

文章编号:1009-038X(2004)03-0099-06

营养基因组学研究与应

乐国伟, 施用晖

(江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214036)

摘 要: 营养基因组学是高通量基因组技术在日粮营养素与基因组互作及其与健康关系研究中的应用。随着人类和模式动物基因组的阐明以及近年有关技术的进展, 同时进行生物样品中 DNA, mRNA 和表达的蛋白质分析, 确定基因的多样性已成为可能。它将加速认识营养如何影响代谢途径和机体稳态控制, 发现与营养有关疾病早期调节失控与基因型的关系。应用营养基因组学建立评价营养素利用效率的标识和方法, 可为公众健康提供有效的科学依据。利用营养基因组学技术能够提高产品质量与生产效率, 促进食品工业发展和开拓新的市场。

关键词: 营养基因组学; 表达; 代谢

中图分类号: Q 789

文献标识码: A

The Study and Application of Nutrigenomics

LE Guo-wei, SHI Yong-hui

(School of Food Science and Technology, Southern Yangtze University, Wuxi 214036, China)

Abstract: Nutrigenomics is the application of high-throughput genomics technology in nutrition research. In keeping with the unraveling of the human genome and model animal's genome, recent technological advancements have made it possible to analyze simultaneously numerous sets of DNA, mRNA and/or proteins expressed in a biological sample or to define genetic polymorphism. It may be important for research of the individual response of an organism to its nutritional environment changes. It will promote an increased understanding of how nutrition influences metabolic pathways and homeostatic control; how this regulation is disturbed in the early phase of a nutrient-related disease and to what extent each individual sensitizing genotypes contribute to such diseases. Ultimately, nutrigenomics are providing the necessary understanding to develop and evaluate different approaches to manipulate bioactive compounds, new biomarkers for the in vivo efficacy of nutrients. Nutrigenomics will allow effective dietary-intervention strategies to recover normal homeostasis and to prevent diet-related diseases.

Key words: nutrigenomics; expression; metabolism

营养科学研究可以追溯到公元前 400 年前人类对机体组成、功能及其对诸如食物等外界因子的

反应的探讨。18 世纪后期, 以 Lavoisier 能量测定为标志的化学分析时代积累了大量食物成分、有关食

收稿日期: 2003-08-12; 修回日期: 2003-09-13.

基金项目: 国家自然科学基金(C30270970)资助课题.

作者简介: 乐国伟(1956-), 男, 浙江宁波人, 教授, 博士生导师。

物消化的机械过程及食物在代谢中作用的资料。从 1900 年至今,营养研究不断深入,已经历了 3 个阶段。机体生物学时代,不断地认识着大量营养素、维生素和矿物元素的代谢途径与作用,特别是营养素在代谢中作用及作为酶辅助因子的功能。20 世纪后半叶,人类进入了细胞时代,主要研究营养素在体内代谢、生理功能及其对组织细胞的影响。进入 21 世纪后,在世界多国科学家的共同努力下,人类及模式生物的基因组草图、基因组序列图相继绘制完成,为人类阐明基因组及所有基因的结构与功能,揭开生命奥秘奠定了基础。人类基因组测序完成后,研究的重点已由测序与辨识基因深入到探索基因的功能,即从基因序列信息中开发利用具有潜在医用价值的基因与编码蛋白,阐明基因在代谢中的作用。营养科学也由营养素对单个基因表达及其作用的分析,开始朝着基因组及其表达产物在代谢调节中的作用研究即营养基因组方向发展^[1~4]。

