Maria F. Perdomo, Mari Toppinen, Klaus Hedman ja Antti Sajantila

Paleogenomiikka muinaisten ihmisten ja mikrobien jalanjäljillä

Muinais-DNA:n analysointi on muodostunut omaksi tieteenalakseen. Tutkimuskohteet laajenevat sukupuuttoon kuolleista ihmisen ja muiden nisäkkäiden lähisukulajeista muihin eliökuntiin. Mittavaa huomiota sekä tieteellisessä että populaarilehdistössä ovat saaneet ihmislajin evoluutioon ja väestöjen alkuperään liittyvät löydökset. Suurta kuolleisuutta aiheuttaneiden muinaisten bakteerien ja virusten analysointi on viime aikoina noussut esiin ja tuottanut uusia näkemyksiä mikrobien evoluutiosta sekä epidemioiden alkuperästä ja kulkeutumisesta. Suomalaiset tutkimusryhmät ovat merkittävästi mukana useilla paleogenomiikan osa-alueilla. Julkaisumme isorokkoviruksen koko genomin sekvensoinnista on herättänyt kansainvälistä keskustelua tiedemaailmassa, turvallisuusviranomaisissa sekä yleisön keskuudessa.

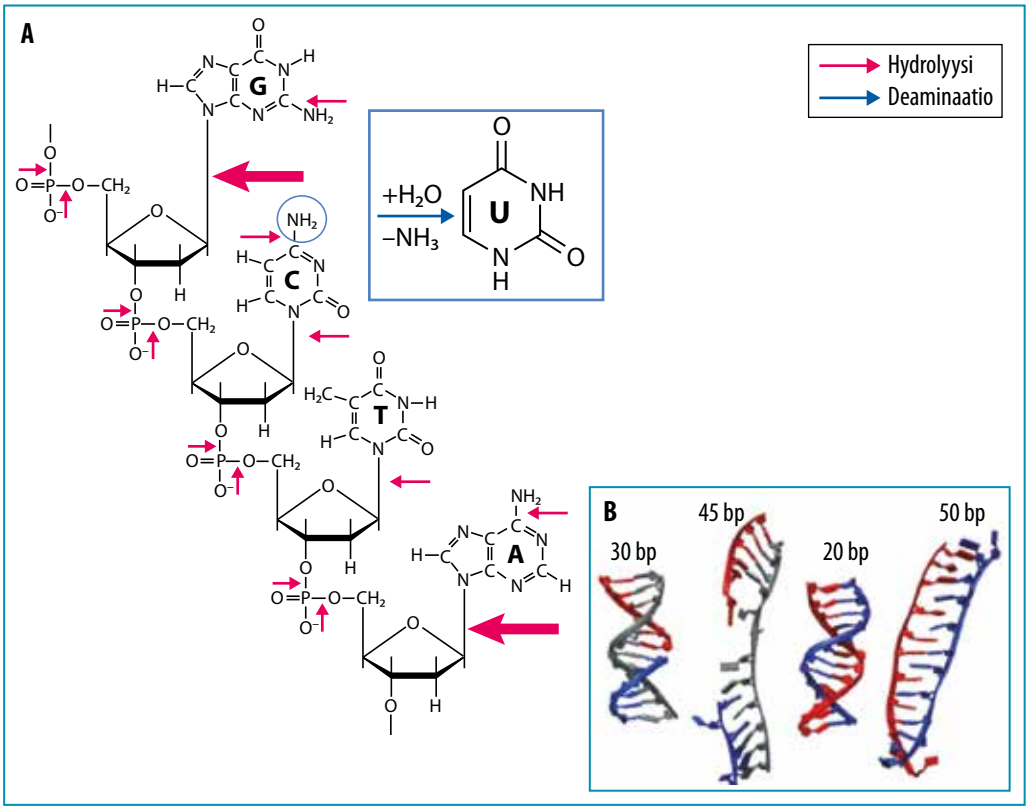
Paleogenomiikka on kehittynyt viime vuosikymmenten aikana omaksi, erilliseksi tutkimusalakseen. Uusi tutkimusala vaatii historiallisten näytteiden käsittelyyn ja DNA:n eristämiseen soveltuvat laboratorio-olosuhteet, innovatiiviset menetelmät DNA-kirjastojen luomiseen ja rikastamiseen sekä massiiviparalleelisekvensointiin (next generation sequencing, NGS) ja alan erityiskysymyksiin perehtyneitä bioinformaatikoita (1).

