

Elektronische Prüfungsarbeiten

**Titel der Arbeit:**

Einfluss der Isoflavonoide Genistein und Daidzein auf das Proteom humaner Endothelzellen in vitro und mononukleärer Blutzellen in vivo im Kontext ihrer postulierten anti-atherogenen Aktivität

Übersetzter Titel:

Influence of soy isoflavones on the proteome of human endothelial cells in vitro and human peripheral blood mononuclear cells in vivo

Autor:

Fuchs, Dagmar

Jahr:

2006

Dokumenttyp:

Dissertation

Institution:

Fakultät Wissenschaftszentrum
Weihenstephan

Betreuer:

Wenzel, Uwe (Prof. Dr.)

Gutachter:

Daniel, Hannelore (Prof. Dr.);
Rimbach, Gerald (Prof. Dr.)

Format:

Text

Sprache:

de

Fachgebiet:

OEK Ökotrophologie,
Ernährungswissenschaft

SWD Schlagworte:

Endothelzelle; Proteom; Genistein;
Arteriosklerose; Sojaproteine;
Phytoöstrogene; Blutzelle

TU-Systematik:

OEK 460d; MED 411d; OEK 240d

Kurzfassung:

Über 40% aller Todesfälle in Westeuropa, den USA und Australien werden der Atherosklerose und ihren Folgen zugeschrieben. Postmenopausale Frauen besitzen aufgrund der Abnahme der

Östrogenspiegel ein gegenüber prämenopausalen Frauen und gleichaltrigen Männern deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass eine hohen Aufnahme von Sojaprodukten und den darin vorkommenden Isoflavonoiden, die eine östrogene Wirkung besitzen, eine besondere protektive Funktion in der Atherosklerose zukommt. Unter Verwendung der klassischen Gelelektrophorese kombiniert mit MALDI-TOF basierter Analyse der tryptisch generierten Peptidmassenfragmente konnten in verschiedenen experimentellen Systemen Zielproteine der Phytoöstrogene in Endothelzellen und peripheren mononukleären Zellen des Blutes identifiziert werden. Als Endothelzellmodelle dienten einerseits primäre human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), andererseits die EA.hy926 Zellen, die durch Fusion von HUVEC mit der Lungenkarzinom-Zelllinie A549 entwickelt wurden. Der Einfluss der Isoflavonoide wurde auf das Proteom von unbehandelten Endothelzellen, aber auch von Zellen, die mit den bekannten endothelialen Stressoren Hcy und ox-LDL kultiviert wurden, untersucht. Genistein konnte in einem Konzentrationsbereich, der im Plasma über die Nahrungszufuhr erreicht werden kann, zahlreiche der durch die endothelialen Stressoren herbeigeführten Veränderungen in Proteinspiegeln pro-atherogener Prozesse revertieren. Auch das Gemisch aus Genistein und Daidzein (GenDai) zeigte ähnliche, wenngleich nicht identische Wirkungen. Der Soja-Extrakt und auch GenDai beeinflussten die Spiegel zahlreicher Proteine, die in atherosklerotische Prozesse involviert sind, doch nur wenige Proteine wurden durch den Soja-Extrakt und GenDai gleichartig reguliert. Sowohl die isolierten Isoflavonoide als auch der Soja-Extrakt beeinflussten Proteine, die beispielweise auf eine Hemmung von Signalkaskaden zur Synthese von Adhäsionsmolekülen, der Förderung der Zellproliferation oder auf die Hemmung der Apoptose in Endothelzellen hindeuten. Es konnte schließlich auch gezeigt werden, dass die isolierten Isoflavonoide und der Soja-Extrakt die Apoptose in Endothelzellen, die in Gegenwart von Hcy oder ox-LDL stark gefördert ist, vollständig inhibieren können. Effekte von Isoflavonoiden in vivo konnten durch die Proteomanalyse von PBMC im Rahmen einer Interventionsstudie am Menschen untersucht werden. Im Verlauf der Intervention im Vorhaben „Isoheart“ (EU-Projekt, QLK1-CT-2001-00221) verzehrten gesunde postmenopausale Frauen Isoflavonoid-haltige Riegel oder Placebo-Riegel. Wirkungen der Zufuhr der Isoflavonoide ließen sich im Proteom der PBMC durch charakteristische Veränderungen in den Spiegeln einzelner Proteine abbilden. Eine Reihe dieser Proteine konnte mit der Entwicklung der Atherosklerose in Zusammenhang gebracht werden, in deren Mittelpunkt eine Hemmung der Signalkaskade zur Synthese von TNF- α stehen könnte.