1 营养与基因互作

日粮营养素对人类与动物的健康有着至关重要的影响。食物不仅提供机体必需的蛋白质、碳水化合物、脂肪以及矿物元素和维生素,并且,许多流行病学研究发现,一些食源性微量营养素或食品功能因子在机体代谢中有着重要的调节作用。日粮中蛋白质除了提供机体增长与代谢所需的氨基酸外,其潜在的多种生物活性肽具有广泛的生理功能,如乳源性蛋白含有免疫、抗菌、降压及与矿物质、微量元素吸收促进作用有关的活性肽残基,碳水化合物和脂类的生物活性作用,已远远超出了简单地提供能量作用。微量营养素如维生素、微量元素的典型单一的营养缺乏症已很少见,而临界微量营养素缺乏无论在西方,还是中国人口中都极为普遍。导致相应不同的代谢缺陷,出现免疫力低下,甲状腺素代谢紊乱,生长不良,癌症与心血管疾病的易感性增加。但伴随着对维生素 C、维生素 E 与 β -胡萝卜素的抗氧化特性和降低某些癌症与心血管疾病的可能的认识^[5,6],有必要进一步研究其多样的生物功能,特别是它们在基因表达控制中的作用,以获得更好地评定营养素状况与需要的方法。

营养研究的核心是了解机体如何利用食物中的营养素以及营养素对组织细胞功能的调节作用。迄今积累的大量营养学研究结果,奠定了营养学的基本原理与认识的基础。但传统的对营养素作用研究多是基于养分、剂量对机体表观性状及体内生理生化指标变化的反应,由于观察这些指标和种类有

限,使得可捕捉、获得的信息量少,特别是难以完整地获得不同代谢途径关系的信息,影响了对营养素功能的全面客观认识,存在较大的局限性。采用分子生物学方法,从 DNA、mRNA 及转录产物蛋白质水平,研究营养素对细胞中众多基因的调控,更有助于揭示营养素的功能,在方法学上是一次革命性的转变。有关营养素对基因表达的作用现已有一些了解,如过去用常规的手段对食物源核苷酸作用的研究存在两种极为矛盾的认识,最近,应用基因组研究发现用辐射损伤小鼠,日粮补充核酸能影响 90 种基因的表达,包括信号传递、离子转运、细胞增殖凋亡以及免疫系统免疫球蛋白重链的合成基因等,更加全面、精确地反映了核酸对免疫及相关功能的作用。

营养素即是胃肠道吸收的底物,同时也是肠道组织局部营养的供体,影响胃肠道细胞增殖、吸收和代谢。营养素在肠道中对基因表达的调节可能存在两种机制:首先,肠上皮细胞中的酶或受体能够识别营养素,而肠内容物及肠腔内环境随饮食而不断改变,可直接影响粘膜上皮细胞或间接地通过激素、生长因子与细胞激动素,最终改变基因的转录与翻译。其次,通过其他因素如肠道微生物以及抗原,影响肠组织的基因表达。肠道蛋白质的表达不仅归结于沿隐窝—绒毛轴细胞单个基因诱导的变化,而且也随上皮细胞的分化状态而改变。研究表明,肠道内容物可决定上皮细胞的增殖与分化速度,它们通过诱导新生毗邻细胞的发育,影响隐窝形成细胞的基因表达。肠道内容物中的蛋白质、氨基酸、糖类和脂肪底物组成与浓度会影响胃肠道细胞基因表达。当鼠日粮中葡萄糖增加时,转运受体的表达增加,使转运受体活性提高,表现为小肠腺窝深度与绒毛高度变化^[1,2,5,6];当停止葡萄糖供给时,小肠腺窝处的转运受体将减少。Goda 等(1995)用低淀粉含长链脂肪酸脂肪日粮与高淀粉的日粮相比,后者乳酸脱氢酶表达水平高,表明底物存在与否可能是控制基因表达的一个重要因素^[9]。当日粮由低脂肪酸变成高脂肪酸成分时,胃肠道的脂肪酶数量可增加一倍^[10,11]。日粮中脂肪成分可增加小鼠胃肠道脂肪结合蛋白(FABP)基因的表达量^[12]。维生素与矿物元素在肠道的吸收、代谢调节受到激素或机体稳态调节机制的参与。钙的吸收不仅需要底物存在,而且受机体钙结合蛋白状况的影响。用高钙或低钙日粮饲喂时,28 KD 钙结合蛋白的表达水平不受影响,而当供给维生素 D₃后,钙结合蛋白的表达水平增加了 28 倍,钙的主动吸收增加^[13]。认

