

# Metagenomiikka avaa uusia ovia mikrobiologiassa

Metagenomiikalla tarkoitetaan kokonaisen yhteisön geenien tutkimista, esimerkiksi maaperän eliöyhteisön tai vaikkapa ihmisen suoliston organismien. Se on verrattain uusi alue genomiikan saralla. Sekvensointimenetelmien kehittymisen myötä metagenomiikan tutkimus on lisääntynyt. Sovelluskohteina ovat olleet mikrobiston koostumukset maaperässä, vesistöissä ja ihmisen mikrobiomissa ja lisäksi toiminnallisen potentiaalin tutkiminen (mitä geenejä tutkittavan näytteen mikroobeissa on). Metagenomiikan avulla voidaan selvittää mikrobiston muutoksia eri sairauksien aikana ja hoidon jälkeen, löytää uusia taudinaiheuttajia ja saada tietoa niiden toiminnasta esimerkiksi lääkityksen aikana.

**Mikrobien monimuotoisuus** on tähtitieteellistä luokkaa. Bakteriofageja on arvioitu olevan maailmassa  $10^{31}$  ja mikrobeja maapallolla  $5 \times 10^{30}$  (Kyrpides 2009). Lähes koko ihmiskeho on mikrobien peittämää; elimistösämme on noin  $10^{13}$  solua, mutta pelkästään suolistossamme elää noin kymmenen kertaa enemmän mikrobeja. Mikrobeja on valtava määrä suolistossa, suussa ja iholla. Pelkästään suoliston mikrobit painavat keskimäärin 1,5 kiloa. Mikrobilajeja suussa ja suolistossa on 500–1 000, joten mikrobien genomien koko on verrannollinen omaan genomiimme, ja geenien määrä koko mikrobiomissa on kymmeniä kertoja suurempi kuin ihmisen geenien määrä (Xu ja Gordon 2003).

Mikrobeilla on suuri merkitys ihmiselle ja koko biosfäärille. Ne muuttavat elämän tärkeimpiä rakennuspalikoita, kuten hiiltä, happea, typpeä ja rikkiä sellaisiin muotoihin,

että muut eliöt voivat niitä hyödyntää. Tämän lisäksi ne tuottavat muille eliöille välttämättömiä aineita, kuten vitamiineja.

Mikrobeja on tutkittu kasvattamalla niitä kasvatusalustoilla ja tunnistamalla ne mikroskopioidulla. Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu maljakasvatuksiin perustuvilla menetelmillä saatavan selville vain noin 1 % näytteen mikrobiyhteisöstä. Pitkään mikrobiyhteisöjä tutkittiin sekvensoimalla näytteen mikrobien ribosomaalisen RNA-geenin osa (*16S-rRNA*-geeni) ja siten selvitetiin, millaisia mikrobeja näytteessä on. Näillä fylogeniaan perustuvilla, sukulaisuussuhteita tutkivilla menetelmillä ei saada kuitenkaan selville tietoa näytteen eliöiden toiminnasta.

Genomiikalla tarkoitetaan yhden organismin perimän tutkimista kerrallaan ja metagenomiikalla kokonaisen yhteisön kuten maaperän eliöyhteisön tai vaikkapa ihmisen suoliston organismien geenien tutkimista (Palva 2009). Termiä metagenomiikka käytettiin ensimmäisen kerran yli kymmenen vuotta sitten (Handelsman ym. 1998). Tieteellisessä kirjallisuudessa on käytetty ilmauksia metagenomics, environmental genomics, ecogenomics ja community genomics. Viime vuosina metagenomiikan tutkimus on lisääntynyt DNA-sekvensointitekniikoiden kehityttyä. Samalla myös analyysimenetelmät ovat parantuneet ja suuren datamäärän hallintaan tarvittavia välineitä on kehitetty (TAULUKKO). Esimerkkeinä metagenomiikasta ovat laajat mikrobiekologiset tutkimukset, joissa on selvitetty mikrobiyhteisöjen koostumusta maassa (Tringe ym. 2005), meren pohjassa (Tringe ym. 2005), merivedessä (Venter ym. 2004, DeLong ym. 2006) ja ihmisen suolistossa (Gill ym. 2006). Metagenomiikalla on saatu

**TAULUKKO.** Esimerkkejä tietokannoista ja ohjelmista, joiden avulla tuotetaan ja ylläpidetään metagenomiikka- ja genomiikka-aineistoja.

