این اختلاف نیز معنی‌داری خود را از دست داد (Pc=۰/۰۶).

فراوانی آلل‌های ε2 و ε4 نیز در جمعیت ایرانی بیشتر از جمعیت لر مشاهده شد، اما این اختلاف معنی‌دار نبود. اگرچه فراوانی آلل ε3 به طور معنی‌داری در جمعیت لر بیشتر از جمعیت ایرانی مشاهده شد (۷۰٪ در مقابل ۵۶٪، P=۰/۰۴)، اما پس از تصحیح، این اختلاف معنی‌داری خود را از دست داد (Pc=۰/۰۵۶).

جدول۳. توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های ApoE در جمعیت‌های سالم لر و ایرانی

ژنوتیپ‌های ApoE	درصد افراد لر	درصد افراد ایرانی*
ε2/ε2	۷	۸
ε2/ε3	۱۰	۱۸
ε2/ε4	۴	۶
ε3/ε3	**۴۸	۳۴
ε3/ε4	**۱۲	۴
ε4/ε4	۱۹	۳۰

* فلاح و همکاران ۲۰۰۹
** اختلاف معنی‌دار پیش از تصحیح (P<۰/۰۵)

جدول۴. توزیع آلل‌های ApoE در جمعیت‌های سالم لر و ایرانی

آلل‌های ApoE	جمعیت لر	جمعیت ایرانی*
ε_2	۲۸	۴۰
ε_3	**۱۱۸	۹۰
ε_4	۵۴	۷۰

* فلاح و همکاران ۲۰۰۹
** اختلاف معنی‌دار پیش از تصحیح (P<۰/۰۵)

بحث و نتیجه‌گیری

آپولیپوپروتئین E گلیکوپروتئینی است که بخشی از آپولیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید مانند VLDL، IDL و باقیمانده‌ی شیلومیکرون و نیز HDLهای ترشح شده از کبد را تشکیل می‌دهد. این آپولیپوپروتئین با اتصال به گیرنده‌های

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-10]

لیپوپروتئین کبدی به عنوان لیگاند برای ApoB، نقش اساسی در برداشت کبدی این لیپوپروتئین‌ها و تعدیل میزان لیپوپروتئین‌های پلاسما، تری‌گلیسریدها و کلسترول بر عهده دارد. همچنین ApoE در مهار تجمع پلاکت‌ها، تسهیل خروج کلسترول ماکروفاژها، تنظیم پاسخ‌های ایمنی و تنظیم پرولیفراسیون سلول‌های عضلات صاف عروقی نقش دارد. آپولیپوپروتئین E دارای سه آلل ε2، ε3 و ε4 می‌باشد که آلل ε3 در اکثر جمعیت‌ها رایج‌ترین آلل است. توانایی اتصال پلی‌مورفیسم E2 به گیرنده‌ی لیپوپروتئین کبدی ضعیف است و منجر به انباشته شدن VLDL و باقیمانده‌ی شیلومیکرون می‌گردد. اما در شرایط آزمایشگاهی توانایی اتصال پلی‌مورفیسم E4 و E3 به این گیرنده‌ها مشابه یکدیگر است، هرچندکه تأثیر ApoE4 در پاک‌سازی لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید در بدن نامعلوم است. آلل E2 با افزایش میزان تری‌گلیسرید ناشتا همراه است، در حالی که آلل E4 منجر به افزایش کلسترول و LDL سرم می‌شود (۲۳).

