

نقش رتروویروس‌ها و میکروبیوم‌های باستانی در DNA انسان

● مهسا آذری

کارشناس ارشد باستان‌شناسی، کلینیک ژنتیک، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه تهران، تهران، ایران



● دکتر داریوش فرهود

متخصص ژنتیک، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه/اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران، کلینیک ژنتیک، تهران، ایران



چکیده

(Syncytin) را با سرعت بیشتری پیش می‌برد، اما برخی از گروه‌ها نیز باعث ناتوانی‌های جسمی می‌شوند و فرد را نسبت به بقیه، از گروه انسانی عقب نگه می‌دارند و گاهی باعث HIV، COVID، HERV و سرطان‌های امروزی می‌شوند.
کلید واژه: رتروویروس، پلئوپاتولوژی، ویروس‌های باستانی، تکامل انسان، DNA باستان

مقدمه

باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و سایر موجودات زنده میکروسکوپی به عنوان میکروارگانیسم‌ها یا میکروب‌ها شناخته می‌شوند. شناخت نیمه ناشناخته بدن انسان، بخش میکروبی بدن یا میکروبیوم بدن، متشکل از ویروس‌ها، میکروب‌ها و قارچ‌ها، به پژوهشگران و پزشکان کمک می‌کند تا انواع بیماری‌ها از آلرژی گرفته تا پارکینسون را بتوانند بهتر درک کنند. گروهی از محققان معتقدند که این بیماری‌ها ممکن است باعث از بین رفتن برخی از موجودات میکروسکوپی شوند به این معنی که بازایی میکروبیوم یک فرد می‌تواند منجر به درمان بیماری‌هایی مانند کولیت اولسراتیو، نوعی بیماری التهابی روده شود. با علم نوین ترکیبی از ۱۰ تا ۱۵ میکروب برای درمان تعداد مشخصی از بیماری‌ها

برخی ویروس‌ها، مانند ویروس‌هایی که باعث سرما خوردگی می‌شوند، پس از مدت کوتاهی مثلاً پس از یک فصل، ناپدید می‌شوند و توسط سیستم ایمنی شکست می‌خورند، اما ویروس‌ها (رتروویروس) یا میکروب‌ها (میکروبیوم) وجود دارند که می‌توانند برای مدت طولانی در بدن باقی بمانند و تا نسل‌ها مهمان تأثیر گذار ما باشند. از زمان‌های قدیم تا به امروز، انسان‌ها از بیماری‌هایی رنج می‌برند که علت آن می‌تواند پذیرش میکروب‌ها به دلیل ضعف جسمی ناشی از فعالیت عفونت‌های باستانی یا ابتلا به ویروس‌های پنهان در DNA باشد. در این مقاله، ویروس‌ها و میکروب‌های به جا مانده از دوران باستان در بدن انسان بررسی شده‌اند؛ همچنین میزان معایب و فواید فعالیت این گروه را در بدن و نقش آن‌ها در تکامل انسان را بررسی کرده‌ایم. در واقع، وقتی ویروس‌ها به طور کامل ناپدید می‌شوند، قابلیت دارند تا مواد ژنتیکی را در محیط باقی بگذارند تا بعد بتوانند به موجب آن دوباره ظاهر شوند. میکروب‌ها در زمان‌های مختلف نقش‌های متفاوتی ایفا می‌کنند. فعالیت برخی از میکروب‌ها و ویروس‌ها، چه قدیمی و چه جدید، گاهی مفید است و حتی تکامل انسان و تولید مثل

مورد نیاز است، بنابراین می‌توان از میکروب‌ها به عنوان دارو استفاده شود. ویروس‌ها مجموعه‌ای از اجزای ژنتیکی هستند که قادر به تولید مثل مستقل در سلول‌های زنده هستند. آن‌ها می‌توانند بیماری‌ها را باشند و باعث عفونت در انسان، حیوانات، گیاهان و حتی سایر میکروب‌ها و ویروس‌ها شوند (۱-۲).

