Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018

Review article

Lipidomics: From establishment to applications in Health Studies

Varmira K[1]
Moradi S[2]
Khodarahmi R[3]

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.

Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018

مقاله مروری

لیپیدومیکس: از ابزارهای موردنیاز تا کاربرد در مطالعات سلامت

کامبیز ورمیرا[1*]
سمانه مرادی[2]
رضا خدارحمی[3]

۱- استادیار داروسازی هسته‌ای، مرکز تحقیقات روغن‌ها و چربی‌ها، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲- کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات روغن‌ها و چربی‌ها، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳- دانشیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

* نویسنده مسئول: کامبیز ورمیرا، مرکز تحقیقات روغن‌ها و چربی‌ها، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
Email: Kvarmira@kums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۸
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۲/۴

چکیده

اومیکس به بخشی از علوم زیستی گفته می‌شود که درباره اطلاعات به‌صورت نظام‌مند و در سطح گسترده مطالعه می‌کند. در این میان، هرچند از ابتدا بیشترین تمرکز متوجه ژنومیکس و پروتئومیکس بوده، همراه با پیشرفت در تجهیزات آزمایشگاهی، قابلیت‌های بالقوه زیرشاخه‌های دیگری همچون لیپیدومیکس روزبه‌روز بیشتر شناخته شده است. مطالعات لیپیدومیکس تا اندازه زیادی توانسته است نگاه محدود گذشته را به لیپیدها، به‌عنوان اجزای ساختار سلولی و منبع انرژی توسعه دهد. برای نمونه، تاکنون گزارش‌های متعددی از نتایج مطالعات لیپیدومیکس، نقش لیپیدها به‌عنوان پیام‌رسان‌های سلولی، عوامل آنتی‌ژنیک و عوامل هماهنگ‌کننده سلولی را تأیید کرده‌اند. بینش جدید نسبت به کارکرد لیپیدها و قابلیت‌های بالقوه لیپیدومیکس، استفاده از این مطالعات به‌منظور هم‌افزایی اطلاعاتی نسبت به ژنومیکس و پروتئومیکس و همچنین توسعه‌های دارویی- پزشکی 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 قابلیت‌های این علم پرداخته شود.

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

مقدمه

حدوداً پس از دو دهه حاکمیت الیگونوکلئوتیدها بر دنیای علوم زیستی، شاید بتوان دهه آینده را متعلق به لیپیدها دانست. تاکنون لیپیدها را اغلب منابع انرژی و سنگ‌پایه تشکیل‌دهنده غشاهای سلولی می‌شناختیم؛ اما با توجه به یافته‌های سال‌های اخیر، زمان آن است تا دیدگاه خود را دراین‌باره تغییر دهیم. محدودیت‌های موجود در تجهیزات، مانع اصلی توسعه سریع دانش بشری نسبت به لیپیدها شده است؛ زیرا لیپیدهای بیولوژیک برخلاف اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها، مولکول‌های

Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018

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 مطالعاتی جدیدی به نام لیپیدومیکس[1] شده است. نخستین قدم در مطالعات لیپیدومیکس، تهیه پروفایل لیپیدی یا لیپیدوم[2] 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 آن‌که از آن زمان تاکنون گزارش‌های متعددی از مطالعات لیپیدومیکس صورت گرفته - متفاوت از رویه‌ای که درباره ژنومیکس و پروتئومیکس شاهد بوده‌ایم- مطالعات لیپیدومیکس در مراکز علمی کشور ایران گسترش نیافته 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

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[3] بحث نمود.

تغذیه پرانرژی و سبک زندگی کم‌تحرک، عامل مهمی در ایجاد بسیاری از بیماری‌های شایع در قرن ۲۱ از قبیل بیماری‌های قلبی، سکته و فشارخون است [۳،۴]. 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 پرسش‌های 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 آن‌که مکانیسم عمل اسیدهای چرب غیراشباع به‌صورت کامل تعیین نگردیده است، آیا تأکید بر استفاده گسترده از این ترکیبات در درازمدت بر سلامت انسان تأثیر نامطلوب نخواهد داشت؟ یا آن‌که رژیم‌های غذایی با میزان لیپید بسیار ناچیز، چه تأثیری بر بدن خواهند داشت؟ اهمیت این مطالعات زمانی بیشتر درک می‌شود که متوجه شویم اختلاف‌های جزئی در مخلوط اسیدهای چرب ازلحاظ طول زنجیره و درجه اشباعیت، به‌طور 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

Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018

لیپیدهای درون‌زیستی، موجب اختلال در فرایند پیام‌رسانی و متابولیسم سلولی شده است که درنتیجه آن، توازن انرژی سلولی، آبشارهای پیام‌رسانی و حساسیت انسولینی مختل خواهد شد. علامت‌های ایجادشده به‌عنوان نشانه‌های بیماری‌زایی مطرح هستند که دسته‌ای از بیماری‌های مرتبط با لیپید با عنوان کلی سندرم متابولیکی[1] را پدید خواهند آورد [۶]. مطالعات گوناگون، ارتباط سطح لیپید پلاسما را با بیماری‌های مختلف نشان داده‌اند. برای نمونه، با توجه به اهمیت بیماری‌های قلبی، مطالعات گسترده‌ای برای بررسی ارتباط این بیماری‌ها با لیپیدهای پلاسمایی انجام شده است.

به‌صورت کلی، نتایج نشان‌دهنده آن است که اختلال در سطح لیپیدی، عامل خطری مهم برای بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران جوان و میان‌سال شناخته شده است [۹-۷] اما با توجه به دیگر گزارش‌ها، بسط این ارتباط به افراد کهن‌سال چندان درست نیست [۱۱،۱۰]. یکی دیگر از عوارض مطرح‌شده در ارتباط با سطح لیپید سرم خون، پیامدهای التهاب آن است [۱۴-۱۲]. همچنین، ارتباط میان پارامترهای گوناگون پروفایل لیپیدی مانند کلسترول کل، تری‌گلیسیرید، HDL و LDL با التهاب نیز نشان داده شد [۱۶, ۱۵]. نتایج به‌دست‌آمده، تنها ارتباط مستقیم پارامترهای لیپیدی با نشانه‌های بیماری را نشان نمی‌داد و در برخی موارد، ارتباط عکس با رخداد یک بیماری یا شدت آن نیز مشاهده شده بود [۱۸،۱۷]. مشاهده این وابستگی و نقش پررنگ لیپیدها در سلامت انسان، ضرورت تحقیقات گسترده در این زمینه و به‌کارگیری روش‌های جدید این‌گونه مطالعات را بارزتر می‌نمایاند.

تنوع ساختار، گستره وسیع و تغییرات شدید غلظتی

افزون بر تنوع دلهره‌آور لیپیدهای زیستی، اختلاف ساختار لیپیدها در گونه‌های زیستی و حتی ارگان‌های متفاوت و در سطحی بالاتر، تغییرپذیری پروفایل لیپیدی یک گونه در یک دوره زمانی، ما را با دنیایی پر از پیچیدگی روبه‌رو می‌کند. برای نمونه، می‌توان 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 قابل‌درک است [۱۹].

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

با توجه به گستردگی تنوع ترکیبات لیپیدی، مطالعات لیپیدومیکس به دو صورت انجام می‌شود: بررسی‌های هدفمند[2] و جامع غیر هدفمند[3]. در بررسی هدفمند فقط گروه خاصی از لیپیدها که به‌طورمعمول در یک طبقه ساختاری هستند، بررسی می‌شوند. اگرچه در این شیوه، حساسیت و حجم اطلاعات به‌دست‌آمده نسبت به متابولیت خاص بالاست، اطلاعات محدودی نسبت به لیپیدوم کل به دست می‌آید؛ اما در بررسی جامع، گستره وسیعی از مولکول‌های لیپیدی پوشش داده می‌شوند و اگرچه نتایج به‌دست‌آمده نسبت به مطالعه هدفمند جامعیت بیشتری دارد، به‌طورکلی می‌توان این روش را مطالعه‌ای نیمه‌کمی[4] دانست و امکان بهینه‌سازی آن برای همه ترکیبات وجود ندارد [۲۱].

