

## Naturwissenschaftliche Ernährungsforschung

Prof. Dr. Hannelore Daniel  
Technische Universität München  
Institut für Ernährungswissenschaft  
Hochfeldweg 2, 85350 Freising-Weihenstephan

Im Zentrum der experimentellen naturwissenschaftlichen und medizinischen Ernährungsforschung steht zukünftig ohne jeden Zweifel die Interaktion des Genoms mit der Ernährungsumwelt des Menschen. Ernährungsweise und Nahrungsinhaltsstoffe sind maßgebliche Umweltfaktoren, die in der Evolution der Hominiden zur genetischen Ausprägung des Stoffwechselgeschehens beigetragen haben und dies auch weiterhin tun werden. Die auf genetischer Ebene stattfindende Wechselwirkung wird auf der Grundlage des entschlüsselten Humangenoms sowie von Technologieplattformen wie DNA- oder Proteinchips eine schier unüberschaubare Fülle an Informationen und Erkenntnissen liefern. Hieraus werden nicht nur hereditäre Stoffwechselerkrankungen früher und schneller identifizierbar sondern mglw. auch durch neue Methoden der Intervention therapierbar. Genetische Suszeptibilität zum Erwerb diverser Erkrankungen im Wechselspiel mit Ernährungs- und Lebensweise werden durch Screening-Methoden (single nucleotide polymorphisms: SNP's) auch Grundlage breiter epidemiologischer Studien werden. Die Kenntnis der Bedeutung einzelner Gene und der von ihnen kodierten Proteine im Stoffwechsel wird durch eine Vielzahl von neuen Tiermodellen – vor allem mit sog. konditionalen knock-out-Verfahren exponentiell zunehmen. Für die Reintegration der Befunde in ein neues Bild des komplexen Stoffwechselgeschehens werden jedoch auch neue Spezialisten mit Wissen in Bioinformatik, Zellbiologie, Physiologie und Medizin benötigt. Die erhaltenen Erkenntnisse werden unmittelbar in die Entwicklung neuer Lebensmittel und neuer Medikamente zur Beeinflussung des Metabolismus umgesetzt werden. So stehen in der boomenden Biotechnologiebranche die großen gesundheitspolitisch und –ökonomisch bedeutenden Erkrankungen wie Adipositas, Typ-II Diabetes und Tumoren im Mittelpunkt des Interesses mit der Entwicklung neuer Diagnostika und neuer Medikamente. Unter dem Dach neuer Life Science Unternehmen werden die Grenzen zwischen Pharma- und Lebensmittelsektor aufgehoben und therapeutische Ansätze werden gleichermaßen in die Pharma- wie Lebensmittelproduktion einfließen. Für den Markt entsprechender funktioneller Lebensmittel und Nutraceuticals werden für die nächsten Jahre daher zweistellige Zuwachsraten erwartet.

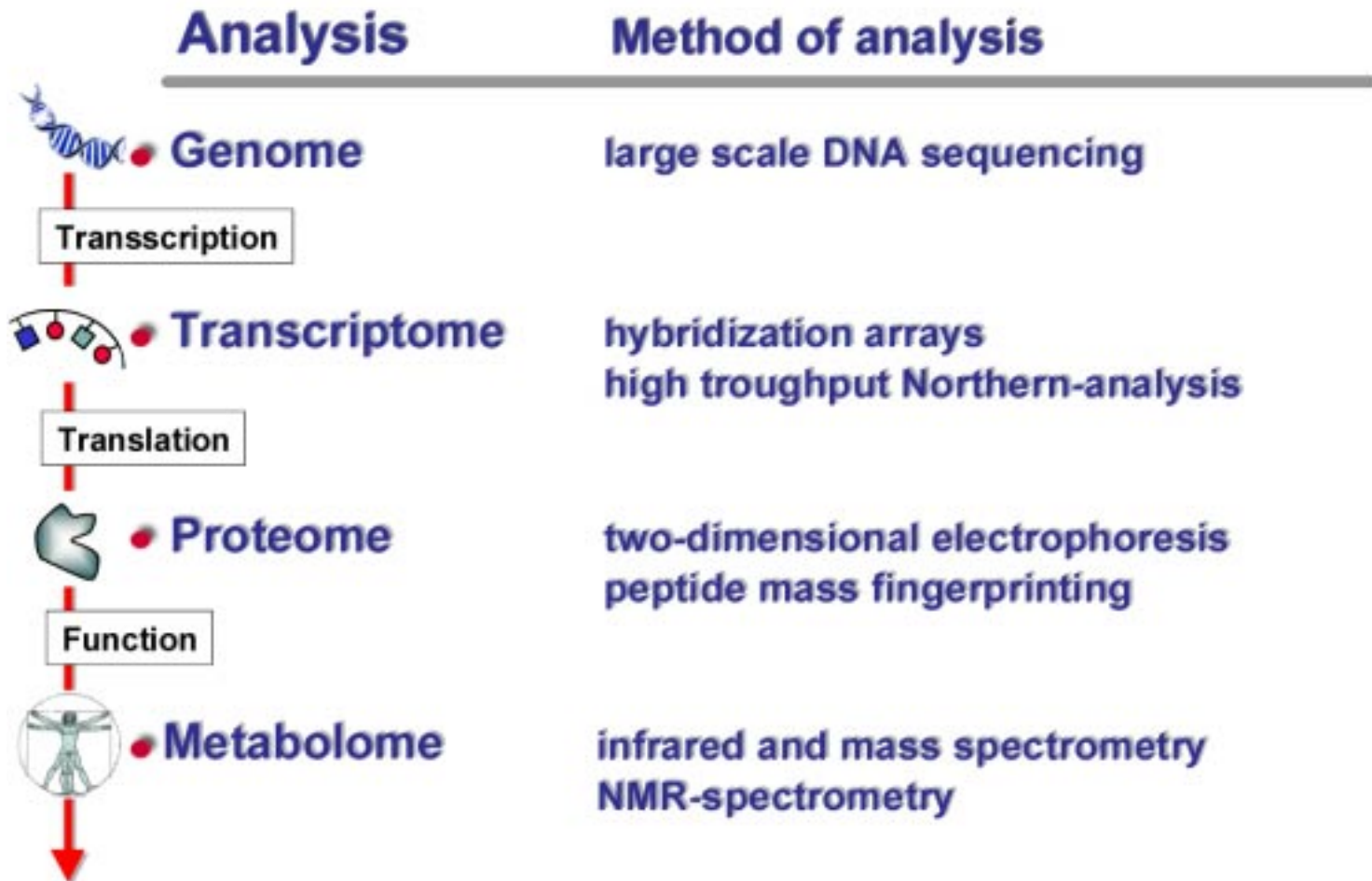
Da auch Verhalten – wie Studien mit eineiigen Zwillingen – eindrucksvoll belegen – genetische Determinanten hat, wird auch das Ernährungsverhalten in das Blickfeld der Genomforschung geraten und gleichermaßen neue Grundlagen zum Verständnis menschlichen Verhaltens wie auch für die Entwicklung neuer Life Style-Drogen liefern.

