

Technical University of Denmark



Nutrigenomics - Ernæringsforskningens nye redskab

Fink, Lisbeth Nielsen; Frøkiær, Hanne

Published in:
Dansk Kemi

Publication date:
2006

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):

Fink, L. N., & Frøkiær, H. (2006). Nutrigenomics - Ernæringsforskningens nye redskab. Dansk Kemi, 6/7(Juni), 14-16.

DTU Library

Technical Information Center of Denmark

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Nutrigenomics

- Ernæringsforskningens nye redskab

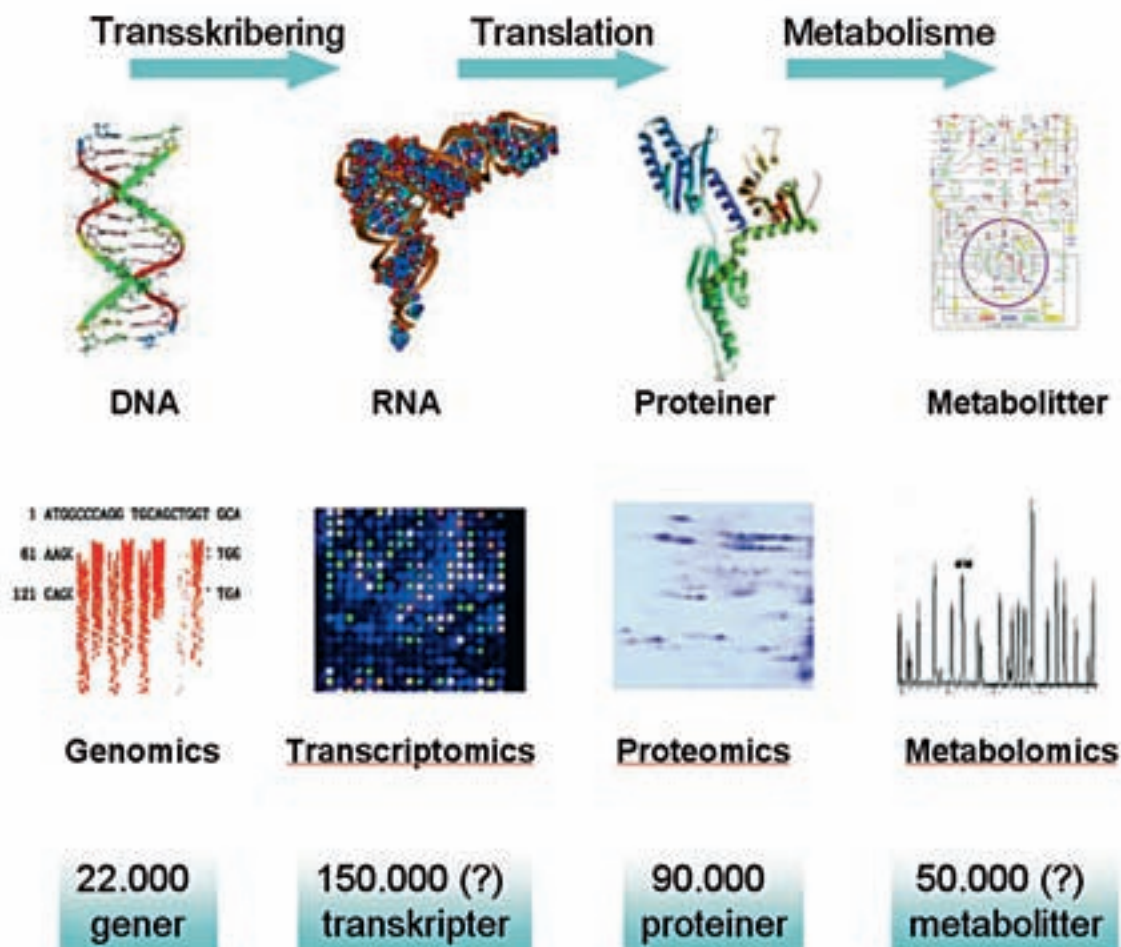
Hvis vi kan kortlægge betydningen af visse gener og de variationer, der forekommer blandt disse gener, har vi et redskab til i forbindelse med kost og livsstilssygdomme at påvise en sygdom, før den giver egentlige kliniske symptomer. Så kan vi også ved screening identificere individer med genmutationer, der gør dem særligt påvirkelige mht. indtag af enten for meget eller for lidt af bestemte kostkomponenter