مطالعات مختلف فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ApoE را در جمعیت‌های متفاوت، بررسی نموده‌اند. به طور معمول در اکثر جمعیت‌هاژنوتیپ‌های ε3/ε3، ε3/ε4، ε2/ε3، ε4/ε4، ε2/ε4و ε2/ε2 به ترتیب بیشترین تا کمترین فراوانی را دارند (۲۴). مطالعه ونتاکارامانا[1] و همکاران در سال ۲۰۰۲ بر روی جمعیت هندی نشان داد که فراوانی آلل ε2، ε3 و ε4 به ترتیب ۳/۵٪، ۹۲-۸۵٪ و ۳/۹٪ می‌باشد (۲۵) که با نتایج مطالعه ما بر روی قوم لر ساکن استان لرستان مطابقت ندارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که فراوانی آلل ε4 در جمعیت اروپای شمالی شامل فنلاندی و آلمانی (۱۹٪-۱۴٪)(۲۸-۲۶) بیشتر از جمعیت اروپای جنوبی شامل ایتالیایی و فرانسوی (۱۲٪-۷٪) است (۲۹،۳۰). همچنین آلل ε2 در جمعیت فنلاندی، ژاپنی و نیجریه‌ای با فراوانی نسبتاً اندکی (۴٪-۳٪) گزارش شده است (۳۱،۳۲). از سوی دیگر فراوانی آلل ε2 در جمعیت هندی-آمریکایی و مکزیکی نیز اندک (۴٪-۲٪) گزارش شده است (۳۳،۳۴). مطالعه آساکاوا[2] و همکاران که بر روی جمعیتی شامل ۹۵ نفر از ۹ قبیله هندی‌های آمریکای جنوبی انجام شد، در هیچ‌موردی آلل ε2 را مشاهده نکردند (۳۵). مطالعه‌کاتائوکا[3] و همکاران احتمال وجود آلل ε2 در جمعیت هندی‌های آمریکای جنوبی را نتیجه‌ی ترکیب نژادی دانست (۳۳). البته در مطالعه حاضر، فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ApoE، در جمعیت لر و جمعیت ایرانی تقریباً اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. علت این اختلاف فراوانی‌ها در نژادها و اقوام مختلف، ممکن است به دلیل تفاوت در محتوای ژنتیکی نژادها و اقوام مختلف، موقعیت جغرافیایی، تأثیر عوامل محیطی بر ژنتیک افراد و شرایط انتخاب افراد سالم باشد.

آنالیز فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ApoE می‌تواند برای ارزیابی ارتباط ژنتیکی در میان جمعیت‌ها از مناطق جغرافیایی مختلف مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این، تعیین این فراوانی‌ها در یک جمعیت، می‌تواند به عنوان مرجعی خوب برای مطالعات ژنتیکی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ApoE و بیماری‌های خاص (۳۸-۳۶) در آن جمعیت بکار رود.

به طور خلاصه، در این مطالعه برای اولین بار فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ApoE در ۱۰۰ فرد لر سالم غیرخویشاوند تعیین گردید. نتایج ما نشان داد که فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ApoE در جمعیت لر دارای ویژگی‌های کلی گزارش شده در جمعیت ایرانی، با برخی اختلافات اضافی جالب توجه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه شرکت کنندگان در این مطالعه تشکر می‌گردد.

1. Ventakaramana
2. Asakawa
3. Kataoka

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-10]

References

1. Shojaei S, Daneshpour M, Halalkhor S, Azizi F, Hedayati M. Genetic Association Between Metabolic Syndrome and Apolipoproteins. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2011;13(2):209-220. (In Persian)
2. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, et al. Apolipoprotein (a) Isoforms and the Risk of Vascular DiseaseSystematic Review of 40 Studies Involving 58,000 Participants. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(19):2160-2167.
3. Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein (a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2007;27(10):2094-2099.
4. Thompson A ,Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. Journal of internal medicine. 2006;259(5):481-492.
5. Sharrett AR, Ballantyne C, Coady S, Heiss G, Sorlie P, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins AI and B, and HDL density subfractions the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Circulation. 2001;104(10):1108-1113.
6. Hegele RA, Huang LS, Herbert PN, Blum CB, Buring JE, Hennekens CH, et al. Apolipoprotein B-gene DNA polymorphisms associated with myocardial infarction. The New England journal of medicine. 1986;315(24):1509-1515.
7. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. Am J Epidemiol. 2004;160(5):421-429.
8. Campos H, McNamara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1988;67(1):30-35.
9. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A ,et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2007;298(11):1300-1311.
10. Caligiuri G, Rudling M, Ollivier V, Jacob MP, Michel JB, Hansson GK, et al. Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice. Mol Med. 2003;9(1-2):10-17.
11. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease .A meta-analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16(10):1250-1255.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-10]

