NEPRIJATELJ KOJI JE OSTAVIO TRAG: ENDOGENI RETROVIRUSI I NEUROEVOLUCIJA

Autorica: Petra Jurković

Virusi i njihove osobitosti

Virus je mikroorganizam koji se sastoji od genetskog materijala (DNA ili RNA) unutar proteinskog omotača. Kada virus uđe u stanicu, iskorištava stanične funkcije kako bi proizveo vlastite kopije, što dovodi do oštećenja stanice i razvoja bolesti. Među njima se posebno izdvajaju retrovirusi, RNA virusi koji posjeduju enzim reverznu transkriptazu, koja virusnu RNA prepisuje u DNA i omogućuje integraciju virusnog genoma u genom domaćina. Ako se to dogodi u stanicama koje daju potomstvo (gamete), virusni genom postaje naslijeđen. Takve su integrirane virusne sekvence ostale u ljudskom genomu kao takozvani endogeni retrovirusi (HERV). Procjenjuje se da približno 5–8% ljudskog genoma ima porijeklo u tim virusnim integracijama. Dugo su se smatrale beskorisnim „fosilima" iz evolucije, svojevrsnim „junk DNA". Međutim, danas znamo da neke od tih virusnih sekvenci i dalje imaju važne uloge. Zato u nastavku istražujemo kako su virusi postali neočekivani, ali važni graditelji našeg genoma.

Od fosila do funkcionalnih elemenata

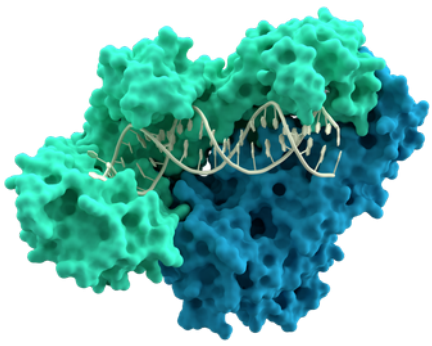
Iako su sekvence virusnog podrijetla u ljudskom genomu otkrivene još prije nekoliko desetljeća, dugo su se smatrale tek tihim svjedocima drevnih infekcija, svojevrsnim genomskim ostacima bez stvarne uloge.

No, nova istraživanja pokazala su da su mnoge od tih sekvenci iznenađujuće aktivne: mogu služiti kao promotori ili *enhanceri* (pojačivači), sudjelovati u nastanku novih egzona, kodirati proteine ili dugoročno utjecati na epigenetsku regulaciju. U tu skupinu pripadaju endogeni retrovirusi (ERV-ovi), ostaci retrovirusa koji su se integrirali u genom naših predaka i prenose se generacijama. Sličnu ulogu imaju i transpozoni. To su dinamične sekvence koje se mogu „premještati" unutar genoma, mijenjajući njegovu strukturu i regulacijske obrasce. Zbog takve aktivnosti, i ERV-ovi i transpozoni danas se smatraju mogućim „inženjerima" evolucijskih promjena. Jedan od najzanimljivijih primjera dolazi iz istraživanja sisavaca: geni izvedeni iz retrotranspozona, poput Sirh11/Zcchc16, pokazali su utjecaj na razvoj mozga i kognitivne funkcije. Miševi koji su izgubili ovaj gen imali su poremećaje pažnje, impulzivnosti i radne memorije, a to jasno pokazuje da virusni ostaci nisu pasivni „otpad", nego aktivni sudionici u oblikovanju složenih moždanih funkcija.

Kako virusni elementi utječu na mozak?

Virusni elementi u našem genomu mogu značajno utjecati na razvoj mozga. Njihove sekvence ponavljajuće DNA (LTR – *long terminal repeats*), osobito oni povezani s endogenim retrovirusima, mogu se aktivirati kao promotori i tako mijenjati kada i gdje se određeni geni uključuju tijekom neurološkog razvoja.