Af Lisbeth Nielsen Fink og Hanne Frøkiær, Ernæringsimmunologigruppen, BioCentrum-DTU

En vigtig opgave inden for ernæringsforskningen er at forstå og forklare sammenhængen, mellem den kost vi spiser og en række af såkaldte livsstilssygdomme. De enkelte kostkomponenter indvirker typisk på en hel række forskellige gener i samspil, og derfor kan det være svært at studere kostens effekter på genniveau. En større indsigt i kostens påvirkning af vores gener kan

give mulighed for at identificere nogle tidlige markører for disse sygdomme, længe inden der udvikles egentlige kliniske symptomer, og dermed er der bedre muligheder for at forebygge ved generelle og individuelle kostbefalinger.

Nutrigenomics er en ny tilgang til denne opgave, der baserer sig på systembiologiske metoder som transkriptionsanalyser, prote-



Figur 1. Nutrigenomics-værktøjer. Kostens indflydelse på kroppens celler kan undersøges på DNA-niveau, RNA-niveau, proteinniveau og metabolitniveau, hvor analysemetoderne typisk er DNA-arrays, RNA-arrays, 2D-gel elektroforese og massespektroskopi. I alle tilfælde er det muligt at få et komplet datasæt, hvor alle gener eller genprodukter undersøges, men ikke alle genes funktion er kendt i dag. Tallene i nederste række angiver, hvor mange forskellige gener og produkter heraf der findes og illustrerer således kompleksiteten i dataanalysen.

omanalyser og metabolomanalyser kombineret med bioinformatiske og statistiske metoder [1]. Med kortlægningen af det humane genom og udviklingen af et antal analytiske metoder, er der skabt et helt nyt grundlag for ernæringsforskningen. I stedet for at undersøge, om en bestemt kosttype eller kostkomponent påvirker ét bestemt gen eller en bestemt metabolit, kan vi med nutrigenomics få et fuldstændigt billede af, hvilke gener der udtrykkes med denne kost, og hvilke proteiner og metabolitter der dannes.

Epidemiologiske undersøgelser

Flere og flere nationale og internationale epidemiologiske undersøgelser viser, dels en sammenhæng mellem visse kostvaner og livsstilssygdomme, dels en sammenhæng mellem bestemte genetiske fænotyper (folkeslag) og risikoen for et udvikle bestemt sygdomme.

Eksempler på sammenhænge mellem kostvaner og udvikling af sygdom, der klart ligger ud over, hvad der kan forklares ved genetiske forskelle mellem forskellige folkeslag, er de epidemiologisk påviste sammenhænge mellem et højt indtag af fedt og forekomsten af brystkræft hos kvinder samt sammenhængen mellem et højt indtag af kød og forekomsten af tyktarmskræft [2,3]. Undersøgelserne finder altså en sammenhæng mellem kosten og sygdomsudviklingen, men det er her vigtigt at understrege, at det med sådanne epidemiologiske undersøgelser ikke er vist, at det er fedt eller kød som sådan, der er direkte årsager til sygdomsudvikling. Det kan meget vel være andre komponenter, der er til stede i maden samtidig eller vaner, som ofte ses hos de personer, der har et stort kødindtag, der er den egentlige årsag til sygdommen.