نقش‌های متنوع لیپیدها در فیزیولوژی سلولی

همان‌گونه که در ابتدا بیان شد، باوجود همه پیشرفت‌ها

1. Metabolic Syndrome

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

Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018

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 و لیپید- پروتئین، نسبت به تشخیص اختلال‌های ایجادشده 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 جالب‌توجه دراین‌باره، مطالعه صورت گرفته درباره گیاه مین‌یاب[1] است. این گیاه به گاز دی‌اکسید نیتروژنی که از مین‌ها متصاعد می‌شود حساس است و برگ‌های آن سه تا پنج هفته 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 جالب‌توجه برای نورولوژیست‌هاست. ازلحاظ بالینی، با کنترل غلظت این مولکول‌ها و بدون مواجه‌شدن با عوارض جانبی ناخواسته، می‌توان این دردها را کنترل کرد. در همین راستا و با استفاده از یک مطالعه لیپیدومیکسی، کلاپر و همکاران مولکول‌های کوچکی از دسته اسیدهای فسفاتیدیک به نام آناندامید[2] را شناسایی کردند که نقش خود را به‌عنوان پیام‌رسان عصبی ایفا می‌کنند [۲۳]. نمونه دیگری از فعالیت پیام‌رسانی اسیدهای فسفاتیدیک در مطالعه یانگ و همکاران گزارش شد و اثبات نقش این ترکیبات به‌عنوان حسگرهای اسیدیته در سویه یک نوع مخمر[3] تأیید گردید [۲۴]. افزون بر اسیدهای فسفاتیدیک، نقش فسفواینوزیتیدها و ایکوزانوییدها نیز به‌عنوان پیام‌رسان سلولی تأیید شده است [۱۹،۲۵].

1. Arabidopsis
2. Anandamide
3. Saccharomyces Cerevisiae

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 گلیکواسفنگولیپیدها 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 تعدیل 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 انجام‌پذیری عمل لقاح لازم است. تاکنون، واکنش‌های آلرژیکی را که در نتیجه فرایند گرده‌افشانی روی می‌دهند، بیشتر به ویژگی‌های آنتی‌ژنی پروتئین‌ها نسبت می‌دادند؛ اما شواهد اخیر نشان می‌دهند که افزون بر پروتئین‌ها، 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 تهیه‌شده با میزان واکنش‌های آلرژیک ایجادشده مقایسه گردید. درنهایت، گونه‌های لیپیدی مؤثر در تحریک بیان فوق‌العاده سایتوکین‌ها و سلول‌های T شناسایی شدند [۲۶].

گلیکوپپتیدولیپیدها[4] گونه‌های لیپیدی ویژه‌ای هستند که در سطوح گوناگونی از مایکوباکتری‌ها 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. به‌تازگی، هسو و همکاران با استفاده از اسپکتروسکوپی جرمی با وضوح بالا، موفق شدند ساختار دقیق این ترکیبات و نیز تغییراتی

4. Glycopeptidolipids

Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018

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

ابزارهای موردنیاز

اسپکتروسکوپی جرمی: ابزار اصلی

از مدت‌ها پیش، اسپکتروسکوپی جرمی به‌عنوان تکنیکی قوی در آنالیز لیپیدها استفاده می‌شد. ابتدا در این تکنیک، تلاش می‌شد با تشخیص اجزای یونی تشکیل‌شده 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[1] (یونیزاسیون الکترواسپری[2] [۲۹] و یونیزاسیون لیزری کمک ماتریکس[3] [۳۰]) بررسی ساختار بیومولکول‌ها بدون فرایند قطعه‌قطعه 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[4]، 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[5] بر تحرک یونی لیپیدها تأثیر می‌گذارد و این مطلب امکان ردیابی تغییراتی همچون فسفریلاسیون یا گلیکوزیلاسیون را در اسیدهای چرب فراهم می‌سازد [۳۲]. از سوی دیگر، با توجه به توانایی اسپکتروسکوپی جرمی- استقرا جفت پلاسما[6]، 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