Wenngleich die Kernprobleme der menschlichen Ernährung ebenso wie die Lösungsansätze offenbar und scheinbar trivial sind, so sind die oben beschriebenen Entwicklungen ebenso unaufhaltsam. Die Humanernährung wird aufgrund ihrer Unabdingbarkeit und ihrer großen gesundheitspolitischen wie auch technischen und ökonomischen Bedeutung im Mittelpunkt der modernen Entwicklungen stehen.

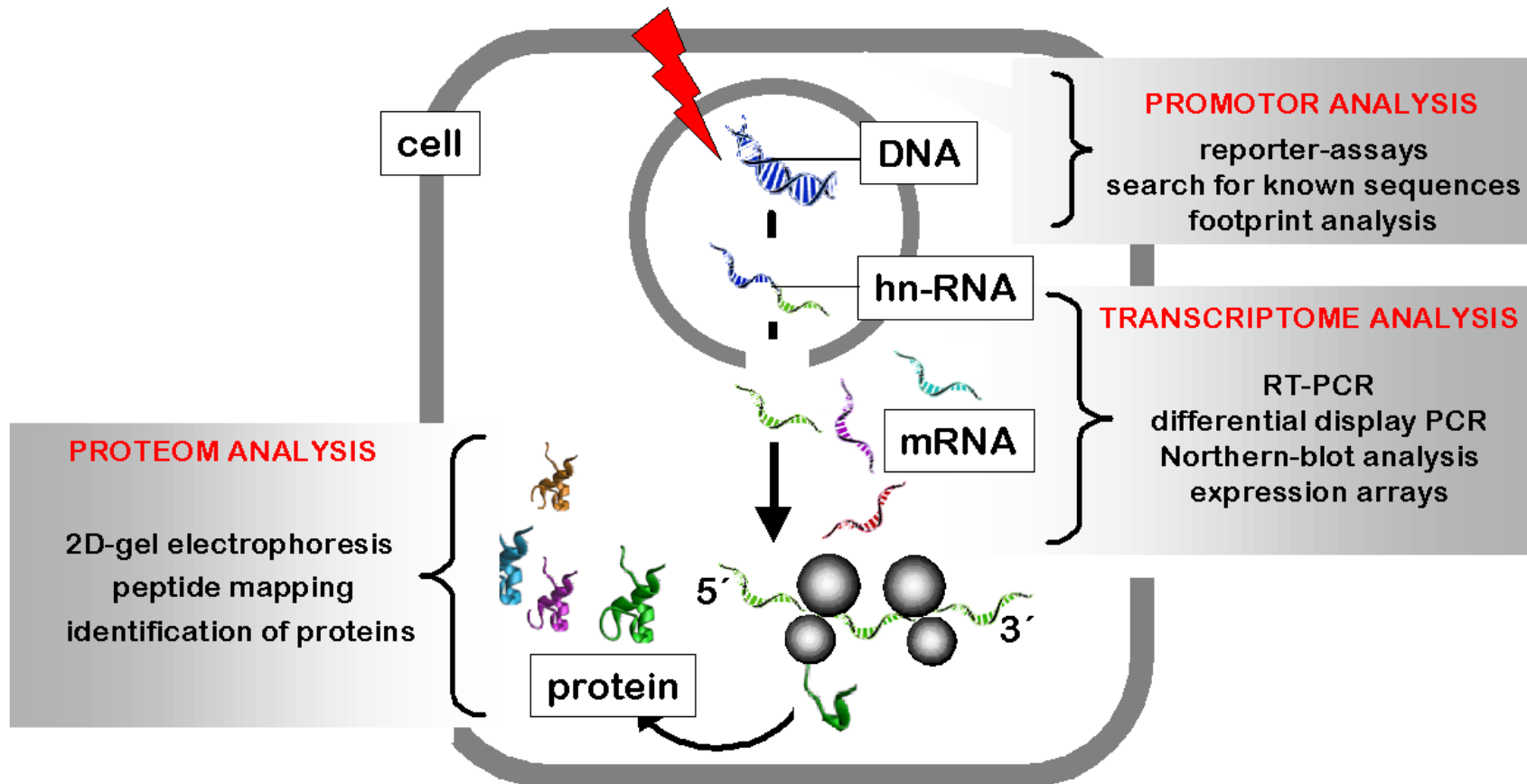


# **Biotechnologie und Ernährung: eine Herausforderung für die Wissenschaft**

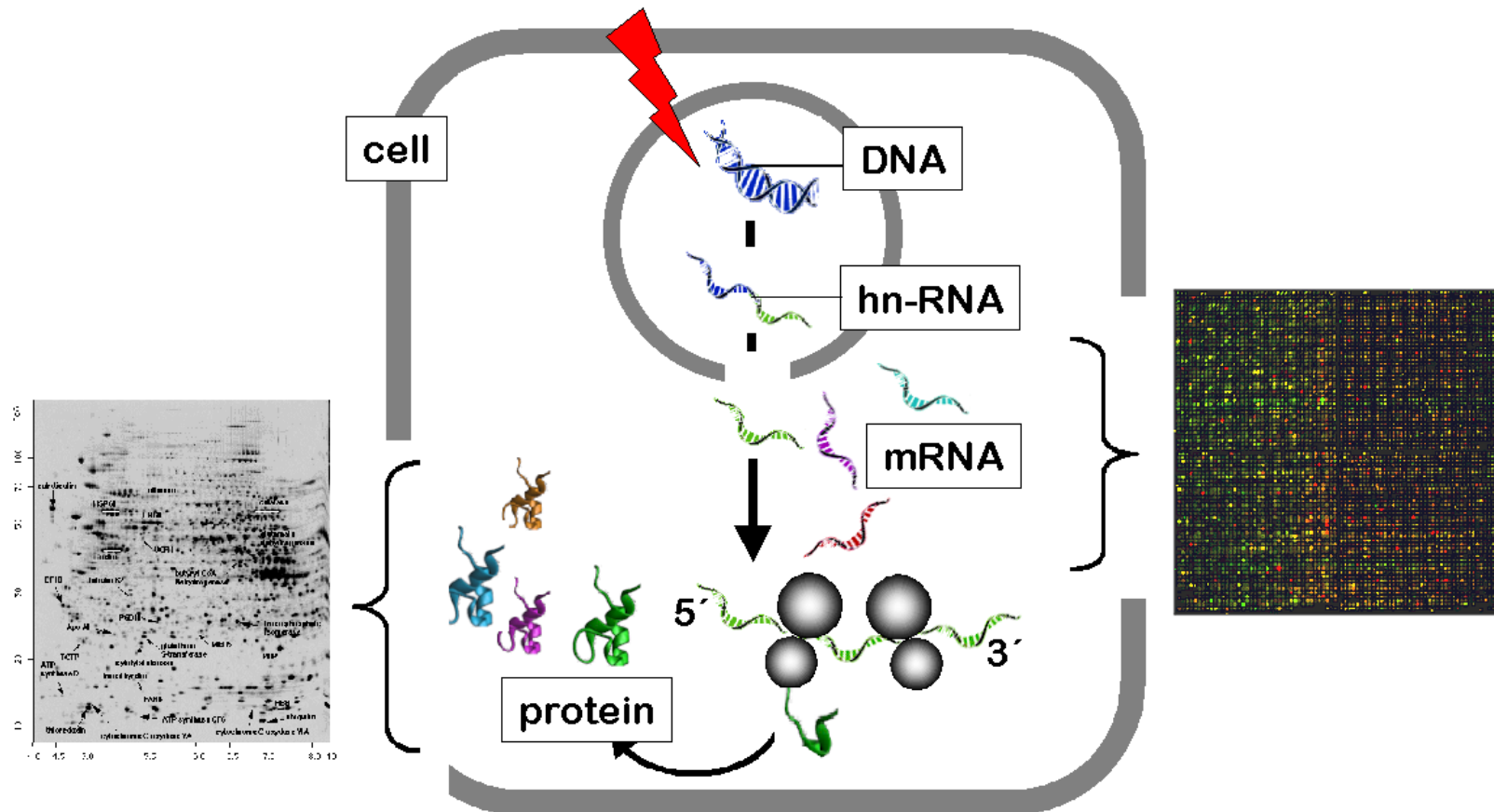
# Post-genomic period of analysis of human metabolism



