

ویروم انسان

محمد رضا رضوی*

تهران، انستیتو پاستور ایران، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی

چکیده

ویروس‌ها عناصر ژنتیکی خودسری هستند که بر زیست بوم چیره‌اند و انگل همه اشکال سلولی موجودات زنده‌اند. فراوانی آنها در یوکاریوتها و پروکاریوتها تفاوت دارد. در محیط‌های دریایی، خاک و یا همراه با جانوران، شمار ویروس‌ها ۱۰ تا ۱۰۰ برابر تعداد سلول‌های میزبان آنها است. امروزه دانشمندان برآورد می‌کنند که ۱۰ کوانتیلون (quintillion) ذره ویروسی (برابر با ۱۰^{۱۸}) ساکن کره زمین هستند و در بیشتر اکوسیستم‌ها به ازای هر باکتری ده ویروس وجود دارد. ویروس‌ها مهمترین عوامل اکولوژیکی هستند که فرایندهای تبدیل انرژی در زیست بوم و رسوبگذاری را شکل می‌دهند. این کار با کشتن جمعیت‌های سیانوباکتری‌ها و جلبک‌های یوکاریوتی انجام می‌شود. ویروس‌ها مانند ترانسپوزون‌ها و پلاسمیدها همه‌ی موجودات زنده سلولی را آلوده می‌کنند و آنها ذخیره‌گاه بزرگ گوناگونی ژنتیکی به شمار می‌روند. به نظر می‌رسد که آنها جزو ذاتی هر سیستم تکاملی همانندسازی کننده باشند و از نخستین روزهای پیدایش زندگی همراه با میزبان خود تکامل یافته‌اند. روش‌های پیشرفته توالی‌یابی ژن‌ها، آنچه را که ما در باره ویروس‌ها می‌دانیم، دگرگون ساخته است. اکنون پژوهشگران می‌توانند فراتر از شناخت ویروس‌های بیماری‌زا گام بردارند و به هزاران ویروسی دست یابند که بدون ایجاد هر گونه علامت بالینی، ساکن بدن انسان هستند. با پژوهش بر روی برهمکنش‌های آنها با یکدیگر، با سایر میکروب‌ها و با سیستم‌های ژنتیکی و ایمنی میزبان، می‌توانیم بیاموزیم که آنها چگونه روی سلامت و بیماری ما تأثیر دارند. در این مقاله، به دانش کنونی درباره ترکیب و گوناگونی ویروم انسان‌های از نظر فیزیولوژیک سالم می‌پردازیم. یافته‌های اخیر از بررسی‌های متاژنومیک (metagenomics) به دست آمده و در کنار آنها نقش باکتروفازها و ویروس‌های یوکاریوتی در سلامت انسان مورد بازبینی قرار خواهد گرفت.

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: mrrazavi@yahoo.com

مقدمه

هستند، موجودات سلولی رمزگذار ریبوزوم هستند در حالی که ویروس‌ها رمزگذار کپسید هستند. ساختارهای بدون کپسید نیز بسیار مختلف هستند، برخی در درون ژنگان جایگزین می‌شوند و از نسلی به نسل بعد انتقال می‌یابند، برخی دیگر مستقل هستند و گروه سوم هر دو راه را در پیش می‌گیرند(۱).

زمانی گمان بر این بود که ویروس‌ها مهاجمان خارجی هستند که انسان‌ها را بیمار می‌کنند ولی آنها بخش جدایی‌ناپذیر زندگی انسان هستند. بخشی از آنها عامل بیماری‌هایی مانند بیماری کرونا، آنفولانزا، ایدز و بعضی سرطان‌ها، برخی سبب افزایش سلامتی انسان است و برخی دیگر بیانگر کارایی سیستم ایمنی انسان هستند. شناخت آنها در آینده پزشکی بسیار اهمیت خواهد داشت. آنها بخشی از سیستم دفاعی انسان هستند. فاژها یا ویروس‌هایی که باکتری‌ها را آلوده می‌کند و بدن را از میکروب‌های ویرانگر مهاجم حفظ می‌کنند. در سدهای مخاطی بدن، در راه‌های هوایی بدن، در لوله گوارش و دهان، فاژها و بدن انسان در جلوگیری از حرکت باکتری‌ها هماهنگی پنهانی با بدن انسان دارند. فاژها به قندهای تولید شده سلول میزبان

ویروس‌ها موجودات ساده‌ای هستند که از مواد ژنتیکی بسته بندی شده در پوششی پروتئینی تشکیل شده‌اند. آنها بسیار ریز هستند و به‌تنهایی توانایی همانندسازی ندارند، بلکه برای همانندسازی به سلول‌های انسان و دیگر موجودات زنده نیازمندند.

در پروکاریوت‌ها ژنگان (genome) بیشتر ویروس‌ها DNA دو رشته‌ای است و تعداد کمتری از ویروس‌ها DNA تک رشته‌ای دارند و فقط در تعداد اندکی ویروس‌های پروکاریوتی RNA وجود دارد. از طرف دیگر، در یوکاریوت‌ها، ویروس‌ها بیشتر از نوع RNA هستند، اگرچه ویروس‌های DNA تک رشته‌ای و دو رشته‌ای هم فراوانند.

همه‌ی شکل‌های موجودات زنده سلولی دارای DNAی دو رشته‌ای هستند و از یک الگو برای همانندسازی و بیان پروتئین‌ها پیروی می‌کنند. در حالی که ژنگان ویروس‌ها RNA یا DNA، حلقه‌ای یا خطی، و تک مولکولی یا چند مولکولی است. اندازه ژنگان ویروس‌ها تا ۱۰۰۰ برابر، از دو هزار باز تا دو میلیون باز می‌تواند با یکدیگر اختلاف داشته باشد. اما، ویروس‌ها و موجودات سلولی دارای یک اختلاف پایه‌ای

از آنلویروس‌ها^۱ هستند. این ویروس‌ها در انسان بیماری ایجاد نمی‌کنند و فقط گزارش شده است که در کودکانی که در شرف راه افتادن هستند تب ایجاد می‌کنند. برخی از دریافت کنندگان پیوند مقدار زیادی از این ویروس را در خون خود دارند.

در هنگام سرکوب سیستم ایمنی در گیرندگان پیوند مشخص شده که با کاهش مقدار این ویروس‌ها در خون این افراد، شانس رد پیوند قلب یا ریه افزایش می‌یابد. زیرا که بسیاری از پاسخ‌های سیستم ایمنی که ویروس‌ها را در بدن کنترل می‌کند در واکنش سیستم ایمنی بدن به اندام‌های خارجی نیز نقش دارد.

شماره‌ها و ترتیب‌ها، دیدگاه‌هایی

که شناخت ما را از ویروس‌ها در طبیعت دگرگون می‌سازد

فراوانی ذره‌های ویروسی بر روی کره زمین بسیار شگفت‌انگیز است، برآوردهایی که با شمارش مستقیم ویروس‌ها در نمونه‌های آب و خاک به دست آمده‌است نشان می‌دهد که فراوانی جهانی ویروس‌ها دست کم برابر 10^{31} ذره است. این تعداد، ویروس‌ها را در جایگاه اعدادی قرار می‌دهد که کیهان‌شناسان با آن سروکار دارند. با این فرض که میانگین اندازه هر ویروس ۱۰۰ نانومتر باشد، اگر ویروس‌های کره زمین پشت سر یک‌دیگر قرار گیرند، صفی به اندازه 10^{24} متر تشکیل می‌دهند که برابر فاصله‌ی ۶۰ کهکشان نزدیک زمین از ماست. بهتر است بدانیم که طول عمر کیهان $10^{17} \times 4/3$ ثانیه و تعداد ستاره‌های آن $10^{23} \times 7$ است که هر دو از تعداد ویروس‌ها کمتر هستند. دستیابی به این حقیقت، نادانی ما را نسبت به ویروس‌ها و همچنین اهمیت فرایند درگیری با عفونت آنها را در اکوسیستم‌های طبیعی آشکار می‌سازد (۲).

کشف ویروس‌ها

ویروس‌ها انگل‌های اجباری درون سلولی هستند که در انسان، جانوران و گیاهان بیماری‌زا به شمار می‌آیند. بیماری‌های ویروسی از مدت‌ها قبل از شناسایی ویروس‌ها شناخته شده بود. در سال ۱۸۸۶ مایر^۲ نشان داد که در گیاه تنباکو آنچه که او بیماری موزاییک توتون نامید با استفاده از صاف شده عصاره گیاه بیمار و با خراشیدن سطح برگ می‌تواند به گیاه سالم انتقال یابد. در سال ۱۸۹۲ ایوانفسکی^۳ پالایه‌های سرامیکی را به کار برد تا نشان دهد که عامل این بیماری از پالایه با اندازه خیلی ریز را نمی‌توان با پالایه جدا کرد و از اینرو اسپور و یا سم است. نام ویروس در سال ۱۸۹۸ به وسیله بیچرینک^۴ به کار برده شد و او برای نخستین بار نشان داد که این عامل بدون وجود یک سلول

می‌پیوندند و باکتری‌های مهاجمی را که سعی دارند از این سدها عبور کنند، از بین می‌برند.