Ohjelma	Internet-osoite	Tarkoitus
NIH Human Microbiome Project	<a href="http://nihroadmap.nih.gov/hmp/">http://nihroadmap.nih.gov/hmp/</a>	Ihmisen mikrobiomin selvittäminen ja sen muutosten mahdollinen yhdistäminen eri sairauksiin
Oral Pathogen Sequence Databases	<a href="http://www.oralgen.lanl.gov/">http://www.oralgen.lanl.gov/</a>	Suun bakteerien ja virusten molekyylibiologisen taustan selvittäminen
The Project to Annotate the First 1000 Sequenced Genomes, Develop Detailed Metabolic Reconstructions, and Construct the Corresponding Stoichiometric Matrices	<a href="http://theseed.org/wiki/Main_Page">http://theseed.org/wiki/Main_Page</a>	Genomien kirjaamisen ja vertailevan genomiikan tukeminen
Community Cyberinfrastructure for Advanced Marine Microbial Ecology Research and Analysis	<a href="http://camera.calit2.net/">http://camera.calit2.net/</a>	Metagenomisen datan säilytyspaikka, jossa on runsaasti erilaisia bioinformatiikan työkaluja
Genomes OnLine Database	<a href="http://genomesonline.org/index2.htm">http://genomesonline.org/index2.htm</a>	Tiedon kerääminen valmistuneista ja meneillään olevista genomisekvensointiprojekteista (21.8.2009 1 069 julkaistua ja 4 188 kesken-eräistä genomia, myös metagenomiikkadataa)
Genomes OnLine Database for metagenomes	<a href="http://genomesonline.org/gold.cgi?want=metagenome">http://genomesonline.org/gold.cgi?want=metagenome</a>	Metagenomiikkatietokannan kerääminen (21.8.2009 168 metagenomia)
University of Washington Human Gut Microbiome Initiative	<a href="http://genome.wust.edu/projects/human_gut_microbiome_initiative">http://genome.wust.edu/projects/human_gut_microbiome_initiative</a>	Sekvenssidatan kerääminen ihmisen suoliston mikrobeista

tietoa näytteen mikrobikoostumuksen lisäksi mikrobien toiminnasta (KUVA 1). Lajien toiminnallisista mahdollisuuksista ja mikrobien toiminnasta erilaisissa ympäristöissä eri prosessien aikana saadaan tietoa tutkimalla, millaisia geenejä niillä on perimässään.

## Metagenomiikassa käytetyt menetelmät

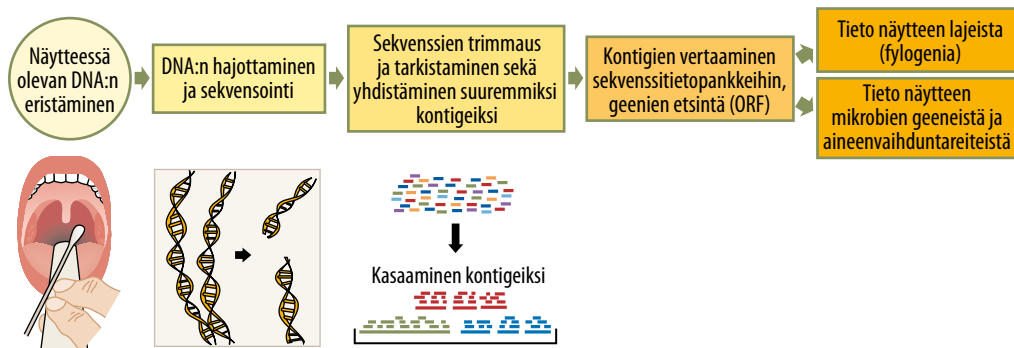
Ensimmäinen virusgenomi sekvensointiin vuonna 1977 ja ihmisgenomi vuonna 2001. (Sanger ym. 1977, Lander ym. 2001, Venter ym. 2001). Aiemmissä menetelmissä ongelmana oli, että sekvensointia varten tutkittava DNA piti kloonata ja vain osa DNA-molekyyleistä siirtyy ja monistuu *E. coli* -isännässä, mikä johtaa merkittävään valikointiin ja vääristymisiin (Kankainen ym. 2009).

Vuonna 2005 julkaistiin kaksi tieteellistä artikkelia (Margulies ym., Shendure ym.) jotka

olivat alkusoittoa meneillään olevalle sekvensointitekniikoiden erittäin nopealle kehitymiselle. Nämä tekniikat eivät perustu enää kloonaukseen, vaan näytteet pyydystetään ilman kloonausvaihetta menetelmän vaatimalle alustalle. Laitteiden kehityksen myötä DNA-sekvensoinnin teho on moninkertaistunut, mikä mahdollistaa monimuotoistenkin yhteisöjen koostumuksen tutkimisen (Margulies ym. 2005, Shendure ym. 2005, Bentley 2006).

