

RESUMÉ (ABSTRACT IN DANISH)

Klassiske humane interventionsstudier bliver sædvanligvis udført for at bevise en hypotese eller for at svare på et specifikt spørgsmål. Derfor er studiedesignet og de udførte analyser baseret på nogle få parametre relateret til de specifikke effekter, der ønskes undersøgt, mens en stor mængde information indeholdt i de indsamlede prøver ikke engang bliver målt.

I de seneste år har en anden metode, kaldet *metabolomics*, vist sig at være en særdeles fordelagtig teknik i ernæringsforskning. I metabolomics-tilgangen bliver interventionsstudiet udført uden at predefinere, hvilke variable der skal måles – derimod er målet at opsamle så meget information som muligt på en ikke selektiv måde. I denne ph.d.-afhandling blev væskechromatografi-massespektrometri (LC-MS) metabolomics-tilgangen anvendt i forbindelse med humane ernærings-interventionsstudier.

Plasma- og urinprøverne, opsamlet i forbindelse med tre humane ernærings-interventionsstudier, blev analyseret med metabolomics-tilgangen med det formål at finde biomarkører for mælkeproteinet valle og for at undersøge påvirkningen af valle på det menneskelige metabolom. Det var yderligere et mål at udarbejde computerassisterede metoder til at rationalisere processen ledende til identifikation af stoffer.

I det første studie blev metabolomics-profiler efter indtag af et måltid med højt fedtindhold, der indeholdt torsk, gluten, kasein eller valle som proteinkilde, sammenlignet, mens valle i det andet studie blev sammenlignet med underinddelinger af valle (α -laktalbumin eller caseinoglycomacropeptid) og hydrolyseret valle. Begge studier blev udført med overvægtige ikke-diabetikere og det sidste studie blev derudover gentaget med diabetikere.

Vi viser, at indtag af valle forårsager en lavere ventrikeltømmningshastighed sammenlignet med andre proteinkilder. Dette står i kontrast til tidligere undersøgelser, som viser, at valle tømmes hurtigere fra ventriklen end andre proteiner.

Paradoksalt i forhold til ovenstående så finder vi disproportionalt høje niveauer og kortere T_{\max} af nogle aromatiske og forgrenede aminosyrer efter indtag af valle-måltidet. Dette indikerer, at absorptionen af aminosyrer påvirkes uafhængigt af, eller i det mindste ikke fuldstændigt kontrolleres af ventrikeltømmningshastigheden.

Derudover finder vi, at valle nedsætter niveauet af et antal fedtsyrer på grund af øget insulinniveau, hvilket sandsynligvis er induceret af de forhøjede aminosyreniveauer.

Vi fandt ingen forskel mellem underinddelingerne af valle, men hydrolysatet indeholdt en række cykliske dipeptider, der måske er årsagen til den hypoglykæmiske effekt observeret for hydrolysatet. Tillige fandt vi, at produktionsprocessen for hydrolysatet førte til dannelse af oxidationsprodukter af methionin, som metaboliseres endogent til tidligere ukendte metabolitter.

Det lykkedes ikke at finde eksponeringsmarkører med høj specificitet for valle, da effekterne var begrænset til at ændre niveauerne af endogene metabolitter. Valle-hydrolysatet derimod indeholdt usædvanlige cykliske dipeptider; det er dog ikke sandsynligt, at de er valle-specifikke, men snarere et udtryk for hydrolyseringsprocessen. Disse resultater kunne ikke være opnået ved de traditionelle hypotese-testende tilgange.

Vi fandt desuden en række markører for torskemåltidet. De fleste er sandsynligvis også markører for kødindtag, men arsenobetain kan være en specifik markør for fiskeindtag.

Vi fandt ingen forskel mellem overvægtige ikke-diabetikere og diabetikere. Det kan dog skyldes, at analysen ikke blev udført på en måde, der tillod direkte sammenligning af plasmaniveauer.

På nuværende tidspunkt er identifikation af stofferne den største flaskehals i metabolomics studier af denne type. Derfor vil denne afhandling præsentere og diskutere nogle af de nyeste værktøjer til computerassisteret identifikation af stoffer, herunder: annotering af fragmenter, bestemmelse af molekylær-ionen, *in silico* fragmentering, retentionstids-overførsel mellem analytiske systemer og *de novo* retentionstidsforudsigelse. Et sammenhængende system, der kombinerer disse værktøjer, bliver beskrevet, og den potentielle indflydelse på metabolomics-feltet understreges. Dette system blev brugt i de rapporterede studier.