识营养成分对功能基因表达的影响与其在维持细胞正常功能作用,将有助于减少肠道疾病,有效调节胃肠道功能。

营养素对机体代谢具有极为复杂的调节机制,既直接影响基因的表达,也涉及其中间代谢产物的作用。机体的营养状况可能影响与功能发育有关的基因程序的启动和表达,如胚胎期或幼龄个体的营养状况,会影响其出生后成长及成年后的身高、智力发育,甚至健康及某些疾病如糖尿病、心血管疾病、高血压、肥胖等发生^[14~19]。由于存在基因的多样性,食物中某些成分对某些个体可起到有益作用,对另一些个体可能有所不同。中美两国研究者对上海的 18 244 例男性流行病学研究发现,十字花科的蔬菜花椰菜、包心菜、水芹菜等含有异硫氰酸盐(ITCs),具有防治肺癌的作用,尤其是缺乏分解 ITCs 酶(GSTM1)基因的个体,可能由于 ITCs 在体内停留的时间长而保护效果更强。过去认为异硫氰酸盐是一种毒素,过量的摄入会与碘竞争,导致甲状腺肿大。McGill 等通过系列研究发现,基因因素导致由过量摄食产生的低 HDL-胆固醇和肥胖对动脉粥样硬化的进程与冠心病发病率不同^[14]。在相同能量摄入条件下,会导致不同个体脂肪不同程度的沉积。肥胖涉及 100 多种基因^[20],BMI、体重和脂肪量等表型及肿瘤坏死因子 TNF A(TNFRSF1B),瘦素受体(LEPR),UCP1,2,3,APO 等,而脂肪数量涉及 LEPR,CCKAR(118444),TNFA(191160),UCP2(601693),APOA4(107690)等。在群体 APO G/A 负责编码阿朴蛋白 A I,约占 30%,不同个体的营养摄入、日粮脂肪、多不饱和脂肪酸干预的上述结果也存在很大的差异^[19]。

从基因水平研究营养的作用,不仅需要考虑单个基因的作用,而且应考虑多个基因的参与及个体

间基因的差异。细胞功能的调节是多基因表达相互协调的结果,基因异常或基因表达的变化可引起许多代谢紊乱,影响多种基因疾病如心脏病、糖尿病、肥胖与癌症等发展过程^[22]。基因变异大多数位于蛋白编码之外,而一些发生在编码区的变异可能影响相应基因的功能。人类个体基因差异主要归结于单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms,SNPs),群体基因组中可变位点稀有碱基发生的比例大于 1%^[22]。现已发现 140 万个以上的 SNPs,其中一些基因表达的改变与一部分疾病的发生有关,因此,SNPs 可能是我们认识遗传与环境的途径。个体基因间的差别很可能导致不同的营养需要,如 5,10 亚甲基四氢叶酸还原为 5 甲基四氢叶酸时需要亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR),MTHF 的 SNP 突变为 677 位 C 变为 T,基因点突变的杂合子在群体中可能占 45%~50%,纯合子约占 10%~12%。此时可导致亚甲基四氢叶酸还原酶活性降低,影响叶酸需要量。当机体叶酸不足时,出生时神经管鞘缺陷、Down 氏综合症和生后心血管疾病与癌症发病的危险性增加;叶酸充分时可减少结肠癌的危险性。机体铁稳态、骨健康、脂类代谢以及免疫功能基因多样性与功能关系见表 1。由此可见,研究基因多样性模式和不同表型关系,既能确定标识,又可探寻 SNPs 与疾病发生的关系机制。通过 SNPs 确定病理机制,有利于预测某个体发病几率,并有可能应用多种治疗性滋补剂,改变膳食结构和生活方式来减少患病几率^[3];同时,根据 SNPs 产物结构特点,有助于寻找和确定其可能作用的受体及调控靶基因,进行生物活性检测,有效地筛选食品中新的功能成分,在强壮机体、防治慢性疾病和辅助治疗上发挥更积极的作用。