## New methods for assessing changes in mRNA and/or protein expression



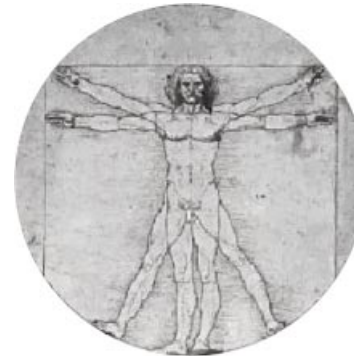
## New methods for assessing changes in mRNA and/or protein expression



**BASIC SCIENCE**

**APPLIED SCIENCE**

**Understanding  
human metabolism  
and response to food**

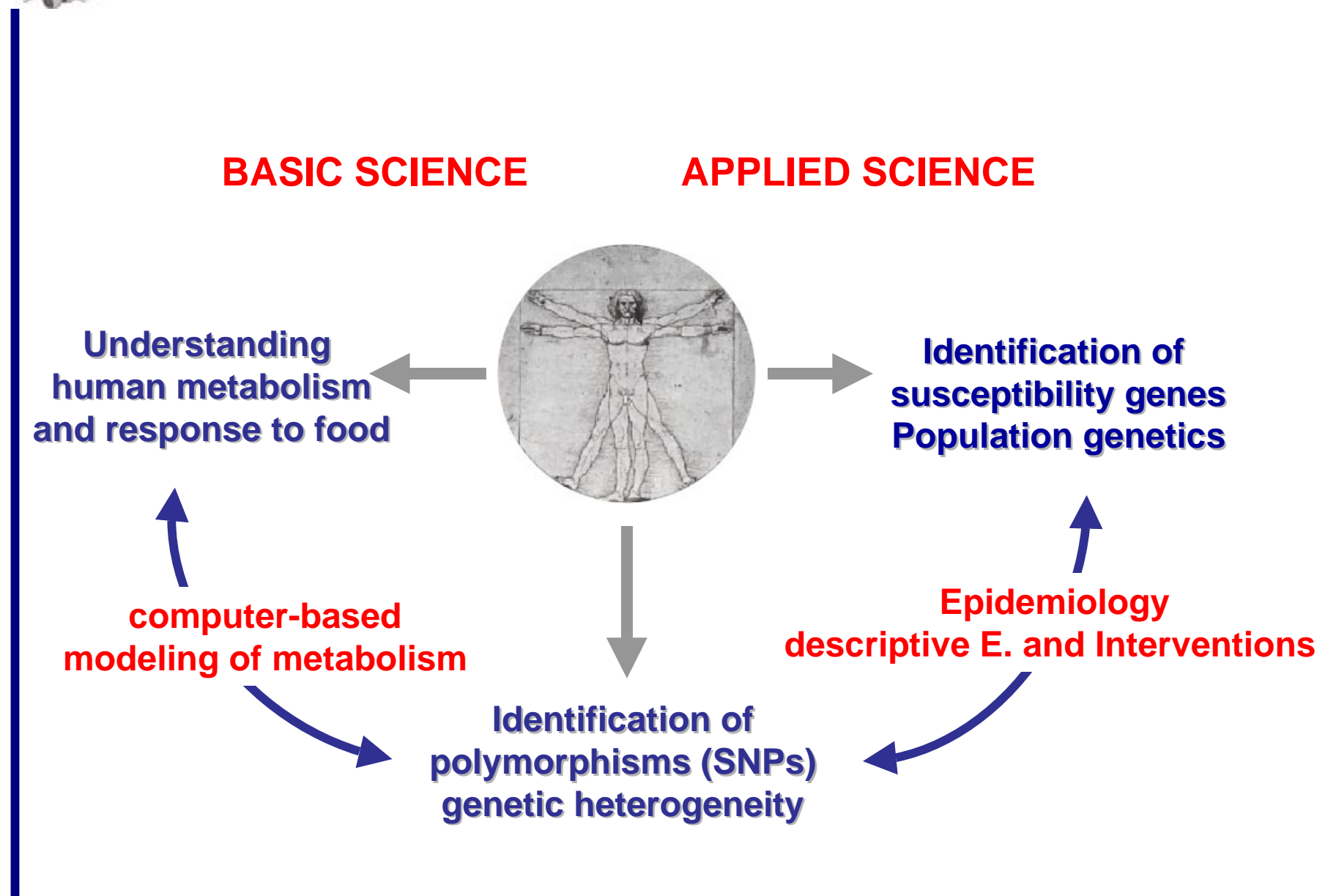


**Identification of  
susceptibility genes  
Population genetics**

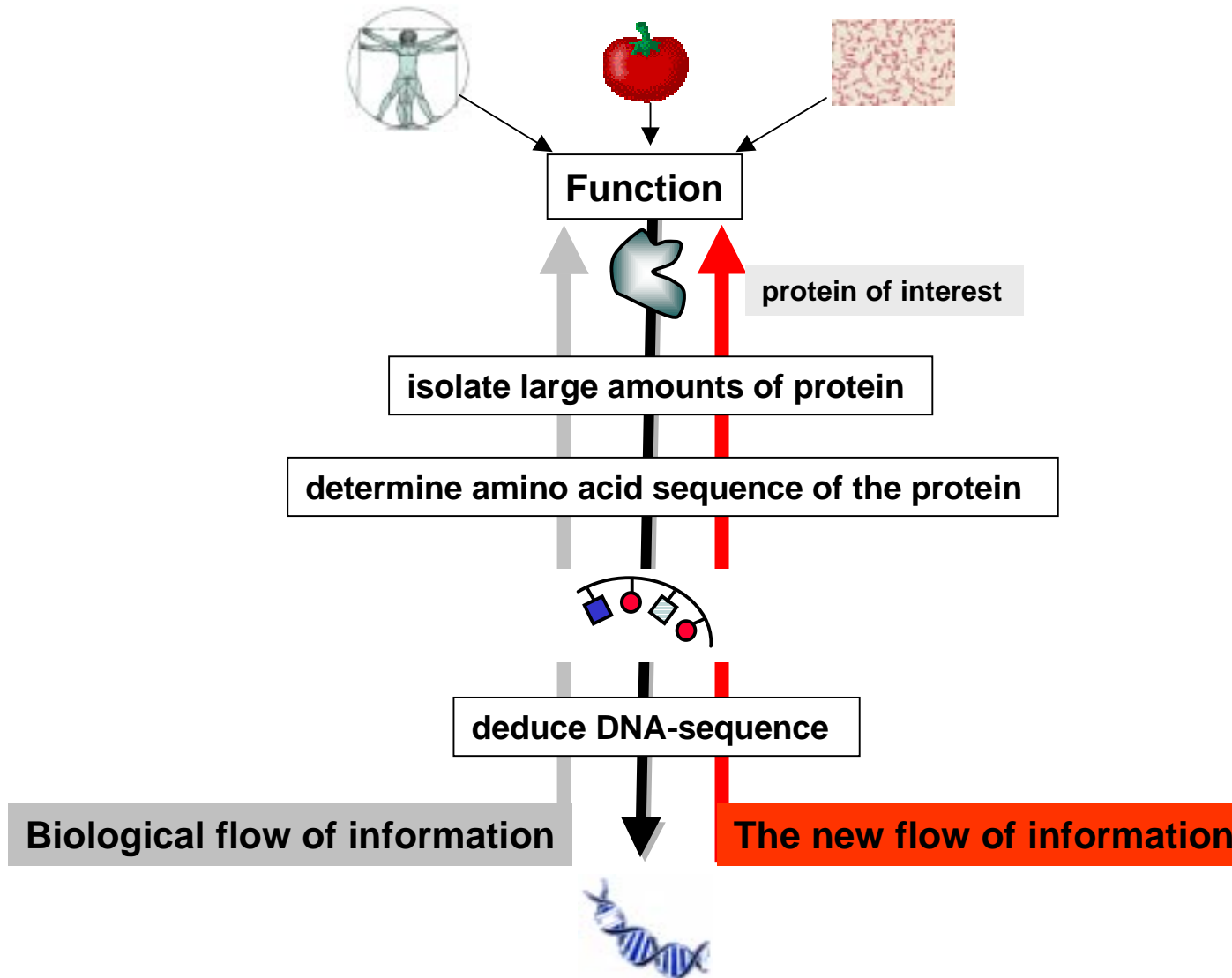
**computer-based  
modeling of metabolism**

**Epidemiology  
descriptive E. and Interventions**

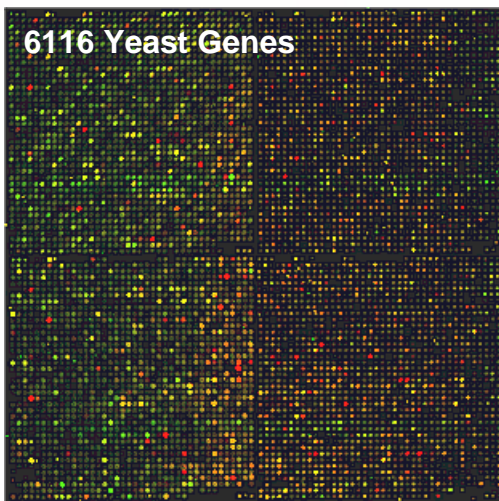
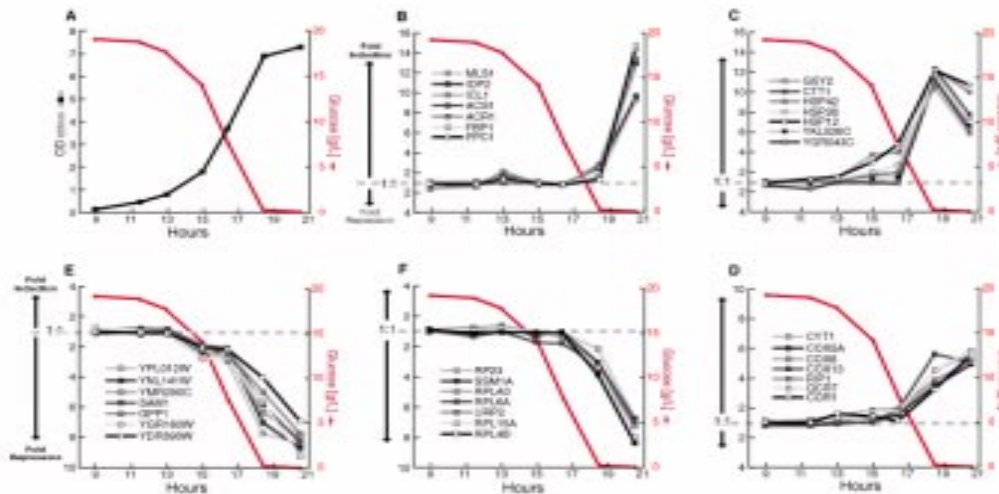
**Identification of  
polymorphisms (SNPs)  
genetic heterogeneity**