Metagenomiikan ohella kiinnostusta on herättänyt metatranskriptomiikan käyttö mikrobiologiassa. Metatranskriptomiikassa tutkimuksen kohteena on kaikkien geenien sijasta kyseisellä hetkellä aktiiviset geenit. Sekvenssi-data tuotetaan RNA:ta lähtömateriaalina käyttäen, jolloin sekä mikrobiyhteisön rakennetta voidaan tutkia ja saada viitteitä mikrobien toiminnasta. Mikrobiyhteisön rakenne saadaan selville ribosomaalisen RNA:n kautta ja toiminta lähetti-RNA:n perusteella (KUVAT 1 ja 2).

1279



**KUVA 1.** Metagenomiikkaprojektin kulku näytteestä käsiteltyyn dataan. Metatranskriptomiikassa lähtö-materiaalina on RNA, joka eristetään erityis menetelmällä hyvälaatuisen RNA:n saamiseksi (McGrath ym. 2008). ORF = geenin lukukehyks (open reading frame), kontigi = ryhmä samasta eliöstä tai geenistä peräisin olevia sekvenssejä, jotka on koottu yhteen tietokoneavusteisesti.

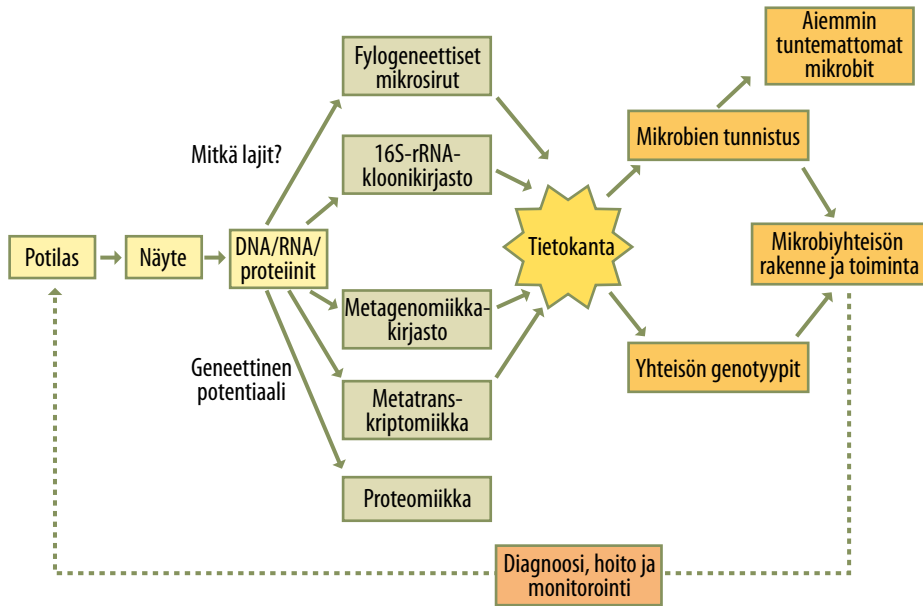
Verrattaessa näytteen metagenomia ja meta-transkriptomia on havaittu selviä eroja sekvenssien fylogenisessa jakautumisessa (Gilbert ym. 2008, Frias-Lopez ym. 2008), koska metagenomisekvensoitu DNA ei ole lähtöisin pelkästään näytteen aktiivisista mikrobeista.

## Esimerkkejä metagenomiikan sovelluksista

**Suoliston mikrofloora.** Ihmisen suoliston mikrobisto on hyvin monimuotoinen. Koko ruoansulatuskanavassa on havaittavissa samat mikrobiryhmät, mutta niiden suhteelliset osuudet vaihtelevat paikan mukaan (Palva 2009). Metagenomiikan avulla voidaan tutkia kommensaalisten ja patogeenisten mikrobien sopeutumista elämään ihmisen suolistossa (Frank ja Pace 2008). Suoliston mikrobiston häiriöt ovat monen sairauden taustalla, ja eri sairauksien on havaittu muuttavan suoliston mikrobiston koostumusta. Esimerkiksi Crohnin tautia sairastavilla on havaittu olevan pienempi mikrobidiversiteetti suolistossaan kuin terveillä aikuisilla (Manichanh ym. 2006, Preidis ja Versalovic 2009). Mikrobisyhteisöjen muokkaus voi toimia hoitona moniin suoliston sairauksiin ja tauteihin, joihin suoliston mikrobien toiminnan on havaittu vaikuttavan (Preidis ja Versalovic 2009).

