products. Marine natural products are compounds derived from the marine organisms and are used in diverse fields of industries, food industries, pharmaceuticals, beauty products, and health products, etc. Regarding natural source of such compounds, they are environmental friendly and have less side effects compare to synthetic compounds. Today, there is an especial interest for these great sources in many countries and also several researches have been conducted for extraction of these compounds and their diverse effects. Marine microorganisms comprise major part of marine biodiversity, and for this reason they make a suitable source for extraction of marine natural products. In present review, there is a brief introduction to marine natural products with emphasis on the compounds extracted from marine microorganisms.
Key words: Marine natural products, microorganisms, pharmaceutical industries

نقش آرکی میکروبیوم در بیماریزایی و سلامت انسان

فروغ فریدی، صدیقه مختاری و مجید باصری صالحی*

شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، دانشکده علوم، کشاورزی و فناوریهای نوین، گروه میکروبیولوژی

چکیده

حدود یک دهه پیش فرضیه ای مبنی بر اینکه علاوه بر باکتری ها و یوکاریاها، گونه های خاصی از دومین آرکی ها قادرند در انسان بیماری ایجاد کنند. این میکروارگانیسم ها در محیط های افراطی زندگی می کنند بنابراین بررسی نیازهای متابولیکی آنها مشکل است چرا که گونه هایی از آنها غیرقابل کشت اند و مطالعه دقیق راجع به همزیستی آنها با دیگر ارگانیسم ها به طور دقیق صورت نگرفته است. اخیرا داده های مولکولی و ابزارهای اکولوژیکی دخالت آرکی ها را در انواع بیماری های عفونی تایید کرد. به طوری که امروزه آرکی ها به عنوان بخشی از میکروبیوم انسان مورد توجه قرار گرفته است و گونه هایی از آنها به صورت همزیست در سیستم گوارش، حفره ی دهانی و لوزه ها و در واژن و پوست یافت شده اند. علاوه بر اثر درمانی و تجزیه مواد مضر تولید شده در بدن انسان، گونه هایی از آرکی ها تشدید کننده ی بیماری در اشخاص مبتلا به بیماری های سیستمیک و خودایمنی هستند. از این رو امروزه مطالعه و بررسی بر همکنش های آرکی ها در میزبان انسانی مورد توجه و هدف قرار گرفته است تا در جهت درمان وکنترل بیماری های مختلف راه های جدیدی گشوده شود. هدف از این مطالعه مروری بر نقش گونه های آرکی ها در انسان و قابلیت و اثرگذاری بر سلامت و بیماریزایی در انسان است.

واژه های کلیدی: آرکی ها، میکروبیوم، بیماری زایی، سیستم گوارش

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: majidbaseri@hotmail.com

مقدمه

حدوداً یک دهه قبل فرضیه ی بیماریزا بودن گونه های خاصی از آرکی ها، مورد توجه قرار گرفت که بیان می‌کرد اینها نیز همانند یوکاریا ها و باکتری ها قادرند ایجاد بیماری کنند. اما اخیرا این مساله مجددا بررسی شده و داده های مولکولی جدید این امر را روشن ساخت. امروزه ابزارهای اکولوژی مولکولی در میکروبیولوژی بالینی استفاده می شود و این داده ها بر توانایی دخالت آرکی در انواع بیماری های عفونی در انسان و حیوانات صحه می‌گذارد. برخلاف باکتری ها، تنوع آرکی در بدن انسان کمتر می‌باشد و فقط شامل یک فیلوم از یوری آرکوتا (Euryarchaeota) ست، این فیلوم شامل سه گونه است: *متانو بروی اسمیتی* (*Methanobrevibacter smithii*) که در روده و واژن حضور دارد *متانواسفیرا استادمانا* (*Methanosphaera stadtmanae*) غالبا در روده و اغلب در حفره ی دهانی همچنین *متانوماسیلوکوکوس* (*Methanomassiliicoccus luminyensis*) در مدفوع انسان یافت می شود اولین مطالعه ای که پیشنهاد وجود یک