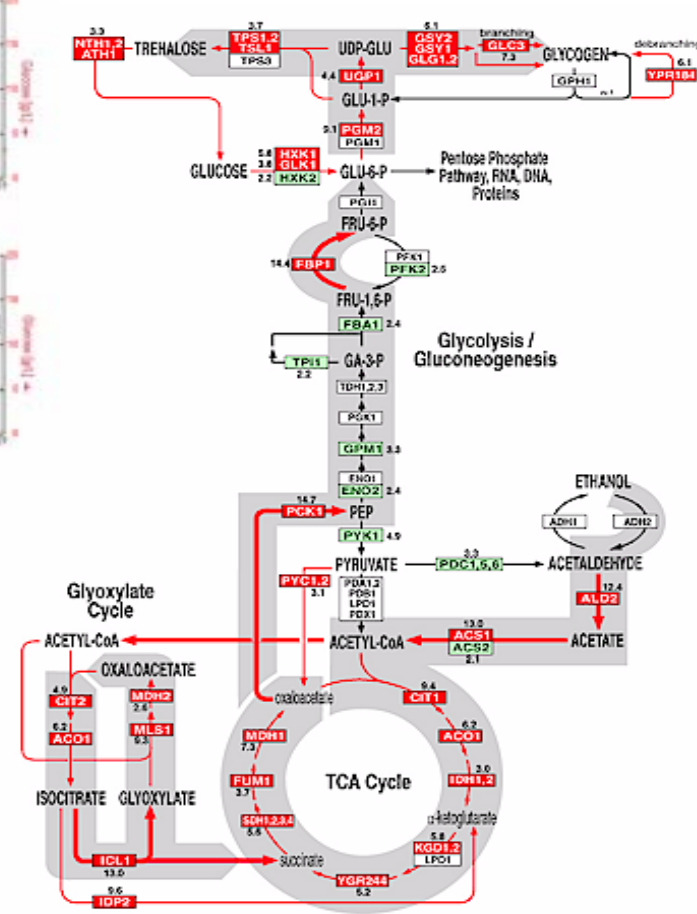
## from function to DNA-sequence and vice versa



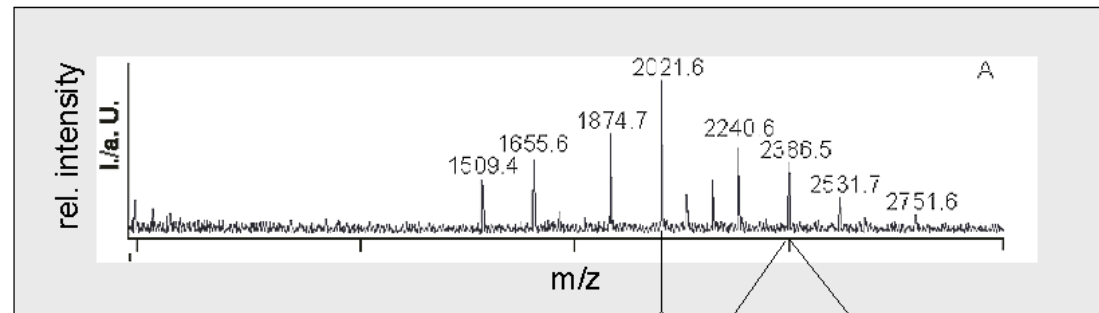
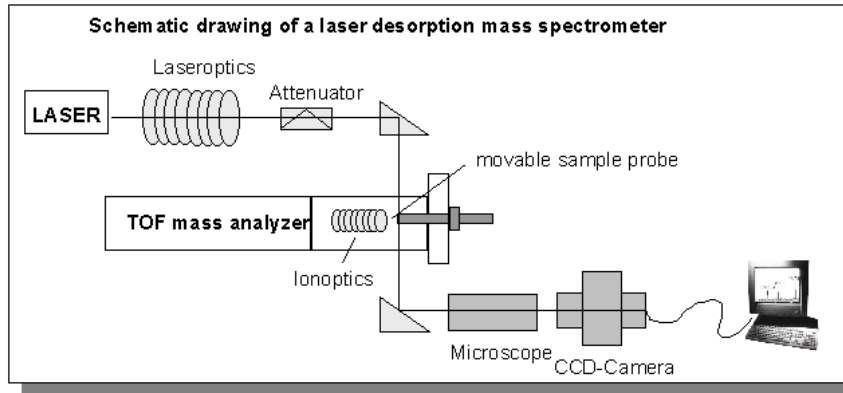
## Assessing transcriptional changes of an entire genome (6116 genes in *Saccharomyces cerevisiae*)