هنگامی که ویروسی وارد سلول میزبان می‌شود، اجزای آن (مانند پروتئین‌ها) با اجزای سلول تعامل می‌کنند و به ویروس اجازه ورود به سلول را می‌دهند. سپس ژنوم ویروس وارد سلول شده و آن را برای تولید نسل جدیدی از ویروس‌ها تحریک می‌کند. این فرآیند باعث از بین رفتن و تخریب سلول میزبان می‌شود و می‌تواند علائم بیماری را ایجاد کند (۳).

□ تکثیر ویروس‌ها

تکثیر ویروسی فرآیندی است که ویروس‌ها برای تولید بیشتر به موجب افزایش تعداد برای تصاحب قلمرو بیشتر و انتقال خود به سلول‌های میزبان استفاده می‌کنند. این فرآیند معمولاً در چند مرحله انجام می‌شود: ابتدا، ویروس‌ها مکانیسم‌های خاصی مانند پروتئین‌های سطحی یا سیستم‌های افراطی را برای ورود به سلول میزبان به کار می‌گیرند. سپس، پس از ورود به سلول‌ها، کنترل میزبان را به دست می‌گیرند و به دنبال آن دستورالعمل‌های بیولوژیکی را به سلول‌های میزبان می‌دهند تا نسخه‌های جدیدی از خود را بسازند و تولید کنند. در این مرحله، ویروس از منابع سلولی میزبان برای ترجمه ژنوم خود به پروتئین‌های ویروسی استفاده می‌کند. سپس پروتئین‌ها به هم می‌پیوندند تا نسخه‌های جدیدی از ویروس را تشکیل دهند. این کپی‌های جدید ویروسی از سلول میزبان آزاد شده و به سلول‌های دیگر یا میزبان‌ها منتقل می‌شوند (۴).

□ روش‌های تشخیص ویروس

مهم‌ترین روش‌های تشخیص ویروس‌ها شامل روش‌های مولکولی و روش‌های مبتنی بر سرولوژی

یا همان ایمونولوژی است. تشخیص‌های مولکولی، متشکل از روش‌های PCR و روش‌های مشتق شده از آن‌ها برای آنالیزها و تشخیص ویروس‌ها هستند. این روش‌ها برای تشخیص وجود ویروس در نمونه‌ها بر اساس تکثیر بخش‌های خاصی از ژنوم ویروس استفاده می‌شوند (۵). ویروس‌ها می‌توانند در بسیاری از قسمت‌های بدن پنهان شوند، اما قسمت‌های خاصی از بدن برای بقا اهمیت بیشتری دارند، زیرا سلول‌های ایمنی از این نقاط به اندازه بقیه بدن (مکان‌هایی در بدن که کمتر در دسترس سیستم ایمنی هستند) محافظت نمی‌کنند. این بافت‌های ویژه که (نقاط حساس ایمنی) نامیده می‌شوند، مغز و چشم‌ها را می‌پوشانند و دلیل خوبی برای ماهیت محافظت نشده خود دارند که به دلایل بیولوژیکی مرتبط است (۶).

گروهی برای بقا، به صورت نهفته باقی می‌مانند و پس از رفع عفونت، بسیاری از ویروس‌های نهفته بدن را ترک نمی‌کنند. اکثر این عوامل بیماری‌زا بدن را آلوده می‌کنند و تا آخر عمر به عنوان بخشی از بدن باقی می‌مانند. لازم نیست تمام ذرات ویروس عفونی در بدن وجود داشته باشد، تنها وجود ژنوم ویروس کافی است. برخی از ژنوم‌های ویروسی حتی به کروموزوم‌های سلول میزبان نفوذ می‌کنند، از جمله نمونه‌هایی از ویروس نهفته، HIV هستند. این ویروس ژنوم خود را به DNA ماکروفاژها و سلول‌های T، که هر دو بخشی از سیستم ایمنی هستند، متصل می‌کند. برای ویروس، این یک تاکتیک امیدوار کننده است زیرا بقایای آن برای سیستم ایمنی پنهان می‌ماند و هر زمان که عملیات تقسیم برای سلول‌های حامل انجام شود، پخش آن ادامه می‌یابد. ویروس اغلب سال‌ها به صورت نهفته باقی می‌ماند تا دوباره ظاهر شود و ذرات عفونی تولید کند (۷).