شناسایی ویروس‌ها

تا این اواخر برای مطالعه ویروس‌ها کشتش زیادی نبوده است، زیرا در گذشته راه خوبی برای شناسایی آنها وجود نداشت. از این رو، شناخت ویروس‌ها هنوز در مرحله آغازین است. برای شناسایی همه باکتری‌ها راه مناسبی وجود دارد که شناسایی ژن RNA ریبوزومی S ۱۶ است. این RNA در اندامک ساخت پروتئین در سلول که ریبوزوم نامیده می‌شود وجود دارد. این ژن فقط باکتری‌ها را می‌تواند مشخص می‌کند زیرا انسان و دیگر یوکاریوت‌ها، ریبوزوم ویژه خود را دارند که دارای RNA دیگری است.

مطالعه‌ی ویروس‌ها به این راحتی نیست و آنها چنین نشانه‌هایی را ندارند. برای مطالعه ویروس‌ها باید توالی هزاران تکه از DNA موجود در نمونه سواب پوست، بزاق، مدفوع و مخاط را تعیین کرد. برخی از این RNAها مربوط به سلول‌های انسان، و برخی از دیگر میکروب‌ها مانند قارچها و آرکی‌ها هستند. برخی از آنها به ویروس‌ها مربوط هستند ولی با اطمینان زیاد نمی‌توان گفت، زیرا هنوز ویروس‌ها را به خوبی نمی‌شناسیم. ویروس‌ها به سرعت جهش می‌یابند و ۴ درصد DNA آنها در مدت حدود ۲ سال تغییر می‌کند و این همان مقدار تغییری است که برابر اختلاف DNA دو گونه متفاوت از ویروس هاست (۱).

به شکل معما گونه‌ای، باکتریوفاژها ممکن است در تقویت باکتری‌هایی که به انسان هجوم می‌برند نیز نقش مهمی دارا باشند. فاژها ژن‌هایی را برای مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها، یا برای ساختن توکسین به باکتری‌هایی انتقال می‌دهند که آنها را آلوده می‌کنند و در نتیجه عفونت‌های شدیدتری ایجاد می‌شود که درمان آنتی بیوتیکی را از کار می‌اندازد. برخی باکتری‌ها، باکتریوفاژها را به شدت در برابر باکتری‌های دیگر به کار می‌برند و در رقابت با دیگر باکتری‌ها می‌توانند به آنها کمک کنند. در آینده می‌توان از باکتریوفاژها برای شکل‌دهی به میکروبیوم برای سلامتی بیشتر انسان‌ها استفاده کرد. این ایده، دیدگاهی قدیمی است و در سال ۱۹۲۰ استفاده از فاژها برای درمان عفونت‌های باکتریایی به کار گرفته شد. بر خلاف آنتی‌بیوتیک‌ها در این روش فقط میکروب ویژه‌ای برای نابودی مورد هدف قرار می‌گیرد.

دیده‌بان سیستم ایمنی

در بررسی نمونه خون افراد دریافت کننده پیوند ریه یا قلب، وجود DNA خارجی در خون بررسی و مشخص شد ۷۷ درصد DNA به ویروس‌ها مربوط می‌گردد که ۶۸ درصد این ویروس‌ها

¹ anelloviruses

² Adolf Mayer

³ Dmitri Ivanovsky

⁴ Martinus Beijerinck

تشخیص بالینی عفونت‌های ویروسی از پیشرفت‌های زیست‌شناسی سلولی و مولکولی بهره‌مند گردیده‌است. امروزه واکنش زنجیره ای پلیمراز، روش همانند سازی اسیدهای نوکلئیک در آزمایشگاه، به یک روش روزمره و روش استاندارد طلایی در ویروس شناسی تشخیصی تبدیل شده است. به دنبال آن روش، نسل جدید توالی‌یابی اسیدهای نوکلئیک برای کشف ترکیب ژنگان نمونه‌های گوناگون، با توالی‌یابی مستقیم اسیدهای نوکلئیک این نمونه‌ها به کار گرفته شده است که متاژنومیک نامیده می‌شود. در این روش محدودیت نیاز به داشتن دانش قبلی در مورد این ویروس و یا جداسازی قبلی آنها از بین رفته است. در سال ۲۰۰۱ نخستین مطالعه مربوط به ژنگان ویروسی بر روی نمونه مدفوع نشان داد که همراهی فراوانی و گوناگونی ویروس‌ها با شرایط فیزیولوژی انسان، بسیار فراتر از ارتباطی است که انتظار می‌رود. ویروس‌ها فراوانترین موجودات بدون ساختار سلولی بر روی کره زمین هستند و در هر جا در سطح موجودات زنده یا غیر زنده و در بیرون یا در درون آنها یافت می‌شوند.

تماس ما با ویروس‌ها همیشگی است و با نخستین دم تنفسی پس از تولد آغاز و با مصرف مواد غذایی، تماس با انسان‌ها، دیگر جانوران و گیاهان ادامه می‌یابد و آنها می‌توانند مستقیم یا غیر مستقیم (با برهمکنش بر روی دیگر میکروب‌ها) بر تعادل بین سلامت و بیماری ما اثر بگذارند (۳).

ویروم (virome) انسان سالم

ویروم انسان مجموعه ویروس‌هایی است که در سطح و یا در درون بدن انسان وجود دارد، درحالی که نشانه‌های بالینی عفونت در آن دیده نمی‌شود. این ویروس‌ها شامل آنهایی است که موجب عفونت حاد، نهفته، یا پایدار می‌شوند، یعنی ویروس‌هایی که یوکاریوت‌ها، باکتری‌ها و آرکی‌ها را آلوده می‌کنند و یا ویروس‌هایی که در درون ژنگان انسان جای گرفته‌اند.

بدن انسان از اکوسیستم‌های بسیار ناهمگن با جمعیت‌های میکروبی ویژه در هر قسمت از بدن تشکیل شده است. در نتیجه، جمعیت‌های ویروسی از نظر فراوانی و ترکیب در هر جایگاه آناتومیکی متفاوت است.

تعداد ویروم‌های آزاد از 10^9 در هر گرم در قسمت‌های دفاعی بدن (مانند پوست، روده، حلق و حنجره) تا 10^5 و 10^7 به ترتیب در هر میلی لیتر از خون و ادرار متفاوت است. بیشترین ذرات ویروسی باکتریوفاژها هستند که گستردگی آن‌ها در بدن به گستردگی جمعیت‌های باکتریایی میزبان‌شان بستگی بسیار زیادی دارد.

میزبان نمی‌تواند تکثیر کند. در همین سال لوفلر^۱ و فروش^۲ نخستین بیماری ویروسی در گاو به نام بیماری پا و دهان گاو را شناختند در سال ۱۹۰۱ رد^۳، کارول^۴ و آگرو مونته^۵ عامل بیماری تب زرد را در انسان شناختند. در سال ۱۹۱۵ تورت^۶ ویروس‌هایی را کشف کرد که باکتری‌ها را آلوده می‌کرد و در سال بعد هرل^۷ آنها را باکتریوفاژ نامید. بنابراین حدود یک قرن پیش نخستین گزارش‌ها از ویروس‌هایی که گیاهان، جانوران، انسان و باکتری‌ها را آلوده می‌کنند، منتشر گردید و پیشرفت دانش‌های گوناگون، شناخت ما را از ویروس‌ها و بیماری‌های ناشی از آن‌ها افزایش داده است.

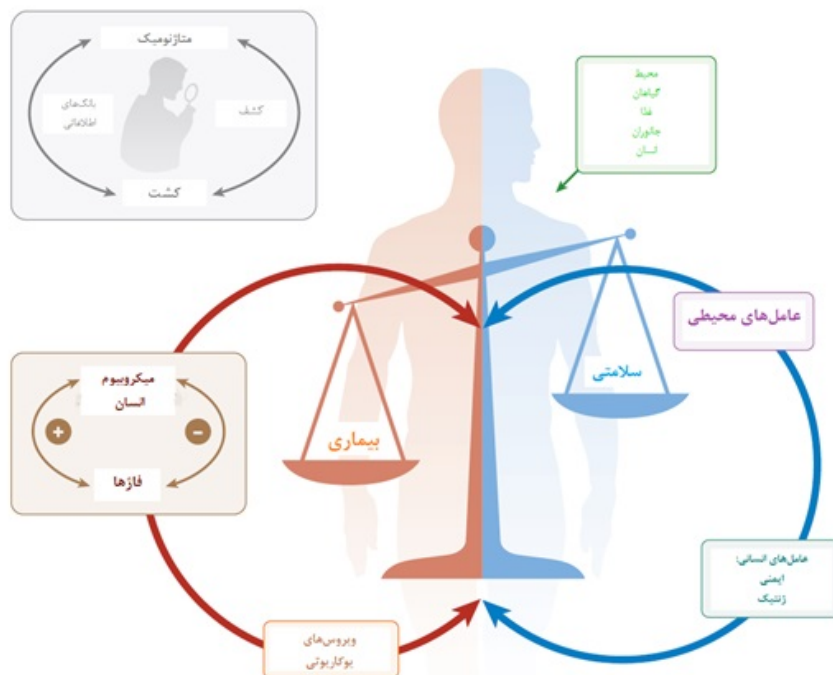
میکروسکوپ الکترونی در سال ۱۹۳۹ کمک کرد تا طبیعت ویروس تنباکو روشن شود و الکترون میکروسکوپی هنوز یک روش استاندارد برای دیدن ذرات ویروسی، ساختار آنها و جای قرارگیری آنها در سلول به حساب می‌آید.

انسان بوم. بیشتر توالی‌های DNA شناخته شده بدن انسان از ویروس‌ها است. برخی توالی‌های ناشناخته نیز می‌تواند از ویروس‌ها به دست آمده باشد.



¹ Friedrich Loeffler
² Paul Frosch
³ Walter Reed
⁴ James Carroll
⁵ Aristides Agramonte
⁶ Frederick Twort
⁷ Felix d'Hérelle

ویروم انسان



شکل ۱- جمعیت‌های ویروسی بسیار گوناگون مانند ویروس‌های یوکاریوتی و باکتروفاژها در بدن انسان زندگی می‌کنند. هر دو دسته در تعادل سلامتی و بیماری اهمیت دارند. این اهمیت نه فقط به این دلیل است که سلول‌های انسانی را آلوده می‌کنند، بلکه از آن روست که آنها به شکل مثبت و منفی میکروبیوم انسان را تنظیم می‌کنند. ویروس‌ها به همراه غذا، تماس با گیاهان، جانوران و دیگر انسان‌ها به بدن راه می‌یابند. عامل‌های محیطی و یا درونی (مانند ایمنی و ژنتیک) اثر بزرگی روی ترکیب و پویایی ویروم انسان دارند. متاژنومیک ابزاری قدرتمند برای بررسی ویروم انسان و کشف ویروس‌های جدید بر پایه همانندی آنها با ویروس‌های شناخته شده است. هر چه داده‌های سویه‌های ویروسی کشت شده و شناخته شده به بانک‌های ذخیره توالی افزوده شود، کارایی متاژنومیک هم افزایش می‌یابد.

را رمزگزاری نمی‌کنند، گرچه برخی هنوز می‌توانند پروتئین یا ذرات ویروسی کامل تولید کنند (۴).

داشتن دیدگاه کامل و بدون تورش در ویروم انسان، به دلیل‌های گوناگون چالش برانگیز است. داده‌های به دست آمده از روش توالی‌یابی شوت‌گان^۴ در نمونه‌های خام (بدون خالص‌سازی و یا غلیظ‌سازی ویروس‌ها)، اسید نوکلئیک موجودات سلولی (انسان‌ها، باکتری‌ها و...) را به همراه خود دارد. بنابراین، پروتکل‌های امروزی برای متاژنگان ویروسی بر پایه غنی‌سازی یا خالص‌سازی ذره‌های ویروسی با استفاده از پالایش و یا سانتریفیوژ بنا شده، در حالی که حذف اسیدهای نوکلئیک بدون کسپید همراه نمونه با نوکلئازها انجام می‌گیرد. در نتیجه ویروس‌های نهفته (پروفازها یا پروویروس‌ها) که در سلول‌ها در دوره طولانی به شکل یکپارچه شده با ژنگان آنها و یا اپیزومی وجود دارند) گم می‌شوند و گوناگونی و کارکرد آن‌ها دست کم گرفته می‌شود. دسته دیگری بیرون از ژنگان انسان که در حالت فیزیولوژیک وجود دارند ولی گم می‌شوند، ویروس‌های DNA دو رشته‌ای بزرگ هستند که پس از پالایش بازیابی نمی‌شود.

برآورد می‌شود که بدن انسان تا 10^{15} باکتروفاژ با خود دارد که ساختار و کارکرد جمعیت‌های باکتریایی را با چرخه لیتیک یا لیزوژنی تنظیم می‌کند. در نوشته‌های علمی معمول کمتر گفته می‌شود که ویروم انسان‌ها می‌تواند شامل این ویروس‌ها نیز باشد:

الف) ویروس‌های در گردش یوکاریوتی DNA یا RNA که انسان، میکروب‌های یوکاریوتی همراه انسان و یا دیگر یوکاریوت‌ها را آلوده می‌کند.

ب) ویروس‌هایی که در سلول‌ها پایداری دارند: باکتروفاژهای آرام^۱، ویروس‌های نهفته^۲ در سلول‌های یوکاریوتی و رتروویروس‌های درونی انسان^۳ که در درون ژنگان انسان جای گرفته‌اند. برآورد می‌شود که رتروویروس‌های درونی انسان ۸ درصد ژنگان انسان را تشکیل می‌دهند. در این حالت بیشتر آنها ژنگان کوتاه شده یا جهش یافته دارند و دیگر ژن‌های کارکردی

¹ temperate bacteriophages

² latent viruses

³ human endogenous retroviruses (HERVs)






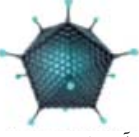


⁴ shotgun sequencing

در مورد آنها وجود دارد. اعضای خانواده های /اینوویریده^۶، کورتیکوویریده^۷ و تکتیوویریده^۸ هم شناسایی شده‌اند ولی بیش از ۵۰ درصد فاژها دسته‌بندی نشده‌اند و یا هنوز ناشناخته‌اند.

پژوهش‌ها نشان داده که فاژهای روده برای دوره‌های طولانی حفظ می‌شود و جمعیت آنها در بین انسان‌ها تفاوت دارد. این بررسی‌ها نشان داده که تماس محیطی، زیستگاه و حتی ژنتیک فرد نقش مهمی در شکل‌گیری جمعیت فاژها دارد.

ویژگی های ویروس ها

برخی از ویروس‌هایی که در بدن انسان زندگی می‌کنند هنوز ناشناخته‌اند. بسیاری از آنها به خوبی شناخته شده‌اند و هنگامی که بیمار نیستیم نیز آنها با ما هستند.

 <p>ویروس بیماری خال خالی ملایم فلفل. این ویروس در گیاهان زندگی می‌کند و همراه با مواد غذایی گیاهی به روده منتقل می‌شود.</p>	 <p>ویروس پولیوما. ویروس‌های پولیوما گوناگونی انسان را آلوده می‌کنند و یکی از آنها در انسان عامل سرطان پوست است.</p>
 <p>ویروس پاپیلوما برخی. ویروس‌های پاپیلوما سرطان گردن رحم (cervix) را در انسان ایجاد می‌کنند و برخی دیگر روی پوست انسان‌های سالم به سر می‌برند.</p>	 <p>ویروس آنلو. این ویروس می‌تواند نشانگر سلامت سیستم ایمنی انسان باشد.</p>
 <p>باکتریوفاژ. ویروس‌های آلوده‌کننده باکتری‌ها که در شکل‌گیری جمعیت‌های باکتریایی در بدن ما نقش دارند.</p>	 <p>ویروس آدنو این ویروس تنفسی می‌تواند در کودکان دارای تب دیده شود و همچنین در بینی کودکان سالم وجود دارد.</p>
 <p>ویروس‌های رترو. این ویروس‌ها در درون DNA انسان جایگزین می‌شوند و می‌توانند بیماری Crohn ایجاد کنند.</p>	 <p>ویروس شبه ماریسله. در بدن انسان‌های سالم دیده می‌شود و شبیه ویروس‌های غول پیکر راجع در آمیب‌هاست</p>

همچنین RNA ویروس‌ها، زیرا بیشتر مطالعه‌های متاژنگانی روی RNA ویروس‌ها، بر روی انسان‌هایی هدایت می‌شود که بیمارند. بنابراین، بسیاری از ویروس‌های یوکاریوتی DNA (یا RNA ویروس‌ها) و از جمله آنها که بیماری‌ها را هستند هنوز کشف نشده‌اند.

افزون بر این قسمت زیادی از توالی‌های به دست آمده، همانندی در بانک‌های اطلاعاتی عمومی ندارد که مشکل بزرگی برای توصیف درست ویروم بر پایه جایگاه تاکسونومیک است. از آنجا که بیشتر ویروس‌ها از نظر کارکردی با استفاده از روش‌های روزمره (مانند کشت سلولی، زیست‌شناسی مولکولی، میکروسکوپی و...) شناخته شده و ژنگان آنها به بانک‌ها افزوده گردیده است، درک درست‌تری از ویروس‌های انسان به دست خواهد آمد. آخرین نکته این که بیشتر کارهای متاژنگانی روی آنالیز ویروس‌ها که در جایگاه‌های ویژه از بدن، بیشتر در لوله گوارش حفره دهانی و پوست انجام شده است و در تعداد بسیار کمتری از مطالعه‌ها، اختلاف‌ها در جمعیت‌های ویروسی در جایگاه‌های مختلف بدن، گوناگونی جغرافیایی، حالت‌های بیماری، گروه سنی و یا جمعیت‌های میکروبی مختلف را مقایسه نموده‌اند. یک بررسی اخیر بر روی داده‌های مربوط به پروژه میکروبیوم انسانی در ۵ جای بدن و در ۱۰۲ انسان، گوناگونی بالای ویروم در انسان‌ها را آشکار کرده و دیده شده که به طور میانگین پنج و نیم جنس ویروس یوکاریوتی در بدن هر انسان وجود دارد (۵).