دیگر ابزارهایی مورداستفاده: ایجاد تنوع و توان بیشتر در مطالعه

درمجموع، بررسی لیپیدومیکس با استفاده از تکنیک‌های کروماتوگرافی یا بدون نیاز به آن‌که به‌اصطلاح تکنیک تفنگ شکاری[7] نامیده می‌شود، به دو دسته کلی تقسیم می‌گردد. در لیپیدومیکس تفنگ شکاری، به‌طورمعمول از همه عصاره لیپیدی استخراج‌شده بدون هرگونه خالص‌سازی اولیه برای بررسی استفاده می‌شود. از مزایای این روش می‌توان به سرعت عمل بالا و سهولت بیشتر انجام آن اشاره کرد [۳۵-۳۳]. 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 شدند [۳۸-۳۶]؛ اما در همه روش‌های معمول HPLC، تنها جداسازی گروهی از لیپیدهای قطبی یا غیر قطبی به‌خوبی ممکن بود. پس‌ازآن، در تلاشی که توسط سامر و همکاران صورت گرفت، جداسازی گونه‌هایی با قطبیت‌های گوناگون با استفاده از کروماتوگرافی دوبعدی امکان‌پذیر گردید؛ اما پیچیدگی روش به‌عنوان نقطه‌ضعف آن مطرح بود [۳۹]. در گزارش‌های اخیر با به‌کارگیری کروماتوگرافی مایع دارای کارایی فوق‌العاده[8]، قابلیت بالایی از جداسازی گونه‌های لیپیدی مشابه حتی با صرف زمانی در حد ۳۰ دقیقه به‌دست‌آمده است [۴۰].

باوجود 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 وجوه مطالعات لیپیدومیکس را پوشش داد. برای نمونه، در حال حاضر برای تعیین ویژگی‌های

7. Shotgun Lipidomics
8. Ultra performance liquid chromatography

Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018

ساختاری از قبیل آرایش فضایی باندهای دوگانه، چاره‌ای جز استفاده از روش‌هایی همچون مشتق سازی شیمیایی یا تکنیک رزونانس مغناطیس هسته‌ای وجود ندارد [۴۱،۴۲]؛ همچنین، به‌منظور 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 ۱۳C و دوتریم[1] 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، مابین 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[2] برای بررسی ژنوم‌های مؤثر طراحی کردند که درنهایت، موفق شدند ژنوم بیان‌کننده گیرنده‌ای (گیرنده آلفا-اورفان[3]) را که در این فرایند نقش دارد، شناسایی کنند [۴۷]. با توجه به اهمیت 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 بیان‌کننده آنزیم‌های درگیر در متابولیسم کلسترول را کشف کنند [۴۸].

ارتباط ما بین وجود توالی‌های ژنتیکی و حضور گونه‌های لیپیدی، نه‌تنها در مطالعات گسترده جمعیتی، بلکه در سطح مطالعات فردی نیز قابل‌ردیابی است [۱۹]. با گسترش مطالعات لیپیدومیکس به‌عنوان مکملی نسبت به پروتئومیکس 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 تنوع طبیعی موجود در میان لیپیدها به ما می‌دهد که می‌تواند کاربردهای متنوع در علوم پایه زیستی و استفاده‌های بالینی را در بر داشته باشد [۴۹].

لیپیدومیکس، ابزاری مفید در توسعه دارویی و کاربردهای پزشکی

با وجود آن‌که مطالعات لیپیدومیکس را می‌توان به‌عنوان یک حوزه علمی نسبتاً نوپا معرفی کرد، توانایی بالقوه این تکنیک در بخش‌های گوناگون علوم دارویی و پزشکی 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[4] 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].