表 1 已知细胞过程及基因多样性的营养意义

Tab. 1 Nutritional potential of genetic diversity in cellular process

细胞过程	基因多样性	假定的营养意义
叶酸代谢	亚甲基四氢叶酸还原酶,胱硫醚 B 合成酶,甲硫氨酸合成酶,谷氨酸羧胺酶 II	神经管鞘缺陷,Down 氏综合症,心血管疾病与癌症
铁稳态	与基因 HFE 相关的遗传性血色素沉着和转铁蛋白受体	铁需要,贫血,铁过载,血色素沉着(haemo-chromatosis) ^[23]
骨健康	VD3 受体,雌激素受体,I 型胶原,GNAS1,	有关骨代谢,信号传递,骨质疏松,钙与磷酸盐的转运 ^[24,25]
脂类代谢	阿朴蛋白(AIV,B,C3,E),低密度脂蛋白受体,脂蛋白脂酶,受体蛋白、肿瘤坏死因子	治疗性日粮脂类干预,改变心血管生物标识 ^[18,19]
免疫功能	HLA(MHC),组织坏死因子 a 和其他细胞因子	

2 营养基因组学与技术

基因组(genome)由 genes 和 chromosomes 组合而成,用于描述生物的全部基因和染色体组成。

美国科学家 Thomas Roderick 1986 年提出了基因组学(Genomics),主要内容包括以全基因组测序为目标的结构基因组学(Structural-genomics)和以基因功能鉴定为目标的功能基因组学(functional-genomics)。营养基因组学是利用结构基因组学提供的信息,系统地研究营养与基因功能,它以高通量、大规模实验方法以及统计与计算机分析为特征,通过个体基因组的构成分析,确认个体对常量、微量营养素的反应,进行安全、个性化的日粮配制。

基因组芯片技术可以在一个单独芯片上检测整个基因组,一个 DNA 芯片能同时提供上万个基因信息,可以进行大量平行基因表达和基因探索研究,为观察已知的和未知的 DNA 样品提供检测平台。DNA 微阵(芯片)技术主要用于鉴定序列(基因/基因突变)和鉴定基因的表达水平。微阵技术为研究极为复杂的营养对基因表达与健康的关系提供了有效工具^[26]。Han 等 2000 年利用 cDNA 表达微阵揭示了能量限制对不同年龄基因表达的变化。Dieckgrafe 等(2000 年)应用平行寡聚核苷酸微阵分析了患者肠炎粘膜基因表达的变化^[27]。Fink (1998)利用 DNA 微阵分析技术,发现一变种小鼠饲喂一种野生植物会活化一组特殊基因,导致动物冠状动脉疾病而死亡;而饲喂这一植物变种却不诱导这组基因表达,动物能够存活^[28]。DNA 微阵分析能够使多因素、复杂交互作用的营养试验成为精确的科学,进一步研究转录产物与蛋白组的变化,建立体内、外有关疾病发生早期和起始阶段基因表达、蛋白组的生物标识,用于人类与动物的营养研究。应用基因组技术也可以确定食品腐败或病原微生物的生物标识,建立针对这些微生物特异的检测方法。如根据微生物特异基因建立 PCR、杂交检测;通过对病原菌代谢组或生理组学(Physiomics)研究,分析检测其生长所必需物质或诱导毒素生成的代谢产物、蛋白,确定生理生化参数,用以作为控制食品贮藏过程中品质变化,预测这些微生物对不同批次食物原料造成腐败的几率。另外,转基因食品的生物研究工作,推动了“基因类型检测”市场。在法国立法机构规定对含转基因生物的农产食品必须加贴标签以后,许多实验室已开展了这方面的工作。大西洋基因技术应用公司已于 1999 年 12 月为法国首批无转基因大豆提供了担保,大豆被用来喂