<http://cmgm.stanford.edu/pbrown/explore/index.html>

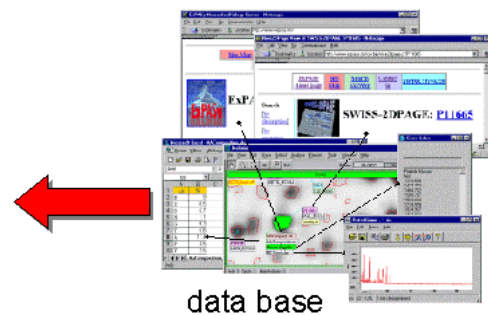


DeRisi et. al. Science 278: 680-686,



amino acid sequence of peptide fragment

amino acid sequence of peptide fragment

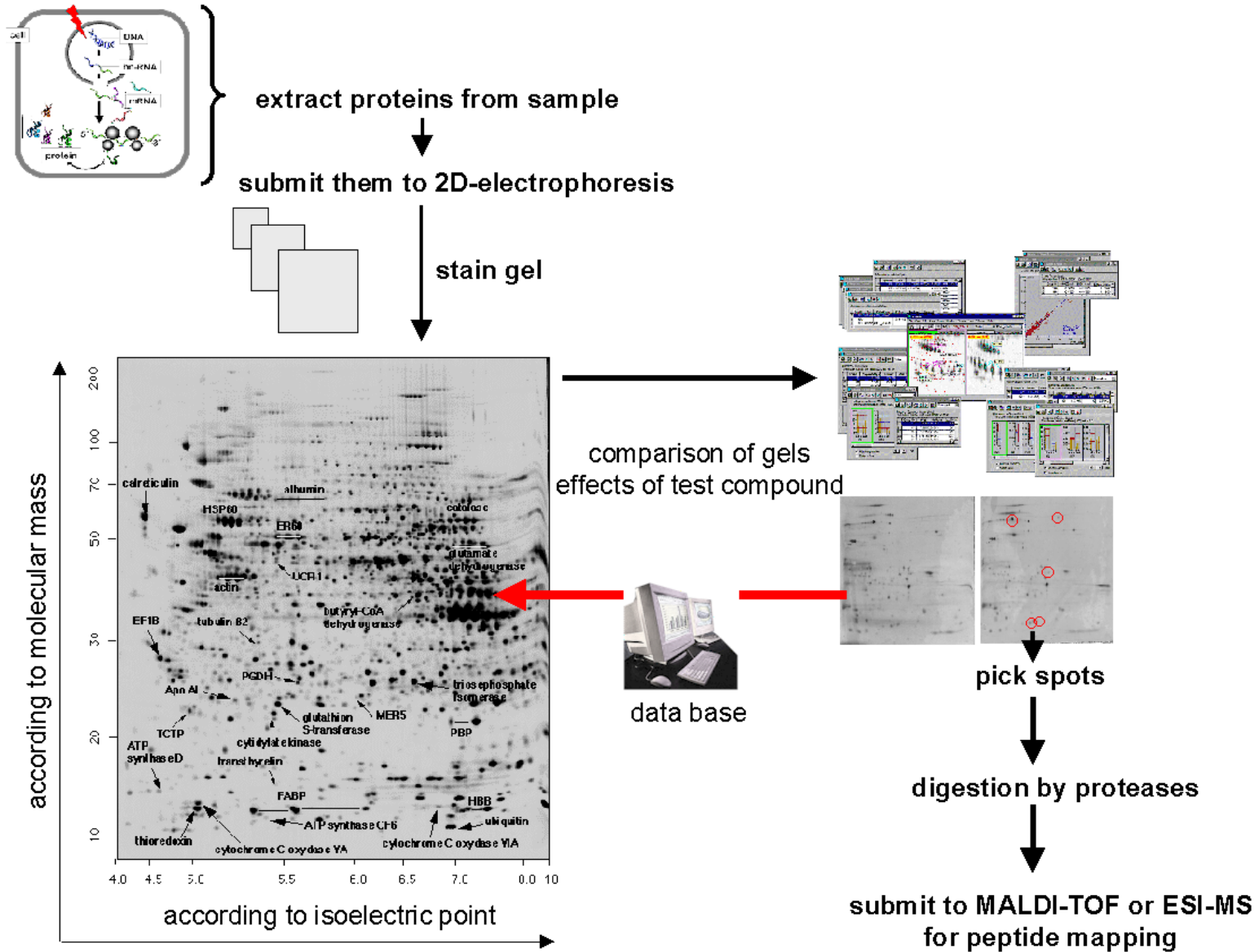


data base

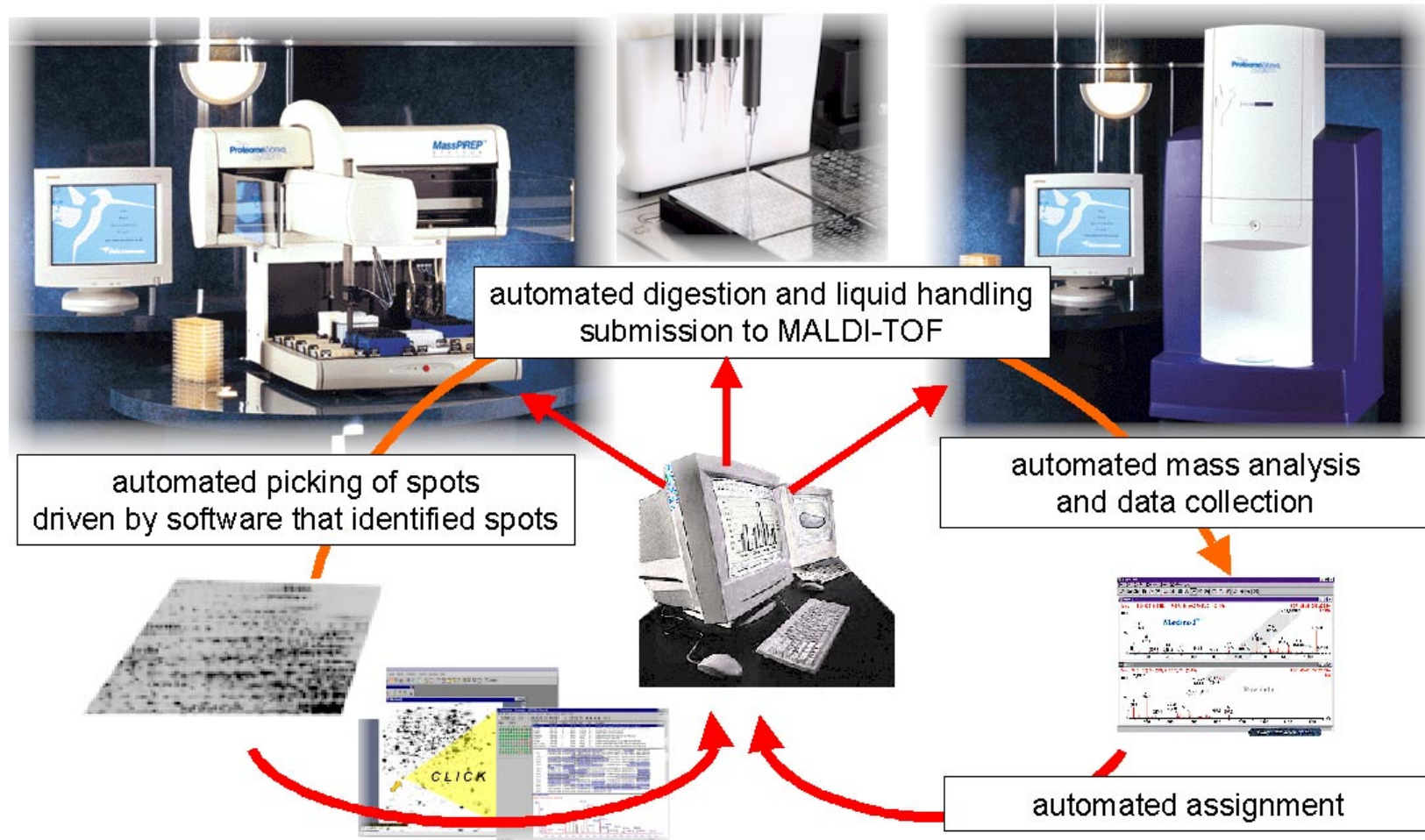
identification of protein as .....

its biology

identification of posttranslational modifications possible

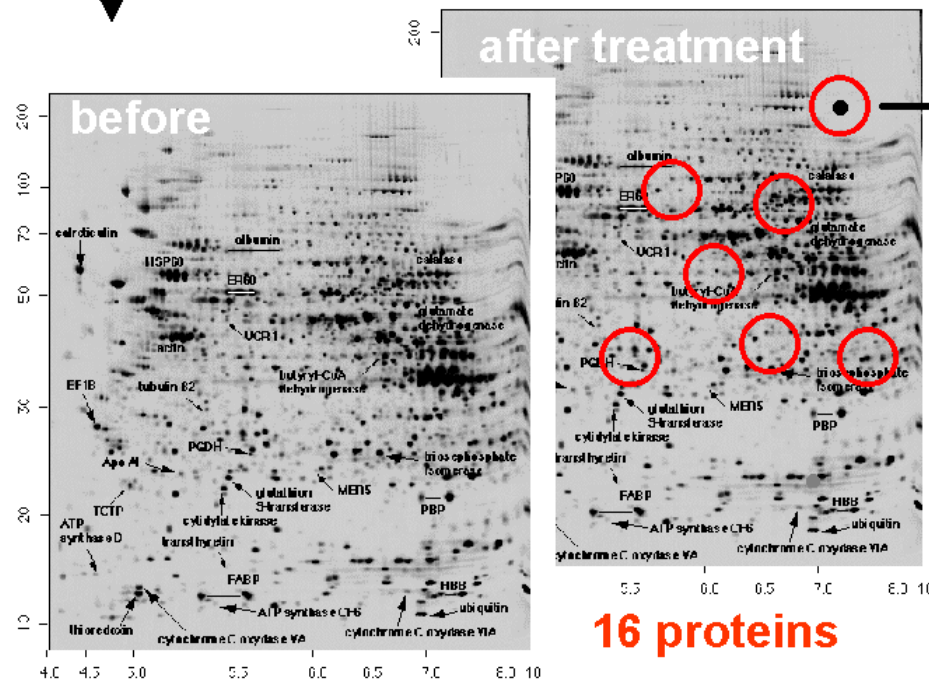


## Automated proteom analysis for high throughput applications



**Proteomics**  
**Analysis of expression**

Edvardsson U, Alexandersson M, Brockenhuus von Lowenhielm H, Nystrom AC, Ljung B, Nilsson F, Dahllof B  
Electrophoresis 1999 Apr-May;20(4-5):935-42  
**A proteome analysis of livers from obese (ob/ob) mice treated with the peroxisome proliferator WY14,643.**



peptide mapping

MALDI-TOF Analysis

Amino acid sequence

data base

protein identified

Schilling CH, Edwards JS, Palsson BO  
Biotechnol Prog 1999 May-Jun;15(3):288-95

Toward metabolic phenomics: analysis of genomic data using flux balances.



## Global view of transcriptional changes induced by aging and caloric restriction

### Aging

- ↑ **Stress response**  
Induction of:  
Heat shock response  
DNA damage-inducible genes  
Oxidative stress-inducible genes
- ↓ **Energy metabolism**  
Reduced glycolysis  
Mitochondrial dysfunction
- ↑ **Neuronal injury**  
Reinnervation  
Neurite extension and sprouting

### Caloric restriction

- ↑ **Protein metabolism**  
Increased synthesis  
Increased turnover
- ↑ **Energy metabolism**  
Up-regulation of gluconeogenesis,  
and the pentose phosphate shunt
- ↑ **Biosynthesis**  
Fatty acid synthesis  
Nucleotide precursors
- ↓ **Macromolecular damage**  
Suppression of:  
Inducible heat shock factors  
Inducible detoxification systems  
Inducible DNA repair systems

## Changes in gene expression in muscle of mice related to age and caloric restriction

ORF	Δ Age (fold)	Gene	Function	CR Prevention	ORF	Δ CR (fold)	Gene	Function
W08057	↑ 3.5	Heat Shock 27 kDa Protein	Chaperone	C	U05809	↑ 4.5	Transketolase	Pentose phosphate pathway
M17790	↑ 3.5	Serum Amyloid A Isoform 4	Unknown	N	W53351	↑ 4.1	Fructose-bisphosphate Aldolase	Glycolysis/Gluconeogenesis
AA114576	↑ 3.4	Heat Shock 71 kDa Protein	Chaperone	C	AA071778	↑ 3.5	Glucose-6-Phosphate isomerase	Glycolysis/Gluconeogenesis
L28177	↑ 2.6	GADD45	DNA damage response	77%	U34295	↑ 2.3	Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide	Insulin sensitizer
M74570	↑ 2.4	Aldehyde Dehydrogenase II	Aldehyde detoxification	29%	U01841	↑ 2.3	Peroxisome Proliferator Receptor Gamma	Insulin sensitizer
AA059662	↑ 2.2	Protease Do Precursor	Protease	C	L28116	↑ 2.0	PPAR Delta	Peroxisome induction
L22482	↑ 2.2	HIC-5	Senescence and differentiation	C	D42083	↑ 1.9	Fructose 1,6-bisphosphatase	Gluconeogenesis
X99963	↑ 2.2	rhoB	Unknown	87%	AA041826	↑ 1.9	Protein Phosphatase Inhibitor 2 (IIP-2)	Inhibition of glycogen synthesis
X65627	↑ 2.1	TN22	RNA metabolism	64%	U37091	↑ 1.8	Carbonic Anhydrase IV	CO <sub>2</sub> disposal
X57277	↑ 1.8	Rac1	JNK activator	C	M13366	↑ 1.8	Glycerophosphate Dehydrogenase	Electron transport to mitochondria
AA071777	↑ 3.8	Synaptic Vesicle Protein 2	Neurite extension	51%	AA118968	↑ 1.7	Pyruvate Kinase	Glycolysis
X53257	↑ 2.5	Neurotrophin-3	Reinnervation of muscle	50%	AA145829	↑ 2.3	26S Protease Subunit TBP-1	Protein turnover
X78197	↑ 2.2	AP-2 Beta	Neurogenesis	N	AA107752	↑ 2.2	Elongation Factor 1-gamma	Protein synthesis