□ روش مطالعه

در این مقاله، نتایج تحقیقات مربوط به رتروویروس‌ها و میکروبیوم‌های باستانی درون DNA را بررسی و مزایا و معایب آن‌ها را طبقه بندی کردیم و براساس



آن میزان فعالیت مفید و مضر آن‌ها را در بدن انسان مدرن سنجیده‌ایم.

□ نتایج و یافته‌ها فعالیت‌های مفید

گروهی از ویروس‌ها تا کنون به نظر نمی‌رسد که میزبان خود را بیمار کنند و ممکن است مفید باشند. آن‌ها شبیه وایروفاژ (virophage) هستند. نوعی ویروس که سایر ویروس‌های بیماری‌زا را از نوع ویروس‌هایی که سعی در آلوده کردن سلول‌های میزبان خود دارند را تضعیف می‌کنند. دلیل این که چرا این مقدار ویروس در ژنوم یافت می‌شود هنوز مشخص نیست؛ فرضیه قوی این است که آن‌ها از سلول در برابر عفونت توسط ویروس‌های خطرناک حمایت می‌کنند. زندگی روی زمین به معنای مبارزه با ویروس‌ها به عنوان فراوان‌ترین موجودات بیولوژیکی روی کره زمین است که به طور جمعی هر شکلی از حیات را آلوده می‌کنند. آن‌ها بسیار متنوع هستند و از روش‌های مختلفی برای استفاده از میزبان‌های سلولی خود استفاده می‌کنند. برخی از این ویروس‌ها با انتقال DNA خود به سلول میزبان و تبدیل شدن به بخشی از ژنوم آن، تکثیر می‌شوند (۸).

وقتی این اتفاق در یک سلول زایا رخ می‌دهد، منجر به شبکه‌ای ویروسی می‌شود که از نسلی به نسل دیگر در انواع میزبان منتقل می‌شود. پژوهشگران نیز عناصر ویروسی درون زارا در طیف وسیعی از موجودات زنده، از جمله حیوانات، گیاهان و قارچ‌ها، یافته‌اند. به عنوان مثال، پستانداران قطعات ویروسی مختلفی را در DNA خود حمل می‌کنند و حدود ۸٪ از ژنوم انسان شامل DNA حاصل از عفونت ویروسی باستانی است. تحقیقات نشان می‌دهند که عناصر ویروسی درون‌زا می‌توانند در انسان و سایر موجودات زنده سازگار شوند، اگر چه احتمالاً به دفع ویروس‌های مدرن نیز

کمک می‌کنند. این امر برای یوکاریوت‌های بسیار تک سلولی نیز صادق است. اگر یک ویروفاژ قبلاً در یک سلول میزبان ساکن شده باشد، می‌تواند ویروس‌های پر قدرت را وادار کند تا به جای تکثیر خود، فازهای ویروس بسازد و احتمالاً میزبان را نجات دهد. براساس پژوهشی تازه مشخص شد DNA ویروس‌های تازه کشف شده مشابه ویروفاژها هستند و این نشان می‌دهد که میکروب‌ها ممکن است به لطف ویروس‌های موجود در ژنوم خود، در برابر ویروس‌های غول پیکر مقاوم شده باشند (۹).

□ مبارزه با سرطان با کمک بقایای ویروس‌های باستانی

به گفته دانشمندان، بقایای ویروس‌های باستانی ممکن است با تحریک سیستم ایمنی به انسان در مبارزه با سرطان کمک کنند. سرطان، ویروس‌های باستانی خفته را دوباره فعال می‌کند و در نتیجه یک پاسخ ایمنی را ایجاد می‌کند که به سلول‌های سرطانی حمله می‌کند. میراث ویروس‌های باستانی حفظ شده در DNA انسان ممکن است به افراد در مبارزه با سرطان بسیار کمک کننده باشند. بسیاری از عفونت‌های ویروسی که اجداد ما در طول میلیون‌ها سال گذشته به آن مبتلا شده‌اند، تأثیر ماندگاری بر ساختار ژنتیکی ما گذاشته‌اند، به طوری که حدود ۸٪ از ژنوم انسان از ویروس‌های رترو DNA تشکیل شده است که تنها ۱-۲٪ از آن‌ها از ژن‌ها تشکیل شده‌اند. رترو ویروس، ویروسی دارای DNA است که خود را در سلول‌های میزبان تکثیر می‌کند و DNA خود را از ژنوم RNA می‌سازد. DNA سنتز شده در ژنوم سلول میزبان ادغام می‌شود. پاسخ ایمنی مورد بحث شامل سلول‌های B نیز می‌شود؛ سلول‌های خونی که به عنوان لنفوسیت‌های B شناخته می‌شوند، این سلول‌ها قابلیت جمع شدن در اطراف تومور را دارند. این پدیده