متاژنگان جغرافیایی ویروم انسان

میکروبیوم روده در انسان‌های سالم فراوانترین میکروبیومی است که تاکنون مطالعه شده است. این حالت تا اندازه‌ای به دلیل سادگی روش نمونه‌گیری، ولی بیشتر نقش مهمی است که میکروب‌های روده در بهداشت و فیزیولوژی انسان دارد. ویروس‌ها در روده انسان فراوانند و شواهد فزاینده بیانگر آن است که ویروم روده نقش فیزیولوژیک مهمی در انسان بازی می‌کند. در بیشتر پژوهش‌های متاژنگانی توالی‌هایی که فاژ در نظر گرفته می‌شوند سهم بسیار بیشتری از توالی‌هایی دارند که ویروس یوکاریوتی هستند. این جمعیت‌های فاژی به خانواده‌های میوویریده^۱، پودوویریده^۲، سیفوویریده^۳ و میکروویریده^۴ مربوط شده و تعداد خیلی کمتری از ویروس‌های آرکیایی (بیشتر خانواده لیپوتریکس‌ویریده^۵) نیز دیده می‌شود. در کمتر مطالعه‌ای توانایی آشکارسازی ویروس‌های آرکیایی وجود دارد زیرا نسبت به فاژهای باکتریایی بسیار کمترند و دانسته‌های کمی

¹ Myoviridae
² Podoviridae
³ Siphoviridae
⁴ Microviridae
⁵ Lipothrixviridae

⁶ Inoviridae
⁷ Corticoviridae
⁸ Tectiviridae

تورکو تنو ویروس‌ها^۴، مینی تورکو تنو ویروس‌ها^۵ و میدی تورکو تنو ویروس‌ها^۶ هستند که در روده و بخش های دیگری از بدن انسان دیده می‌شوند. شیوع آنلو ویروس‌ها در انسان بالاست. نقش آنها در بیماری‌زایی و یا فیزیولوژی انسان روشن نیست ولی بیشتر همزیستی غیر بیماری‌زا در نظر گرفته می‌شوند. از دیگر سو، ویروس‌های یوکاریوتی در نوزادان تازه تولد یافته بسیار کم و پس از آن فراوانی آنها به احتمال با تماس‌های محیطی افزایش می‌یابند. بررسی توالی‌های آنلو ویروس‌ها نشان می‌دهد که آنها در سن ۱۵ تا ۱۸ و یا ۶ تا ۱۲ ماهگی افزایش یافته و پس از آن به سرعت کاهش می‌یابند. پیشنهاد گردیده که این قله با فاصله بین حفاظت‌بخشی IgG مادری و پیشرفت کامل سیستم ایمنی نوزاد رابطه دارد.

دست کم وجود ۱۵ خانواده دیگر ویروس‌های یوکاریوتی DNA دار نشان داده شده است که ۹ تای آنها در بیش از یک مطالعه متاژنگانی شناسایی شده‌اند، که ژرمینی‌ویریده^۷، هریس‌ویریده^۸، نانوویریده^۹، پاپیلوماویریده^{۱۰}، پاکس‌ویریده^{۱۱}، پاروویریده^{۱۲}، پولیوماویریده^{۱۳}، آدنوویریده^{۱۴} و سیرکوویریده^{۱۵} هستند. خانواده سیرکوویریده و به ویژه جنس‌های سیرکوویروس و ژیروویروس^{۱۶} همیشه از نمونه‌های روده جدا شده‌اند.

آنالیزهای توالی‌یابی متاژنگانی RNA ویروس‌ها را بسیار نادیده انگاشته است. در جمعیت‌های RNA ویروس‌ها، بیشتر ویروس‌های گیاهی چیره‌اند که با غذا وارد بدن انسان می‌شوند. ترتیب‌های ویروسی گوناگون همراه گیاهان و جانوران در نمونه‌های بیوسی راست روده افراد سالم آشکار گردیده است. دست‌کم ۱۰ خانواده RNA ویروس‌های یوکاریوتی در نمونه‌های روده پیدا شده است، اگرچه برخی از اینها از متاژنگان‌های DNA به دست آمده است. از این خانواده‌ها کلسی‌ویریده^{۱۷}، پیکو بیروناویریده^{۱۸}، پیکورناویریده^{۱۹} و روویریده^{۲۰} هم با مطالعه‌های متاژنگانی و هم با مطالعه‌های مولکولی آشکار شده‌اند.

در حالی که برخی ویروس‌های یوکاریوتی به نظر می‌رسد با گوناگونی درون فردی و بین فردی بسیار گسترده باشند (تا ۴۷

در مطالعه‌های گوناگون به دلیل اختلاف در نمونه‌ها، روش آماده‌سازی، روش توالی‌یابی، و روش آنالیز نرم افزاری وجود این خانواده‌های فاژی تفاوت دارد، ولی با این وجود مطالعه‌های مستقل گوناگونی ویژگی‌های مشترک در جمعیت‌های فاژی روده را نشان داده است.

هرچند روش‌ها و فرایندهای پویایی فاژها در فرد و بین افراد گوناگون هنوز روشن نیست. شگفت‌انگیز آنکه بر خلاف شخصی شدن جمعیت‌های فاژی گوناگونی و میزان جهش بالای فاژها، برخی سویه‌ها مانند فاژهای ترکیبی^۱ که این اواخر شناخته شده‌اند در جمعیت انسان، حتی در افراد غیر خویشاوند، گسترده و حفظ شده‌اند.

لوله گوارشی محیطی بسیار ناهمگن است که جمعیت‌های میکروبی و ویروسی گوناگون را در فضا و در مواردی در مواد مخاطی خود پناه داده است. در بیشتر بررسی‌های ویروم روده از نمونه‌های مدفوع استفاده شده است که نسبت باکتری‌ها به فاژها را از ۱ به ۱ تا ۱۰ گزارش کرده‌اند. نسبت‌های بیشتری نیز در اول لوله گوارش انسان و خوک گزارش گردیده که نشان می‌دهد این محل نقش مهمی در فیزیولوژی انسان دارد. افزون بر این نشان داده شده که در درون مخاط، فاژها ۱۰ برابر بیشتر از باکتری‌ها وجود دارند (۶).

در چند مطالعه‌های جایگزینی فاژها و گسترش جمعیت آنها را در روده نوزادان بررسی کرده‌اند. در یکی از آنها مشخص شد که بالاترین گوناگونی و فراوانی فاژها در نخستین روزهای زندگی روی می‌دهد و با افزایش سن کاهش می‌یابد. این کاهش با تغییر از کادوویرال‌ها^۲ به میکروویریده همراه است. افزون بر این، دیده شده که گوناگونی فاژ ارتباطی واژگون با گوناگونی باکتریایی دارد که نشان می‌دهد رابطه شکارچی و شکار بین جمعیت‌های فاژی و باکتریایی در نخستین روزهای آلودگی روده نوزادان وجود دارد که بر روی شکل‌گیری میکروبیوم روده اثر می‌گذارد. همچنین نشان داده شده که فازها ممکن است نقش مهمی در هنگام جایگزینی و پایداری فلور میکروبیوم طبیعی روده، هنگام بهبودی در بیماری اسهال بر عهده داشته باشند.

فراوانی بسیار پایین ویروس‌های یوکاریوتی از ویژگی‌های نمونه‌های ویروم روده انسان سالم است. آنلو ویروس‌ها از خانواده آنلو ویروس‌ها^۳، ویروس‌های کوچک با DNA تک رشته‌ای و فراوان‌ترین ویروس‌های یوکاریوتی DNA دار در روده انسان و بویژه در روده نوزادان هستند. سه گروه اصلی آن

⁴ Torque Teno Virus (TTV)

⁵ Torque Teno Mini Virus

⁶ Torque Teno Midi Virus

⁷ Geminiviridae

⁸ Herpesviridae

⁹ Nanoviridae

¹⁰ Papillomaviridae

¹¹ Poxviridae

¹² Parvoviridae

¹³ Polyomaviridae

¹⁴ Adenoviridae

¹⁵ Circoviridae

¹⁶ Gyrovirus

¹⁷ Caliciviridae

¹⁸ Picobirnaviridae

¹⁹ Picornaviridae

²⁰ Reoviridae

¹ cross-assembled phage

² Caudovirales

³ Anelloviridae

می‌توانند با بیماری‌هایی مانند فیروز کیستی تغییر پیدا کنند. اما هنوز مطالعه‌های انجام شده که توزیع فاذا و اثر آن را نشان دهد و اینکه ساکنان طبیعی این جایگاه‌ها تا چه اندازه و چگونه در سلامتی انسان اثر گذارند هنوز مشخص نیست. فراوانی ویروس‌های یوکاریوتی در ویروم حفره دهانی و لوله تنفسی در مطالعه‌های گوناگون بسیار تفاوت دارد که می‌تواند بیانگر گوناگونی طبیعی و یا اختلاف در نمونه گیری و آنالیز آماری باشد. برای نمونه، در یک آنالیز متاژنگانی سوآپ‌های حلقی حنجره‌ای، فقط ویروس ایشیتین بار^۵ دیده شد، در حالی که در مطالعه دیگر بر روی بزاق فقط وجود ویروس تورکوتنو آشکار شد. در گزارش اخیر دیگری، وجود ویروس پاپیلوما در بزاق دیده شد و فراوانی آنها پس از درمان آنتی‌بیوتیکی افزایش یافت که ارتباط بین آنتی‌بیوتیک‌ها و تولید ویروس پاپیلوما را پیشنهاد می‌کند. مطالعه‌ی دیگری وجود ویروس گاما پاپیلوما را به صورت پایدار از سوآپ بینی در هنگام و پس از بیماری تنفسی نشان داد و به احتمال بخشی از میکروفلور هم‌زیست ناحیه بینی است. آنالیز ویرومی در آسپیره‌های بینی افراد سالم وجود ویروس‌های گوناگون نزدیک به سیتومگالوویروس^۶، لیمفوکریپتوویروس^۷، رزولویروس^۸، هرپس سیمپلکس ویروس^۹، آلفا، بتا و گاما پاپیلوما ویروس و پاپیلوما ویروس‌های طبقه‌بندی نشده، پولیوما ویروس^{۱۰}، ماست آدنوویروس^{۱۱}، دپندوویروس^{۱۲}، آلفا تکره ویروس^{۱۳} و آنلوویروس‌های طبقه‌بندی نشده را نشان می‌دهد. همچنین لوله تنفسی افراد سالم با جمعیت بالای آنلوویروس‌ها و جمعیت سبک‌تری از هرپس ویروس‌ها و پاپیلوما ویروس‌ها اشغال شده است. جمعیت آنلوویروس‌ها که در گیرندگان پیوند ریه نسبت به گروه کنترل افراد سالم بالاتر بوده و با جمعیت‌های باکتریایی ارتباط داشته است. همه این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که ویروس‌های یوکاریوتی گوناگون در قسمت‌های گوناگون حفره دهانی و لوله تنفسی یافت می‌شوند و فراوانی و گوناگونی بیشتری نسبت به ناحیه بینی دارند. همچنین پیشنهاد می‌کند که تولید بدون علامت ویروس‌های یوکاریوتی در برخی از استرس‌ها و تنش‌ها افزایش می‌یابد (۸).

ویروم پوست

پوست مهمترین سد دفاعی در برابر عوامل بیماری‌زای خارجی و محیط بسیار متفاوتی از جایگاه‌های قبلی است. گوناگونی میکروبی در آن بسیار پایین‌تر و میکروبیوم آن بیشتر از گونه‌ها و یا سویه‌های دو و یا سه جنس استافیلوکوکوس^{۱۴}،

گونه از آنلوویروس‌ها^۱، برخی دیگر (مانند پارشوویروس^۱ و آنتروویروس^۲) در بین افراد خویشاوند نزدیک بسیار حفظ شده‌اند (۷).

ویروم دهان و لوله تنفسی

همانند ویروم روده، ویروم دهان به نظر می‌رسد بسیار فرمدار و با گذشت زمان پایدار باشد. آنالیز متاژنگانی نسبت بالاتری از ترتیب فاذا نسبت به ترتیب ویروس‌های یوکاریوتی را نشان داده است. همچنین، درصد بالایی از توالی‌هایی را به دست آورده که با توالی‌های ذخیره شده در بانک‌های اطلاعاتی همانندی ندارد و جالب اینکه در برخی مطالعه‌ها گزارش شده که بر خلاف باکتری‌ها، جمعیت‌های فاژی حفره دهانی، بسیار غنی‌تر و گسترده‌تر از جمعیت آنها در روده است. بسیاری از این فاذا را در خانواده‌های سبئوویریده^۳، میوویریده و پردوویریده^۴ قرار داده‌اند. جالب‌تر این که ویروس‌های دهانی در افرادی که رژیم غذایی یا جمعیت‌های باکتریایی دهانی یکسان داشته‌اند و یا افرادی که در یک خانه و یا خانواده بوده‌اند، همانند بوده است. افزون بر این همانند لوله گوارش، حفره دهانی دارای ساختار ناهمگن جمعیتی است و جمعیت فاذا در بزاق، پلاک دندانی و بیوفلم‌های شکاف لثه و بالای لثه با یکدیگر تفاوت دارند. در حقیقت به نظر می‌رسد جمعیت‌های ویروسی در یک جایگاه دهانی در افراد گوناگون به هم نزدیک‌تر است تا جایگاه‌های دهانی متفاوت در همان فرد. این یافته پیشنهاد می‌کند که جمعیت‌های فاژی ویژه هر جایگاه ممکن است دینامیک میکروبی حفره دهانی را تنظیم کنند.

نخستین مطالعه‌های ویروم دهان نشان داد که ارتباط مستقیم بین فراوانی ذره‌های فاژ آزاد و فراوانی باکتری‌های میزبان آنها وجود ندارد. این نکته می‌تواند تا اندازه‌ای به شیوع بالای چرخه‌های لیزوژنی در بیشتر فاذاهای دهانی نسبت داده شود. در برخی مطالعه‌ها برهمکنش‌های باکتری و فاژ تا حدی بازسازی شد و نشان داد که احتمالاً، فاذا چند میزبان دارند و به جای داشتن رابطه شکارچی و شکار بیشتر شبکه‌های برهمکنشی تشکیل می‌دهند. اگر چه در برخی مطالعه‌ها، تغییر در ویروم دهانی در مبتلایان به بیماری‌های دهانی را دیده‌اند اما اینکه تا چه اندازه جمعیت‌های باکتروفاژ روی جمعیت‌های باکتریایی دهان اثر بگذارند و اینکه این تعادل چقدر مستقیم یا غیرمستقیم روی بهداشت انسان اثر دارد هنوز مشخص نیست.

نهایتاً اینکه ریه و لوله تنفسی انسان هر کدام میکروبیوم مشخصی داشته و با جمعیت‌های فاژی ویژه اشغال شده‌اند که

⁵ Epstein-Barr virus (EBV)

⁶ Cytomegalovirus

⁷ Lymphocryptovirus

⁸ Roseolovirus

⁹ Mastadenovirus

¹⁰ Dependovirus

¹¹ Alphatorquevirus

¹² Staphylococcus

¹ parechovirus

² enterovirus

³ Siphoviridae

⁴ Podoviridae

مطالعه‌های مختلف نشان داده که ویروس‌های یوکاریوتی در پوست از خانواده‌های پاپیلوماویریده، پولیوماویریده، سیرکویریده، آدنوویریده، آنلوویریده، هرپس‌ویریده و پاکسویریده هستند که از این میان پاپیلوماویریده چیرگی دارد. پاپیلوماویریده ویروس‌های کوچک بدون پوشش با DNA دو رشته‌ای هستند که بسیاری از میزبان‌ها را آلوده می‌کنند. تاکنون حدود ۲۰۰ تیپ مختلف از پاپیلوماویروس انسانی^۵ شناخته شده است. بر پایه داده‌های توالی‌یابی، ویروس‌های HPV در نمونه‌های پوست چیرگی دارند که دست کم ۱۲ گونه شناخته شده و تعدادی HPV دسته بندی نشده را در بر می‌گیرد. آنالیز ویروس سوآپ‌های پوستی نمونه‌گیری شده از افراد سالم نشان داده که ترکیب و گوناگونی ویروس‌های پوست در همه جای پوست و در همه افراد یکسان نیست (۹).

توالی‌های HPV در نمونه‌های کف دست، پیشانی و پشت گوش و پس سر فراوان‌تر است و آنها یکنواخت در همه پوست پراکنده نشده‌اند. همه این یافته‌ها نشان داده که ویروس‌های HPV ساکنان عمومی پوست انسان هستند و در همه دنیا گسترش دارند. پولیوماویروس‌ها و سیرکویروس‌ها به فراوانی در نمونه‌های پوست یافت شده‌اند. پولیوماویروس‌ها از خانواده پولیوماویریده^۶ و ویروس‌های کوچک دارای DNA دورشته‌ای هستند و در میزبان‌های گوناگون و از آن میان پرندگان و پستانداران دیده می‌شوند. میزبان‌های گوناگون آنها در سال‌های اخیر شناخته شده‌اند. این خانواده شامل ۱۳ ویروس پولیوماوی انسانی است که فقط دوتا یا سه‌تای آن تا قبل از سال ۲۰۰۷ شناخته شده بود. چهارتای آن بیماری‌زای انسانی شناخته شده‌اند: پولیوماویروس کارسینوما سلولی مرکل^۷، پولیوماویروس JC انسانی^۸ (عامل لوکوسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده)، پولیوماویروس همراه اسپینولوزا تریکودیسپلازی^۹ و پولیوماویروس BK^{۱۰} (عامل نفروپاتی) (۹). این اواخر معلوم است که پولیوماویروس^{۱۱} انسانی غدد لنفاوی را در انسان آلوده و سبب بیماری التهابی مزمن به نام بیماری کیمورا^{۱۲} می‌شود. یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که پولیوماویروس^۶ انسانی در ایجاد بیماری نقش داشته و یا به شکل ویروس فرصت‌طلب هنگامی که سیستم ایمنی سرکوب گردیده است همانندسازی می‌کند. گونه‌های پولیوماویروس در افراد گوناگون بسیاری شده‌اند و ویروس‌های جمع‌آوری شده از انسان‌ها در قسمت‌های جغرافیایی گوناگون بسیار حفظ شده‌اند. همانند ویروس‌های HPV، در همه قسمت‌های پوست و در همه‌ی انسان‌ها یافت

پروپیونی‌باکتریوم^۱ و کورینه‌باکتریوم^۲ تشکیل می‌شود. از این رو جمعیت‌های ویروسی در پوست بسیار متفاوت است از ویروس‌های دیگر قسمت‌های بدن است. گزارش‌های مفیدی در مورد فراوانی ویروس‌های یوکاریوتی و فاژها در پوست انسان وجود دارد. همانند لوله گوارش و حفره دهانی، پوست نیز جمعیت بسیار متفاوتی در قسمت‌های گوناگون خود دارد.

در برخی مطالعه‌ها، در توالی‌های ویروسی متاژنگانی به دست آمده از نمونه‌های پوست فاژها برتری دارند. این مطالعه‌ها همچنین نشان داده که بخش مهمی از میکروبیوم پوست در قسمت‌های بینی، حفره‌های بینی و پره‌های بینی وجود دارد. توالی فاژهای این قسمت‌ها با فاژهای مربوط به *استافیلوکوکوس* و *پروپیونی‌باکتریوم*، دو باکتری اصلی پوست همانندی دارد. این یافته پیشنهاد می‌کند که فاژها نقش مهمی در جلوگیری از پیشروی باکتری‌های پوست به لوله تنفسی دارد.

در مطالعه دیگری که بر روی هشت جای پوست انجام شد، نشان داده شد که متاژنگان ویروسی و باکتریایی جایگاه‌های دارای ترشح چربی، گوناگونی کمتری از جایگاه‌های مرطوب و نیمه مرطوب پوست دارند. همچنین پیشنهاد گردیده است که مهم‌ترین تغییرات ویروس‌ها، تغییرات شخصی و به دنبال آن تغییرات در جایگاه‌هایی است که با گذشت زمان در هر جایگاه می‌تواند روی دهد و این با پایداری گذارا که در لوله گوارشی وجود دارد، همانند نیست.

بیشتر ترتیب‌های ویروسی به دست آمده در کائودوویرال‌ها^۳ و قسمت کمتری در میوویریده و سیفویریده^۴ می‌توانند دسته‌بندی دسته‌بندی شوند. خانواده‌های بسیاری از این توالی‌ها ناشناخته‌اند. بیشتر آنها به نظر می‌رسد لیزوژن بوده و توانایی عفونت‌زایی در گونه‌ها و سویه‌های میزبان‌های گسترده‌ای را دارند و این می‌تواند بیانگر آن باشد که فاژهای پوست ویژگی سویه‌ای برای میزبان ندارند و اینگونه فرض شده که آنها هنگام ورود به درون ژنگان میزبان نقش مهمی در دادوستد ژن‌های میکروبی دارند. در هر حال ۹۵٪ توالی‌های به دست آمده از ذرات شبه‌ویروسی بدون همانندی با ژنگان‌های شناخته شده هستند، در حالی که ۴۲٪ آنها هیچگونه همانندی با توالی‌های موجود در بانک‌های اطلاعاتی ندارند. بنابراین اگرچه بخش باکتریایی میکروبیوم پوست ساده به نظر می‌رسد، لازم است کارهای بیشتری برای تعیین نقش دنیا گسترده و ناشناخته ویروس‌ها و ژن‌های ویروسی انجام گیرد.

⁵ human papillomavirus (HPV)

⁶ Polyomaviridae

⁷ Merkel cell carcinoma polyomavirus

⁸ human JC polyomavirus

⁹ trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus

¹⁰ polyomavirus BK

¹¹ human polyomavirus 6 (HPyV6)

¹² Kimura disease

¹ Propionibacterium

² Corynebacterium

³ Caudovirales

⁴ Siphoviridae

وجود دارند رابطه دارد، این احتمال که DNA آزاد از این قسمت‌ها به خون راه یافته باشد را نمی‌توان کنار گذاشت. از سوی دیگر هیچ دلیل مستقیمی برای وجود ذرات فاژ در خون گزارش نگردیده است و نویسندگان پیشنهاد می‌کنند که انتقال فاژ از روده به جریان خون به فراوانی روی داده و تا حدی اثر تنظیمی در پاسخ ایمنی دارد (۱۲).

ویروم لوله گوارش

مطالعه‌های متاژنگانی ویروم لوله گوارش کمیاب است ولی در همه نمونه‌های ویروم لوله گوارش، ویروس‌های HPV نسبت به دیگر ویروس‌های یوکاریوتی بسیار بیشتر از نمونه‌های ادرار و سواب‌های واژن بوده است. این دلیل دیگری است که به احتمال این ویروس‌ها بخشی از میکروفلور همزیست هستند. نیمی از ویروس‌های HPV یافت شده در واژن، ویژه این اندام بوده است. در حالی که دیگر تیپ‌ها در پوست، حفره دهانی و لوله گوارشی نیز حضور داشته‌اند. ویروس‌های هرپس و پولیوما در مجرای ادراری مردان و زنان سالم یافت شده‌اند و فراوانی آنها در دو جنس اختلاف نداشته است.

همچنین فاژها در مجرای ادراری یافت شده‌اند و ۷۲٪ از تکه‌های هم‌پوشان DNA^۱ به دست آمده در مطالعه‌های متاژنگانی را در خود داشته‌اند. اگرچه فراوانی فاژها ۱۰ مرتبه کمتر از فراوانی آنها در نمونه بزاق بوده است. آشکار سازی فاژها در ادرار و مجاری ادراری انسان در مقالات نادیده انگاشته شده است، گرچه برخی از آنها پیشنهاد کرده‌اند که حضور آنها در ادرار می‌تواند در مقابل باکتری‌های مهاجم حفاظت ایجاد کند. فازه‌های سویه‌های مختلف لاکتوباسیل^۲ که بسته به سوی میزبان می‌توانند فنوتیپ لیزوژن و یا لیتیک ایجاد کنند و فازه‌های دیگر نیز در واژن یافت شده‌اند. با این حال تاکنون جمعیت‌های فاژی پایدار ساکن در دستگاه آمیزشی انسان تا حدود زیادی ناشناخته باقی مانده‌است (۱۳).

نقش فاژها در تعادل میکروبیوم و بهداشت انسان

ذخیره‌های ژنگانی برای کارکردهای متابولیکی باکتری‌ها

به نظر می‌رسد که فاژهای لیزوژنی در جمعیت فاژی یافت شده در بدن، انسان چیرگی دارند. پروفازها می‌توانند در اثر برخی تنش‌ها در شرایط تجربی در آزمایشگاه و در درون بدن انسان فعال شوند. شاید مهمترین نمونه مطالعه شده این پدیده در هنگام پاسخ به آنتی بیوتیکها دیده می‌شود. فاژها مهمترین ذخیره‌گاه‌های ژنهای مقاومت به آنتی بیوتیکها هستند و دادوستد این ژن‌ها را بین گونه‌های باکتری‌ها آسان می‌کنند. پس از درمان

نمی‌شود. توالی‌های خانواده‌های ویروسی دیگر، شامل پاکس‌ویریده، میمی‌ویریده^۱ و فیکودناویریده^۲ در همه‌ی قسمت‌های پوست پیدا شده اگر چه در همه این حالت‌ها فراوانی نسبی آنها در قسمت‌های پوست و افراد با یکدیگر بسیار تفاوت دارد (۱۰).

ویروم خون

خون انسان‌های سالم بیشتر استریل در نظر گرفته می‌شده است، ولی مطالعه‌های متاژنگانی نشان داد که جمعیت قابل توجهی از ویروس‌ها در خون نیز وجود دارد. در نخستین مطالعه‌های متاژنگانی ویروسی خون، توالی‌های مربوط به ویروس‌های یوکاریوتی گوناگونی دیده شد مانند ویروس TTV جدیدی که همانندی کمی با توالی‌های موجود در بانک‌های اطلاعاتی داشت. گوناگونی ژنتیکی بالای آنلوویروس‌ها در خون با مطالعه‌های گوناگون روی ویروم DNA^۳ خون تایید شد. آنلوویروس‌ها می‌توانند با انتقال خون به افراد منتقل شود و به شکل یک نشانگر زیستی در سازگاری ایمنی پیشنهاد شده‌اند. زیرا بار آنلوویروس‌ها در خون با میزان سرکوب سیستم ایمنی در گیرندگان پیوند و بیماران HIV ارتباط دارد. دیگر مطالعه اخیر متاژنگانی بر روی ویروس‌های RNA^۴ در خون ۳۲۸ فرد سالم، کشف دو رابدوویروس جدید را به دنبال داشت. بررسی‌های سرولوژیک میزان بسیار بالای برخورد با این ویروس‌ها (۱۰ تا ۵۰ درصد افراد) را نشان داد و پیشنهاد می‌نماید که عفونت‌های انسانی با رابدوویروس‌ها می‌توانند شایع باشند. دیگر توالی‌های ویروسی که در خون افراد بدون علامت بالینی یافت شده به اعضای خانواده‌های هرپس ویریده، پیکورناویریده، پاکس‌ویریده، فلاوی‌ویریده^۵، مارسلیه‌ویریده^۶، میمی‌ویریده، و فیکودناویریده رابطه دارند (۱۱).

توالی‌های DNA^۱ فاژی در بررسی‌های مربوط به ذرات شبه ویروسی و DNA^۲ موجود در خون یافت شده است از جمله میوویریده، سیفوویریده و میکروویریده^۳ در بررسی‌های ذرات شبه ویروسی دیده شده است. میوویریده، سیفوویریده، پودوویریده و اینوویریده هنگام بررسی DNA^۴ موجود در خون یافت شده‌اند. همچنین DNA^۵ میزبان باکتریایی آنها نیز در جریان خون پیدا یافت شده که می‌تواند فقط بیانگر وجود پروفازها باشد. فراوانی بالاتر DNA^۶ فاژی در خون بیماران قلبی-عروقی و مبتلا به HIV نسبت به افراد سالم گزارش شده است. از آنجا که نوع فاژهایی که در خون یافت می‌شود با میزبان‌های باکتریایی که در شرایط طبیعی در روده و پوست

¹ Mimiviridae
² Phycodnaviridae
³ Flaviviridae
⁴ Marselleviridae
⁵ Microviridae

⁶ contigs

سلول‌ها نزدیک می‌شوند یک ساختار دفاعی ایجاد می‌کند. اگرچه نخست پیشنهاد شده بود که فاژها با پیوستن به پروتئین‌های شبه ایمونوگلوبولینی (IGLP)^۳ در مخاط‌های چندلایه که بیشتر از گلیکوپروتئین‌های مخاطی سازنده ژل تشکیل شده‌اند، جمع می‌شوند. اکنون به نظر می‌رسد این برهمکنش، دلیل کافی برای فراوانی بالاتر فاژها در این قسمت نیست. در مدل بازبینی شده BAM پیشنهاد شده که برهم‌کنش‌های IGLP با مخاط، عامل تعیین‌کننده جمعیت فاژ در مخاط نیست، بلکه این واکنش، عفونت‌زایی فاژ را افزایش می‌دهد. رویارویی فاژ - باکتری با دینامیک انتشار فاژ در مخاط بهبود می‌یابد، که با برهمکنش‌های گذرا بین پروتئین‌های پیوند شونده به گلیکوپروتئین‌ها و مخاط انجام می‌شود.

در این مدل، فاژ لیتیک می‌تواند با کشتن باکتری‌هایی که به سلول‌های انسانی در جایگاه‌های مخاطی نزدیک شده‌اند از ورود باکتری‌ها به بدن جلوگیری کند. در این جا فاژهای لیزوژن ممکن است در شکل‌گیری و کنترل کارکردی میکروبیوم نقش داشته باشند. فاژها ذخیره‌های گسترده داده‌های ژنتیکی‌اند که می‌توانند سازگاری باکتری‌ها را هنگامی که شرایط تغییر می‌کند افزایش دهند. آنها همچنین با گذشت زمان در افراد پایدار هستند و شبکه‌های عفونی تشکیل می‌دهند که می‌توانند در شرایط گوناگون گسترش یابند. از آنجایی که آنها موجود زنده نیستند به احتمال می‌تواند هنگام رویدادهای به شدت مخرب که گوناگونی میکروبیوم به سختی به وسیله موجوداتی که در مخاط به دام افتاده‌اند تأثیر پذیرفته، پایدار بمانند. در سایه این یافته‌ها با اطمینان می‌شود گفت که امکان دارد جمعیت‌های فاژی مانند تامپون میکروبیوم و همچنین ذخیره‌ی ژنتیکی توانایی‌های متابولیسمی میکروبیوم انسانی به کار گرفته شود و پس از رویدادهایی که گوناگونی را به شدت آسیب می‌زند، آن را به حالت نخست بازگرداند (۱۵).

حفاظت در برابر باکتری‌های ورودی

فاژها در تراکم‌های بالاتر در همه‌ی راه‌های ورود باکتری‌ها به بدن جمع می‌شوند، که بیش از همه در حفره‌های دهانی، حلق - حنجره‌ای و قبل از روده بزرگ دیده شده است. حضور فاژها در دستگاه ادراری و واژن می‌تواند دلیلی بر دارا بودن همین نقش در این راه‌های ورودی باشد. این‌ها همه نشان می‌دهد که فاژها ممکن است در یک همراهی همزیستی با انسان به شکل سدهای دفاعی در برابر باکتری‌های ورودی به بدن عمل نماید.

سیستم ایمنی انسان و فاژها

فاژها با سلول‌های سیستم ایمنی انسان به شکل مستقیم یا غیر

آنتی بیوتیکی، فراوانی و گوناگونی ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیکها در جمعیت‌های فاژی روده موش افزایش می‌یابد. گسترش این مقاومت فاژی^۱ پس از درمان آنتی‌بیوتیکی بلندمدت در ویروم روده انسان دیده شده ولی در ویروم حفره دهانی دیده نشده است.

شگفت‌آور آن که پس از درمان آنتی‌بیوتیکی، افزایشی در ژن‌های گوناگونی دیده می‌شود که همه‌ی آنها غیرمستقیم می‌تواند سازگاری باکتری‌ها را افزایش دهد. از آنجا که بیشتر ژن‌های فاژی دارای کارکرد شناخته شده‌ای نیستند، بیشتر وقت‌ها تفسیر اینکه نقش سازگاری و یا فیزیولوژیکی همراه با این تغییرهای گسترده ژن‌های فاژی چیست کمتر امکان‌پذیر است. ژنگان فاژ پر از ژن‌هایی با منشاء باکتری‌ها است که از نمونه‌های باکتریایی خود گوناگونی بسیار بیشتری دارند و میزان جهش در آنها بسیار بالاتر است. فاژها می‌توانند در دوره‌های کوتاهی به اندازه‌ای جهش بیندوژند تا گونه جدیدی ایجاد کنند. از آنجا که به نظر می‌رسد فاژها منبع اصلی انتقال افقی و دادوستد ژن‌ها در باکتری‌ها بوده و همزمان دنیای گسترده‌ای از داده‌های ژنگانی باشند، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که آنها توانایی متابولیسمی سازگاری با شرایط جدید را به جمعیت‌های باکتریایی می‌دهند. همچنین شواهدی وجود دارد که ارتباط‌های جدید بین باکتری‌ها و فاژها پس از تیمارهای آنتی‌بیوتیکی یا دیگر تنش‌ها، ایجاد می‌شود که موجب گسترش شبکه ارتباطی گردیده، که خود با جایگزینی بیشتر ژنگان فاژ در باکتری همراه است. مطالعه‌های گوناگون نشان داده که برخلاف باور عمومی، باکتری‌ها و فاژها شبکه‌های گسترده و نامنظمی دارند تا برهمکنش‌های سویه‌ای - سویه‌ای بسیار اختصاصی. روی هم رفته، همه این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که کارکردهای ژنگانی و متابولیسمی جمعیت‌های باکتریایی در میکروبیوم انسان می‌تواند در پاسخ به تنش‌ها تنظیم و دوباره سازگار شوند و این کار با به دست آوردن ژن‌ها از ذخیره‌های گسترده موجود در فاژهای لیزوژن انجام می‌گیرد (۱۴).

مدل بازبینی شده

پیوستن باکتروفاژ به مخاط و ایمنی ذاتی غیرمیزبانی

فاژها با فراوانی بالا در مخاط بافت‌های مختلف در گونه‌های جانوران از اسفنج‌ها تا ماهی‌ها و تا انسان دیده می‌شوند. بر پایه این یافته‌ها، مدل جدید سیستم ایمنی ذاتی غیرمیزبانی پیشنهاد گردیده است که مدل پیوستن باکتروفاژها به مخاط (BAM)^۲ نامیده می‌شود. در این مدل، فاژهای لیتیکی که به فراوانی در برخی در مخاط وجود دارند در برابر باکتری‌هایی که به دیواره

^۱ phage resistome

^۲ bacteriophage adherence to mucus (BAM)

^۳ immunoglobulin-like proteins (IGLP)

EBV، *سایتومگالو ویروس* و تیپ‌های هرپس ویروس انسانی ۶ تا ۸ هستند. همه انسان‌ها با این هرپس ویروس‌ها در دوران کودکی آلوده می‌شوند. عفونت‌های شدید بیشتر در نوزادان خیلی کم سن، جنین‌ها و افراد با ایمنی سازشکار دیده می‌شود. پس از بهبودی از عفونت حاد، هرپس ویروس‌ها می‌توانند عفونت‌های نهفته را در بافت‌های اختصاصی برای هر ویروس ایجاد کنند.

نقش فیزیولوژیک بیشتر این ویروس‌ها در انسان هنوز به خوبی مشخص نشده است. برای نمونه یک فرضیه پیشنهاد می‌کند که برخی از آنها به شکل غیر مستقیم با حذف ویروس‌های بیماری‌زا با ایمنی تقاطعی سبب پیشبرد بهداشت انسان و یا به شکل مستقیم با بازدارندگی ویروسی همراه می‌شود. در واقع نشان داده شده است که عفونت‌های نهفته با گاما هرپس ویروس موشی ۶۸ (*virus 68 herpes murine gamma*) (مدلی برای EBV) یا CMV موشی (مدلی برای CMV انسانی) است، محافظت در برابر لیستریا مونوسی‌توزن (*Listeria monocytogenes*) و یرسینیایستیس (*Yersinia pestis*) در موش ایجاد کرده است. همچنین نشان داده شده است که افراد دارای HIV عفونت همزمان با ویروس هپاتیت G (*Hepatitis G virus (GB virus type C)*)، پیشرفت AIDS را کند می‌کند. از سوی دیگر با حفظ التهاب مزمن، برخی ویروس‌ها ممکن است خطر عفونت دوم با یک ژنوتیپ بیمارزاتر و یا عفونت با دیگر ویروس‌ها یا میکروب‌ها را افزایش دهد و یا سبب پیشرفت سرطان‌زایی ویروس در افراد دارای ناهنجاریهای ایمنولوژیک ویژه شود. در واقع برخی از اعضای *پاپیلوماویریده* (مانند HPV5، HPV8، HPV16، HPV18)، *هرپس‌ویریده* (مانند EBV، HHV8) و *پولیوماویریده* (مانند MCPyV) با سرطان‌های انسانی رابطه دارند (۱۷).

روشن است که بر همکنش‌های ویروسی با انسان فراتر از رابطه انگلی ساده است و ویروس‌های یوکاریوتی گوناگون بر همکنش‌های پایدار با میزبان خود دارند. اثرهای زیانمند و یا سودمند این بر همکنش‌ها احتمالاً به جایگاه آناتومیکی عفونت، وضعیت ایمنی و ژنوتیپی میزبان، و حضور دیگر میکروب‌ها و ویروس‌های موجود بستگی دارد.