Tieteenalan lyhyt historia heijastelee samalla molekyyligenetiikkaan liittyvän teknologian historiaa. Sukupuuttoon kuolleen eläimen DNA:n analysoinnissa onnistuttiin ensimmäisen kerran, kun Alan Wilsonin ryhmä kuvasi vuonna 1883 sukupuuttoon kuolleen seepran kaltaisen kvaggan mitokondrio-DNA:n (mtDNA) lyhyen pätkän (229 emäsparia) (2). Tuolloin muinais-DNA-analyysit perustuivat pipetointivoittoiseen käsityöhön laboratoriossa: tavanomaiseen kloonaukseen ja sen jälkeiseen Sanger-sekvensointiin.

Muinais-DNA:n tutkiminen ponnahti huiman loikan välittömästi polymeraasiketjureaktion (PCR) kehittämisen jälkeen (3). Erityisen sopivaksi molekyyliksi osoittautui mtDNA, jota pystyttiin analysoimaan ensin tuhat vuotta vanhasta maissista ja pian tämän jälkeen 7 000 vuotta vanhasta ihmisen aivokudoksesta. Myös ihmisluista ja useista sukupuuttoon kuolleiden eläinten kuten pussihukan, aavikkokengururotan, moa- ja kiivilintujen sekä mammutin kudosnäytteistä tutkittiin mtDNA:ta (4). Muinaisnäytteiden DNA-molekyylit olivat kuitenkin hajonneet ja kemiallisesti muuntuneet (5), aiheuttaen kriittisiä kommentteja tulosten luotettavuudesta ja toistettavuudesta (6). Kyky ”aikamatkustukseen” tuntui hurjalta – näyttihän mahdolliselta tutkia jopa miljoonien vuosien takaisten kasvien DNA:ta (7,8). Läpilyönnin populaarikirjallisuuteen ja yleisön tietoisuuteen toi vuosi 1997, kun Svante Pääbo ryhmineen julkaisi neandertalinihmisen ensimmäisen mtDNA-sekvenssin (9).

Muinaisgenomiikan perusongelma oli ja on organismin kuoleman jälkeinen molekyylien hajoaminen entsymaattisten, kemiallisten tai säteilyyn liittyvien prosessien kautta. Hajoaminen alkaa endogeenisten nukleaasien toimesta, joka ilman hidastavaa erityiskäsittelyä (esimerkiksi jäädyttäminen, kuivaaminen, suolaaminen tai DNA:n eristäminen) jatkuu oksidaationa ja

Duodecim 2018;134:1723–9



KUVA 1. Organismin kuoleman jälkeen solun molekyylirakenne hajoaa. A) DNA:n hajoaminen on entsymaattinen ja kemiallinen prosessi, johon myös säteily vaikuttaa. Hajoaminen alkaa endogeenisten entsyymien (nukleaasien) toimintona ja jatkuu oksidaationa ja hydrolyysinä (deaminaatio ja depurinaatio). Näitä prosesseja, esimerkiksi deaminaatiota, voidaan käyttää myös muinais-DNA:n autenttisuuden toteamiseksi. **B)** DNA-jaksot hajoavat eripituisiksi jaksoiksi. Tyypillisesti muinais-DNA on hajonnut suurimmalta osaltaan noin 20–60 emäsparin pituisiksi fragmenteiksi (5,6,10).

hydrolyysinä (KUVA 1) (5,6,10). Myös taustasäteily muuttaa DNA:n emäsrakenteista glukoosifosfaattirunkoa (10).

Ratkaisevan edistysaskeleen hajonneiden näytteiden tutkimiseksi on tuonut NGS (1). Tämä teknologia mahdollisti myös kansainvälisen Neandertal Genome -projektin, joka julkaisi ensimmäisenä neandertalinihmisen koko genomin vuonna 2010 (11). NGS:n avulla on aikaisempia tuloksia voitu arvioida uudelleen ja kokogenomisekvenssejä koota sadoista nykyihmisen muinaisnäytteistä sekä useista neandertalinihmisen ja denisovanihmisen fossiileista (12). NGS-tekniikoiden avulla voidaan sukupuuttoon kuolleita lajeja analysoida molekyylitasolla silloinkin, kun fossiilijäännökset ovat liian vähäisiä morfologiseen tutkimukseen.