养蛋鸡。他们还将研究猪和其它禽类的饲料转基因成分。

蛋白组学研究是继基因组学研究后,生命科学发展的一个重要方向,它将最终决定基因功能的定位。基因转录水平的研究能在一定程度上反映基因表达产物的变化,然而,直接影响生命活动变化取决于基因表达产物蛋白质的结构和功能,而真正发挥功能的蛋白质要经过转录后加工、翻译调控以及翻译后加工等许多步骤和调控才能形成,因而,对蛋白质的直接研究才能真实地解释各种生命现象。蛋白质组研究技术包括从提取特定生物样品中的蛋白质,采用双向聚丙烯酰胺凝胶电泳(Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, 2-DPAGE)以及非聚丙烯酰胺凝胶电泳的二维液相高通量分析,经蛋白质染色,凝胶图像鉴定、分析,用质谱鉴定完整蛋白质序列和种类。一个基因在不同的情况下可以产生多种不同的蛋白质,细胞在合成蛋白质的过程中还通过增加糖基或/和脂质而对蛋白质进行修饰,使得蛋白质的特性可能完全不同于基因所编码氨基酸序列的结构特点。并且,蛋白质在不同细胞、组织内环境发挥作用的形式具有特异性。逐一研究所有这些蛋白质的特性,才可能从营养素对基因组、蛋白质组的影响有一个较为全面的认识。蛋白质组学要研究所有基因组编码的全部蛋白质及其存在方式,即不同时间和空间发挥功能的特定蛋白质群,某种特定的细胞、组织或器官的蛋白质种类,从而明确各种蛋白质分子是如何形成代谢网络的,精确描绘蛋白质的三维结构。从结构上揭示它们与药物结合及其活性的部位^[29]。

分析食物或原料成分的完整蛋白组或代谢组,并结合簇分析,可确定不同品种、成分含量以及生产地域的食物或原料具有的特定质量见表 2。例如,小麦原料的蛋白组可用于预测面包的质量,而且有可能据此预测终产品的质量。确定原料对终产品质量最关键标识是证实生物分子或特定生物分子间的比例。近年来新型功能蛋白的不断发现,尤其是对正常细胞转化为癌细胞的蛋白以及防止正常细胞癌变的蛋白的发现,为人类征服癌症、艾滋病、帕金森氏症、老年痴呆症、糖尿病等开辟了光明的前景。从基因产物水平上探索群体内蛋白质作用的模式、功能调控以及多种蛋白质的相互作用,能为临床诊断、病理研究、药物筛选、药物开发、新陈代谢途径等提供理论依据和基础^[10]。

表 2 蛋白质组学在食品营养中的应用
Tab. 2 Application of proteomics on food Nutrition

植物或动物食品	人体代谢
过敏测定,表达控制	饮食干预的反应
过程控制(加热、高压)	营养性或非营养性化合物对表达水平的影响
GM() 中的物质平衡	营养不良评估
新蛋白质鉴定	生物标志的鉴定
蛋白质的化学修饰	遗传性(同源性)鉴定

机体代谢主要是生物合成和降解及中间代谢的过程,比如蛋白质既是细胞、器官或骨骼的组分,也可作为酶、受体、转运体、通道、激素和其他信号分子的结构因子,为 ATP 合成提供能量,甚至作为一种蛋白质、碳水化合物、油脂或低聚物的可变化代谢中间体的结构单元.过去通过测定一些个别代谢中间体来认识新陈代谢的表征.但任何从 mRNA 和蛋白质表达水平所收集到的信息或个别代谢物测定都不足以预测物质在体内所有的代谢过程和途径,必须运用代谢组学方法来分析可测定的低、中相对分子质量的化合物的全部代谢物.代谢组学研究细胞器、细胞及组织器官间代谢物形式、含量及其变化,不仅能更深入地了解复杂的调控过程,同时也可以直接鉴定(描述)表型.