رابطه بین آرکی و بیماری گوارشی را داد در سال ۱۹۸۵ منتشر شد (۱). بیمارانی که دچار زخم روده و کولیت بودند نسبت به افراد سالم به طور چشمگیری شیوع پایین تری در دفع متان نشان دادند. در اشخاص با بیماری جانبی، شیوع متانوژن ها در مقایسه با نمونه های کنترل قابل ملاحظه بود. شماری از پژوهش های اخیر با استفاده از مارکرهای اکولوژی مولکولی از قبیل *16SrRNA* و ژنهای *mcr A* این اصل را تایید می کنند. در شرایط توصیف شده با افزایش مدت زمان ماندن در روده به طور گذرا، شیوع و سرعت تولید متان بیشتر شد (۲). اسهال القا شده در شیمی درمانی در بیماران سرطانی نیز منجر به کاهش متانوژنیک آرکی ها همزمان با از دست دادن باکتری های مفید شده است (۳). در مجموع بدن انسان یک اکوسیستم پیچیده است که میزبان ارزشمندی برای سه گروه یوکاریا، باکتری ها، آرکی ها و همچنین ویروسها به شمار می رود (۴). فقط تعداد کمی از اعضای میکروبیوم را می توان کشت داد. توسعه ی تکنیک های تعیین توالی در سالهای اخیر اطلاعات ما را در مورد میکروارگانیسم های موجود در اکوسیستم انسان بهبود بخشیده است (۵). کاربرد این تکنیک ها منجر به کشف تاثیر اجتماعات میکروبی پیچیده می شود که در فیزیولوژی و سلامتی انسان دخالت دارد. اجتماعات میکروبی در نقاط مختلف بدن یافت می شود و تفاوتهای زیادی نسبت به یکدیگر نشان می دهند. این اجتماعات میکروبی در برهمکنش با سیستم ایمنی شناخته می شوند و انواع مکانیسم های ایمنی از جمله دفاع ذاتی و اکتسابی را برمی انگیزد (۶). شناسایی عوامل موثر یک نوع از جمعیت اساسی است به دلیل اینکه اجزای میکروبیوتا زمینه ی بیماری را فراهم می کند (۵). چون باکتریها فراوانترین بخش میکروبیوتای انسان را تشکیل می دهند، اثر آنها روی سلامتی و بیماری انسان به طور گسترده در سالهای اخیر مورد مطالعه قرار گرفته است (۷). بنابراین دانش کسب شده در مورد وابستگی میان اجتماعات باکتری و میزبان انسانی، به مراتب بر روی اطلاعات رایج در برهمکنش های میان ویروسها و یوکاریاها و خصوصا اجتماعات آرکی ها و انسان فایق می آید. بنابراین هنوز اثبات و تائید علت ارتباط میان یک باکتری خاص و پیشرفت چندین بیماری شدید از قبیل التهاب، سرطان، پریودونیتیس، دیابت و آسم موفقیت آمیز نبوده است (۵). در این رابطه به نظر می رسد که حتما نیاز است اثر متقابل همه ی اعضای موجود میکروبیوتا بررسی شود. در حالی که امروزه بیشترین تمرکز بر روی ویروسها و یوکاریاهاست، آرکی ها هنوز در بسیاری از مطالعات مورد توجه قرار نگرفته اند. در طی سالهای اخیر نسبت فراوانی آرکی ها در انسان با ابزارهای ردیابی ویژه ی آنها نشان داده شد (۸).

تاریخچه ی کشف آرکی ها

اولین بار در سال ۱۹۷۷، Carl Woese حضور دو گروه مجزا را در درون پروکاریوتها بر اساس 16SrRNA کشف کرد. اگر چه روی هم رفته مورفولوژی آرکی ها نسبت به سایز، شکل و سازماندهی سلولی مشابه باکتری است، تفاوتهای بیوشیمیایی و ژنتیکی قابل ملاحظه ای میان دو گروه پروکاریوتی باعث شد که کارل وویس و همکارانش موجودات زنده را به سه گروه یوکاریوتها، یوباکترها، و آرکئوباکتر تقسیم کنند. سالها بعد خصوصیات منحصر به فردی در در دومین آرکئوباکترها شناسایی شد که رابطه ی تکاملی نزدیکتری با یوکاریوتها داشتند و از طرفی با باکتری ها از لحاظ تاکسونومی و فیلوژنی فاصله داشتند. بنابراین آنها را مجدد نامگذاری کرده و آرکی ها نامیدند (۹). گفته می شود که ساختار ژنتیکی آرکی ها خصوصا ساختمان ریبوزومی آن به یوکاریوتها نزدیکتر است. در ابتدا شواهد محکمی ارائه شده است که همزیستی بین یوکاریوتها با دو دومین اولیه ی حیات آرکی- باکتری تایید شد. از طرفی بخشی از ارتباط آنها با یوکاریوتها و خصوصیات بیوشیمیایی منحصر به فرد آرکی ها مورد توجه واقع شده است .آرکی ها علاوه بر ویژگیهای منحصر به فرد بیوشیمیایی، ساختار سلولی و مسیرهای متابولیکی خاص و ویژه ای را نشان داده است (۱۰). دیواره ی سلولی آرکی ها و اجزای شیمیایی آنها هم نسبت به یوکاریوتها و باکتری ها متفاوت است به طوری که غشای سلولی آرکی ها متفاوت از بقیه است. در حالی که در برخی از میکروارگانیسم ها دو لایه ی فسفولیپیدی غشا تک لایه بوده، از لیپیدهای ترا اتری تشکیل شده است که این ساختار باعث پایداری آرکی ها در شرایط سخت و افراطی می شود (۱۱). از این گذشته، آرکی ها مسیرهای متابولیکی خاص دارند که قابلیت استفاده از چندین منبع انرژی شامل نورخورشید (لیتوتروف)، مواد آلی (ارگانوتروف) و مواد معدنی (لیتوتروف) را دارند. از این