Muinaisten epidemioiden salaisuudet avautuvat

Jo vuonna 1992 Kennedy ja Reader (13) esittivät visionäärisesti näytetietokantaa tulevia muinaismikrobi-DNA-analyyseja varten, ja ensimmäiset tutkimukset tehtiin meripihkassa säilyneen mehiläisen *Bacillus*-bakteerin DNA:sta (14). Uuden teknologian myötä portti avautui ihmismikrobiflooran ja -patogeenien molekyylitason tunnistamiselle. Nyt 2000-luvulla on eri aikakausina eläneiden ihmisten pehmytkudoksista, hampaista ja luista löydetty myko-, rutto- ja spirokeettabakteerilajeja sekä malariaa aiheuttavia *Plasmodium falciparum*- ja Chagasin tautia aiheuttavia *Trypanosoma cruzi* -loiseliöitä (15).

Yksittäisten taudinaiheuttajien tunnistamisen sijasta metagenomiikka, jossa tutkitaan samanaikaisesti koko mikrobiyhteisöä yksittäisestä näytteestä, mullisti ihmisen mikrobiomin tutkimuksen myös muinaisten näytteiden osalta. Mielenkiintoinen esimerkki tästä teknisestä kehityksestä ovat fossiiliset hammaskivinäytteet. Ihmissuun mikrobiomin on osoitettu muuntuneen siirryttäessä kivikautisten keräilijä-metsästäjien ravinnosta maatalousväestön hiilihydraattipainotteiseen ruokavalioon (16).

Mycobacterium tuberculosis -bakteerin perintöainesta on puolestaan löydetty muinaisen Egyptin ja antiikin Rooman aikaisista näytteistä. Bakteerin onkin arveltu kierrelleen joukossamme yli 4 000 vuotta. Varhaisnäkemyksen mukaan *M. tuberculosis* levisi Eurooppaan ja Kaukoitään infektoituneen karjan välityksellä ja myöhemmin muuntui ihmistä infektoivaksi. Kuitenkin fylogeneettiset tutkimukset, joissa verrattiin tuberkuloosibakteerin 9 000 vuotta vanhaa ihmiskantaa 17 000 vuotta vanhaan, sukupuuttoon kuolleen biisonin *M. bovis* -kantaan, viittasivat siihen, että ihmisbakteeri olisi ollut olemassa jo ennen karjan bakteeria (15,17) Viimeisin tutkimus esittää, että hylkeet olisivat kuljettaneet afrikkalaisen *M. tuberculosis* -bakteerin Amerikkaan (18) kyseenalaistaen alkuperäisen hypoteesin patogeenin siirtymisestä Beringinsalmen läpi.

Genomitieto on myös selventänyt *Yersinia pestis* -ruttobakteerin historiaa. Ruttopandemioita tunnetaan kolme: Justinianuksen rutto (541–750 jaa.), Musta surma (1347 jaa.) ja 1800-luvun pandemia. *Y. pestis* -genomianalyysi myöhäisneoliittiselta ajalta rautakaudelle (noin 4 800–3 700 eaa.) viittaa siihen, että bakteeri olisi aiheuttanut ihmisissä tautia jo ennen tunnettuja pandemioita, ja että bakteeri olisi alkanut levitä ihmisen liikkumisen lisääntyessä (15).

Bakteereista viruksiin

Tietämyksemme virusten evoluutiosta perustuu pääosin tietokonemallinnuksiin. On selvää, etteivät virussekvensseihin pohjautuvat olettamukset ole riittäviä kuvaamaan virusten alkuperää ja evoluutiota. Pääsyy arkeovirologisen tutkimuksen tähänastiselle niukkuudelle on ajan myötä ympäristöstä johtuvan DNA:n hajoamisen ja kemiallisen muuntumisen lisäksi virusten erityispiirteet: pienet genomipitoisuudet näytteissä verrattuna ihmisgenomipitoisuuteen vastaavissa näytteissä; viruksethan toisin kuin bakteerit eivät pysty lisääntymään

TIETOLAATIKKO.

Arkeovirologia on sovellettu termi Cambridgen yliopiston arkeologian professori Colin Renfrew'n termistä arkeogenetiikka (36). Arkeogenetiikka tutkii muinaisia näytteitä käyttämällä molekyyligenetiikan menetelmiä.

Fylogeografia on tieteenala, joka tutkii DNA:n avulla eri maantieteellisillä alueilla elävien saman lajin väestöjen historiallisia prosesseja, sukulaisuutta ja polveutumista toisistaan. Fylogeografia on väestögenetiikkaa täydentävä tieteenala (ja päinvastoin).