监测为数众多的代谢物和相关的代谢途径、网络,筛选各生物样品的代谢物质需要高通量技术完成.经典的色谱分离技术、富里叶变换红外光谱、电雾化质谱和核磁共振光谱定量分析技术,主要用于研究特殊化合物或某个代谢途径.小分子物质的鉴定通常采用气相色谱(或液相色谱)/质谱联用技术(GC/MS 或 HPLC/MS),GC 和 HPLC 可用适当的标准化化合物来检测和比较化合物的相对量.检测代谢物质子的高分辨率¹H-NMR 光谱技术用以收集

生物过程的代谢流和途径控制的数据. NMR 技术在过去主要用于以分析哺乳动物体液和组织中的代谢物变化,这种技术可衍生用来测定其他的同位素如³¹P 或天然丰度同位素如¹³C,如可通过流体定量分析,在动力学水平上分析富含同位素¹³C 的底物.¹H-NMR 将成为代谢和功能基因组多学科综合研究中的自动生化分析技术.

进行基因组、蛋白质组和代谢产物组研究,将获得大量的 DNA、蛋白质序列及代谢物的信息.必须应用生物信息学技术,来完成对基因组、基因与蛋白质关系的研究.如利用基因组中编码区的信息蛋白质空间结构和蛋白质功能,模拟蛋白质结构及建立数据库、代谢网络分析等,最终进行蛋白质、核酸分子、药物设计,开展个体化的营养保健日粮配置,将对营养学研究、食品、农业等领域产生重要的影响.

3 结语与展望

营养基因组学研究涉及生物技术、基因组、分子医学和营养学领域,可以从全新的角度研究日粮与营养作用^[3].营养基因组学研究,将对基础营养学产生深远影响,它将改变传统的剂量-功能反应的研究模式,揭示和认识营养素与生物活性因子对细胞的信号调节到不同生理过程中关键基因的功能作用.

开展营养功能基因组学研究有助于通过营养手段减缓与防治营养性代谢紊乱疾病,有助于全面认识营养素与其他功能因子在人与动物机体功能基因表达的转录、翻译中的作用,确立营养性疾病诊断的生物标识,开发新的营养补充剂与治疗方法,提出改善人与动物健康更为有效的途径.同时,可以利用营养基因组学技术能够提高产品质量与生产效率,促进食品工业发展.

参考文献:

[1] Della Penna D. Nutritional genomics: manipulating plant micronutrients to improve human health[J]. *Science*, 1999, 285: 375-379.

[2] Fogg-Johnson N, Merolli A. Nutrigenomics: The next wave in nutrition research[J]. *Nutraceuticals World*, 2000,1:86-95.

[3] Elliott R, Ong T J. Nutritional genomics[J]. *British Medical Journal*. 2002,324:1438-1442.

[4] van Ommen B, Stierum R. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena[J]. *Curr Opin Biotechnol*. 2002,13:517-521.

[5] Greenwald P, McDonald S S. Antioxndants and Prevention of Cancer in Antioxidant in Human Health and Diseases[M]. New York: CABI Publishing ,2000.