Gill ym. (2006) tutkivat kahden aikuisen henkilön suoliston mikrobiomia sekvensoi-

malla 65 059 ja 74 462 sekvenssifragmenttia. He tunnistivat avoimia lukukehyksiä 19 866, joista vain osa voitiin tunnistaa bakteeritai arkkiperäisiksi. Ryhmä sekvensoi myös *16S-rRNA*-geenejä samoista näytteistä, ja tulosten mukaan sekvensoiduista geneeistä 22,6 % oli peräisin mikrobeista, joita ei ollut sekvensoitu aiemmin, ja 83,3 % oli samankaltaisia sellaisten mikrobien kanssa, jotka ovat osoittautuneet viljelemättömiksi eli joita ei ole onnistuttu eristämään ja kasvattamaan kasvatustalustalla. Tutkittujen henkilöiden suoliston mikrobeissa havaittiin myös geneejä, jotka koodaavat kasviperäisten polysakkaridien hajottamisessa tarpeellisia entsyymejä, joita ihmisen aineenvaihdunta ei tuota. Mikrobien geenit olivat eri tavalla edustettuina kuin aiemmin oli havaittu maan ja meren metagenomeja tutkittaessa. Samaan tulokseen tulivat myös Kurokawa ym. (2007) tutkiessaan 13 terveen ihmisen suoliston metagenomeja. He vertasivat imeväisikäisiltä, vanhemmilta ja aikuisilta otettuja näytteitä. Selviä eroja oli havaittavissa rintaruokintaa saaneiden vauvojen sekä vanhempien lasten ja aikuisten mikrobiomien välillä. Rintaruokintaa saaneilla puolustusmekanismeihin liittyvillä geneeillä oli aliedustus, kun taas solujen liikkuvuuteen liittyvillä geneeillä oli yliedustus. Myös eri imeväisten mikrobiomien välillä oli eroja, kun taas aikuisilla profiilit olivat yhtenevämpiä. Tämä kertoo pienten lasten suoliston mikrobien



**KUVA 2.** Esimerkkejä metagenomiikan avulla saavutettavista tuloksista. Saatuja tietoja voidaan hyödyntää diagnostiikassa ja hoidossa. Lisäksi voidaan käyttää yksittäisten geenien pohjalta toimivia mikrobientunnistumenetelmiä (kuvan yläosa) ja yhteisön toiminnallista potentiaalia tutkivia menetelmiä, kuten kuvan alaosassa kuvattua proteomiikkaa (esim. Verberkmoes ym. 2009) ja metatranskriptomiikkaa (esim. Urich ym. 2008).

kyvystä sopeutua ja muuttua. Ennustetuista geeneistä jopa yli 80 % oli ennestään tuntemattomia. Muihin tutkittuihin ympäristöihin verrattuna yliedustus oli esimerkiksi hiilihydraattien metaboliaan liittyvillä geeneillä sekä kasviperäisten polysakkaridien ja peptidien hydrolaaseilla. Suoliston mikrobisto käyttää siis muuten hajoamattomia polysakkarideja ja peptideja energian tuotantoon ja soluorganelien synteesiin (Kurokawa ym. 2007). Tulevaisuudessa datan määrän kasvaessa on kiinnostavaa tutkia, miten erot ruokavaliossa vaikuttavat geenien yli- tai aliedustukseen, ja selvittää toistaiseksi tuntemattomien geenien rooli. Nämä geenit ovat määrällisesti yleisiä, ja niiden toiminnallinen merkitys ihmisen terveydelle voi olla tärkeä.

**Suun mikrobiomi.** Suun pinnoilla elää varsin suuri joukko mikrobeita, jopa noin 500–750 lajia, joita kaikkia ei ole vielä identifioitu (Paster ym. 2006). Nämä kommensaalit ovat pysyvinä vierainamme, ja ne muodostavat muun muassa biofilmejä suun ja hampaiden sisäpinnoille (Avila ym. 2009). Osa baktee-

reista toimii tilanteen salliessa myös patogeeneina. Patogeenisiksi tunnistettuja mikrobeja esiintyy myös täysin terveiden mikrobistossa. Usein näissä biofilmejä rakentaa useampi bakteeri yhteistyössä, jossa eliöt voivat viestittää toisilleen indusoiden biofilmien muodostumiseen johtavia metabolian muutoksia. Kyseessä on ekologinen järjestelmä, jossa toimivat aivan samat lainalaisuudet kuin makroskooppistenkin eliöiden yhteisöissä. Mikrobit viestivät kaltaistensa ja myös toisten lajien kanssa pienien yhdisteiden avulla. Tätä kutsutaan quorum sensing -ilmiöksi. Siihen kuuluu varsin monipuolinen signaaliarsenaali. Suun mikrobiston tunnistamisen jälkeen voidaan alkaa yksityiskohtaisemmin selvittää, miten eri lajit toimivat yhdessä.