رو آرکی ها در طیف وسیعی از زیستگاهها می توانند زندگی کنند. به طور معمول زیستگاه اپیتیمال آرکی ها در محیط های افراطی و فوق العاده است، از این رو دمای بالای ۸۰ °C خاص گونه های گرمادوست است و در دماهای خیلی سرد ۲۰ °C- سایکروفیل ها زندگی می کنند و یا گونه های هالوفیل آرکی ها که در محیط های فوق‌العاده شور رشد می کنند. اگر چه آنها در فاضلاب و خاکها هم قادر به رشد و زندگی هستند (۱۲). این گونه سازگاری با محیط های افراطی باعث می شود که خصوصیات بیوشیمیایی متنوعی را ایجاد کنند و آنزیم های خاصی را تولید کنند که از آنها در جهت کشف روش های جدید شناسایی و استفاده از آنها در صنعت و توسعه ی روش های آزمایشگاهی موثرند (۱۳). از آنجا که آرکی ها گونه هایی از آنها به دلیل عدم آگاهی از نیازهای متابولیکی و خصوصیات کشت آنها غیرقابل کشت هستند لذا براساس تعیین توالی و آنالیز 16SrRNA به پنج گروه یوری آرکوتا، کرن آرکوتا[1]، کورآرکوتا[2]، نانوآرکوتا[3] و تام آرکوتا[4] تقسیم شده است (۱۴). اگرچه به دلیل رشد در محیط های افراطی بررسی خیلی دقیقی راجع به همزیستی آنها با دیگر ارگانیسم ها هنوز صورت نگرفته است اما نشان داده شده است که آرکی ها در بخشی از میکروبیوتای حشرات و پستانداران از جمله انسان یافت می شوند (۸). از این رو نقش آرکی ها به عنوان میکروارگانیسم های همزیست در انسان بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۵). به عنوان مثال چندین گونه از آرکی ها در روده و حفره ی دهان انسان مشاهده شده است. هرچند که نقش آنها در سلامتی و بیماری انسان هنوز کاملا روشن نیست ولی در دست بحث و بررسی است. امروزه آرکی ها به عنوان بخشی از میکروبیوم انسان مورد توجه قرار گرفته است . اولین آرکی کشف و جداسازی شده *متانو بروی باکتر اسمیتی* بود که از مدفوع انسان یافت و جداسازی شد (۸). از محیط های بدن انسان که آرکی ها در آن مشاهده شده اند واژن، لوزه ها و سیستم گوارشی است؛ اخیراً بر روی پوست نیز مشاهده شده اند. اکثر آرکی های مشاهده شده در حفره ی دهانی و روده ی انسان، *متانوآرکی ها* هستند که مهمترین محصول تولیدی آنها در شرایط بی هوازی، متان است. البته *متانوآرکی* این توانایی را دارد که محصولات تخمیری باکتری ها از قبیل متانول، استات و متیل آمین را تولید کند که این پروسه در *متانوسارسیناها* دیده شده است. از این رو این گونه آرکی ها برهمکنش های هم تغذیه‌ای با باکتری ها دارند (۱۰).