Et andet eksempel er, at fisk synes at have en forebyggende effekt på leddegigt. Visse genotyper er koblet til denne sygdom, og disse genotyper optræder med særlig høj frekvens hos japanere. Alligevel er leddegigt en meget sjældnere sygdom i Japan end i Vesteuropa og USA. Da japanere spiser meget større mængder fisk, end vi gør her i Vesten, er der således en stærk indikation af, at et stort indtag af fisk kan forebygge leddegigt, men sammenhængen er absolut ikke bevist, da årsagen lige så vel kan findes i andre forskelle i livsstil og kostindtag hos japanere ift. folk fra den vestlige verden.

Således giver epidemiologiske data et enestående grundlag for at danne hypoteser om, hvorledes kosten både positivt og negativt kan påvirke vores helbred, men de kan altså ikke alene anvendes til bevisførelse for sådanne sammenhænge. Indtil nu har ernæringsforskningen arbejdet med traditionelle strategier, hvor kostens indflydelse på et eller ganske få gener eller metabolitter studeres. Ved at koble nutrigenomics med epidemiologi er der mulighed for at afdække og forstå helt nye sammenhænge mellem kosten og fysiologiske effekter.

Genomanalyser og transskriptomanalyser ved brug af microarrays

Udviklingen af standardiserede genchips har gjort det muligt at screene mange personer i forskellige koststudier for forskelle i et større eller mindre antal gener. Genchips, der også kaldes microarrays, kan indeholde kopier af alle eller et mere begrænset udvalg af gener, og de kan købes for efterhånden overkommelige priser. Selv inden for en relativt homogen befolkningsgruppe som f.eks. danskere vil der optræde mange variationer af det samme gen. Det skyldes mutationer i enkelte basepar i genet, og det er den væsentligste årsag til genetisk variation mellem individer. Det kaldes med et engelsk udtryk »single nucleotide polymorphisms« (SNP) og kan føre til, at et protein udtrykkes med en let ændret struktur, evt. med ændret funktionalitet, eller slet ikke udtrykkes. Et eksempel på en SNP, der giver en alvorlig sygdom, er en mutation i genet CFTR. Der giver anledning til

sygdommen cystisk fibrose. I de fleste tilfælde giver mutationerne dog ikke anledning til egentlige sygdomme. For de fleste mutationer gælder, at de ikke har nogen betydning for proteinets funktionalitet, eller også er ændringen i funktionalitet endnu ikke erkendt.

Ved brug af SNP-analyser regner man med i fremtiden at kunne identificere genotyper, der er særligt disponerede for visse sygdomme og derfor må tage ekstra forbehold mht. deres kost. En fremtidsvision i denne sammenhæng er, at individuelle personer kan få foretaget en SNP-analyse og derpå kan gå til en diætist og få lagt en kostplan alt efter resultatet.

Indtil videre anvendes SNP-analyser i ernæringsforskningen i forsøg på netop at forklare, hvorfor nogle personer bliver syge og andre ikke, selvom de tilsyneladende har det samme kostmønster. F.eks. er der et større forsknings samarbejde i gang i Europa, der forsøger at identificere genmutationer, som giver større tilbøjelighed til at udvikle fedme og deraf følgende sygdomme.

Transskriptomanalyser

De fleste gener i vores celler transskriberes kun lejlighedsvis, når cellen får de relevante signaler. I stedet for at studere forskelle i genernes DNA-sekvens kan det derfor være relevant at studere, hvilke gener der på et givet tidspunkt bliver udtrykt i en celle. Det måles ved det tilstedeværende mRNA og kaldes transskriptomics. Transskriptomet måles også vha. microarrays. Sådanne microarrays kan repræsentere mRNA fra hele genomet eller fra nogle få udvalgte gener. Metoden kan anvendes til at undersøge særlige kostkomponenters eller kosttypers effekt på cellers genudtryk. Med muligheden for at analysere tilstedeværelsen af gentranskripter (mRNA) fra samtlige gener på en gang er ►