U jednom istraživanju (Nair i sur., 2021.) umjetna aktivacija HERV-K LTR-a u ljudskim pluripotentnim stanicama dovela je do pojačane transkripcije tijekom stvaranja kortikalnih neurona, što upućuje na moguću ulogu ovih elemenata u ranim fazama neurološkog razvoja. Virusni ostaci također doprinose i genskoj raznolikosti. Transpozoni poput LINE-a, (*Long Interspersed Nuclear Element*), SINE-a, (*Short Interspersed Nuclear Elements*) i ERV-a mogu uzrokovati mutacije kombiniranjem egzona i stvarati nove kombinacije genskih segmenata, a time potencijalno utječu na evoluciju strukture i funkcije neokorteksa. Osim toga, neki virusni proteini s vremenom postaju korisni za domaćina. Primjer je „viralna mimikrija" kod koje prijepisi HERV-ova mogu nalikovati virusnoj RNA i aktivirati imunološke putove, a to se povezuje s procesima kao što su stanično starenje i neurodegeneracija. Sve to pokazuje da virusni elementi aktivno sudjeluju u oblikovanju našeg mozga.



Površinski prikaz kristalne strukture HIV reverzne transkriptaze temeljen na PDB koordinatama 3KLF. Izvor: Wikimedia Commons, autor Thomas Splettstoesser

Neočekivani igrači

Iako su endogeni retrovirusi dugo privlačili pažnju, otkriveno je da i neki neretrovirusi mogu ostaviti trajne zapise u ljudskom genomu. Primjer su sekvence slične bornavirusu, nazvane EBLN (endogenous Borna-like N). Ovi fragmenti nemaju vlastiti mehanizam integracije, ali se vjerojatno ugrađuju u genom uz pomoć retrotranspozona, poput LINE 1, koji prepisuju virusnu RNA u DNA i integriraju je u genom domaćina. Zanimljivo je da su neki EBLN očuvani milijunima godina i da su kod čovjeka zadržali otvoreni okviri čitanja (ORF), što im omogućuje proizvodnju funkcionalnih proteina. Na primjer, EBLN1 pomaže u održavanju stabilnosti genoma, organizaciji mikrotubula i pravilnom dijeljenju stanica. Stanice bez njega pokazuju oštećenja DNA i poremećaje u staničnom ciklusu. Kod životinja, neki EBLN proteini igraju ulogu u obrani od virusa: kod trinaestoprugastih vjeverica EBLN učinkovito blokira replikaciju bornavirusa, istog virusa od kojeg su fragmenti vjerojatno i potekli.

Dokazi u mozgu: ekspresija i povezanost s funkcijom

Humani endogeni retrovirusi (HERV-ovi) čine oko 8% ljudskog genoma, no njihova uloga dugo je bila misterij. Iako su ranija istraživanja povezivala HERV-ove s psihijatrijskim poremećajima, rezultati su često bili nedosljedni zbog malih uzoraka i metodoloških ograničenja. Novo istraživanje donosi prvi sveobuhvatni uvid usmjeren na ujtjecaj HERV genoma na rizik za velike psihijatrijske poremećaje. Koristeći TWAS (analiza povezanosti na razini transkriptoma) pristup i alat Telescope, istraživači su izveli sekvenciranje RNA i genetske podatke velike kohorte, kvantificirajući ekspresiju HERV-ova s visokom kromosomskom preciznošću.

Integracijom s GWAS podacima identificirane su četiri HERV signature povezane s psihijatrijskim rizikom: dva specifična za shizofreniju, jedan zajednički za shizofreniju i bipolarni poremećaj te jedan za veliki depresivni poremećaj. Zanimljivo, nijedan od njih ne pripada obiteljima tradicionalno povezanima s mentalnim bolestima, što sugerira da preciznije metode mogu otkriti ranije neprepoznate veze. Više od 4500 HERV-ova u mozgu koregulira se s genima uključenima u neurobiološke funkcije, a njih preko 1200 regulirano je u istoj DNA molekuli, što ukazuje na stabilne genetske mehanizme i potencijalni doprinos psihijatrijskim poremećajima. Ovo istraživanje otvara novo područje neurogenomike. HERV-ovi prestaju biti tihi svjedoci evolucije i postaju kandidati za funkcionalne sudionike u patofiziologiji mentalnih bolesti, nudeći nove, neočekivane terapijske ciljeve.

Etički i teorijski okviri: što ovo znači za nas

Ova istraživanja mijenjaju način na koji gledamo ljudsku jedinstvenost: naš genom nije samo „naš”, već i arhiva milijuna godina interakcija s mikroorganizmima. To ne znači da su virusi „ciljano” oblikovali naš mozak, već da su rijetke, slučajne integracije postale presudne kada su bile selektivno korisne, naglašavajući međuovisni karakter evolucije. Retroelementi, velika i raznolika skupina transpozonskih elemenata koja je aktivna i danas, predstavljaju snažan izvor genomske inovacije i oblikovali su evoluciju sisavaca. Jedna od ključnih značajki koja sisavce razlikuje od drugih kralježnjaka jest neokorteks.