نتیجه

گرچه توالی‌یابی نسل جدید و متازنگان، کشف و شناسایی ویروس‌های همراه انسان‌ها را شتاب فزاینده‌ای بخشیده است، نقشهای گوناگونی و نقشهای فیزیولوژیکی ویروس‌های یوکاریوتی و فاژها هنوز بسیار ناشناخته مانده است. با این وجود شواهد به سرعت فزاینده نشان می‌دهد که این ویروس‌ها

مستقیم واکنش می‌دهد. در حالت مستقیم پاسخ ایمنی هومورال را تحریک می‌کند و در حالت غیر مستقیم با اثر تنظیمی سیستم ایمنی غیر ویژه روی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی اثر می‌گذارد. آنها می‌توانند با آنتی‌بادی‌های انسانی به شکل مستقیم واکنش دهند که در شرایط آزمایشگاه سلول‌های دندریتیک آنها را می‌بلعند و می‌توانند فعال شدن و تکثیر و تمایز سلول‌های T انسان را در شرایط آزمایشگاه مهار کنند. آنها ممکن است تحریک پاسخ ایمنی ضد ویروسی را به پیش ببرند. آزمونهای فازی ممکن است شناسایی باکتریهای به وسیله سیستم ایمنی را با تغییرات لیپوپلی ساکارید های غشای خارجی آنها تغییر دهند. با وجود این پدیده‌های گوناگون، نقش فاژها در شکل تنظیم کننده‌های سیستم ایمنی انسان هنوز بسیار ناشناخته مانده است (۱۶).

بر همکنش‌های میزبان و ویروس‌های یوکاریوتی

از رابطه یک‌طرفه

بدون آسیب^۱ تا رابطه دو طرفه^۲ همراهی سودمند

متازنگان، توالی‌های ویروسی را از ویروس‌های DNA ی حلقه‌ای کوچک، چهار خانواده *پاپیلوماویریده*، *پولیوماویریده*، *آنلوویریده* و *سیرکوویریده* در لوله گوارشی، حفره دهانی، دستگاه تنفسی، پوست و خون افراد بدون علامت بالینی نشان داده است. با این وجود فراوانی واقعی آنها نمی‌تواند تعیین شود زیرا که ژنگان ویروسی بر پایه‌ی تکثیرهای چندباره از روی یک الگو پایه ریزی شده است و به DNA حلقه‌ای بیشتر تمایل دارد.

اهمیت فراوانی بالای این ویروس‌ها در انسان هنوز ناشناخته است است ولی پایداری موقت آنها در افراد با عفونت پایدار و بدون علامت‌های بالینی، تا در تماس قرار گرفتن افراد در شکل گذرا بیشتر سازگاری دارد. این ویروس‌ها یا دارای DNA دو رشته‌ای مانند *پاپیلوماویریده* و *پولیوماویریده* هستند، و یا مانند *آنلوویریده* و *سیرکوویریده* DNA تک رشته‌ای دارند و اندازه ژنگان آنها بین ۲ کیلو باز تا ۸ کیلو باز است. در هر خانواده ویروسی تیپ‌های چندتایی و یا سویه‌های چندتایی از نظر ژنتیکی شناسایی شده است و برخی از آنها ویروس‌های بیماری‌زای انسانی بوده‌اند. دیگر خانواده‌ای که به فراوانی شناسایی شده، خانواده بزرگ *هرپس‌ویریده* است. این ویروس‌ها DNA دو رشته‌ای خطی با اندازه ۱۲۵ تا ۲۴۰ کیلو باز دارند و میزبان‌های گسترده‌ای را آلوده می‌کنند. هشت تا از آنها به عنوان پاتوژن انسان شناخته شده که توالی‌های هرپس سیمپلکس ویروس ۱ و ۲ (HSV1 and HSV2)، ویروس واریسلا-زوسترا^۳،

¹ Commensalism
² Mutualism
³ varicella-zoster virus

⁴ human herpes virus types six to eight (HHV-1 to HHV-8)

شناخت ویروس‌های همراه انسان در گذشته نزدیک به دست آمده است، بدون شک روش‌های جدیدی را فراهم خواهد آورد تا دستیابی به ویروم انسان و همچنین درک نقش آنها در سلامتی و بیماری انسان را امکان‌پذیر سازند.

جمعیت‌های پایداری را در بدن انسان تشکیل می‌دهند و رابطه همزیستی پیچیده‌ای با میزبان‌های خود برقرار می‌کنند. بسیاری از این برهمکنش‌ها به نظر می‌رسد دارای نقش‌های فیزیولوژیک عمومی و یا دارای ویژگی‌های محلی است که به شکل مستقیم در بهداشت انسان اثر گذار است. پیشرفت‌های بزرگی که در

منابع

1. EV Koonina, VV Doljab, M Krupovic, 2015 Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. *Virology* 479-480: 2–25. doi:10.1016/j.virol.2015.02.039.
2. EK Wommack, DJ Nasko, J Chopyk, and EG Sakowski, 2015 Counts and sequences, observations that continue to change our understanding of viruses in nature *Journal of Microbiology* Vol. 53, No. 3, pp. 181–192. DOI 10.1007/s12275-015-5068-6
3. N Rascovan, R Duraisamy, and C Desnues 2016 Metagenomics and the Human Virome in Asymptomatic Individuals *Annu. Rev. Microbiol.* 70:125–41 doi: 10.1146/annurev-micro-102215-095431
4. M Haynes, F Rohwer. 2011. The human virome. In *Metagenomics of the Human Body*, ed. KE Nelson, pp. 63–77. New York: Springer
5. KM Wylie, KA Mihindukulasuriya, Y Zhou, E Sodergren, GA Storch, GM Weinstock. 2014. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol.* 12:71 doi: 10.1186/s12915-014-0071-7
6. JJ Barr, R Auro, M Furlan, KL Whiteson, ML Erb, et al. 2013. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *PNAS* 110:10771–76
7. Lim ES, Zhou Y, Zhao G, Bauer IK, Droit L, et al. 2015. Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nat. Med.* 21:1228–34
8. JC Young, C Chehoud, K Bittinger, A Bailey, JM Diamond, et al. 2015. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 15:200–9
9. Oh J, AL Byrd, C Deming, S Conlan, NCS Program, et al. 2014. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature* 514:59–64
10. N Rascovan, S Monteil Bouchard, JJ Grob, AM Collet-Villette, C Gaudy-Marqueste, et al. 2016. Human polyomavirus-6 infecting lymph nodes of a patient with an angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia or Kimura disease. *Clin. Infect. Dis.* 62:1419–21
11. MH Stremlau, G AndersenK, OA Folarin, JN Grove, I Odia, et al. 2015. Discovery of novel rhabdoviruses in the blood of healthy individuals from West Africa. *PLOS Negl. Trop. Dis.* doi: 10.1371/journal.pntd.0003631
12. SK Li, RK Leung, HX Guo, JF Wei, JH Wang, et al. 2012. Detection and identification of plasma bacterial and viral elements in HIV/AIDS patients in comparison to healthy adults. *Clin. Microbiol. Infect.* 18:1126–33
13. TM Santiago-Rodriguez, M Ly, N Bonilla, DT Pride. 2015. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front. Microbiol.* 6:14. doi: 10.3389/fmicb.2015.00014 doi: 10.3389/fmicb.2015.00014
14. SR Modi, HH Lee, CS Spina, JJ Collins. 2013. Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature* 499:219–22
15. JJ Barr, R Auro, N Sam-Soon, S Kassegne, G Peters, et al. 2015. Subdiffusive motion of bacteriophage in mucosal surfaces increases the frequency of bacterial encounters. *PNAS* 112:13675–80
16. A Foca, MC Liberto, A Quirino, N Marascio, E Zicca, G Pavia. 2015. Gut inflammation and immunity: What is the role of the human gut virome? *Mediat. Inflamm.* 2015:326032
17. ME McLaughlin-Drubin, K Munger. 2008. Viruses associated with human cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 1782:127–50

Human Virome

Razavi M.R.

Microbiological Research Center, Pasteur Institute, Tehran, I.R. of Iran

Abstract

Viruses are dominant entities in the biosphere and parasitize all cellular life forms. The relative abundances of different classes of viruses are dramatically different between prokaryotes and eukaryotes. In marine, soil and animal-associated environments, virus particles consistently outnumber cells by one to two orders of magnitude. It is estimated that 10 quintillion (10^{30}) viral particles are inhabitants on our planet and in most ecosystems, there are 10 viruses per each bacterium. Viruses are major ecological and even geological agents that largely shape processes such as energy conversion in the biosphere and sediment formation in water bodies by killing off populations of abundant, ecologically important organisms such as cyanobacteria or eukaryotic algae. Like transposons, viruses and plasmids, parasitize all cellular organisms and they appear to encompass the bulk of the genetic diversity on earth. They are intrinsic to any evolving system of replicators, imply that virus-host coevolution had been the mode of the evolution of life ever since its origin. High-throughput sequencing technologies have revolutionized how we think about viruses. Investigators can now go beyond pathogenic viruses and have access to the thousands of viruses that inhabit our bodies without causing clinical symptoms. By studying their interactions among themselves, with other microbes, and with host genetics and immune systems, we can learn how they affect health and disease. This article reviews current knowledge of diversity of the human virome in physiologically healthy individuals. It focuses on current data from metagenomic studies and discusses the contribution of bacteriophages and eukaryotic viruses to human health.