Streptokokit muodostavat valtaosan suun biofilmistä. Toisaalta erilaisiin mikroympäristöihin, kuten ikenen ja hampaan väliseen tilaan, jossa esimerkiksi hapen saatavuus on erilainen verrattuna suun epiteelin pintaan, syntyy erilaisia yhteisöjä. Pintojen lisäksi mikrobeja elää myös syljessä.

**Ihon mikrobiston** tuntemisella ajatellaan olevan merkitystä ihosairauksien, kuten psoriaasin ja atooppisen ihotulehduksen ymmärtämisessä ja hoidossa. Kun ihon mikrobeja tutkittiin *16S-rRNA*-geenin perusteella, havaittiin runsaampi mikrobidiversiteetti kuin maljakasvatuksien avulla (Grice ym. 2009). Gricen ym. tutkimuksessa kartoitettiin mikrobistoa niillä ihoalueilla, joilla mikrobien ja ihosairauksien välillä on havaittu olevan yhteys. Mikrobidiversiteetin huomattiin olevan atooppisen ihotulehduksen tyypillisissä esiintymispaikoissa suurempi kuin muilla ihoalueilla. Toisaalta psoriaasin tyypilliset esiintymispaikat eivät eronneet mikrobistoltaan muista alueista. Tässä tutkimuksessa selvitettiin vain fylogeneettisen markkerigeenin (*16S-rRNA*-geeni) esiintymistä. Ihon metagenomia tutkimalla voidaan saada tarkempaa tietoa ihon mikrobistosta ja sen eroista ihon eri kohdissa, joissa olosuhteet ovat hyvin erilaiset (kainalo, kämmenselkä). Tietoa mikrobiston toiminnasta ihosairauksissa voidaan myös käyttää apuna sairauksien hoidossa, tarkassa diagnostiikassa ja mahdollisessa probioottilääkityksessä.

**Virukset ja uudet taudit.** Metagenomiikan menetelmää voidaan käyttää uusien taudinaiheuttajien tai toistaiseksi tuntemattomien agenssien etsimiseen. Hyvä esimerkki on globaalisti mehiläispesää vaivannut nk. colony collapse disorder (CCD) -ilmiö, jonka takia mehiläispesää on tuhoutunut eri puolilla maailmaa. Sitä tähän ongelmaan ei ole löydetty. Syytä ryhdyttiin tutkimaan keräämällä yhteisö-DNA-näytteitä ”terveistä” ja ”sairaista” pesistä sekä muista materiaaleista, ja näytteet sekvensoitiin toisen sukupolven sekvensointitekniikan laitteella (Cox-Foster ym. 2007). Analyysien perusteella tunnistettiin virussekvenssi, joka esiintyi usein infektoituneissa pesissä. Parhaillaan selvitetään tämän jo aikaisemmin tunnetun viruksen osuutta tuhoon.

Metagenomiikan keinoilla on löydetty ihmisestä esimerkiksi HIV-resistenttejä kantoja (Le ym. 2009), joita ei olisi havaittu yhtä herkästi tavanomaisilla genotyyppitysmenetelmillä. Lisäksi on tunnistettu uusia viruksia, virustyyppisiä ja bakteereita (Finkbeiner ym.

2008, Nakamura ym. 2008, Palacios ym. 2008, Briese ym. 2009, Victoria ym. 2009). Tunnusomaista näille genotyyppitysmenetelmille, jotka perustuvat tunnettuihin nukleinihapposekvensseihin (PCR, DNA-mikrosirut) tai vasta-aineisiin, on niiden kyky löytää vain tunnettuja organismeja. Kun löydetään aiemmin tuntematon agenssi, saattaa olla tehokkainta sekvensoida toisen sukupolven menetelmillä suuri joukko RNA- tai DNA-molekyylejä, joista voidaan jälkepäin bioinformatiikan keinoin löytää tuntemattomat organismit. Näiden tietojen perusteella on paljon helpompaa kehittää toimiva PCR-sovellus DNA:n tai RNA:n toteamiseksi suuremmista näytemääristä.