Übersetzte Kurzfassung:

Atherosclerosis causes over 40% of all deaths in Western Europe, the USA and Australia. In particular, postmenopausal women show a high risk for cardiovascular diseases due to the decline in estrogen levels. Epidemiological studies suggest a beneficial effect of soy consumption and this is believed to be caused by the isoflavones based on their estrogenic activity. The aim of this thesis was the identification of target proteins for phytoestrogen action in vitro and in vivo to gain insight into the molecular mechanisms underlying their potential athero-protective properties. Two in vitro cell culture models were employed to determine the response of endothelial cells to soy isoflavonoids and human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were used for assessing the effects of a soy-based cereal bar in vivo. Classical 2D-gel electrophoresis and identification of the regulated proteins via MALDI-TOF MS based peptide mass fingerprinting was used to identify the nature of regulated proteins. Besides primary endothelial cells (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC), also the endothelial cell line EA.hy926 generated by fusion of HUVEC with the lung carcinoma cell line A549 were used for determining the response of cells to the treatment with isoflavones, both in the absence or presence of the endothelial stressors Hcy and ox-LDL. Changes in steady state levels of a large number of proteins that responded to the stressors were reversed by genistein treatment at concentrations that can be achieved in plasma by dietary intervention. Moreover, the effects of a genistein/daidzein mixture (GenDai) as well as a soy extract were compared with genistein in stressed and non-stressed cells. The isoflavones and the soy extract also exerted effects on proteins that participate in signal transduction processes that control the synthesis of adhesion molecules or cell proliferation and apoptosis. As proven by increased plasma cell membrane permeability as well as increased DNA-fragmentation, both stressors elicited apoptosis in endothelial cells and isoflavones and soy extract were able to prevent apoptosis induction and execution. Whereas the soy extract and also GenDai affected the levels of many proteins with relevance to atherosclerotic processes, only few proteins were found to be regulated in common. However, the data also suggest that soy as a complex food might provide atherosclerosis preventing effects also by other mechanisms as those exerted by the isolated isoflavones. Phytoestrogens effects in vivo were assessed in a human intervention trial by proteome analysis of PBMC. Within the

intervention study conducted by the project "Isoheart" (EU-project QLK1-CT-2001-00221) healthy postmenopausal women consumed either an isoflavone containing cereal bars or bars that were devoid of a soy extract. The comparative analysis of the PBMC proteome identified numerous proteins involved in or related to atherogenesis that specifically responded to the dietary isoflavones.

Veröffentlichung:

Universitätsbibliothek der Technischen Universität München

WWW:

<http://mediatum.ub.tum.de/?id=603747>

Abgegeben am:

06.04.2006

Mündliche Prüfung:

07.08.2006

Dateigröße:

8177613 bytes

Seiten:

161

Urn:

<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss20061016-1432374560>

Letzte Änderung:

17.10.2006

Occurrences:

Einrichtungen > Fakultäten > Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan > Prüfungsarbeiten > Dissertationen

- Elektronische Prüfungsarbeiten > Fachgebiet > Medizin
- Elektronische Prüfungsarbeiten > Fachgebiet > Ökotoxikologie, Ernährungswissenschaft
- Elektronische Prüfungsarbeiten > Fakultät > Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan

Entries: