

**Review article****Lipidomics: From establishment to applications in Health Studies**

**Varmira K<sup>1</sup>**  
**Moradi S<sup>2</sup>**  
**Khodarahmi R<sup>3</sup>**

1, 2- Research Center of Oils and Fats,  
Kermanshah University of Medical  
Sciences, Kermanshah, Iran  
3- Molecular Biology Reserch Center,  
Kermanshah University of Medical  
Sciences, Kermanshah, Iran

**\*Corresponding author:** Kambiz  
Varmira, Research Center of Oils  
and Fats, Kermanshah University of  
Medical Sciences, Kermanshah, Iran  
**Email:** Kvarmira@kums.ac.ir

**Received:** 29 December 2014

**Accepted:** 24 April 2015

**ABSTRACT**

Omics, is systematic and broad evaluation of information in biological sciences.. Although initially focus was on genomics and proteomics, but along on advances in analytical instruments, the potential of subfields such as Lipidomics is increasingly recognized. Lipidomics studies seem to have vast capability of changing the past limited viewpoint to lipids as basic components of cell structure and sources of energy. For instance, to date the results of several Lipidomics studies have confirmed the role of lipids as cell messengers, antigenic agents and cell integrators. New insights on function of lipids and potential features of Lipidomics, was followed by using these studies for information synergy with genomics and proteomics. Moreover, developments in the various fields of pharmaceutical-medicine are undergoing. By considering the limits in development of this scientific field in Iran, in this paper we aimed to introduce the applications of lipidomics and the essential logistics for establishment of it.

► **Citation:** Varmira K, Moradi S, Khodarahmi R. Lipidomics: From establishment to applications in Health Studies. Journal of Health Research in Community. Spring 2015;1(1):56-66.

## مقاله موری

## لیپیدومیکس: از ابزارهای موردنیاز تا کاربرد در مطالعات سلامت

## چکیده

او میکس به بخشی از علوم زیستی گفته می شود که درباره اطلاعات به صورت نظممند و در سطح گسترده مطالعه می کند. در این میان، هرچند از ابتدا بیشترین تمرکز متوجه ژنومیکس و پروتومیکس بوده، همراه با پیشرفت در تجهیزات آزمایشگاهی، قابلیت های بالقوه زیرشاخه های دیگری همچون لیپیدومیکس روز به روز بیشتر شناخته شده است. مطالعات لیپیدومیکس تا اندازه زیادی توانسته است نگاه محدود گذشته را به لیپیدها، به عنوان اجزای ساختار سلولی و منبع انرژی توسعه دهد. برای نمونه، تاکنون گزارش های متعددی از نتایج مطالعات لیپیدومیکس، نقش لیپیدها به عنوان پیام رسان های سلولی، عوامل آنتی ژنیک و عوامل هماهنگ کننده سلولی را تأیید کرده اند. بینش جدید نسبت به کار کرد لیپیدها و قابلیت های بالقوه لیپیدومیکس، استفاده از این مطالعات به منظور هم افزایی اطلاعاتی نسبت به ژنومیکس و پروتومیکس و همچنین توسعه های دارویی - پژوهشی را به دنبال داشته است. با توجه به توسعه اندک این حوزه علمی در ایران، تلاش شده است تا در این مقاله به معرفی ابزارهای موردنیاز و قابلیت های این علم پرداخته شود.

کامبیز ورمیرا<sup>۱\*</sup>  
سمانه مرادی<sup>۲</sup>  
رضاء خدارحمی<sup>۳</sup>

- ۱- استادیار داروسازی هسته ای، مرکز تحقیقات رونگ ها و چربی ها، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- ۲- کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات رونگ ها و چربی ها، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- ۳- دانشیار پژوهشی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

\* نویسنده مسئول: کامبیز ورمیرا، مرکز تحقیقات رونگ ها و چربی ها، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران  
کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

Email: Kvarmira@kums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۸  
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۲/۲

◀ استناد: ورمیرا، کامبیز؛ مرادی، سمانه؛ خدارحمی، رضا. لیپیدومیکس: از ابزارهای موردنیاز تا کاربرد در مطالعات سلامت. مجله تحقیقات سلامت در جامعه، بهار ۱۳۹۴(۱): ۵۶-۶۶.

## مقدمه

غشاها سلولی می شناختیم؛ اما با توجه به یافته های سال های اخیر، زمان آن است تا دیدگاه خود را در این باره تغییر دهیم. محدودیت های موجود در تجهیزات، مانع اصلی توسعه سریع دانش بشری نسبت به لیپیدها شده است؛ زیرا لیپیدهای بیولوژیک برخلاف اسیدهای نوکلئیک و پروتئین ها، مولکول های

حدوداً پس از ده حاکمیت الیگونو کلئوتیدها بر دنیای علوم زیستی، شاید بتوان دهه آینده را متعلق به لیپیدها دانست. تاکنون لیپیدها را اغلب منابع انرژی و سنگ پایه تشکیل دهنده

## اهمیت و پیچیدگی طبیعت لیپیدها

### لیپید و سلامت عمومی

ارتباط لیپید با سلامت انسانی از دو جنبه مختلف بررسی می‌شود. در قدم اول، می‌توان نقش کمیت و تنوع لیپیدهای تغذیه‌ای را در سلامت انسان بررسی کرد و از زاویه دیگر، درباره نقش و عملکرد لیپیدها در محیط درون‌تنی<sup>۳</sup> بحث نمود. تغذیه پرانرژی و سبک زندگی کم تحرک، عامل مهمی در ایجاد بسیاری از بیماری‌های شایع در قرن ۲۱ از قبیل بیماری‌های قلبی، سکته و فشارخون است [۴، ۳]. با توجه به نقش لیپیدها بر سلامت جامعه، برای چندین دهه اصول تغذیه سالم لیپیدی بر مبنای دو اصل استوار شده است: کاهش مصرف لیپید در تغذیه، افزایش نسبت اسیدهای چرب با اشباع نبودن چندگانه به اسیدهای چرب اشباع. با وجود این، تاکنون پوشش‌های بسیاری در ارتباط با میزان اثر و شکل تأثیرگذاری لیپیدهای خوراکی متنوع بر سلامتی بدون پاسخ باقی مانده است. برای نمونه، تاکنون مشخص نشده با توجه به آن که مکانیسم عمل اسیدهای چرب غیراشباع به صورت کامل تعیین نگردیده است، آیا تأکید بر استفاده گسترده از این ترکیبات در درازمدت بر سلامت انسان تأثیر نامطلوب نخواهد داشت؟ یا آن که رژیم‌های غذایی با میزان لیپید بسیار ناچیز، چه تأثیری بر بدن خواهند داشت؟ اهمیت این مطالعات زمانی بیشتر در کم شود که متوجه شویم اختلاف‌های جزئی در مخلوط اسیدهای چرب از لحاظ طول زنجیره و درجه اشباعیت، به طور مؤثری ویژگی‌های حسی و کاربرد تغذیه‌ای آنها را تغییر می‌دهد [۵]. در این شرایط، به نظر می‌رسد کیفیت و کمیت لیپیدهای خوراکی و تأثیر اسیدهای چرب ویژه بر متابولیسم لیپیدها و سلامت انسانی، موضوعی چالش‌برانگیز است که برای رسیدن به پاسخ‌های مناسب، به تحقیقات علمی گسترده نیاز دارد.

از سوی دیگر، مشخص شده است که نبود توازن در سطح

3. In vivo

غیرپلیمری و با جرم‌های مولکولی کم هستند که تفاوت‌های جرمی و ساختاری ناچیز مابین این مولکول‌ها، بررسی دقیق آنها با تکنیک‌های تجزیه‌ای معمول را تا اندازه زیادی ناممکن ساخته است.

در این میان، معرفی تکنیک‌های جدید در اسپکتروسکوپی جرمی، سبب جهشی عظیم در دانش لیپیدی و تولد زمینه مطالعات جدیدی به نام لیپیدومیکس<sup>۱</sup> شده است. نخستین قدم در مطالعات لیپیدومیکس، تهیه پروفایل لیپیدی یا لیپیدوم<sup>۲</sup> بوده که شامل تشخیص و تعیین مقدار هزاران گونه مولکول لیپید سلولی است. در مرحله بعد، تغییرات لیپیدوم و نقش هر جزء آن در برابر دیگر لیپیدها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها بررسی می‌شود. پژوهشگران در زمینه لیپیدومیکس ساختار، نقش و دینامیک لیپیدهای سلولی و تغییراتی را که در مسیرهای متابولیکی آنها روی می‌دهد، بررسی می‌کنند.

برای نخستین بار در سال ۱۹۹۴، دو گروه تحقیقاتی جداگانه (هان و گراس [۱]- کیم و همکاران [۲]) به معرفی لیپیدومیکس پرداختند. با وجود آن که از آن زمان تاکنون گزارش‌های متعددی از مطالعات لیپیدومیکس صورت گرفته - متفاوت از رویه‌ای که درباره ژنومیکس و پروتومیکس شاهد بوده‌ایم - مطالعات لیپیدومیکس در مراکز علمی کشور ایران گسترش نیافرته است. یکی از دلایلی که مانع گسترش بیش از پیش مطالعات لیپیدومیکس بوده، نداشتن آگاهی کافی پژوهشگران از کیفیت این زمینه مطالعاتی و قابلیت‌های کاربردی آن است. در این مقاله، پس از مرور گزارش‌هایی که پیچیدگی طبیعت لیپیدها را بر مبنای مطالعات لیپیدومیکس بررسی کرده‌اند، به دیگر حوزه‌های کاربردی این مطالعات و همچنین، در پایان به ابزارهای موردنیاز برای انجام یک مطالعه لیپیدومیکس پرداخته می‌شود.

1. Lipidomics

2. Lipidome

به تفاوت پروفایل لیپیدی کبد و مغز در انسان اشاره کرد؛ به صورتی که مغز انسان غنی از آسیلهای چرب با چند پیوند دوگانه است، اما در کبد عمدتاً آسیلهای چرب اشباع یا دارای یک پیوند دوگانه وجود دارند. در این شرایط، رفتار متفاوت لیپیدی ارگانها نسبت به فشار اکسیداتیو قابل درک است [۱۹].

از سوی دیگر، تغییرات شدید پروفایل های لیپیدی در بستر زمان، خود عامل مهمی در افزودن به این پیچیدگی هاست. برای نمونه، می توان به الگوی تغییر در پروفایل لیپیدی موش های آزمایشگاهی اشاره کرد که با توجه به نتایج به دست آمده از اسپکتروسکوپی های جرمی مدرن، گاهی گستره تغییر غلظتی گونه های لیپیدی داخل سلولی ۲ تا ۳ برابر و در گونه های لیپیدی غشایی ۱۰ تا ۱۰۰ برابر غلظت پایه آنها گزارش شده است [۲۰]. لبته باید توجه شود که لیپیدها بیشتر در غلظت های بسیار پایین حضور دارند و تغییر مختصر در مقدار یک گونه، تأثیر زیادی بر غلظت نسبی آن خواهد داشت.

با توجه به گستردگی نوع ترکیبات لیپیدی، مطالعات لیپیدومیکس به دو صورت انجام می شود: بررسی های هدفمند<sup>۱</sup> و جامع غیر هدفمند<sup>۲</sup>. در بررسی هدفمند فقط گروه خاصی از لیپیدها که به طور معمول در یک طبقه ساختاری هستند، بررسی می شوند. اگرچه در این شیوه، حساسیت و حجم اطلاعات به دست آمده نسبت به متابولیت خاص بالاست، اطلاعات محدودی نسبت به لیپیدوم کل به دست می آید؛ اما در بررسی جامع، گستره وسیعی از مولکول های لیپیدی پوشش داده می شوند و اگرچه نتایج به دست آمده نسبت به مطالعه هدفمند جامعیت بیشتری دارد، به طور کلی می توان این روش را مطالعه ای نیمه کمی<sup>۳</sup> دانست و امکان بهینه سازی آن برای همه ترکیبات وجود ندارد [۲۱].

### نقشهای متنوع لیپیدها در فیزیولوژی سلولی

همان گونه که در ابتدا بیان شد، با وجود همه پیشرفت ها

- 2. Targeted Lipidomics
- 3. Global Untargeted Lipidomics
- 4. Semi quantitative

لیپیدهای درون زیستی، موجب اختلال در فرایند پیام رسانی و متابولیسم سلولی شده است که در نتیجه آن، توازن انرژی سلولی، آبشارهای پیام رسانی و حساسیت انسولینی مختل خواهد شد. علامت های ایجاد شده به عنوان نشانه های بیماری زایی مطرح هستند که دسته ای از بیماری های مرتبط با لیپید با عنوان کلی سندروم متابولیکی<sup>۴</sup> را پدید خواهد آورد [۶]. مطالعات گوناگون، ارتباط سطح لیپید پلاسمارا با بیماری های مختلف نشان داده اند. برای نمونه، با توجه به اهمیت بیماری های قلبی، مطالعات گستردۀ ای برای بررسی ارتباط این بیماری ها با لیپیدهای پلاسمایی انجام شده است.

به صورت کلی، نتایج نشان دهنده آن است که اختلال در سطح لیپیدی، عامل خطری مهم برای بیماری های قلبی عروقی در بیماران جوان و میان سال شناخته شده است [۷-۹] اما با توجه به دیگر گزارش ها، بسط این ارتباط به افراد کهنه سال چندان درست نیست [۱۰، ۱۱]. یکی دیگر از عوارض مطرح شده در ارتباط با سطح لیپید سرخون، پیامدهای التهاب آن است [۱۲-۱۴]. همچنین، ارتباط میان پارامترهای گوناگون پروفایل لیپیدی مانند کلسیترول کل، تری گلیسرید، HDL و LDL با التهاب نیز نشان داده شد [۱۶، ۱۵]. نتایج به دست آمده، تنها ارتباط مستقیم پارامترهای لیپیدی با نشانه های بیماری را نشان نمی داد و در برخی موارد، ارتباط عکس با رخداد یک بیماری یا شدت آن نیز مشاهده شده بود [۱۷، ۱۸]. مشاهده این وابستگی و نقش پررنگ لیپیدها در سلامت انسان، ضرورت تحقیقات گستردۀ در این زمینه و به کارگیری روش های جدید این گونه مطالعات را بازتر می نمایاند.

تنوع ساختار، گستره وسیع و تغییرات شدید غلظتی افزون بر تنوع دلهره آور لیپیدهای زیستی، اختلاف ساختار لیپیدها در گونه های زیستی و حتی ارگان های متفاوت و در سطحی بالاتر، تغییر پذیری پروفایل لیپیدی یک گونه در یک دوره زمانی، ما را با دنیابی پر از پیچیدگی رو به رو می کند. برای نمونه، می توان

- 1. Metabolic Syndrome

نقش مهم دیگر فیزیولوژیکی لیپیدها، فعالیتهای آنتیژنیک آنهاست که البته، بیشترین آنتیبادی‌های اختصاصی لیپیدها به گلیکولیپیدها مربوط است. نشان داده شده است که شماری از گلیکوافتنگولیپیدها با فراوانی نسبی بسیار بیشتری در سلول‌های توموری وجود دارند که می‌توانند به پاسخ‌های ایمونوژنتیکی و تولید آنتیبادی منجر گردند. رینالدی و همکاران نشان دادند که کمپلکس‌های ناهمجنس گلیکولیپیدها در مقایسه با گلیکولیپیدهای مجزا، توانایی بیشتری در تعديل پاسخ آنتیبادی‌ها دارند که نشان‌دهنده تأثیرپذیری ویژگی‌های آنتیژنی، در نتیجه ترکیب شدن گلیکان‌هاست [۲۷].

فرایند گردهافشانی گیاهان یکی از اصلی‌ترین دلایل واکنش‌های آلرژیک محیطی است. پوشش این گرده‌ها مجموعه‌ای از لیپیدها را شامل می‌شود که برای انجام پذیری عمل لقادره زام است. تاکنون، واکنش‌های آلرژیکی را که در نتیجه فرایند گردهافشانی روی می‌دهند، بیشتر به ویژگی‌های آنتیژنی پرتوئین‌ها نسبت می‌دادند؛ اما شواهد اخیر نشان می‌دهند که افزون بر پرتوئین‌ها، لیپیدهای سطحی موجود در گرده‌ها نیز می‌توانند در سیستم ایمنی انسان تداخل ایجاد کنند. در مطالعه‌ای که توسط بشیر و همکاران صورت گرفت، پروفایل لیپیدی ۲۲ گرده گیاه که شامل ۱۰۶ گونه لیپیدی بود، تهیه شد و روند تغییرات لیپیدوم‌های تهیه شده با میزان واکنش‌های آلرژیک ایجاد شده مقایسه گردید. درنهایت، گونه‌های لیپیدی مؤثر در تحریک بیان فوق العاده سایتوکین‌ها و سلول‌های T شناسایی شدند [۲۶].

گلیکوپیتیدولیپیدها<sup>۳</sup> گونه‌های لیپیدی ویژه‌ای هستند که در سطوح گوناگونی از مایکروبکتری‌ها بهوفور وجود دارند و ویژگی‌های آنتیژنیک آنها را ایجاد می‌کنند. با وجود این، آگاهی از ساختار دقیق این لیپیدها و روش تغییرات آنها وجود نداشت. به تازگی، هسو و همکاران با استفاده از اسپکتروسکوپی جرمی با وضوح بالا، موفق شدند ساختار دقیق این ترکیبات و نیز تغییراتی

4. Glycopeptidolipids

در علوم بیوشیمی و فیزیولوژی سلولی، شناخت نسبتاً کمی از برهمکنش لیپیدها در سطح اتمی وجود دارد. با توجه به قابلیت‌های لیپیدومیکس، امیدهای بسیاری وجود دارد که بتوان با کشف برهمکنش‌های اختصاصی لیپید-لیپید-پروتئین، نسبت به تشخیص اختلال‌های ایجاد شده در این برهمکنش‌ها و درمان آنها اقدام کرد.

فعالیت‌های پیام‌رسانی یکی از وظایف لیپیدهای سلولی است که در این میان، بیشترین نقش متوجه اسیدهای فسفاتیدیک است. یکی از مثال‌های جالب توجه در این‌باره، مطالعه صورت گرفته درباره گیاه مین‌باب<sup>۴</sup> است. این گیاه به گاز دی‌اکسید نیتروژنی که از مین‌ها متصاعد می‌شود حساس است و برگ‌های آن سه تا پنج هفتۀ پس از رشد در مجاورت این گاز، از سبز به قرمز تغییر رنگ می‌دهند. ناکامورا و همکاران با بررسی پروفایل لیپیدی این گیاه نشان دادند که غلظت فسفولیپیدهایی مانند فسفاتیدیک اسیدها و فسفاتیدیل‌اینوزیتول‌ها، با میزان سیگنال‌دهی مرتبط است [۲۲]. شناسایی پیام‌رسان‌های عصبی در عصب‌های درد، یکی از زمینه‌های جالب توجه برای نورولوژیست‌هاست. از لحاظ بالینی، با کنترل غلظت این مولکول‌ها و بدون مواجهه شدن با عوارض جانبی ناخواسته، می‌توان این دردها را کنترل کرد. در همین راستا و با استفاده از یک مطالعه لیپیدومیکسی، کلابر و همکاران مولکول‌های کوچکی از دسته اسیدهای فسفاتیدیک به نام آناندامید<sup>۵</sup> را شناسایی کردند که نقش خود را به عنوان پیام‌رسان عصبی ایفا می‌کنند [۲۳]. نمونه دیگری از فعالیت پیام‌رسانی اسیدهای فسفاتیدیک در مطالعه یانگ و همکاران گزارش شد و اثبات نقش این ترکیبات به عنوان حسگرهای اسیدیتۀ در سویه یک نوع مخمر تأیید گردید [۲۴]. افزون بر اسیدهای فسفاتیدیک، نقش فسفواینوزیتیدها و ایکوزانوییدها نیز به عنوان پیام‌رسان سلولی تأیید شده است [۲۵، ۲۶].

1. Arabidopsis

2. Anandamide

3. Saccharomyces Cerevisiae

## دیگر ابزارهایی مورد استفاده: ایجاد تنوع و توان بیشتر در مطالعه

در مجموع، بررسی لیپیدومیکس با استفاده از تکنیک‌های کروماتوگرافی یا بدون نیاز به آن که به اصطلاح تکنیک تفنگ شکاری<sup>۷</sup> نامیده می‌شود، به دو دسته کلی تقسیم می‌گردد. در لیپیدومیکس تفنگ شکاری، به طور معمول از همه عصاره لیپیدی استخراج شده بدون هرگونه خالص‌سازی اولیه برای بررسی استفاده می‌شود. از مزایای این روش می‌توان به سرعت عمل بالا و سهولت بیشتر انجام آن اشاره کرد [۳۳-۳۵]. انجام کروماتوگرافی پیش از اسپکتروسکوپی، برای استخراج اطلاعات مربوط به اجزا با مقادیر ناچیز اهمیت دارد و به همین دلیل، تکنیک‌های گوناگون کروماتوگرافی HPLC برای جداسازی گونه‌های مختلف لیپیدی به کار گرفته شدن [۳۶-۳۸]<sup>۸</sup>; اما در همه روش‌های HPLC، تنها جداسازی گروهی از لیپیدهای قطعی یا غیر معمول به خوبی ممکن بود. پس از آن، در تلاشی که توسط سامر و همکاران صورت گرفت، جداسازی گونه‌هایی با قطیت‌های گوناگون با استفاده از کروماتوگرافی دو بعدی امکان‌پذیر گردید؛ اما پیچیدگی روش به عنوان نقطه ضعف آن مطرح بود [۳۹]. در گزارش‌های اخیر با به کار گیری کروماتوگرافی مایع دارای کارایی فوق العاده<sup>۹</sup>، قابلیت بالایی از جداسازی گونه‌های لیپیدی مشابه حتی با صرف زمانی در حد ۳۰ دقیقه به دست آمده است [۴۰].

با وجود توانمندی‌های چشمگیری که با استفاده از تکنیک‌های اسپکتروسکوپی جرمی و کروماتوگرافی‌های پیشرفته به دست آمده بود، تنوع ساختاری، عملکردی و همچنین گستره وسیع غلظت لیپیدها، مانع از آن شده است که تنها با استفاده از این تکنیک‌ها بتوان همه وجوده مطالعات لیپیدومیکس را پوشش داد. برای نمونه، در حال حاضر برای تعیین ویژگی‌های

7. Shotgun Lipidomics

8. Ultra performance liquid chromatography

را که در مرحله‌های گوناگون زندگی مایکروبکتری‌ها در ساختار آنها به وجود می‌آید، تعیین کنند [۲۸].

## ابزارهای موردنیاز

اسپکتروسکوپی جرمی: ابزار اصلی از مدت‌ها پیش، اسپکتروسکوپی جرمی به عنوان تکنیکی قوی در آنالیز لیپیدها استفاده می‌شد. ابتدا در این تکنیک، تلاش می‌شد با تشخیص اجزای یونی تشکیل شده لیپیدها، اطلاعات ساختاری آنها به دست آید. این تکنیک برای مدت طولانی به تشخیص لیپیدهای کوچک و فرار محدود بود؛ اما پس از سال ۱۹۸۰ و معرفی دو تکنیک یونیزاسیون نرم<sup>۱</sup> (یونیزاسیون الکترواسپری<sup>۲</sup> [۲۹] و یونیزاسیون لیزری کمک ماتریکس<sup>۳</sup> [۳۰]) بررسی ساختار ییمولکول‌ها بدون فرایند قطعه قطعه شدن در اسپکتروسکوپی جرمی امکان‌پذیر گردید. این دو تکنیک، قابلیت بررسی لیپیدهای غیر فرار و دارای جرم بالا را فراهم می‌کنند [۳۱]؛ همچنین، با معرفی تکنیک اسپکتروسکوپی جرمی تحرک یون<sup>۴</sup>، امکان ترکیب کردن اطلاعات مربوط به ساختار مولکول (برخورد سطح مقطع) با نسبت جرم به بار به وجود آمد که درنتیجه، امکان دست‌یابی به جزئیات ساختاری بیشتری نیز فراهم شد. برای نمونه، نشان داده شد که هندسه گروه سر<sup>۵</sup> بر تحرک یونی لیپیدها تأثیر می‌گذارد و این مطلب امکان ردیابی تغییراتی همچون فسفولیاسیون یا گلیکوزیلیاسیون را در اسیدهای چرب فراهم می‌سازد [۳۲]. از سوی دیگر، با توجه به توانایی اسپکتروسکوپی جرمی- استقرا جفت پلاسماء<sup>۶</sup>، امکان بررسی ترکیب عنصری لیپید نیز وجود دارد.

### 1. Soft Ionization

#### 2. ElectroSpray Ionization (ESI)

#### 3. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization (MALDI)

#### 4. Ion Mobility Mass Spectrometry (IM-MS)

#### 5. head group geometry

#### 6. Inductively Coupled Plasma (ICP) Mass Spectrometry

متابولیسم کلسترول و گستردگی بیماری‌های مرتبط، فاهمی و همکاران با بررسی ارتباط ما بین سطح پلاسمایی لیپوپروتئین‌های گوناگون و توالی‌های ژنتیکی در گستره‌های جمعیتی وسیع، موفق شدند چندین گونه ژنوم بیان کننده آنزیم‌های در گیر در متابولیسم کلسترول را کشف کنند [۴۸].

ارتباط ما بین وجود توالی‌های ژنتیکی و حضور گونه‌های لیپیدی، نه تنها در مطالعات گستردۀ جمعیتی، بلکه در سطح مطالعات فردی نیز قابل‌ردیابی است [۱۹]. با گسترش مطالعات لیپیدومیکس به عنوان مکملی نسبت به پروتومیکس و ژنومیکس، تولید جریانی از اطلاعات مفید را شاهد خواهیم بود که تا پیش از این قابل‌دستیابی نبوده است. این تلاش‌ها فهم بهتری را از چرایی نوع طبیعی موجود در میان لیپیدها به ما می‌دهد که می‌تواند کاربردهای متنوع در علوم پایه زیستی و استفاده‌های بالینی را در برداشته باشد [۴۹].

### لیپیدومیکس، ابزاری مفید در توسعه دارویی و کاربردهای پژوهشی

با وجود آن‌که مطالعات لیپیدومیکس را می‌توان به عنوان یک حوزه علمی نسبتاً نوپا معرفی کرد، توانایی بالقوه این تکنیک در بخش‌های گوناگون علوم دارویی و پژوهشی به اثبات رسیده است. با توجه به وظایف چندگانه لیپیدها در سطح سلولی، قابل‌درک است که بی‌نظمی متابولیسمی آنها بتواند تأثیر زیادی بر سلامتی انسان داشته باشد. در یکی از مطالعات اخیر نشان داده شد که در فرایند دناتوراسیون پروتئین‌ها، ارزیابی لیپیدهای غشایی می‌تواند نسبت به زمانی که تمرکز بر روی پروتئین‌های شک حرارتی<sup>۱</sup> صورت می‌گرفت، اطلاعات مفیدتری در اختیار ما بگذارد [۵۰]. همچنین، چندین گزارش مبنی بر توانایی لیپیدومیکس در پیش‌بینی عامل خطر بیماری‌هایی همچون مشکلات قلبی منتشر شده است [۵۱].

4. Heat Shock Protein

ساختاری از قبیل آرایش فضایی باندهای دوگانه، چاره‌ای جز استفاده از روش‌هایی همچون مشق سازی شیمیایی یا تکنیک رزونانس مغناطیس هسته‌ای وجود ندارد [۴۱، ۴۲]؛ همچنین، به منظور تشخیص نقش لیپیدها در بیماری‌های متابولیک در بسیاری از مطالعات لیپیدومیکس، از ابزارهای دیگری همچون اسپکتروسکوپی فلوئورسانس [۴۳] و شبیه‌سازی محاسباتی [۴۴] استفاده شده است. برای بررسی دقیق و رفع نقاط مبهم در مطالعه متابولیسم گونه‌های مختلف لیپیدی و مکانیسم عمل آنها، می‌توان از روش‌های معمول در شیمی آلی همچون نشان‌دارسازی ایزوتوپی استفاده کرد. بدین منظور، متابولیت‌های لیپیدی را می‌توان با استفاده از ایزوتوپ‌های پایدار  $^{13}\text{C}$  و دوتریم<sup>۲</sup> نشان‌دار کرد و سپس روند تغییرات صورت گرفته بر آنها را ردیابی نمود [۴۵].

### زمینه‌های کاربردی جدید لیپیدومیکس

#### مکملی برای مطالعات ژنومیکس

مطالعات جمعیتی اخیر نشان می‌دهد، ماین لیپوم افراد یک جامعه و گستردگی گونه‌های ژنومی ارتباط وجود دارد؛ همچنین، امکان ردیابی بیماری‌های همراه با متابولیسم لیپیدی غیرعادی با بررسی لیپوم افراد اثبات شده است. در گزارش صورت گرفته توسط تانکا و همکاران، هماهنگی ما بین میزان اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه و بیان آنزیم‌های غیراشباع کننده لیپیدها نشان داده شد [۴۶]. در مطالعه دیگری با مشاهده گستردگی عارضه چاقی در بومیان آمریکایی، کو و همکاران یک مطالعه همراهی ژنتیک-جمعیتی<sup>۳</sup> برای بررسی ژنوم‌های مؤثر طراحی کردند که در نهایت، موفق شدند ژنوم بیان کننده گیرنده‌ای (گیرنده آلفا-اورفان<sup>۴</sup>) را که در این فرایند نقش دارد، شناسایی کنند [۴۷]. با توجه به اهمیت

1. Deuterium

2. Genome-Wide Association Studies(GWAS)

3. Orphan Receptor

## بحث و نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر، بینش ما از نقش لپیدها دچار دگرگونی شده است و برای آنها وظایف جدیدی را پذیرفته‌ایم. در بسیاری از موارد، لپیدها به عنوان پیام‌رسان‌های سلولی، آنتیژن‌های بالقوه و نشانگر زیستی جدید بیماری‌ها مطرح شده‌اند. این تغییر، مدیون پیشرفت ابزارهای تجزیه‌ای استفاده شده، به ویژه دستیابی به تکنیک‌های پیشرفته‌تر اسپکتروسکوپی جرمی و افزایش تعداد استانداردهای داخلی آن است که امکان بررسی گونه‌های زیادی از لپیدها را به صورت همزمان فراهم می‌سازد. همچنین، پردازش<sup>۳</sup> حجم وسیع اطلاعات استخراج شده با روش‌های بیوانفورماتیک، امکانی را فراهم می‌کند تا نتایج نهایی به صورت آسان- کار<sup>۴</sup> استفاده شوند.

لپیدومیکس نمایشی از ترکیب علوم تجزیه‌ای با بیولوژی، پزشکی، بیوانفورماتیک و آمار است که ترکیب اطلاعات به دست آمده از لپیدها، با نتایج بررسی‌های ژنومیکس و پروتئومیکس سبب فهم وسیع و دقیق‌تر عملکرد ارگانیسم‌ها می‌شود. تاکنون موارد زیادی از توانمندی‌های این شاخه علمی، در افزایش سطح دانش بشری نسبت به متابولیسم لپیدها و تأثیر این اختلالات متابولیسمی در ایجاد بیماری‌ها به اثبات رسیده است. همچنین، در نتیجه توانمندی بالای این روند مطالعاتی، به تازگی لپیدها به عنوان معیارهای بالقوه فارماکودینامیکی در مطالعات تجربی و بالینی مطرح شده‌اند. با توجه به شواهد موجود، امید است در آینده‌ای نه‌چندان دور شاهد استفاده فراگیر لپیدومیکس به عنوان ابزاری مطمئن در پیش‌بینی عامل خطر بیماری‌ها و دنبال کردن<sup>۵</sup> پاسخ به بیماری‌ها باشیم.

یک قابلیت جالب توجه در لپیدومیکس، امکان بررسی نشانگرهای زیستی<sup>۱</sup> لپیدی از قبیل فنوتیپ‌های حد وسط لپیدی هستند که در وضعیت‌های غیرطبیعی مانند اختلالات ژنتیکی حضور پیدا می‌کنند. برای نمونه، می‌توان به تلاشی اشاره کرد که به تازگی توسط کاسترو- پرز و همکاران در مطالعه لپیدومیکسی آرتروز صورت گرفت. در این مطالعه با ترکیب کروماتوگرافی مایع و اسپکتروسکوپی جرمی، پروفایل ۲۸۴ لپیدی از پلاسمای خون داوطلبان تهیه شد که در مجموع گونه لپیدی مورد توجه قرار گرفت و روند تغییر لپیدوم پلاسما در طول پیشرفت بیماری آرتروز به عنوان یک نشانگر زیستی تعیین شد [۵۲].

یکی از مهم‌ترین اطلاعات لازم در روند عملکردی یک دارو، آگاهی از کارکرد فارماکودینامیکی و نیز بررسی سمیت آن است. به منظور بررسی تأثیرات فارماکودینامیکی دو نمونه از داروهای رده استاتین، لاکسون و همکاران از مطالعات توأم ژنومیکس و لپیدومیکس استفاده کردند. در نتیجه بررسی‌ها مشخص شد که ممکن است دوزاژ بالای استاتین‌ها تأثیرات نامطلوب متابولیکی داشته باشد که در نتیجه، امکان به کارگیری لپیدومیکس برای تشخیص بیماران حساس به دوزاژ‌های بالای این داروها تأیید شد [۵۳]. با توجه به اهمیت و اقبال عمومی نسبت به استفاده از داروهای سنتی، بررسی سمیت این داروها بسیار اهمیت دارد. برای نمونه، کای و همکاران با کمک مطالعات لپیدومیکس تلاش داشتند تا اثر یک داروی سنتی مردمان چین به نام فازی<sup>۲</sup> را بررسی کنند. در اینجا برگوی تغییرات لپیدوم‌های پلاسما در غلاظت‌های گوناگون فازی تمرکز شد که در نتیجه، تأثیرات سمی وابسته به دوز آن بر قلب اثبات گردید [۵۴].

- 3. Processing
- 4. User-Friendly
- 5. Monitoring

- 1. Biomarker
- 2. Fuzi

## References

- Han X, Gross RW. Electrospray ionization mass spectroscopic analysis of human erythrocyte plasma membrane phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91(22):10635-9.
- Kim HY, Wang TC, Ma YC. Liquid chromatography/mass spectrometry of phospholipids using electrospray ionization. *Anal Chem.* 1994; 66(22):3977-82.
- Szakály Z, Szente V, Kövér G, Polereczki Z, Szigeti O. The influence of lifestyle on health behavior and preference for functional foods. *Appetite.* 2012; 58(1):406-13.
- Alverson EM, Kessler TA. Relationships between lifestyle health behaviors and health status outcomes for underserved adults. *J Am Acad Nurse Prac.* 2012; 24(6):364-74.
- Chandrasekharan N. Changing concepts in lipid nutrition in health and disease. *Med J Malaysia.* 1999; 54(3):408-27.
- Miranda PJ, DeFronzo RA, Califff RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J.* 2005; 149(1):33-45.
- Tang K, Lin M, Wu Y, Yan F. Alterations of serum lipid and inflammatory cytokine profiles in patients with coronary heart disease and chronic periodontitis: a pilot study. *J Int Med Res.* 2011; 39(1):238-48.
- Ghaderian M, Emami-Moghadam AR, Ali Samir M, Amin Zadeh M, Saadi AH. Lipid and glucose serum levels in children with congenital heart disease. *J Tehran Heart Cent.* 2014; 9(1):20-6.
- Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Qi L, Bian S, et al. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population based study in Beijing. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41(9):929-36.
- Benfante R, Reed D. Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *Jama.* 1990; 263(3):393-6.
- Ettinger WH, Wahl PW, Kuller LH, Bush TL, Tracy RP, Manolio TA, et al. Lipoprotein lipids in older people. Results from the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Circulation.* 1992; 86(3):858-69.
- Ebersole JL, Cappelli D, Mott G, Kesavalu L, Holt SC, Singer RE. Systemic manifestations of periodontitis in the non human primate. *J Periodontal Res.* 1999; 34(7):358-62.
- Lösche W, Marshal GJ, Apatzidou DA, Krause S, Kocher T, Kinane DF. Lipoprotein associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(6):640-4.
- Uchiumi D, Kobayashi M, Tachikawa T, Hasegawa K. Subcutaneous and continuous administration of lipopolysaccharide increases serum levels of triglyceride and monocyte chemoattractant protein1 in rats. *J Periodontal Res.* 2004; 39(2):120-8.
- Taheri Sarvtin M, Hedayati MT, Shokohi T, HajHeydari Z. Serum lipids and lipoproteins in patients with psoriasis. *Arch Iran Med.* 2014; 17(5):343-6.
- Figler M, Gasztónyi B, Cseh J, Horváth G, Kisbenedek AG, Bokor S, et al. Association of n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma lipid classes with inflammatory bowel diseases. *Br J Nutr.* 2007; 97(6):1154-61.
- Gosset P, Bureau F, Angeli V, Pichavant M, Faveeuw C, Tonnel AB, et al. Prostaglandin D2 affects the maturation of human monocyte-derived dendritic cells: consequence on the polarization of naive Th cells. *J Immunol.* 2003; 170(10):4943-52.
- Bonnans C, Vachier I, Chavis C, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Lipoxins are potential endogenous anti inflammatory mediators in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(11):1531-5.
- Wenk MR. Lipidomics: new tools and applications. *Cell.* 2010; 143(6):888-95.
- Postle AD, Hunt AN. Dynamic lipidomics with stable isotope labelling. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009; 877(26):2716-21.
- Hyötyläinen T, Bondia Pons I, Oresic M. Lipidomics in nutrition and food research. *Mol Nutr Food Res.* 2013; 57(8):1306-18.
- Nakamura Y, Teo NZ, Shui G, Chua CH, Cheong WF, Parameswaran S, et al. Transcriptomic and lipidomic profiles of glycerolipids during *Arabidopsis* flower development. *New Phytol.* 2014; 203(1):310-22.
- Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R, Guijarro A,