www.buhl-bonsoe.dk



Driftsikre 2 eller 3 tråds gastransmittere

ADOS gasalarmer og systemer kan bruges til måling af mange forskellige gasser bl.a. giftige- og eksplosionsfarlige-, organiske- og uorganiske gasser. ADOS fås både som stationært og bærbart udstyr, og er velegnet til LON netværk.	<ul style="list-style-type: none"> <li style="width: 33%;">• NO₂ <li style="width: 33%;">• O₂ <li style="width: 33%;">• SO₂ <li style="width: 33%;">• EEX II T4 <li style="width: 33%;">• C_xH_y <li style="width: 33%;">• HCl <li style="width: 33%;">• SO₂ <li style="width: 33%;">• CO <li style="width: 33%;">• CO₂ <li style="width: 33%;">• M.m.
---	---

Virumgårdsvej 12 · 2830 Virum · Tlf.: 45 95 04 10 · inf@buhl-bonsoe.dk

der potentiale for hurtigt at opnå en større viden om, hvordan og hvornår gener bliver aktiveret. Dette vil øge vores forståelse for de enkelte kostkomponenters betydning på celleniveau med deraf følgende mulighed for identifikation af tidlige markører for sygdom.

Proteomanalyser

Da proteiner efter syntesen ud fra transskriberet mRNA på forskellig vis udsættes for posttranslatoriske modifikationer, som f.eks. glykosylering, kan proteomanalyse i forbindelse med undersøgelser af effekter af de enkelte kostkomponenter også være relevant og endda ofte nødvendig for at forstå, hvordan vores gener påvirkes og konsekvensen heraf. Proteomet er et udtryk for samtlige proteiner, der er til stede i en celle, i en organisme eller i dele af cellen, f.eks. membranen, men anvendes også om det proteiner, der nyligt er blevet syntetiseret efter en given behandling. Til analyse af proteomet anvendes proteinkemiske metoder som 2D-gelelektroforese, ofte kombineret med massespektroskopi, når de enkelte proteiner skal identificeres.

Metabolomanalyser

Det endelige resultat af at nogle geners transskription aktiveres af en kosttype er dog sjældent de ud fra generne syntetiserede proteiner, men i stedet de metabolitter der er til stede i cellen, i blodet eller i urinen. De samlede metabolitter, der er til stede, kaldes metabolomet. Metabolomanalyser foretages især ved massespektroskopi, ofte kombineret med HPLC eller andre separationsmetoder. Analyse af metabolomet er et vigtigt bidrag til at forstå de enkelte geners betydning. Da metabolitterne er det endelige resultat af, at nogle gener aktiveres, anses metabolomanalyser af mange som den metode, hvor der er størst potentiale for at identificere tidlige sygdomsmarkører.

Nutrigenomics på DTU

(www.nutrigenomics.dtu.dk)

På Biocentrum-DTU er de fleste værktøjer til nutrigenomics veletablerede eller godt på vej til at blive det. Således er det muligt at lave transskriptionsanalyser, proteomanalyser og metabolomanalyser, og dertil er der stor ekspertise inden for statistik og bioinformatik.

Nutrigenomics forskningen på Biocentrum-DTU fokuserer på tre områder:

Functional genomics

Gærceller ligner på mange områder de humane celler og tjener derfor som en god og enkel model til studier af gener og deres funktion. Gærcellerne benyttes bl.a. til at studere energiomsætning i cellen, herunder vigtige stofskifte-pathways som kolesterol syntese og fedtsyreforbrænding.

Ernæringsimmunologi

Immunforsvaret er yderst påvirkeligt over for ændringer i kosten og af vores tarmflora. Forskningen inden for ernæringsimmunologi fokuserer især på, hvordan probiotika og tarmfloraen påvirker immunforsvarets celler, samt hvorledes kostens lipider og fibre enten direkte eller indirekte ved at påvirke tarmfloraen indvirker på immuncellernes genudtryk, funktionalitet og interaktion med andre celler.