Metagenomiikka on tutkimusala, jossa selvitetään tietyn elinympäristön (esimerkiksi maaperä tai suolisto) mikrobiyhteisön geenistöä yksittäisestä näytteestä laboratoriomenetelmillä.

Muinais-DNA on DNA-jakso, joka on eristetty muinaisesta näytteestä. Sanaa muinainen (ancient) ei ole alan tieteellisessä kirjallisuudessa ajallisesti määritelty, mutta yleisesti muinaisnäytteillä tarkoitetaan arkeologisia tai historiallisia luumateriaaleja, muumioituneita kudoksia, lääketieteellisiä arkistokokoelmia (esimerkiksi histologiset näytteet), säilöttyjä kasvinäytteitä sekä näytteitä ikijäästä tai meren ja järvien sedimenteistä.

NGS (next generation sequencing) on termi, jota käytetään yhteisnimityksenä uusille DNA-sekvensointitekniikoille. Menetelmässä yhdestä näytteestä tehdään samalla kertaa satoja miljoonia sekvensointireaktioita, jotta saadaan mahdollisimman kattava ja luotettava sekvenssitieto kyseisestä näytteestä. NGS-termin sijasta on suositeltu käytettäväksi termejä massiiviparalleeli-, rinnakkais- tai syväsekvensointi (37).

Paleogenomiikka on tieteellinen tutkimusalue, jossa tutkitaan menneisyyttä käyttäen nykyaikaisia genomiikan menetelmiä ja muinaisia näytteitä. Termi on laajennus Linus Paulingin ja Emile Zuckerkandlin termistä paleogenetiikka (35).

TAULUKKO. Molekyylitasolla (DNA/RNA) varmistettuja viruslöydöksiä muinaisissa ihmisnäytteissä (19–28).

Virus	Kudos	Näytemaa	Aikakausi	Menetelmä	Viite
B19V	Luu	Suomi	1940-luku	PCR (154nt, 121nt)	(22)
Influenssa-virus	Keuhkot	Yhdysvallat	1918	RT-PCR (49 nt, 38 nt, 64 nt, 72 nt, 79 nt) (koko genomi)	(27, 28)
TTV	Hammasydin	Napoleonin armeijan sotilas	1800-luku	PCR (78 nt)	(20)
VARV	Keuhkot/muumio	Siperia	1700-luku	PCR (139 nt, 145nt, 590 nt)	(25)
VARV	Iho/muumio	Liettua	1600-luku	NGS (187565 nt)	(26)
HBV	Maksa/muumio	Korea	1600-luku	PCR (3215 nt)	(23)
HBV	Iho,lihas,luu/ muumio	Italia	1500-luku	NGS (3182 nt)	(24)
HPV-18	Anogenitaalisyylä/ muumio	Italia María de Aragón	1500-luku	PCR (141 nt)	(21)
HTLV-1	Luu/muumio	Peru (Andit)	500-luku	PCR (110nt)	(19)

B19V = parvorokkovirus, TTV = torque teno -virus, VARV = isorokkovirus, HBV = B-hepatiittivirus, HPV = ihmisen papilloomavirus, HTLV-1 = ihmisen T-lymfotrooppinen virus 1, nt = nukleotidi. Käsikirjoituksen hyväksymisen jälkeen on ilmestynyt kaksi merkittävää artikkelia pronssikauden ja keskiajan HBV:n (30) ja parvorokkoviruksen näytteistä, jotka olivat noin 500-7 000 vuotta vanhoja (31).

kuolleissa kudoksissa. On arvioitu, että muinaisnäytteissä kaikesta DNA:sta vain alle 5 % on muinaista DNA:ta ja valtaosa uutta, kontaminoivaa DNA:ta.

Virusgenomien esiintyvyyttä muinaisnäytteissä on selvitetty vain muutamissa tutkimuksissa (TAULUKKO) (19–30). Kohteina ovat olleet lähes yksinomaan DNA-virukset (tai retroviruksen DNA-kopio): ihmisen T-lymfotrooppinen virus 1 (HTLV-1) (19), torque teno -virus (TTV) (20), ihmisen papilloomavirus (HPV) (21), parvorokkovirus (B19V) (22), B-hepatiittivirus (HBV) (23,24) ja isorokkovirus (25,26). Ensimmäiset löydökset perustuivat tavallisesti lyhyisiin PCR-monistustuotteisiin, joiden perusteella on mahdotonta saada luotettavaa kuvaa muinaisten virusten muuntumisesta ja patogeenisuudesta. NGS mahdollisti kuitenkin kokopitkien genomien analyysin muinaisista näytteistä (23,24,26).