ساله وجود دارند، دیدگاه مدرنی به این اطلاعات اضافه می‌کند. بر این اساس، وجود RNA مرتبط با HERV ممکن است برای ارتباط ویروس با بیماری کافی نباشد (۱۱).

□ فعالیت‌های مضر

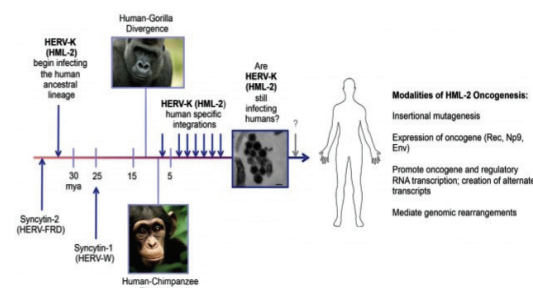
تا همین اواخر، فرض بر این بود که این ویروس‌های فسیلی فقط DNA بی ارزش هستند و هیچ عملکرد مهمی در بدن ندارند. با این حال، به دلیل پیشرفت در تحقیقات ژنومی، دانشمندان اکنون کشف کرده‌اند که این ویروس‌های فسیلی در DNA ما وجود دارند. این به ما امکان می‌دهد تا زمان بیان آن‌ها و عملکردهایی مضر را که ممکن است داشته باشند، بهتر درک کنیم.

□ ویروس HIV/ SARS-COV-2

رتروویروس‌های باستانی برای تکثیر باید ماده ژنتیکی خود را وارد ژنوم میزبان می‌کردند. معمولاً این نوع ماده ژنتیکی ویروسی از نسلی به نسل دیگر منتقل نمی‌شود، اما برخی از رتروویروس‌های باستانی توانایی آلوده کردن سلول‌های زایا، مانند سلول‌های تخم یا اسپرم، را که DNA خود را به نسل‌های آینده منتقل می‌کنند، به دست آوردند مانند HIV در نخستی‌ها و انسان‌ها. این رتروویروس‌ها با هدف قرار دادن سلول‌های زایا در طول میلیون‌ها سال، خود را در ژنوم اجداد ما ادغام کردند و پیامدهایی برای نحوه غربالگری و آزمایشات مربوط به بیماری‌های امروز داشته‌اند (۱۲).

از آنجایی که ویروس SARS-COV-2، ویروسی که مسئول ایجاد عفونت کووید ۱۹ است، ژن‌هایی از جنس RNA دارد، محققان بر این ایده تمرکز کردند که یک آنزیم نادر انسانی ممکن است توالی ویروسی را در DNA ما کپی کرده و آن را در کروموزوم‌های ما قرار دهد. گروهی نیز شواهد مبهمی از ادغام توالی ویروس کرونا در ژنوم انسان یافته‌اند (۱۳).

به دلیل فعال شدن DNA ویروسی توسط سرطان رخ می‌دهد و توجه سیستم ایمنی را به خود جلب می‌کند به دنبال آن سیستم ایمنی فریب می‌خورد و باور می‌کند که سلول‌های تومور آلوده شده‌اند و سعی می‌کند ویروس را از بین ببرد، می‌توان گفت این نوعی سیستم هشدار دهنده است. در نهایت تلاش سیستم ایمنی برای مبارزه با عفونتی که فکر می‌کند تومورها به آن آلوده شده‌اند، منجر به بهبود روند درمان سرطان می‌شود (۱۰) (تصویر ۱).



تصویر ۱: تعدادی از رتروویروس‌هایی که امروزه باعث سرطان در انسان می‌شوند (۱۰).

□ ویروس‌های مؤثر برای بهبودی سلول‌های

عصبی / ایمنی و HIV

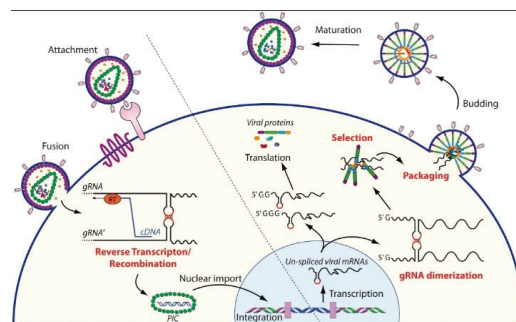
این حقیقت که هزاران قطعه ویروس باستانی هنوز در ژنوم انسان وجود دارند و حتی ممکن است پروتئین‌ها را بسازند، توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است، به خصوص به این دلیل که ویروس‌های مربوطه هنوز فعال هستند و می‌توانند علت ایجاد سرطان سینه و بیماری‌های شبیه ایدز در حیوانات باشند. محققان ذرات ویروس شبیه HML-2 را در سلول‌های سرطانی شناسایی کرده‌اند. در مطالعات مختلف، وجود ماده ژنتیکی HERV در بافت‌های بیماران مبتلا به بیماری‌هایی مانند بیماری لوگریک یا اسکروز محیطی، اسکروز آمیوتروفیک و همچنین اسکروز متعدد و حتی اسکیزوفرنی مشاهده شده است. تحقیقات جدید با نشان دادن این که کدام ژن‌های HERV حتی در بافت‌های



اسکیزوفرنی، اختلال دو قطبی و افسردگی شدید

DNA ویروسی باستانی در ژنوم انسان با اختلالات روانی عمده مرتبط است. بررسی‌ها نشان می‌دهند که هزاران توالی DNA از عفونت‌های ویروسی باستانی سرچشمه می‌گیرند و در مغز بیان می‌شوند که برخی از آن‌ها در استعداد ابتلا به اختلالات روانی مانند اسکیزوفرنی (Schizophrenia)، اختلال دو قطبی (Bipolar disorder) و افسردگی (Major depressive disorder) نقش دارند (۱۴).

مجموعه‌ای از HERV ها که به طور خاص در مغز انسان بیان می‌شوند، در استعداد ابتلا به اختلالات روانی نقش به‌سزایی دارند و این گامی رو به جلو در درک اجزای ژنتیکی پیچیده‌ای است که در این شرایط نقش دارند. بنابراین، بیان توالی‌های ویروسی باستانی ممکن است نقش مهم‌تری در مغز انسان نسبت به آنچه قبلاً تصور می‌شد، داشته باشد و با پروفایل‌های بیان خاص HERV که با افزایش استعداد ابتلا به برخی از اختلالات روانی مرتبط هستند ارتباط قوی داشته باشند. در مطالعه‌ای تازه، داده‌های به دست آمده از مطالعات ژنتیکی بزرگ شامل ده‌ها هزار نفر و نمونه‌های کالبد شکافی مغز ۸۰۰ نفر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای بررسی اینکه چگونه تغییرات DNA مرتبط با اختلالات روانی بر بیان HERV تأثیر می‌گذارد، نیاز است نتایج بیان HERV، سیگنال‌های GWAS را در مکان‌های مختلف توضیح دهد (۱۵) (تصویر ۲).



تصویر ۲: چرخه شروع ورود رتروویروس به سلول هدف (۱۵)

نفوذ عفونت در باستان شاید ساده‌تر از امروز بوده باشد؛ از جمله مثال برای مسیر نفوذ عفونت می‌توان به عفونت از طریق حیوانات یا دام که در ارتباطات روزانه انسان‌های باستان وجود داشتند و از طریق سرفه افراد درمان نشده، زخم‌ها در جنگ‌های قبیله‌ای و یا حتی عفونت بدون مجاورت با شخص بیمار، در ساده‌ترین شکل ممکن مانند ورود از طریق دهان (لثه زخمی) از طریق غذا یا آب آلوده وارد بدن شود اشاره کرد (۱۶-۱۷).