X89749	↑ 2.1	mTGIF	Differentiation	C	W53731	↑ 2.1	Signal Recognition Receptor Alpha Subunit	Protein synthesis
AA014024	↑ 2.1	Dynactin	Transport	55%	U60328	↑ 2.1	Proteasome Activator PA28 Alpha Subunit	Protein turnover
X63190	↑ 2.1	PEA3	Response to muscle injury	C	X59990	↑ 2.0	mCyp-S1 (Cyclophilin)	Protein folding
AA106112	↑ 3.8	Mitochondrial Sarcomeric Creatine Kinase	ATP generation	C	W08293	↑ 1.9	Translocin-Associated Protein Delta	Protein translocation
AA061886	↑ 2.0	Dihydropyridine-sensitive L-type Calcium Channel	Calcium channel	67%	W57496	↑ 1.8	60S Ribosomal Protein L23	Protein synthesis
AA061310	↓ 4.1	Mitochondrial LON Protease	Mitochondrial biogenesis	C	X13136	↑ 4.7	Fatty Acid Synthase	Fatty acid synthesis
W55037	↓ 2.9	Alpha Enolase	Glycolysis	68%	X18314	↑ 2.5	Glutamine Synthetase	Glutamine synthesis
V00719	↓ 2.6	Alpha-Amylase-1	Carbohydrate metabolism	N	AA137659	↑ 2.4	Cytochrome P450-IIC12	Steroid biosynthesis
M81475	↓ 2.5	Phosphoprotein Phosphatase	Glycogen metabolism	C	L32973	↑ 2.0	Thymidylate Kinase	dTTP synthesis
AA034842	↓ 2.1	ERV1	mtDNA maintenance	46%	X56548	↑ 2.0	Purine Nucleoside Phosphorylase	Purine turnover
AA106406	↓ 2.0	ATP Synthase A Chain	ATP synthesis	N	AA022083	↑ 2.0	Huntingtin	Unknown
AA041826	↓ 2.0	IIP-2	Glycogen metabolism	C	D76440	↑ 1.9	Necdin	Growth suppressor
L27842	↓ 2.0	PMP35	Peroxisome assembly	60%	AA062328	↓ 3.4	DnaJ Homolog 2	Chaperone
Z49204	↓ 2.0	NADP Transhydrogenase	Glycerophosphate shunt	N	X63023	↓ 1.9	Cytochrome P-450-IIIa	Detoxification
AA071776	↓ 1.9	Glucose-6-Phosphate isomerase	Glycolysis	C	U03283	↓ 1.8	Cyp1b1 Cytochrome P450	Detoxification
M13366	↓ 1.9	Glycerophosphate Dehydrogenase	Glycerophosphate shunt	C	U14390	↓ 1.8	Aldehyde Dehydrogenase-3	Detoxification
AA107752	↓ 2.9	EF-1-Gamma	Protein synthesis	63%	X76850	↓ 1.8	MAPKAP2	Unknown
U22031	↓ 2.6	20S Proteasome Subunit	Protein turnover	44%	D26123	↓ 1.7	Carbonyl Reductase	Detoxification
AA061804	↓ 2.2	Ubiquitin Thioesterase	Protein turnover	C	L4406	↓ 1.7	Hsp105-beta	Chaperone
AA145829	↓ 2.1	26S Proteasome Component TBP1	Protein turnover	C	U40930	↓ 1.5	Oxidative Stress-Induced Protein	Unknown
L00681	↓ 2.1	Ump Ubiquitin Specific Protease	Protein turnover	N	U65867	↓ 1.8	RAD50	Double strand break repair
U35741	↓ 2.0	Rhodanese	Mitochondrial protein folding	C	AA059718	↓ 1.7	DNA Polymerase Beta	Base excision repair
D63585	↓ 1.7	Proteasome Z Subunit	Protein turnover	C	W42234	↓ 1.6	XPE	Nucleotide excision repair
D76440	↓ 2.9	Necdin	Neuronal growth suppressor	47%	D43694	↓ 1.8	Meth-1	Differentiation
X75014	↓ 2.7	Phox2 Homeodomain Protein	Trophic factor	65%	D16464	↓ 1.7	HES-1	Differentiation
M32240	↓ 2.1	GAS3	Myelin protein	55%	W13191	↓ 1.6	Thyroid Hormone Receptor Alpha-2	Thyroid hormone receptor
M16485	↓ 3.4	Calpactin I Light Chain	Calcium effector	C				
L34611	↓ 2.3	PTHR	Calcium homeostasis	N				
AA103356	↓ 2.2	Calmodulin	Calcium effector	N				
D29016	↓ 6.4	Squalene Synthase	Cholesterol/fatty acid synthesis	52%				
M21285	↓ 2.1	Stearoyl-CoA Desaturase	PUFA synthesis	C				
U73744	↓ 2.1	HSP70	Chaperone	N				