Uusia taudinaiheuttajia voidaan etsiä potilasnäytteistä uuden sukupolven sekvensointitekniikoilla. Nakamura ym. (2008) kokeilivat tätä menettelyä menestyksekkäästi ruokamyrkytyksen aiheuttajan selvittämisessä. Heti sairastumisen jälkeen otetussa näytteessä oli samoja mikrobeja kuin tervehtymisen jälkeen otetussa, mutta tiettyjen kampylobakteerien kaltaisten mikrobien sekvenssejä esiintyi sairastumisen jälkeen. Sairauden aiheuttaja varmistettiin edelleen viljelemällä ulostenäytettä kampylobakteerien suhteen selektiivisellä kasvatusalustalla. Tutkimuksessa käytetyllä menetelmällä on mahdollista määrittää potilasnäytteistä suoraan ja nopeasti muitakin patogeenisia mikrobeja, joiden esiintymistä voi olla vaikeaa selvittää viljelytekniikoiden avulla, sillä eri mikrobit vaativat erilaiset kasvatusolosuhteet.

PCR:n avulla voidaan tutkia vain 20–30 patogeenia kerrallaan, mikrosiruilla satoja samanaikaisesti, mutta ennalta tuntemattomien taudinaiheuttajien löytäminen on mahdotonta. Metagenomiikan tutkiminen on uusi tautidiagnostiikan alue, joka sekvensointihintojen laskiessa edelleen tulee hyvinkin todennäköisesti tulevaisuudessa diagnostiikkatyökaluksi. Nakamura ym. (2009) tutkivat flunssapotilailta otetuista nenä- ja ulostenäytteistä metagenomiikan menetelmin virussekvenssien esiintymistä. Näytteistä löydettiin influenssa A- ja norovirusia ja lisäksi mahdollisesti patogeenisia viruksia (WUV ja HCoC-HKU1),

joiden identifiointiin metagenomiikkaan perustuvat menetelmät ovat tulosten perusteella oiva työkalu.

Uusien patogeenien tarkka diagnosointi ja tunteminen on tärkeää uusien epidemioiden syntyessä ja myös bioterrorismin uhan ja biologisten aseiden käytön havaitsemisessa ja estämisessä. Jos ei tiedetä mitä ollaan etsimässä, DNA- ja RNA -molekyylien tunnistaminen niiden sisältämien sekvenssien avulla voi olla nopein keino aloittaa kartoitus. Tätä menetelmää käytettäessä ei tarvitse olla ennakkotietoa etsittävästä organismista. Kun sekvenssit saadaan, voidaan samalla saada tarkkaa tietoa siitä, onko kyseessä esimerkiksi geneettisesti muutettu organismi.

## Kehitys ja tulevaisuudennäkymät

Yksi metagenomiikan hyvistä puolista on nykYTEKNIKOIDEN ansiosta varsin pienenkin näytemäärän riittävyys. Koska kyseessä on DNA-pohjainen menetelmä, usein näytettä voidaan monistaa phi 29-DNA-polymeraasilla, jolloin hyvin pienestä DNA-määrästä on mahdollista valmistaa kirjasto sekvensointia varten. Uuden sukupolven sekvensoinnissa näytteen laadulla ja määrällä ei ole yhtä suuria vaatimuksia kuin kloonikirjastoja valmistettaessa.

Tekniikoiden kehittyessä ja sekvensointikustannusten laskiessa metagenomiikan sovellukset saattavat korvata tavanomaista diagnostiikkaa. Metagenomiikan rinnalle kehittyi myös metaproteomiikkaan perustuvia menetelmiä, joilla tutkitaan mikrobien toimintaa proteomin avulla ja verrataan syntyneitä proteiineja eri vaiheissa, esimerkiksi sairauden kehityksessä. Myös ihmisen tuottamien proteiinien muutosten tutkiminen esimerkiksi suoliston mikrobien muuttuessa on kiinnostava tutkimushaara, jonka kautta saadaan tietoa ihmisen elimistön ja mikrobiomin vuorovaikutuksista.

## Diagnostiikkamahdollisuudet

Antibiootteja kehitettäessä on tutkittu bakteerien eri aineenvaihduntareitteihin vaikuttamista ja patogeenien toiminnan estämistä sitä kautta. Metagenomiikan tutkimuksissa

## YDINASIAIAT

- ▶ Metagenomiikan avulla voidaan saada tietoa paitsi mikrobilajeista myös niiden toiminnasta.
- ▶ Uudet toisen polven sekvensointilaitteistot ovat olleet tärkeässä asemassa metagenomiikan kehityksessä.
- ▶ Uusien menetelmien myötä voidaan saada tarkempaa tietoa taudinaiheuttajista, niiden toiminnasta ja hoitojen vaikutuksista.
- ▶ Metagenomiikan avulla voidaan löytää uusia taudinaiheuttajia.

on kuitenkin havaittu tiettyjen reittien olevan tärkeitä myös hyödyllisten mikrobien toiminnalle, ja siten antibiootti saattaa vaikuttaa haitallisten patogeenien lisäksi myös isännän hyvinvointiin muuttamalla suoliston mikrobistoa (Gill ym. 2006). Lisäksi antibioottikuurin on havaittu vaikuttavan tiettyihin suoliston mikrobipopulaatioihin vuosien ajan (Sjölund ym. 2003). Dethlefsenin ym. (2008) havainnot suoraan todettavasta vaikutuksesta olivat hätkähdyttäviä: antibiootti vaikutti mikrobien yleisyyteen jopa kolmanneksella lajeista. Mikrobien metagenomeja tutkittaessa on mahdollista löytää erityisiä antibioottiresistenssigeenejä joiden esiintymistä voidaan tutkia karakterisoinnin jälkeen molekyylibiologisilla menetelmillä esimerkiksi ulostenäytteistä.

Hiljattain julkaistiin tulokset laajasta *16S-rRNA*-markkerigeenin sekvensointiprojektista, jossa tutkittiin yhdeksän terveen henkilön mikrobistoa yhteensä 18:ssa kehon osassa (Costello ym. 2009). Mikrobiston havaittiin olevan samankaltaisempi samoissa habitateissa eri yksilöissä kuin saman yksilön eri kehonosissa. Vain 0,1 % fylytyspeista esiintyi kaikissa habitateissa. Kun tunnetaan terveiden mikrobisto, on mahdollista tutkia mikrobiston muutoksia sairauksien aikana tai mikrobien kykyä toimia tauteja vastaan. Kun ihmisen mikrobiomi tunnetaan, sitä voidaan pyrkiä manipuloidaan ja mahdollisesti käyt-

tämään hoito- ja ehkäisykeinona esimerkiksi gastroenteriittiä, antibioottiripulia, ärtyvän paksusuolen oireyhtymää, tulehduksellista suolistosairautta ja enterokoliittia vastaan. Manipuloinnissa ei pelkästään pyritä inhiboimaan haitallisia bakteereita vaan myös lisäämään hyödyllisten, symbioottisten bakteerien kasvua. Mikrobiomin tarkka tunteminen voi johtaa probioottisen hoidon tarkkaan valintaan. Ihmisen mikrobiomin metagenomiikan ja metatranskriptomiikan avulla on mahdollista selvittää sairauksien etiologiaa, probioottien tehokkuutta sekä prebioottien ja terveystuotteiden ruoan hyötyä.

Aiempaa tarkempia tutkimustuloksia on mahdollista saada myös mikrobiston muuttamisen vaikutuksesta ihmisen terveyteen. Tämä on haastavaa, sillä mikrobeja on ihmisen

mikrobiomissa valtava määrä ja niiden tarkastelu vaatii paljon käytettävältä menetelmältä. On ehdotettu, että yksittäisen ihmisen hyvinvoinnin sijaan keskityttäisiin ns. superorganismien – ihmisen ja mikrobiomin – tutkimukseen (Nicholson ym. 2005). Kuitenkaan yhden mikrobin muutos ei aina kerro sairaudesta tai hoidon tepsimisestä. Eräissä tapauksissa on tarkasteltava yhteisöä kokonaisuutena esimerkiksi metagenomiikan avulla. Suoliston bakteerien toiminnan ymmärtäminen suhteessa elimistön fysiologiaan ja patologiaan on mahdollisesti tulevaisuuden terveydenhuoltoa. Elimistön tutkimisen lisäksi tällöin selvitettäisiin myös, millainen mikrobisto esimerkiksi suolistossa on, mitkä toiminnot ovat aktiivisia ja arvioitaisiin aiempien tutkimusten perusteella näiden vaikutusta potilaan hyvinvointiin. ■

**JENNI HULTMAN, FT, tutkijatohtori**  
Department of Ecology, Earth Sciences Division  
Lawrence Berkeley National Laboratory  
Berkeley, CA 94720

**PETRI AUVINEN, dosentti, laboratorion johtaja**  
Helsingin yliopisto, Biotekniikan instituutti,  
DNA-sekvensointi- ja genomiikkalaboratorio  
PL 56, 00014 Helsingin yliopisto

### **SIDONNAISUUDET**

**JENNI HULTMAN, PETRI AUVINEN:** Ei sidonnaisuuksia.

## Summary

### **Metagenomics opens up new frontiers in microbiology**

Metagenomics can be described as genomics of all the microorganisms in a community. In recent years it has been applied to the study of microbial communities in soil and in human intestine, as an example. In metagenomics the microbial communities can be linked to their ecological roles and functions. Not only the species present in a sample are detected but the microbial communities are studied based on the whole genetic material. Thus novel genes, proteins and biochemical pathways are discovered. The sequencing technologies have developed rapidly within last years and this has enabled the study of genomes and metagenomes of individual organisms and whole communities, respectively, in reasonable time and with decreasing expenses.