بحث

درک چگونگی عملکرد این ویروس‌های باستانی در صفات ارثی ما به ما کمک می‌کند تا نقش آن‌ها را در سیر سلامت و بیماری انسان درک کنیم. از سوی دیگر، این ویروس‌ها خدمات مثبتی نیز به انسان‌ها ارائه می‌دهند، به عنوان مثال، پروتئین سلکتین (Syncytin) که از یک ویروس استخراج می‌شود، به رشد جفت کمک می‌کند. بقایای ژنتیکی ویروس‌های باستانی که در ژنوم انسان باقی مانده‌اند، در بیماری و رشد ما نقش دارند. به نظر می‌رسد که ویروس‌ها مجبورند بین گردش در بین حیوانات و سایر موجودات زنده یا انتقال به یک ژنوم و تکثیر در آنجا یکی را انتخاب کنند. بر اساس تحقیقات روی بقایای ویروس‌های باستانی، نقش این ویروس‌ها در صفات ارثی ما بسیار بیشتر از آن چیزی است که قبلاً تصور می‌شد. این ویروس‌ها میلیون‌ها سال پیش به محتوای ژنتیکی سلول‌های اجداد انسان مدرن نفوذ کرده و از آن زمان تاکنون در حال رشد و توسعه بوده‌اند. داشتن اطلاعات در مورد میکروبیوم‌های گذشته ابزاری قدرتمند برای درک نحوه حمله و توانایی مقابله با آن‌ها در دنیای امروز است.

References:

- 1- Meissner ME, Tallege N & Mansky L M. (2022). Molecular biology and diversification of human retroviruses. *Front Viro*, (2):872599.
- 2- Van der loff M F, Awasana A A, Sarge Njie R et al. (2006). Sixteen years of HIV surveillance in a west African research clinic reveals divergent epidemic trees of HIV-1 and HIV-2. *Int J Epidemiol*, 35(5):1322-8.
- 3- Gallo R C, Sarin P S, Gelmann E P et al. (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (Aids). *Science*, 220 (4599):865-7.
- 4- Zheng G, Wei Y & Han G Z. (2022). The diversity and evolution of retroviruses: Perspectives from viral "Fossils". *Viral Sin*, 37(1):11-18.
- 5- Aiweesakun P. (2020). Avian and serpentine endogenous foamy viruses, and new insights into the macroevolutionary history of foamy viruses. *Virus Evol*, (6): vez057.
- 6- Aiweesakun P, Katzourakis A. (2017). Marine origin of retroviruses in the early palaeozoic era. *Nat Commun*, (8):13954.
- 7- Aiweesakun P, Simmonds P & Katzourakis A. (2019). The first co-opted endogenous foamy viruses and the evolutionary history of reptilian foamy viruses. *Viruses*, 19(11):641.
- 8- Aswad A, Katzourakis A. (2012). Paleovirology and virally derived immunity. *Trends Ecol Evol*, (27):627-636.
- 9- Bannert N, Kurth R. (2006). The evolutionary dynamics of human endogenous retroviral families. *Annu Rev Genom Hum Genet*, (7):149-173.
- 10- Bhard Waj N, Confin J M. (2014). Endogenous retroviruses and human cancer: is there anything to the rumors?. *Cell Host Microbe*, (15):255-259.
- 11- Duffy S, Shackelton L A & Holmes E C. (2008). Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat Rev Genet*, (9):267-276.
- 12- Emmeman M, Malik H S. (2010). Paleovirology modern consequences of ancient viruses. *PLOS Biol*, (2010):8.
- 13- Farhud D D, Azari M & Mehrabi A. (2022). The history of corona virus, from neanderthals to the present time. *Iran J Public Health*, 51(3):531-534.
- 14- Feschotte C, Gilbert C. (2012). Endogenous viruses: insights into viral evolution and impact on host biology. *Nat Rev Genet*, (13):283-296.
- 15- Chameettachal A, Mustafâ F & Rizvi T. (2023). Understanding retroviral life cycle and its genomic NA packaging. *Journal of Molecular biology*, (435):167924.
- 16- Farhud D D, Azari M & Rahbar M. (2024). Oral infections in ancient human skulls in 2000 BC/ Iron age, Iran. *Iran J Public Health*, 53(5):1115-1127.
- 17- Farhud D D, Azari M & Rahbar M. (2024). Tracking of infectious diseases and deadly injuries through signs observed in excavated human skeletons of 2000 BC/ Iron age in Iran. *Iran J Public Health*, 53(7):1598-1611.