Poikkeuksellinen niin menetelmätasolla kuin tieteelliseltä merkitykseltään oli tutkimus vuoden 1918 influenssaviruksesta (27). Maailmanlaajuisen espanjantaudin aiheuttaja on ainoa ihmisjäänteistä tutkittu RNA-virus. Sen genomi analysoitiin formaliinifiksoidusta parafiiniin valetusta keuhkonäytteestä. Genomista kuvattiin ensin yhdeksän lyhyttä virusfragmenttia, myöhemmin kokopitkät hemagglutiniini- (HA), neuraminidaasi- (NA) ja matriksi (M) -geenien sekvenssit ja lopulta koko viruksen genomi (28). Sittemmin geneettiset löydökset ovat johtaneet viruksen immunogeenisuuden ja patogeenisuuden tutkimiseen ja helpottaneet rekombinanttirokotteiden ja viruslääkkeiden kehitystä.

Isorokkovirus Siperian kylmyydessä ja Pyhän Hengen kirkon uumenissa

Myös isorokon aiheuttajavirus (variola) on jäänyt muinais-DNA-tutkijoiden haaviin. Ensimmäinen muinainen variolavirussekvenssi löydettiin PCR-menetelmällä noin 300 vuotta vanhasta muumiosta, joka lepäsi ikiroudassa olevassa haudassa Jakutiassa, Koillis-Siperiassa (25). Tuoreessa tutkimuksessamme kyettiin sekvensoimaan ja rekonstruoimaan variolavirusgenomi täydessä pituudessaan (187 565 nt), liettualaisen Pyhän Hengen kirkon alla säilyneen lapsimuumion ihosta, aikajaksolta 1643–1665 (26) (KUVA 2).

Tämä genomi mahdollisti aiempaa tarkemmat molekulaariset analyysit. Arvioimme viruksen kehittyneen vuosien 1588–1645 välisenä aikana, jolloin isorokon kehittyminen ihmisvirukseksi olisi voinut tapahtua aiemmin luultua myöhemmin. Se olisi toisaalta ristiriidassa historiallisten todisteiden kanssa, jotka

kuvaavat tautiin sopivan ihottuman 300-luvun Kiinassa ja mahdollisesti jo muinaisessa Egyptissä ja Intiassa (yli 3 500 vuotta sitten). Jos nämä historialliset tapaukset olivat isorokkoa, on mahdollista, että ne olivat sellaisten virustyyppien, jotka eivät kierrelleet enää viime vuosisatoina, aiheuttamia. Uusia variolavirusgenomeja tulee analysoida muista muinaisista ihmisjäänteistä, jotta viruksen ja taudin historia saadaan selville.

Tutkimuksemme oli huomionarvoinen myös siksi, että sen variolavirussekvenssi oli ensimmäinen täysimittainen NGS-menetelmillä koottu muinaisen viruslajin genomi. Ihmisen muinaisnäytteistä on analysoitu kokonaisuudessaan myös toinen ihmisvirus. Kaksi B-hepatiittiviruksen DNA-sekvenssiä (23,24), joista viimeisin raportoitiin tämän vuoden alussa, valottavat HBV:n historiaa 1500-luvulta peräisin olevien korealaisen ja italialaisen muumion avulla.

Virusten muinaismuotojen selvittäminen on äärimmäisen tärkeää epidemioihin varustautumisen kannalta yleisemminkin. Ne auttavat virusten immunogeenisuuden ja patogeenisuuden ymmärtämisen lisäksi niiden leviämisen mallinnuksessa, ja sekä ehkäisemään nykyvirusten epidemioita (esimerkiksi influenssa) että varautumaan kadonneiden patogeenien paluuseen (esimerkiksi isorokko) ja jopa toistaiseksi tuntemattomien virusten vastaiseen taisteluun.

Ovatko muinaisnäytteet tartuntavaarallisia?

Modernit ultraherkät PCR- ja NGS-sekvensointimenetelmät ovat juuri nyt avaamassa oven ”uuteen maailmaan”, jossa voidaan matkustaa ajassa ihmiskunnan ja sen mikrobilajiston alkulähteille. Muinaisnäytteiden keruussa ja käsittelyssä on tutkijoiden ja laboratoriohenkilökunnan mahdollista altistua poikkeuksellisille infektiolähteille: toisaalta sellaisille mikrobeille, joita ei nyky-yhteiskunnassa enää tavata (kuten isorokkovirus), ja toisaalta potentiaalisesti jopa sellaisille, jotka ovat ennen nykyaikaa hävinneet (tai muutoin jääneet täysin tuntemattomiksi). Kokeellista dataa ei muinaiskudosten tartuttavuudesta ole ymmärrettävästikään käytettävissä. Tartuntariskin on arvioitu olevan todellinen, mutta pieni (31), eikä kokemustietoa muinaisnäyteperäisistä tartunnoista ole (32). Mikäli riski olisi suuri, olisivat vuosikymmeniä jatkuneet arkeologiset kaivaukset ja paleopatologiset tutkimukset, usein paljain käsin ja ilman erityistä suojavarustusta, aiheuttaneet tartuntoja tai epidemioita. Joka tapauksessa jokainen tieteellinen projekti on arvioitava infektioriskien näkökulmasta (32). Tartuntavaara ei luonnollisestikaan kohdistu valikoiden mikrobiologiaan eikä tieteentekoon ylipäänsä. Esimerkiksi arktisen ikijäämaaperän louhinnassa (kaivos- tai öljyteollisuus) paljastuvat mikrobimäärät ovat moninkertaisia laboratoriotyöskentelyyn verrattuna. Laboratoriotyössä näitä voidaan monitoroida ja kontrolloida, kun taas muissa olosuhteissa mikrobien leviäminen voi olla täysin kontrolloimatonta. Lisääntymiskykyistä isorokkovirusta on useissa tutkimuksissa etsitty muinaiskudoksista virusviljelyllä, kuitenkin negatiivisin tuloksin.



KUVA 2. Esimerkki muumiosta, josta on onnistuneesti tehty arkeovirologinen DNA-analyysi NGS-teknologialla (Valokuva: Kiril Cachovskij).

DNA-fragmentaation fysikokemialliset mekanismit ovat hyvin tunnetut – ja moninaiset, kuten edellä on esitetty. Vaikuttavien tekijöiden lukuisuus ja ympäristöjen monimuotoisuus (orgaaniset yhdisteet, happamuus, kosteus, lämpö, valo) ovat keskeisiä DNA:n inaktivoitumisessa. Geenitutkimusten perusteella muinaisnäyttei-

Ydinasiat

- Paleogenomiikka tutkii muinaisten ihmisväestöjen liikkeitä ja tauteja sekä eliökunnan monimuotoisuutta.
- NGS on mahdollistanut muinais-DNA:n luotettavan analysoinnin eri aikoina eläneiden ihmisten ja ihmisen kaltaisten kädellisten arkeologisista näytteistä sekä niissä säilyneiden, epidemioita aiheuttaneiden patogeenien tutkimisen.
- Liettualaisen Pyhän Hengen kirkon alla säilyneestä 1600-luvulla eläneestä, muumioituneesta lapsesta paljastui isorokkovirus, jonka koko genomin pystyimme sekvensoimaan.
- Kyseessä oli ensimmäinen muinainen isorokkoviruksen läpisekvensoitu genomi, ja se osoittautui vanhimmaksi toistaiseksi tunnetuksi isorokkoviruskannaksi.
- Muinaisten patogeenien analysointi on tärkeää sekä niiden evoluution ymmärtämiseksi että tuleviin epidemioihin varustautumisen ja tautien hoidon kannalta.

den virus- ja muut genomit ovat voimakkaasti fragmentoituneita, lyhyiksi palasiksi pilkkoutuneita. Omissa molekyylitutkimuksissamme DNA-fragmenttien keskimääräinen pituus oli 70 vuoden kuluttua 50–100 nukleotidia (ihmisluita pohjoiseurooppalaisessa maaperässä) (22) ja 350 vuoden kuluttua 10–25 nukleotidia (muumioita liettualaisessa kryptassa) (26). Tilanne vastaa pienen parvorokkovirusgenomin pilkkoutumista noin sataan osaan ja suuren isorokkovirusgenomin noin 10 000 osaan. Juuri virusgenomien hajoamisesta johtuvan infektiovaaran häviämisen vuoksi kansainvälinen tutkimuskonsortiomme sai WHO:lta (WHO Advisory Committee on Variola Research) luvan muumiovirustutkimuksen jatkamiseen.

Lopuksi

NGS-menetelmien esiinmarssi on avannut virologiseen tutkimukseen uuden aikakauden. Aiemmin tuntemattomia viruksia löydetään ennenkuulumattomalla tahdilla. Olemme osoittaneet tämän teknologian soveltuvuuden muinaisten virusten etsintään. Tietokonepohjainen sekvenssimallinnus selättää DNA-informaation aineellisen katoavaisuuden.

Muinaislöydöksiä karakterisoiden voimme ymmärtää, kuinka virukset kehittyvät ja saavat infektiokykynsä. Nämä tiedot ovat tärkeitä erityisesti nyt kun biologinen sodankäynti ja ilmastonmuutos ovat nousseet päivittäisotsikoihin. Sulavasta ikiroudasta voi vapautua patogeeneja, joita vastaan nykyihminen ei ole kyennyt kehittämään immuniteettia. Virusevoluution perinpohjainen ymmärtäminen voi selventää myös muiden tautien, kuten syöpien ja autoimmuunisairauksien syntymekanismeja ja tarjota uusia ehkäisy- ja hoitostrategioita.

Muinaismolekyylejä hyödyntävien tutkimusasetelmien ja näyteaineistojen määrä on lähes rajaton. Jo nyt sopiviksi ovat osoittautuneet arkeologiset tai museoissa säilötyt luut ja pehmytkudokset sekä patologian laboratorioiden parafiiniin säilötyt kudokset. Lisäksi esimerkiksi meripihka, koproliitit, lintujen höyhenet, arkaaisten kirjoitusten nahka, kasvien lehdet ja merenpohjan maaperä ovat osoittautuneet hyödyllisiksi näytelähteiksi. Muinaisgenomiikan tutkimuskohteiden rajat taitaakin asettaa oma mielikuvituksemme. Tässä tieteen uudessa läpimurrossa Suomi on hyvin ajan hermolla. Muinais-DNA-tutkimustyö on käynnissä niin ihmisen (33) kuin eläinten (34,35), mikrobien (22,26) ja kasvienkin (36) parissa. ■

MARIA F. PERDOMO, MD, PhD, tutkijatohtori
MARI TOPPINEN, FM, tohtorikoulutettava
Virologian osasto, Helsingin yliopisto

KLAUS HEDMAN, LKT, professori, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri
Virologian osasto, Helsingin yliopisto
HUSLAB