آرکی ها به عنوان میکروبیوم حفره ی دهانی

میکروبیوم دهان از متنوع ترین قسمت های بدن است و بالغ بر ۷۰۰ گونه باکتریایی در حفره ی دهانی متمرکز شده است. اگر چه گونه های خاصی نیز وجود دارد که تعداد آنها کمتر است (۱۶). به طور معمول میکروارگانیسم های دهانی درون ساختار بسیار پیچیده ای به نام بیوفیلم رشد می کنند و پلاکهای دندانی را تشکیل می دهند. تشکیل این ساختار به عوامل مختلفی از جمله کمبود و فقر مواد غذایی، ادهسین های باکتریایی و تغییرات فیزیکی (دما، pH، اکسیژن و...) بستگی دارد (۱۷). در مقابل، تنوع آرکی ها در حفره ی دهانی، به نظر می رسد خیلی کم باشد. *متانوبروی باکتراووالیس* فراوان ترین گونه ی آرکی در حفره ی دهان است. به طور قابل ملاحظه ای این گونه ها مانند برخی از سویه های وابسته به طور غالب با برخی عفونت های پریودنتال مرتبط بود. اولین بار از طریق پروتکل RT-PCR *متانوبروی باکتراووالیس* در ۳۰٪ اشخاص سالم شناسایی شد. اگرچه فراوانی *متانوآرکی ها* در مبتلایان به عارضه های پریودنتال تا ۵۴٪ افزایش یافت و در افراد مبتلا به التهاب و عفونت پریودنتال *متانوبروی باکتراووالیس* مثبت گزارش شد. جالب است که متانوآرکی نسبتا در عمق پریودنتال و کانال ریشه دندان فراوان تر بودند و باعث ایجاد عفونت در آن منطقه شدند. در حالی که در این افراد هیچ گونه عائم عفونت با باکتری وجود نداشت (۱۸). از طرفی شواهد دیگری یافت شد که خط جدیدی از متانوآرکی از لحاظ فیلوژنی با ترموپلاسماتال ها مرتبط می باشند که در ۱۰٪ از نمونه های پلاک در بیماران مبتلا به عفونت پریودنتال مشاهده شد. بعدها این دسته از آرکی ها در گروه دیگری از متانوآرکی قرار گرفت که اخیرا با عنوان *متاناماسیلی کوکاها* نامگذاری شد (۱۹). بنابراین می توان نتیجه گرفت که گونه های متانوآرکی ها می تواند در توسعه ی بیماری های پریودنتال دخالت داشته باشد و دست کم از طریق تقویت و رشد باکتری های پاتوژن میتواند موثر واقع شود. اثبات شده است که

[1] *Crenarchaeota*
[2] *Korarchaeota*
[3] *Nanoarchaeota*
[4] *Thaumarchaeota*

تعداد و دانسیته میکروارگانیسم ها و پراکنش آنها در بخش های مختلف سیستم گوارش در سطح گونه و شمار سلولها متفاوت است. شمار میکروارگانیسم های در معده $10^1 - 10^3$ cfu/ml و در روده ی بزرگ بالغ بر 1^{11} -10^{13} cfu/ml افزایش می یابد (۲۰). اجتماعات میکروبی در امتداد طول مجاری گوارشی متفاوت است و در جمعیت های میکروبی در اختلالات روده و میکرومحیط های وابسته به موکوس مشاهده شده است و نسبت میکروارگانیسم های بی هوازی در قسمت های انتهایی نسبت به میکروب های هوازی که در لومن دیده می شود بیشتر است (۲۱). تاکنون اکثر مطالعات مربوط به ویژگیهای جمعیت های سیستم گوارش می شود که بر روی اجزای باکتری ها متمرکز شده است و نتیجه ی آن شناسایی راسته ی فرمیکوت ها[1] و باکتریوئیدها می باشد و به عنوان گروه بزرگ باکتریایی هستند که جدود ۹۰٪ همهٔ فیلوتیپ ها در روده ی انسان وجود دارد. اگر چه این گروههای باکتریایی میکروبیوم غالب روده ی انسان می باشد، چندین عضو از دومین آرکی هایی و ویروسها و قارچها نیز یافت شد که اجزای پایدار این جمعیت پیچیده می باشد (۲۰). تحقیقات ثابت کرد که کارایی تجزیه ی پلی ساکاریدهای تخمیری در روده ی انسان به واسطه ی متانوژنسیز از طریق *متانو بروی باکتراسمیتی* افزایش یافت. بنابراین از طریق مصرف هیدروژن و دی اکسیدکربن فشار بخشی از هیدروژن کاهش یافت. بنابراین *متانوبروی باکتراسمیتی* یک بخش اساسی میکروبیوم روده را باتوجه به فیزیولوژی متابولیکی نشان می دهد. مطالعه ی ژنوم چندین سویه از *متانوبروی باکتراسمیتی* سازگاری ژنومی را در اکوسیستم روده ی انسان اثبات کرد. از جمله تولید گلیکان های سطحی آنها که در موکوس روده ای یافت شد و تنظیم بیان ژن پروتئین های مشابه ادهسین در این سویه ها انجام گرفت (۲۲). این سازگاری ها تصور می شود منشا باکتریایی داشته باشد و از طریق انتقال عمودی ژن منتقل شده است. بنابراین این فرضیه را که *متانوبروی باکتراسمیتی* به عنوان یک همزیست از میکروبیوم روده ی انسان است را حمایت می‌کند. در مقابل *متانوبروی باکتراسمیتی*، *متانواسفیرا استادمانا* متابولیسم انرژی بسیار محدودی دارد و از طریق احیای متانول همراه با هیدروژن مولکولی تولید متان می کند. همانند آنچه که در *متانوباکتراسمیتی* مشاهده شد، ژنوم *متانواسفیرا استادمانا* چندین سازگاری با زیستگاه گوارشی انسان را نشان داد. از جمله، آنها توانایی سنتز آنتی ژنهای سطح سلولی را دارند (۲۳). اخیرا شناسایی سویه های جدا شده و تعیین توالی شده، کاندیدای *متانومارسینی کوکوس اینتنسینالیس* و *متانومتیلی فیلوس آلووس* از نمونه های مدفوع انسان، بر حضور هفت راسته ی متانوآرکی تاکید می کند که غالبا بر اساس آنالیزهای فیلوژنی 16SrRNA به راسته ی ترموپلاسماتال ها مرتبط می شود. این متانوآرکیهای جدید تحت عنوان *متانوماسیلی کوکال ها* تعیین شدند (۱۹). مطالعات انجام شده بیان می کند که *متانومارسینا کوکال ها* محیط وسیعی را در بر می گیرند. از این رو *متانومارسیناکوکال ها* یک محدوده ی طبقه بندی شده، مسیر متانوژنومی متانوتروفی وابسته به هیدروژن را نشان می دهد. مطالعات توزیع وسیع الطیف محیطی را نه فقط در روده ی انسان بلکه در محیط های گرم دیگر هم نشان می دهد. جالب تر این است که اعضای این راسته نیز به نظر می رسد که بتواند آمین های متیله شده را تجزیه کنند به طوری که *متانومارسیناکوکوس لومینسیس* این عمل نشان داده شد. بنابراین می تواند در انسانهای مبتلا به تری متیل آمینوریا به کار برده شود (۲۴). روشهای تعیین توالی و مطالعات متاژنومیک حضور اعضای دیگری از یوری آرکوتا و کرن آرکوتا را بیان می کند که شامل *دی سولفوکوکال ها*، *کرن آرکیلرسولفولوبال*، *ترموپلاسماتال ها*، *متانوکوکال ها*، *متانوپیرال ها* و *ترموکوکال ها* می باشد. از طرفی Oxley و همکاران فیلوتیپ های هالوفیلیک را در در بیوپسی نمونه های مدفوعی در بیماران مبتلا به سندروم تحریک پذیری روده (IBS) یافت کردند (۲۵). علاوه بر این انواع توالی های هالوآرکی در یک کشت غنی هوازی از نمونه های بیوپسی نشان داده شد که این امر بیان کننده این واقعیت است که در کنار متانوژن ها اعضای هالوآرکیها هم می توانند مرتبط با موکوس روده- معده ای انسان باشد. در کنار گونه های آرکی ذکر شده مطالعات اخیر می‌تواند اعضای دیگری از راسته های آرکی را به عنوان میکروبیوم روده ی انسان تعیین کند. مطالعه ی مجزای دیگری انجام شد که پیدایش آرکی را در نمونه های واژنی تشریح می کرد. جالب است که نمونه ها فقط از افراد مبتلا به عفونت واژنی باکتریایی اشخاص بیمار بود و حتی در یک مورد از افراد سالم متانوآرکی مثبت نبود. مطالعات