Bioinformatik

Ved brug af *data warehouses* for genomsekvenser, proteinstrukturer og -funktioner bidrager bioinformatikken som et uerstatteligt værktøj til systematisk behandling af store mængder data. F.eks. kan data fra store mængder SNP-analyser i sammenhæng med andre data fra epidemiologiske studier resultere i kortlægning af genotyper, der giver særlig risiko for visse kræfttyper ved bestemte kostmønstre.

Metagenomet

Metagenomet er et udtryk, der bruges om den fuldstændige mikroflora i vores fordøjelsessystem, der estimeres til at omfatte mellem 300 og 500 forskellige bakteriestammer [4]. Bakterierne i vores tarmflora påvirker på forskellig vis kroppens celler, og en sund tarmflora er en forudsætning for et godt helbred. Vores kost kan påvirke transskriptionen af vores gener direkte, men kosten kan også påvirke sammensætningen af bakterier i tarmen og derigennem deres påvirkning af kroppens og cellernes funktioner. Derfor er analyser af metagenomet også en vigtig disciplin inden for nutrigenomics, og metoder til analyse af tarmfloraens sammensætning er i rivende udvikling.

Hvor langt er vi nået? (State of the Art)

Med bioinformatikkens potentiale til at få klare resultater ud af yderst komplekse datamaterialer, er der med nutrigenomics skabt en række fantastiske værktøjer til brug i ernæringsforskningen og dermed potentialer til identifikation af tidlige sygdomsmarkører og udvikling af nye funktionelle fødevarer.

Dog skal man huske på, at kosten kun medfører mindre små ændringer i genudtrykket, i proteomet og i metabolomet ift. medicinsk behandling. For at opnå brugbare resultater i koststudier stilles der derfor ekstra store krav til databehandling, men også til prøveforberedelse. Prøveforberedelsen kan omfatte alt fra opsamling af en urinprøve til oprensning af en særlig cellepopulation fra blodet, og alt efter kompleksiteten af prøveindsamling kan der forventes mere eller mindre støj i analyserne. Eksempelvis er mRNA ustabil, hvorfor små forskelle i behandling af prøver kan resultere i stor variation i resultaterne, således at den egentlige effekt på transskriptionen drukner i støjen fra prøvebehandlingen.

E-mail-adresser

Lisbeth Nielsen Fink: Inf@biocentrum.dtu.dk

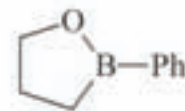
Hanne Frøkiær: hf@biocentrum.dtu.dk

Referencer

1. Corthésy-Theulaz, I., den Dunnen, J.T., Ferré, P., Geurts, J.M.W., Müller, M., van Belzen, N., van Ommen, B. (2005): Nutrigenomics: The Impact of Biomics Technology on Nutrition Research. *Ann. Nutr. Metab.*, 49:355-365.
2. Chao, A., Thun, M.J., Connell, C.J., McCullough, M.L., Jacobs, E.J., Flanders, W.D., Rodriguez, C., Sinha, R., Calle, E.E. (2005): Meat Consumption and Risk of Colorectal Cancer. *JAMA*. 293:172-182.
3. Prentice, A. Sheppard, L. (2006): Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer: The Women's Health Initiative. *JAMA*. 2006; 295: 629-642.
4. Bäckhed, F., Ley, R.E., Sonnenburg, J.L., Peterson, D.A., Gordon, J.I. (2005): Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*, 307: 1915-1920.

Nyt om...

...oxaborolider



phenyloxaborolid

Grupperne BH og CH er isoelektroniske. En række analoge til furan, pyrrol og thiophen er fremstillet af Arthur Ashe, der er ansat ved University of Michigan.

Ashe påpeger ligheden mellem de isoelektroniske stoffer.

Bos

Litteratur: 2004: Oxaborolides: furananalogs. *Chemical & Engineering News*. 11. oktober 2004: 38