12. Fallah S, Selfi M, Firoozari M, Godarzi T, Jafarzadeh M, Ghohari L. Influence of Apo E polymorphism on coronary artery disease. World Acad Sci Eng Technol. 2009;57:580-584.
13. Curtiss LK, Boisvert WA. Apolipoprotein E and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2000;11(3):243-251.
14. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. The New England journal of medicine. 1998;338(8):506-511.
15. Scott J, Knott T, Shaw D, Brook J. Localization of genes encoding apolipoproteins CI, CII, and E to the p13cen region of human chromosome 19. Human genetics. 1985;71(2):144-146.
16. Rall S, Weisgraber KH, Mahley RW. Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. Journal of Biological Chemistry. 1982;257(8):4171-4178.
17. Swertfeger DK, Hui DY. Apolipoprotein E: a cholesterol transport protein with lipid transport-independent cell signaling properties. Frontiers in bioscience : a journal and virtual library. 2001;6:D526-535.
18. Weisgraber KH, Rall SC, Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity: cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo E isoforms. Biol Chem. 1981;256:9077-9083.
19. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. Ann Intern Med. 2004;141(2):137-147.
20. Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1994;272(21):1666-1671.
21. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic acid Res. 1988;16:1215-1218.
22. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with Hha 1. J lipid Res. 1990;51:545-548.
23. Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, Trabetti E, Girelli D, Pizzolo F, et al. ApoE epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphism, ApoCIII/ApoE ratio and metabolic syndrome. Clin Exp Med. 2007;7:164-172.
24. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. Arteriosclerosis. 1988;8:1–21.
25. Ventakaramana P, Chengal R, Ferrell R. Apolipoprotein E polymorphism in two populations of Andru Pradesh. Ind J Hum Genet. 2002;3:1-5.
26. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S, Ordovas JM, Schaefer MM, Castelli WP, et al. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-10]

Results from the Framingham Offspring Study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1994;14(7):1105-1113.
27. Assmann G, Schmitz G, Menzel H, Schulte H. Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipidemia. Clinical chemistry. 1984;30(5):641-643.
28. Lehtimaki T, Moilanen T, Viikari J, Akerblom HK ,Ehnholm C, Ronnemaa T, et al. Apolipoprotein E phenotypes in Finnish youths: a cross-sectional and 6-year follow-up study. J Lipid Res. 1990;31(3):487-495.
29. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Evans A, Cambou JP, Bingham A, et al. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The ECTIM Study. Arterioscler Thromb. 1994;14(9):1412-1419.
30. Cattin L, Fisicaro M, Tonizzo M, Valenti M, Danek GM, Fonda M, et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1997;17(1):91-94.
31. Kamboh MI, Sepehrnia B, Ferrell RE. Genetic studies of human apolipoproteins VI. Common polymorphism of apolipoprotein E in blacks. Dis Markers. 1989;7:49–55.
32. Eto M, Watanabe K, Makino I. Increased frequencies of apolipoprotein ε2 and ε4 alleles in patients with ischemic heart disease. Clinical genetics. 1989;36(3):183-188.
33. Kataoka S, Robbins DC, Cowan LD, Go O, Yeh JL, Devereux RB, et al. Apolipoprotein E Polymorphism in American Indians and Its Relation to Plasma Lipoproteins and Diabetes The Strong Heart Study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1996;16(8):918-925.
34. Hanis CL, Hewett-Emmett D, Douglas TC, Bertin TK, Schull WJ. Effects of the apolipoprotein E polymorphism on levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins among Mexican-Americans in Starr County, Texas. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1991;11(2):362-370.
35. Asakawa J, Takahashi N, Rosenblum BB, Neel JV. Two-dimensional gel studies of genetic variation in the plasma proteins of Amerindians and Japanese. Hum Genet. 1985;70(3):222-230.
36. Sima A, Iordan A, Stancu C. Apolipoprotein E polymorphisms risk factor for metabolic syndrome. Clin Chem Lab Med. 2007;45:1149-1153.
37. Crean S, Ward A, Mercaldi CJ, Collins JM, Cook MN, Baker NL, et al. Apolipoprotein E epsilon4 prevalence in Alzheimer's disease patients varies across global populations: a systematic literature review and meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;31(1):20-30.
38. Kuhlmann I, Minihane AM, Huebbe P, Nebel A, Rimbach G. Apolipoprotein E genotype and hepatitis C, HIV and herpes simplex disease risk: a literature review. Lipids Health Dis. 2010;9(1):1-14.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-11-10]