[1] *Firmicute*

دیگری انجام گرفت که نشان داد در هیچکدام از اشخاص چه در زنان سالم و چه بیمار متانوآرکی مشاهده نشد (۲۶). فقط با مطالعات و بررسی های متاژنومیک توانستند متانوآرکی را در واژن زنان سالم و بیمار تشخیص دهند. از این رو در تحقیقات بعدی توالی ژنوم 16SrRNA یافت شد و در میکرومحیط پوست هیچکدام از آرکی ها یافت نشد. تا اینکه در سال ۲۰۱۳، Probs و همکارانش توانستند آرکی را در سطح پوست مشاهده کنند. در مطالعه ای که توسط Probs و Moissl انجام شد نمونه هایی که از لوزهٔ ۱۳ نفر گرفته شده بود برای آرکی ها مثبت بودند و میانگین فراوانی آنها در میکروبیوم ۴,۳۳ ٪ گزارش شد و اکثر نمونه ها متعلق به تام آرکوتا بوده است. از آنجا که همه ی تام آرکوتاها اکسیدکننده ی آمونیاک هستند بنابراین ژنهای amo A در نمونه ها آشکار شد که این ژنها آنزیم آمونیوم مونواکسیژناز را کد می کند و این بررسی از طریق هیبریداسیون وابسته به فلورسانس (FISH) انجام گرفت. از آنجا که تام آرکوتاها اکسیدکننده ی آمونیاک هستند این فرضیه ارائه شد که تنظیم pH وست می تواند توسط تام آرکوتا تحت تاثیر قرار بگیرد (۲۷).