- Vacondio F, Duranti A, et al. Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nat Neurosci.* 2010; 13(10):1265-70.
24. Young BP, Shin JJ, Orij R, Chao JT, Li SC, Guan XL, et al. Phosphatidic acid is a pH biosensor that links membrane biogenesis to metabolism. *Science.* 2010; 329(5995):1085-8.
25. Norris PC, Dennis EA. A lipidomic perspective on inflammatory macrophage eicosanoid signaling. *Adv Biol Regul.* 2014; 54:99-110.
26. Rinaldi S, Brennan KM, Willison HJ. Heteromeric glycolipid complexes as modulators of autoantibody and lectin binding. *Prog Lipid Res.* 2010; 49(1):87-95.
27. Bashir ME, Lui JH, Palniveli R, Naclerio RM, Preuss D. Pollen Lipidomics: Lipid Profiling Exposes a Notable Diversity in 22 Allergenic Pollen and Potential Biomarkers of the Allergic Immune Response. *PloS One.* 2013; 8(2):e57566.
28. Hsu FF, Pacheco S, Turk J, Purdy G. Structural determination of glycopeptidolipids of *Mycobacterium smegmatis* by high resolution multiple stage linear ion trap mass spectrometry with electrospray ionization. *J Mass Spectrom.* 2012; 47(10):1269-81.
29. Fenn JB, Mann M, Meng CK, Wong SF, Whitehouse CM. Electrospray ionization for mass spectrometry of large biomolecules. *Science.* 1989; 246(4926):64-71.
30. Karas M, Bachmann D, Bahr UE, Hillenkamp F. Matrix-assisted ultraviolet laser desorption of non-volatile compounds. *Int J Mass Spectrom.* 1987; 78(24):53-68.
31. Hou W, Zhou H, Elisma F, Bennett SA, Figeys D. Technological developments in lipidomics. *Brief Funct Genomic Proteomic.* 2008; 7(5):395-409.
32. Madsen JA, Cullen TW, Trent MS, Brodbelt JS. IR and UV photodissociation as analytical tools for characterizing lipid A structures. *Anal Chem.* 2011; 83(13):5107-13.
33. Han X, Gross RW. Shotgun lipidomics: multidimensional MS analysis of cellular lipidomes. *Expert Rev Proteomics.* 2005; 2(2):253-64.
34. Han X, Gross RW. Shotgun lipidomics: electrospray ionization mass spectrometric analysis and quantitation of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples. *Mass Spectrom Rev.* 2005; 24(3):367-412.
35. Schwudke D, Liebisch G, Herzog R, Schmitz G, Shevchenko A. Shotgun lipidomics by tandem mass spectrometry under data dependent acquisition control. *Methods Enzymol.* 2007; 433:175-91.
36. Kalo P, Kemppinen A, Ollilainen V, Kuksis A. Regiospecific determination of short-chain triacylglycerols in butterfat by normal-phase HPLC with on-line electrospray-tandem mass spectrometry. *Lipids.* 2004; 39(9):915-28.
37. Lin JT, Woodruff CL, McKeon TA. Non-aqueous reversed-phase high-performance liquid chromatography of synthetic triacylglycerols and diacylglycerols. *J Chromatogr A.* 1997; 782(1):41-8.
38. Fauconnot L, Hau J, Aeschlimann JM, Fay LB, Dionisi F. Quantitative analysis of triacylglycerol regioisomers in fats and oils using reversed phase high performance liquid chromatography and atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2004; 18(2):218-24.
39. Sommer U, Herscovitz H, Welty FK, Costello CE. LC-MS-based method for the qualitative and quantitative analysis of complex lipid mixtures. *J Lipid Res.* 2006; 47(4):804-14.
40. Fauland A, Köfeler H, Trötzmüller M, Knopf A, Hartler J, Eberl A, et al. A comprehensive method for lipid profiling by liquid chromatography-ion cyclotron resonance mass spectrometry. *J Lipid Res.* 2011; 52(12):2314-22.
41. Thomas MC, Mitchell TW, Blanksby SJ. OnLine ozonolysis methods for the determination of double bond position in unsaturated lipids. *Methods Mol Biol.* 2009; 579:413-41.
42. Khandelwal P, Stryker S, Chao H, Aranibar N, Lawrence RM, Madireddi M, et al. 1H NMR-Based Lipidomics of Rodent Fur: Species-Specific Lipid Profiles and SCD1 Inhibitor-Related Dermal Toxicity. *J Lipid Res.* 2014; 55(7):1366-74.
43. Bennett SA, Valenzuela N, Xu H, Franko B, Fai S, Figeys D. Using neurolipidomics to identify phospholipid mediators of synaptic (dys) function in Alzheimer's Disease. *Front Physiol.* 2013; 16(4):168.
44. Hadadi N, Cher Soh K, Seijo M, Zisaki A, Guan

- X, Wenk MR, et al. A computational framework for integration of lipidomics data into metabolic pathways. *Metab Eng.* 2014; 23:1-8.
45. Ecker J, Liebisch G. Application of stable isotopes to investigate the metabolism of fatty acids, glycerophospholipid and sphingolipid species. *Prog Lipid Res.* 2014; 54:14-31.
46. Tanaka T, Shen J, Abecasis GR, Kisialiou A, Ordovas JM, Guralnik JM, et al. Genome-wide association study of plasma polyunsaturated fatty acids in the InCHIANTI Study. *PLoS Genet.* 2009; 5(1):e1000338.
47. Ko A, Cantor RM, Weissglas-Volkov D, Nikkola E, Reddy PM, Sinsheimer JS, et al., Amerindian-specific regions under positive selection harbour new lipid variants in Latinos. *Nat Commun.* 2014; 5(2):3983.
48. Fahmi S, Yang C, Esmail S, Hobbs HH, Cohen JC. Functional characterization of genetic variants in NPC1L1 supports the sequencing extremes strategy to identify complex trait genes. *Hum Mol Genet.* 2008; 17(14):2101-7.
49. Wenk MR. The emerging field of lipidomics. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4(7):594-610.
50. Török Z, Crul T, Maresca B, Schütz GJ, Viana F, Dindia L, et al. Plasma membranes as heat stress sensors: from lipid-controlled molecular switches to therapeutic applications. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1838(6):1594-618.
51. Meikle PJ, Wong G, Barlow CK, Kingwell BA. Lipidomics: Potential role in risk prediction and therapeutic monitoring for diabetes and cardiovascular disease. *Pharmacol Ther.* 2014; 143(1):12-23.
52. Castro-Perez JM, Kamphorst J, DeGroot J, Lafeber F, Goshawk J, Yu K, et al. Comprehensive LC-MS E lipidomic analysis using a shotgun approach and its application to biomarker detection and identification in osteoarthritis patients. *J Proteome Res.* 2010; 9(5):2377-89.
53. Laaksonen R, Katajamaa M, Päivä H, Sysi-Aho M, Saarinen L, Junni P, et al. A systems biology strategy reveals biological pathways and plasma biomarker candidates for potentially toxic statin-induced changes in muscle. *PloS One.* 2006; 1(1):e97.
54. Cai Y, Gao Y, Tan G, Wu S, Dong X, Lou Z, et al. Myocardial lipidomics profiling delineate the toxicity of traditional Chinese medicine. *J Ethnopharmacol.* 2013; 147(2):349-56.