Energy Metabolism

Protein Metabolism

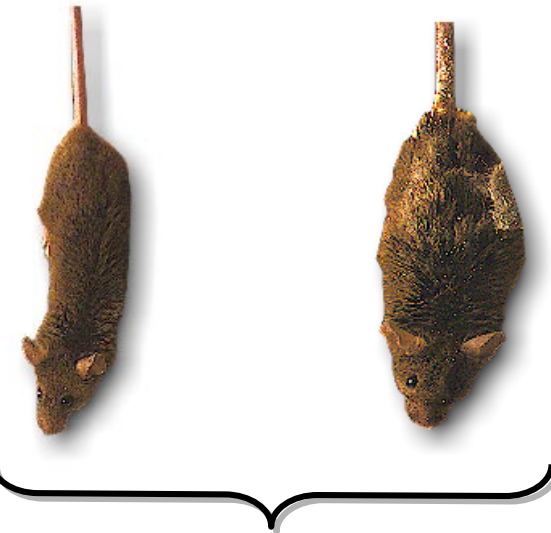
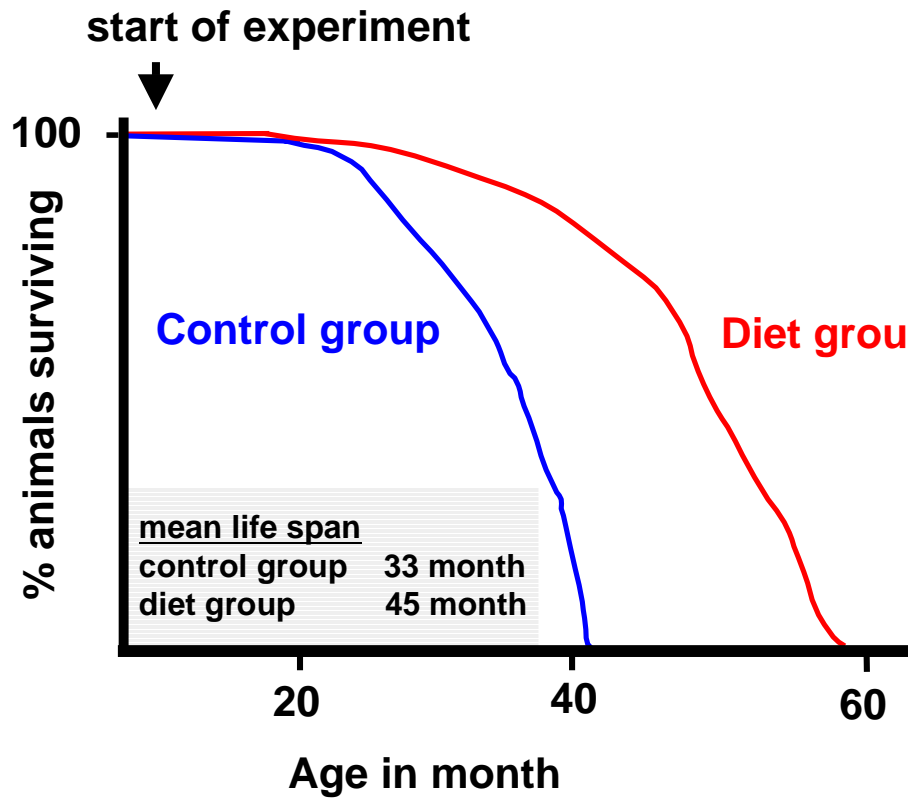
Biosynthesis

Neuronal Factors

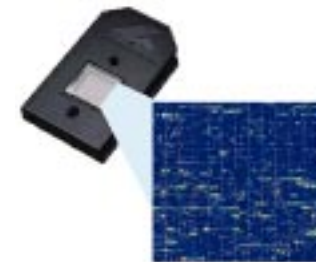
Stress Response

Calcium Metabolism

Expression-arrays  
analysis of



muscle tissue



expression of almost 6500 genes



**Dies ist erst der Anfang**

# Visionen und Fiktionen