دخالت آرکی در پیشروی و تشدید بیماری ها

از آنجا که اولین آرکی در سال ۱۹۸۰ از مدفوع انسان جداسازی شد، یک ارتباطی میان میزان متانوآرکی در رودهٔ بزرگ انسان و پیشرفت بیماری های شدید کولون دیده شده است. همه ی این مطالعات بر مبنای آزمایشات خروج متان مدفوعی در شماری از اشخاص به دست آمده است و این مخالف با داده های به دست آمده و کاهش متانوآرکی در بیماری روده –معده ای می باشد. در این خصوص یک مطالعه ی جدید اثبات کرد که خروج مدفوعی متان فقط در ۶۲٪ از اشخاص دیده شد. با این وجود همه ی اشخاص مورد آزمایش بر مبنای PCR ژن 16SrRNA مثبت بود (۲۸). رابطه ی مثبتی بین سن افراد مورد آزمایش و غلظت متان مدفوعی وجود داشت و این یافته ها بیان می کند که اندازه گیری غلظت متان خروجی روشی مناسب برای مطالعه و بررسی نسبت کل متانوآرکیها نیست به دلی اینکه ممکن است تحت تاثیر فاکتورهای دیگری مانند سن اشخاص و رژیم غذایی آنها قرار بگیرد (۲۹). این فرض از طریق یافته های مختلف بر روی *متانوبروی باکتراسمیتی* در بیماران مبتلا به چاقی در سالهای اخیر حمایت می شود. به دنبال آن چندین بررسی و مطالعه، دخالت *متانوبروی باکتراسمیتی* را در پیشرفت چاقی مورد هدف قرار داد .این مطالعات بر اساس خروج متان از مدفوع انجام گرفت. علاوه بر این کاهش متانوآرکی در افراد مبتلا به چاقی و یا اضافه وزن مشاهده شد. در مطالعه ی دیگری که انجام شد، رابطه ی چشمگیری میان پیشرفت چاقی و فراوانی متانوآرکیها یا منحصرا *متانوبروی باکتر اسمیتی* و در نتیجه شواهد کافی برای دخالت متانوآرکی ها در پیشرفت چاقی وجود نداشت (۲۸). از طرفی Kim و همکارانش در تحقیقی که انجام دادند به این نتیجه رسیدند که میان میزان متان و حضور *متانوبروی باکتراسمیتی* در بیماران مبتلا به سندروم تحریک پذیری روده ارتباطی وجود دارد. با به کار بردن پرایمر اختصاصی *متانوبروی باکتراسمیتی* در PCR، DNA ی ناشی از نمونه های مدفوع بیماران، آنها حضور متانوبروی باکتر اسمیتی را در بیماران سندرم روده ی تحریک پذیر اثبات کردند. اگرچه همه ی بیماران از لحاظ اندازه گیری متان خروجی مثبت نبودند (۳۰). در مطالعه ای که توسط Dridi و همکارانش انجام شد پرایمر اختصاصی برای ژن mcr A متانوآرکی استفاده شد. بعدا مشاهده شد که این پرایمرها برای آشکارسازی *متانوبروی باکتراسمیتی* ناکارآمد می باشد و کافی نیست (۸). پژوهش های جدیدتر نشان داد که یک جفت پرایمر اختصاصی برای *متانوبروی باکتر اسمیتی* و *متانو اسفیرا استادمانا* به کار می رود که فراوانی *متانواسفیرااستادمانا* در اشخاص مبتلا به سندرم روده ی تحریک پذیر در مقایسه با نمونه های کنترل سالم افزایش می یابد. در حالیکه فراوانی *متانوبروی باکتراسمیتی* در میان افراد بیمار و سالم تفاوتی نداشت (۳۱). این مطالعه بیان می کند که *متانواسفیرو استادمانا* ممکن است در شرایط پاتوژنی روده ی انسان درگیر شود. بر این اساس میزان توانایی ایمونوژنیک افزایش می یابد (۱). به نظر می رسد امکان این گونه های متانوآرکی توانایی تحریک پاسخ ایمنی را در روده ی انسان داشته باشد که این در واقع با مطالعات مورد بحث مطابقت دارد و گونه های کلیدی *متانوبروی باکتراسمیتی* می تواند گونه های اساسی و مهم متابولیکی را درون جمعیت های میکروبی ساکن در اکوسیستم بدن انسان نمایان کند. در واقع عملکرد متابولیکی *متانوبروی باکتراسمیتی* به عنوان مصرف کننده ی هیدروژن درون جمعیت برای پایداری آن در اکوسیستم روده لازم و ضروری است. علاوه بر این