1. Deuterium
2. Genome-Wide Association Studies(GWAS)
3. Orphan Receptor
4. Heat Shock Protein

Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018

یک قابلیت جالب‌توجه در لیپیدومیکس، امکان بررسی نشانگرهای زیستی[1] لیپیدی از قبیل فنوتیپ‌های حد واسط لیپیدی هستند که در وضعیت‌های غیرطبیعی مانند اختلالات ژنتیکی حضور پیدا می‌کنند. برای نمونه، می‌توان به تلاشی اشاره کرد که به‌تازگی توسط کاسترو- پرز و همکاران در مطالعه لیپیدومیکسی آرتروز صورت گرفت. در این مطالعه با ترکیب کروماتوگرافی مایع و اسپکتروسکوپی جرمی، پروفایل لیپیدی از پلاسمای خون داوطلبان تهیه شد که درمجموع ۲۸۴ گونه لیپیدی موردتوجه قرار گرفت و روند تغییر لیپوم پلاسما در طول پیشرفت بیماری آرتروز به‌عنوان 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. به‌منظور بررسی تأثیرات فارماکودینامیکی دو نمونه از داروهای رده استاتین، لاکسونن و همکاران از مطالعات توام ژنومیکس و لیپیدومیکس استفاده کردند. در نتیجه بررسی‌ها مشخص شد که ممکن است دوزاژ بالای استاتین‌ها تأثیرات نامطلوب متابولیکی داشته باشد که در نتیجه، امکان به‌کارگیری لیپیدومیکس 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 لیپیدمیکس تلاش داشتند تا اثر یک داروی سنتی مردمان چین به نام فازی[2] را بررسی کنند. در این جا بر الگوی تغییرات لیپوم‌های پلاسما در غلظت‌های گوناگون فازی تمرکز شد که در نتیجه، تأثیرات سمی وابسته به دوز آن بر قلب اثبات گردید [۵۴].

1. Biomarker
2. Fuzi

بحث و نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر، بینش ما از نقش لیپیدها دچار دگرگونی شده است و برای آنها وظایف جدیدی را پذیرفته‌ایم. در بسیاری از موارد، لیپیدها به‌عنوان پیام‌رسان‌های سلولی، آنتی‌ژن‌های بالقوه و نشانگر زیستی جدید بیماری‌ها مطرح شده‌اند. این تغییر، مدیون پیشرفت ابزارهای تجزیه‌ای استفاده‌شده، به‌ویژه دستیابی به تکنیک‌های پیشرفته‌تر اسپکتروسکوپی جرمی و افزایش تعداد استانداردهای داخلی آن است که امکان بررسی گونه‌های زیادی از لیپیدها را به‌صورت همزمان فراهم می‌سازد. همچنین، پردازش[3] حجم وسیع اطلاعات استخراج‌شده با روش‌های بیوانفورماتیک، امکانی را فراهم می‌کند تا نتایج نهایی به‌صورت آسان- کار[4] استفاده شوند.

لیپدومیکس نمایشی از ترکیب علوم تجزیه‌ای با بیولوژی، پزشکی، بیوانفورماتیک و آمار است که ترکیب اطلاعات به دست آمده از لیپیدها، 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 لیپیدها و تأثیر این اختلالات متابولیسمی در ایجاد بیماری‌ها به اثبات رسیده است. همچنین، در نتیجه توانمندی بالای این روند مطالعاتی، به‌تازگی لیپیدها به‌عنوان معیارهای بالقوه فارماکودینامیکی در مطالعات تجربی و بالینی مطرح شده‌اند. با توجه به شواهد موجود، امید است در آینده‌ای نه‌چندان دور شاهد استفاده فراگیر لیپیدومیکس به‌عنوان ابزاری مطمئن در پیش‌بینی عامل خطر بیماری‌ها و دنبال کردن[5] پاسخ به بیماری‌ها باشیم.

3. Processing
4. User-Friendly
5. Monitoring

Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018

References

1. 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.
2. Kim HY, Wang TC, Ma YC. Liquid chromatography/mass spectrometry of phospholipids using electrospray ionization. Anal Chem. 1994; 66(22):3977-82.
3. 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.
4. 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.
5. Chandrasekharan N. Changing concepts in lipid nutrition in health and disease. Med J Malaysia. 1999; 54(3):408-27.
6. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanisms. Am Heart J. 2005; 149(1):33-45.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Figler M, Gasztonyi 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.
17. 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.
18. 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.
19. Wenk MR. Lipidomics: new tools and applications. Cell. 2010; 143(6):888-95.
20. Postle AD, Hunt AN. Dynamic lipidomics with stable isotope labelling. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2009; 877(26):2716-21.
21. Hyötyläinen T, Bondia Pons I, Oresic M. Lipidomics in nutrition and food research. Mol Nutr Food Res. 2013; 57(8):1306-18.
22. 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.
23. Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R, Guijarro A,

Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018

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, Palnivelu 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.

Downloaded from jhc.mazums.ac.ir at 15:13 +0330 on Monday February 19th 2018