## KIRJALLISUUTTA

- Avila M, Ojcius DM, Yilmaz O. The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA Cell Biol* 2009;28:405–11.
- Bentley DR. Whole-genome re-sequencing. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:545–52.
- Briese T, Paweska JT, McMullan LK, ym. Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000455.
- Cox-Foster DL, Conlan S, Holmes EC, ym. A metagenomic survey of microbes in honey bee colony collapse disorder. *Science* 2007;318:283–7.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326:1694–7.
- DeLong EF, Preston CM, Mincer T, ym. Community genomics among stratified microbial assemblages in the ocean's interior. *Science* 2006;311:496–503.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6:e280.
- Finkbeiner SR, Allred AF, Tarr PI, Klein EJ, Kirkwood CD, Wang D. Metagenomic analysis of human diarrhea: viral detection and discovery. *PLoS Pathog* 2008;4:e1000011.
- Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:4–10.
- Frias-Lopez J, Shi Y, Tyson GW, ym. Microbial community gene expression in ocean surface waters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:3805–10.
- Gilbert JA, Field D, Huang Y, ym. Detection of large numbers of novel sequences in the metatranscriptomes of complex marine microbial communities. *PLoS ONE* 2008;3:e3042.
- Gill SR, Pop M, Deboy RT, ym. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312:1355–9.
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, ym. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009;324:1190–2.
- Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, Clardy J, Goodman RM. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol* 1998;5:R245–9.
- Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, ym. Genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili that contains a human mucus-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:17193–8.
- Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, ym. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res* 2007;14:169–81.
- Kyrpides NC. Fifteen years of microbial genomics: meeting the challenges and fulfilling the dream. *Nat Biotechnol* 2009;27:627–32.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, ym. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860–921.
- Le T, Chiarella J, Simen BB, ym. Low-abundance HIV drug-resistant viral variants in treatment-experienced persons correlate with historical antiretroviral use. *PLoS One* 2009;4:e6079.
- Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, ym. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55:205–11.
- Margulies M, Egholm M, Altman WE, ym. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005;437:376–80.
- McGrath KC, Thomas-Hall SR, Cheng CT, ym. Isolation and analysis of mRNA from environmental microbial communities. *J Microbiol Methods* 2008;75:172–6.
- Nakamura S, Maeda N, Miron IM, ym. Metagenomic diagnosis of bacterial infections. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1784–6.
- Nakamura S, Yang CS, Sakon N, ym. Direct metagenomic detection of viral pathogens in nasal and fecal specimens using an unbiased high-throughput sequencing approach. *PLoS One* 2009;4:e4219.
- Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:431–8.
- Palacios G, Druce J, Du L, ym. A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N Engl J Med* 2008;358:991–8.
- Palva A. Suolistomikrobit ja niiden merkitys terveydelle. *Duodecim* 2009;125:685–94.
- Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000 2006;42:80–7.
- Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009;136:2015–31.
- Shendure J, Porreca GJ, Reppas NB, ym. Accurate multiplex polony sequencing of an evolved bacterial genome. *Science* 2005;309:1728–32.
- Sjölund M, Wreiber K, Andersson DI, Blaser MJ, Engstrand L. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2003;139:483–7.
- Tringe SG, von Mering C, Kobayashi A, ym. Comparative metagenomics of microbial communities. *Science* 2005;308:554–7.
- Urich T, Lanzan A, Qi J, Huson DH, Schleper C, Schuster SC. Simultaneous assessment of soil microbial community structure and function through analysis of the meta-transcriptome. *PLoS One* 2008;3:e2527.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, ym. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304–51.
- Venter JC, Remington K, Heidelberg JF, ym. Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science* 2004;304:66–74.
- Verberkmoes NC, Russell AL, Shah M, ym. Shotgun metaproteomics of the human distal gut microbiota. *ISME J* 2009;3:179–89.
- Victoria JG, Kapoor A, Li L, ym. Metagenomic analyses of viruses in stool samples from children with acute flaccid paralysis. *J Virol* 2009;83:4642–51.
- Xu J, Gordon JI. Inaugural article: honorary symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10452–9.