نشان داده شده است که *متانوبروی باکتراسمیتی* به طور کامل با روده ی انسان و سیستم ایمنی او سازش می یابد. پس به طور کلی نقش *متانوبروی باکتراسمیتی* به عنوان میکروبیوتای سیستم گوارش انسان به نظر می رسد که به دلیل سازگاری تکاملی میزبان انسانی و گونه ی آرکی باشد (۱۸). در مورد وضعیت سلامتی حفره ی دهانی شایان ذکر است که حضور *متانوابروی باکتروواليس* در ایجاد بیماری های پریودنتالی درگیر می شود. به عنوان مثال به طور قابل ملاحظه ای پتانسیل اکسید و احیا را در میکرومحیط ها پایین می آورد. در این موارد *متانوبروی باکتراوالیس* به نظر می رسد که بتواند رشد میکروبهای پاتوژنی را تقویت کند و در نتیجه به طور غیرمستقیم در بیماریزایی درگیر شود (۳۲). بنابراین این امکان وجود دارد که کلونیزاسیون پلاک دندانی توسط شمار زیادی از آرکی ها آن قدر پایدار نیست که در مجاری گوارشی دیده شود. بیوفیلم های آرکیی درون حفره ی دهانی در تغییر شرایط می تواند به رشد آرکیی کمک کند. علاوه بر این شواهد حاکی از آن است که بیماری های پریودنتال عموما فقط توسط گونه های میکروبی ایجاد نمی شود بلکه نتیجه ی آن مشارکت در ایجاد بیماری و برهمکنش های سینرژیسم می باشد (۳۳). مقایسه ی یافته های ژنومیک *متانوبروی باکتراوالیس* رابطه بسیار نزدیکی را با *متانوبروی باکتراسمیتی* آشکار کرد که مربوط به بیان پروتئین های شبه ادهسین می باشد. بنابراین نتایج بیان کننده ی این است که *متانوبروی باکتراووالیس* در پیشرفت بیماریهای پریودنتال ایفای نقش می کند. اخیرا بر اساس آزمایشی که انجام شد، مولکولهای آنتی ژنی مربوط به *متانوبروی باکتراوالیس* شناسایی شد و در بیماران مبتلا به پریودنتالیسیس و بیماری خودایمنی پاسخ خودایمنی پاسخ آنتی بادی سرم به این مولکول آنتی ژنی ایجاد شد (۳۴). این فرضیه وجود دارد که پیشرفت بیماریهای سیستمیک، آلرژی و بیماریهایی از جمله سندرم روده ی تحریک پذیر، دیابت و آسم نسبتا ناشی از رشد بیش از اندازه ی میکروبهاست و نسبت به زمانی که یک گروه از میکروارگانیسم های مجزا وجود دارد شیوع آن بیشتر است. در این مورد خصوصا نقش *متانواسفیرااستادمانا* در پیشرفت بیماری های خودایمنی روده ی انسان از قبیل سندرم روده ی تحریک پذیر، مورد بحث واقع شده است. به دلیل اینکه فراوانی آن در بیماریهای افزایش می یابد (۵). بنابراین شواهد برای اثبات توانایی گونه های آرکیی در توسعه ی بیماریهای سیستمیک شدید در حال افزایش است که تحقیقات بعدی را تضمین می کند. از طرفی *متانوبروی باکتراوالیس* و گونه های شبه *متانوابروی باکتروواليس* در بروز بیماریهای پریودنتال در تحقیقات، مداوم منعکس می شود.

نتیجه گیری

اهمیت عملکردی میکروبیوتا بر بیماری و سلامتی انسان در شماری از تحقیقات و گزارشات تایید نشده است. اگرچه نشان داده شده است که بخشی از میکروبیوتای پایدار مربوط به انسان می باشد، با این وجود چندین گونه ی آرکیی در پیشرفت بیماری های سیستمیک دخالت دارند. بیشترین فراوانی آرکیی در زیستگاههای مجاری گوارشی است که مربوط به *متانوبروی باکتر اسمیتی* و *متانواسفیرااستادمانا* می باشد و *متانوبروی باکتر اسمیتی* بیان کننده ی نقشهای فیزیولوژیکی متعددی باشد که متانوآرکی را به عنوان بخشی از میکروبیوتا معرفی و تایید کرد. نقش گونه های آرکی در پیشرفت بیمایهایی سیستمیک و خودایمنی از جمله سندروم تحریک پذیر روده آلرژی و آسم توضیح داده شد. از این رو دومین آرکی به نسبت فراوانی در پوست، حفره ی دهانی و سیستم گوارش انسان یافت شده است. با توجه به پیشرفت تکنولوژی و شرایط متفاوت زندگی، امروزه شاهد بروز و افزایش شیوع بیماریهای جدید و مختلف می باشیم از این رو مطالعات دقیق تر و گسترده تر بروی این گروه از موجودات می‌تواند مسیر تازه ای در درمان و کنترل بیماریهای مختلف انسانی داشته باشد.

منابع

1. Bang C . A. Schmit R. Archaea associated with human surfaces: not to be underestimated. FEMS Microbiology Reviews, 2015; 39:5
2. Chatterajee S, Park S, Low k, Kong Y, Pimental M. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severityof constipation. Am. J gastronet; 102: 837-841.
3. Stringer M, Al-Dasooqi N, Bowen J.M, Tan T.H, Radzuan M, Logan R.M. Biomarkers of chchemotropy-induced diarrhea: aclinical study of intestinal microbiome alterations, inflammation and circulating matrix metalloproteinases. Support care cancer. 2007; 21: 1843-1852.

4. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, *et al.* The human microbiome project. *Nature* 2007;**449**:804–1

5. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014;**509**:357–60.

6. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;**13**:260–70.

7.Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;**124**:837–48.

8. Dridi B, Raoult D, Drancourt M. Archaea as emerging organismsin complex human microbiomes. *Anaerobe* 2011;**17**: 56–63.

9.Aminove R. Role of Archaea in human disease. Fcimb 2013 ; 3

10.Thauer RK, Shima S. Biogeochemistry: methane and microbes. *Nature* 2006;**440**:878–9.

11. Koga Y, Morii H. Recent advances in structural research on ether lipids from archaea including comparative and physiological aspects. *Biosci Biotech Bioch* 2005;**69**:2019–34.

12.Valentine DL. Adaptations to energy stress dictate the ecology and evolution of the Archaea. *Nat Rev Microbiol* 2007;**5**: 316–23.

13. GroganDW.Homologous recombination in *Sulfolobus acidocaldarius*: genetic assays and functional properties. *Biochem Soc T* 2009;**37**:88–91.

14. Meng, J., Xu, J., Qin, D., He, Y., Xiao, X., and Wang, F. Genetic and functional properties of uncultivated MCG archaea assessed by metagenome and gene expression analyses. ISME J. 2014; 8, 650–659.

15. Lurie-Weinberger MN, Peeri M, Gophna U. Contribution of lateral gene transfer to the gene repertoire of a gut-adapted methanogen. *Genomics* 2011;**99**:52–8.

16. Langfeldt D, Neulinger SC, Heuer W, *et al.* Composition ofmicrobial oral biofilms during maturation in young healthy adults. *PLOS One* 2014;**9**:e87449.

17. Rasamiravaka, T. Labtani, Q. Duez,p. The Formation of Biofilm by Pseudomonas aeruginosa: A Rewiew of the natural and synthetic compounds Interfering with control Mechanisms. Biomed Research International. 2015, 17.

18. Horz HP, Conrads G. Methanogenic Archaea and oral infections—ways to unravel the black box. *J Oral Microbiol* 2011;**3**.

19. Borrel G, Harris HM, Parisot N, *et al.* Genome sequence of 'Candidatus *Methanomassiliicoccus intestinalis*' Issoire-Mx1, a third thermoplasmatales-related methanogenic archaeon from human feces. *Genome Announc* 2013

20. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;**7**:688–93.

21. Heinsen F-A, Knecht H, Neulinger SC, *et al.* Dynamic changes of the luminal andmucosa-associated gutmicrobiota during and after antibiotic therapy with paromomycin. *Gut Microbes* 2014, Under Review.

22. Samuel BS, Hansen EE, Manchester JK, *et al.* Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *P Natl Acad Sci USA* 2007;**104**:10643–8.

23. Fricke WF, Seedorf H, Henne A, *et al.* The genome sequence of *Methanosphaera stadtmanae* reveals why this human intestinal archaeon is restricted to methanol and H2 for methane formation and ATP synthesis. *J Bacteriol* 2006;**188**:642–58.

24. Brug`ere JF, Borrel G, Gaci N, *et al.* Archaebiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. *Gut Microbes* 2014;**5**:5–10.

25. Oxley APA, Lanfranconi MP, Wu¨ rdemann D, *et al.* Halophilic archaea in the human intestinal mucosa. *Environ Microbiol* 2010;**12**:2398–410.

26. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, *et al.* Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with

preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* 2010;**64**:38–57.

27. Probst AJ, Auerbach AK, Moissl-Eichinger C. Archaea on human skin. *PLOS One* 2013;**8**:e65388.

28. Fernandes J, Wang A, Su W, *et al.* Age, dietary fiber, breath methane, and fecal short chain fatty acids are interrelated in Archaea-positive humans. *J Nutr* 2013;**143**:1269–75.

29. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, *et al.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *P Natl Acad Sci USA* 2009;**106**:2365–70.

30. Kim G, Deepinder F, Morales W, *et al.* Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *DigDis Sci* 2012;**57**:3213–8.

31. Blais-Lecours P, Marsolais D, Cormier Y, *et al.* Increased prevalence of *Methanosphaera stadtmanae* in inflammatory bowel diseases. *PLOS One* 2014;**9**:e87734.

32. Conway de Macario E, Macario AJL. Methanogenic archaea inhealth and disease: a novel paradigm of microbial pathogenesis. Int J Med Micr 2009;299:99–108.

33. Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol* 2005;**13**:589–95.

34. Hirai K, Maeda H, Omori K, *et al.* Serum antibody response togroup II chaperonin from *Methanobrevibacter oralis* and human chaperonin CCT. *Pathog Dis* 2013;**68**:12–9.