- [6] Edwards MG, Sarkar D, Klopp R, *et al.* Age-related impairment of the transcriptional responses to oxidative stress in the mouse heart[J]. **Physiol Genomics**, 2003,13(2):119—27.
- [7] Ferraris RP, Diamond JM. Crypt/villus site of substrate—dependent regulation of mouse intestinal glucose transporters [J]. **Proc Natl Acad Sci USA**, 1993, 90:5868—5872.
- [8] Ferraris RP, Villenas SA, Hirayama BA, *et al.* Effect of diet on glucose transporter site density along the intestinal crypt-villus axis[J]. **Am J Physiol**, 1992, 262:G1060—1068.
- [9] Goda T, Yasutake H, Suzuki Y, *et al.* Diet-induced changes in gene expression of lactase in rat jejunum[J]. **Am J Physiol**, 1995,268:G1066—1073.
- [10] Borel P, Arm M, Senft M, *et al.* Gastric lipase: evidence of an adaptive response to dietary fat in the rabbit[J]. **Gastroenterology**, 1991, 100:1582—1589.
- [11] Arm M, Hamosh M, DiPalma JS, *et al.* Dietary fat modulates gastric lipase activity in healthy humans[J]. **Am J Clin Nutr**, 1995, 62:74—80.
- [12] Hall AK, Norman AW. Regulation of calbindin—D28K gene expression in the chick intestine: effects of serum calcium status and 1,25—dihydroxyvitamin D3[J]. **J Bone Miner Res**, 1990,5:331—336.
- [13] McGill HC Jr, Mott GE, Lewis DS, *et al.* Early determinants of adult metabolic regulation: effects of infant nutrition on adult lipid and lipoprotein metabolism[J]. **Nutr Rev**, 1996,54(2 Pt 2):S31—40.
- [14] Pravenec M, Wallace C, Aitman TJ, *et al.* Gene expression profiling in hypertension research: a critical perspective[J]. **Hypertension**, 2003,41(1):3—8.
- [15] Poirier H, Niot I, Degrace P, *et al.* Fatty acid regulation of fatty acid—binding protein expression in the small intestine [J]. **Am J Physiol**, 1997,273:G289—295.
- [16] Endo Y, Fu Z, Abe K, *et al.* Dietary protein quantity and quality affect rat hepatic gene expression[J]. **J Nutr**, 2002, 132:3632—3637.
- [17] Mathers J C. Dietary strategies to reduce the burden of cancer and cardiovascular disease in the UK[J]. **Br J Nutr**, 2000, 84 (Suppl 2):211—216.
- [18] Louis Pérusse, Claude bouchard gene-diet interactions in obesity[J]. **Am J Clin Nutr**, 2000,72(5 Suppl):1285S—1290S.
- [19] Ordovas JM. Gene-diet Interaction and plasma lipid response to dietary intervention[J]. **Current Atherosclerosis Reports**, 2001, 3:200—208.
- [20] Chagnon YC, Preusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1997update [J]. **Obes Res**, 1998,6:76—92.
- [21] Kirk B W. Single nucleotide polymorphism seeking long term association with complex disease[J]. **Nucleic Acids Research**, 2002,30: 3295—3311.
- [22] Iannuzzi M C, Maliarik M, Rybicki B. Genetic polymorphisms in lung disease: bandwagon or breakthrough? [J]. **Respiratory Research**, 2002, 3:15.
- [23] Hanson E H, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis[J]. **American Journal of Epidemiology**, 2001, 154(3):193—206.
- [24] Pols HA, Uitterlinden A G. Genetic polymorphisms and clinical practice: the example of osteoporosis[J]. **Acta Clin Belg**, 2002, 57(5):266—270.
- [25] Stains JP, Civitelli R. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update[J]. **J Endocrinol**, 2003,177(2):147—196.
- [26] Hirsch K D, Kreps J A, Karen K, *et al.* Molecular approaches to studying nutrient metabolism and function: a array of possibilities[J]. **J Nutr**, 2001,131:1605S—1609S.
- [27] Dieckgraefe B K, Stenson W F, Korzenik J R, *et al.* Analysis of mucosal gene expression in inflammatory bowel disease by parallel oligonucleotide arrays[J]. **Physiol Genomics**, 2000,4:1—11.
- [28] Fink G R. Anatomy of a revolution[J]. **Genetics**, 2000,149:169—183.
- [29] National Research Council of the National Academies. Defining the Mandate of Proteomics in the Post-Genomics Era: Workshop Report [M]. The National Academies Press Washington D C, 2002. 1—11.
- [30] de Vos WM. Advances in genomics for microbial food fermentations and safety[J]. **Curr Opin Biotechnol**, 2001,12(5): 493—8.

(责任编辑:杨勇)