ANTTI SAJANTILA, LT, professori, oikeuslääketieteen erikoislääkäri
Oikeuslääketieteen osasto, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET
Maria Perdomo: Ei sidonnaisuuksia
Mari Toppinen: Ei sidonnaisuuksia
Klaus Hedman: Asiantuntijapalkkio (Valneva), muut sidonnaisuudet: (Kertaluontoinen diagnostiikkatoimeksianto, University College Dublin, Irlanti)
Antti Sajantila: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Marciniak S, Klunk J, Devault A, ym. Ancient human genomics: the methodology behind reconstructing evolutionary pathways. J Hum Evol 2015;79:21–34.
2. Higuchi R, Bowman B, Freiberger M, ym. DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family. Nature 1984;312:282–4.
3. Paabo S, Higuchi RG, Wilson AC. Ancient DNA and the polymerase chain reaction. The emerging field of molecular archaeology. J Biol Chem 1989;264:9709–12.
4. Hagelberg E, Hofreiter M, Keyser C. Introduction. Ancient DNA: the first three decades. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2015;370. DOI: 10.1098/rstb.2013.0371.
5. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. Nature 1993; 362:709–15.
6. Stoneking M. Ancient DNA: how do you know when you have it and what can you do with it? Am J Hum Genet 1995; 57:259–62.
7. Golenberg EM, Giannasi DE, Clegg MT, ym. Chloroplast DNA sequence from a miocene Magnolia species. Nature 1990; 344:656–8.
8. Cano RJ, Poinar HN, Pieniazek NJ, ym. Amplification and sequencing of DNA from a 120–135-million-year-old weevil. Nature 1993;363:536–8.
9. Krings M, Stone A, Schmitz RW, ym. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. Cell 1997;90:19–30.
10. Hofreiter M, Serre D, Poinar HN, ym. Ancient DNA. Nat Rev Genet 2001;2:353–9.
11. Green RE, Krause J, Briggs AW, ym. A draft sequence of the Neandertal genome. Science 2010;328:710–22.
12. Reich D, Green RE, Kircher M, ym. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. Nature 2010; 468:1053–60.
13. Kennedy MJ, Reader SL. Ancient microbe database. Nature 1992;360:634–5.
14. Cano RJ, Borucki MK, Higby-Schweitzer M, ym. Bacillus DNA in fossil bees: an ancient symbiosis? Appl Environ Microbiol 1994; 60:2164–7.
15. Drancourt M, Raoult D. Palaeomicrobiology: current issues and perspectives. Nat Rev Microbiol 2005;3:23–35.
16. Adler CJ, Dobney K, Weyrich LS, ym. Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. Nat Genet 2013; 45:450–5.
17. Rivera-Perez JI, Santiago-Rodriguez TM, Toranzos GA. Paleomicrobiology: a snapshot of ancient microbes and approaches to forensic microbiology. Microbiol Spectr 2016;4.
18. Bos KI, Harkins KM, Herbig A, ym. Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. Nature 2014;514:494–7.
19. Li HC, Fujiyoshi T, Lou H, ym. The presence of ancient human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA in an Andean mummy. Nat Med 1999;5:1428–32.
20. Bedarida S, Dutour O, Buzhilova AP, ym. Identification of viral DNA (Anelloviridae) in a 200-year-old dental pulp sample (Napoleon's Great Army, Kaliningrad, 1812). Infect Genet Evol 2011;11:358–62.
21. Fornaciari G, Zavaglia K, Giusti L, ym. Human papillomavirus in a 16th century mummy. Lancet 2003;362:1160.
22. Toppinen M, Perdomo MF, Palo JU, ym. Bones hold the key to DNA virus history and epidemiology. Sci Rep 2015;5:17226.
23. Kahila Bar-Gal G, Kim MJ, Klein A, ym. Tracing hepatitis B virus to the 16th century in a Korean mummy. Hepatology 2012; 56:1671–80.
24. Patterson Ross Z, Klunk J, Fornaciari G, ym. The paradox of HBV evolution as revealed from a 16th century mummy. PLoS Pathog 2018;14:e1006750.
25. Biagini P, Theves C, Balaresque P, ym. Variola virus in a 300-year-old Siberian mummy. N Engl J Med 2012;367:2057–9.
26. Duggan AT, Perdomo MF, Piombino-Mascali D, ym. 17(th) century variola virus reveals the recent history of smallpox. Curr Biol 2016;26:3407–12.
27. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, ym. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. Science 1997;275:1793–6.
28. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, ym. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. Science 2005;310:77–80.
29. Charlier P, Claverie JM, Sansonetti P, ym. Re-emerging infectious diseases from the past: hysteria or real risk? Eur J Intern Med 2017;44:28–30.
30. Muehlemann B, Jones TC, Damgaard PB, ym. Ancient hepatitis B viruses from the Bronze Age to the Medieval period. Nature 2018;557:418–23.
31. Muehleman B, Margaryan A, Damgaard PB, ym. Ancient human parvovirus B19 in Eurasia reveals its long-term association with humans. Proc Natl Acad Sci U S A 2018;115:7557–62.
32. McCollum AM, Li Y, Wilkins K, ym. Poxvirus viability and signatures in historical relics. Emerg Infect Dis 2014;20:177–84.
33. Lamnidis TC, Majander K, Jeong, C, ym. Ancient Fennoscandian genomes reveal origin and spread of Siberian ancestry in Europe. BioRxiv 2018. https://doi.org/10.1101/285437.
34. Niemi M, Sajantila A, Vilkki J. Temporal variation in coat colour (genotypes) supports major changes in the Nordic cattle population after Iron Age. Anim Genet 2016;47:495–8.
35. Rannamae E, Lougas L, Niemi M, ym. Maternal and paternal genetic diversity of ancient sheep in Estonia from the Late Bronze Age to the post-medieval period and comparison with other regions in Eurasia. Anim Genet 2016;47:208–18.
36. Parducci L, Valiranta M, Salonen JS, ym. Proxy comparison in ancient peat sediments: pollen, macrofossil and plant DNA. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2015;370:20130382.

SUMMARY

Paleogenomics on the footsteps of ancient people and micro-organisms

The analysis of ancient DNA has evolved in recent years to its own discipline with targets varying from extinct archaic humans to a wide range of other species. Fascinating reports on human evolution and origins of populations have been front-paged in both scientific and popular journals. Parallel to this, the study of ancient pathogens, especially of those having caused pandemics and high mortality, has revealed new insights into microbial evolution, origins of epidemics and disease transmission. In 2016, we published the full genome sequence of the oldest strain of the smallpox virus described so far. It was characterized by NGS from a skin sample of a child-mummy from Lithuania. It was also the first full ancient virus genome analyzed by using NGS technologies. This finding caused intense discussion among scientists, safety authorities and in the public arena.