Neokorteks ima jedinstvenu neuronsku organizaciju, raznolike tipove stanica i složene obrasce povezanosti, što je utjecalo na kognitivne sposobnosti i evolucijski uspjeh. Kod ljudi, moždana je kora iznimno proširena, s bogatim neuronskim mrežama. Nedavna istraživanja pokazuju da sekvence izvedene iz retrotranspozona sudjeluju na višestrukim razinama regulacije gena u mozgu, od transkripcijske i posttranskripcijske kontrole do trodimenzionalne organizacije kromatina. U skladu s tim, sve više neurorazvojnih i neurodegenerativnih poremećaja povezano je s disregulacijom retrotranspozona, što naglašava njihovu ulogu i to ne samo u evoluciji, nego i u zdravlju i bolesti čovjeka.

Granice znanja i perspektive za budućnost

Iako dokazi o utjecaju virusnih elemenata u genomu rastu, još uvijek postoji mnogo otvorenih pitanja. Koliki je njihov stvarni doprinos u usporedbi s drugim izvorima genetske inovacije? Koje su točno funkcionalne posljedice u ljudskoj populaciji? Moderne metode, poput sekvenciranja RNA, epigenomskih karata i CRISPR-baziranih eksperimenata, pružaju moćne alate za istraživanje ovih pitanja i bolje razumijevanje uloge virusnih elemenata u ljudskoj biologiji. Posebno je zanimljiva veza između ekspresije HERV-ova i neuropsihijatrijskih poremećaja, koja otvara mogućnosti za nove terapijske pristupe. Ipak, takva istraživanja zahtijevaju temeljitu provjeru i oprez, kako bi zaključci bili znanstveno pouzdani i primjenjivi u praksi.

Virusi kao neočekivani graditelji ljudskog genoma

Virusni elementi u ljudskom genomu, od endogenih retrovirusa do EBLN sekvenci, više nisu samo „genetski fosili" ili slučajni evolucijski ostaci. Oni oblikuju strukturu i funkciju našeg genoma, utječu na razvoj mozga, doprinose genetskoj raznolikosti i mogu modulirati rizik za neuropsihijatrijske poremećaje. Ovi nalazi naglašavaju da evolucija nije jednostavan, linearan proces, nego složena mreža međusobno ovisnih događaja, u kojoj i virusi igraju neočekivanu, ali značajnu ulogu. Doduše, još uvijek postoje brojna otvorena pitanja o njihovom točnom doprinosu i funkcionalnim posljedicama. Razumijevanje virusnih elemenata ne samo da proširuje naše znanje o genomu i evoluciji, nego i podsjeća na složenu povezanost između mikroorganizama i čovjeka, koja oblikuje naše zdravlje, razvoj i biološku jedinstvenost.



Autorica ilustracije: Barbara Veselovac

Izvori:

1. Ferrari R, Zimmer-Bensch G, Feschotte C. Retrotransposons as drivers of mammalian brain evolution. Mob DNA. 2021;12:8. Dostupno na: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8143547/ PMC
2. Horie M, Tomonaga K, Zakaryan H, et al. Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. Nature. 2010;463(7277):84–7. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20054395/ PubMed
3. Enriquez-Gasca R, et al. Co-option of endogenous retroviruses through genetic escape. Cell Reports. 2023. Dostupno na: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11980785/ PMC
4. Duarte RRR, et al. Integrating human endogenous retroviruses into transcriptome-wide analyses of the adult cortex. Nat Commun. 2024; (article). Dostupno na: https://www.nature.com/articles/s41467-024-48153-z Nature
5. Frost B. The role of retrotransposons and endogenous retroviruses in neurodegeneration and brain function. Annu Rev Neurosci. 2024; (review). Dostupno na: https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-neuro-082823-020615 Annual Reviews
6. Bakoulis S, et al. Endogenous retroviruses co-opted as divergently transcribed regulatory elements. Nucleic Acids Res. 2022;50(4):2111–2130. Dostupno na: https://academic.oup.com/nar/article/50/4/2111/6528905 OUP Academic
7. Tury S, et al. A co-opted endogenous retroviral envelope promotes cell homeostasis (example of co-option). Cell Reports (or Sci Direct). 2023. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124723010768 ScienceDirect