

เมตาจีโนมิกส์

โชติมา โปธิทรัพย์, รศนา วงศ์รัตนชีวิน

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ และศูนย์วิจัยโรคเมลิออยโดสิส มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ประเทศไทย

Metagenomics

Chotima Potisap, Rasana Wongratanacheewin

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine and Melioidosis Research Center, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

ในโลกของสิ่งมีชีวิต จุลินทรีย์ถือกำเนิดมานานก่อนพืช สัตว์ และมนุษย์กว่าพันล้านปี แต่มีเพียงร้อยละ 1 เท่านั้นที่สามารถนำมาเพาะเลี้ยงศึกษาได้ในห้องทดลอง การศึกษาด้านพันธุวิศวกรรมของจุลินทรีย์ที่แต่เดิมเน้นการศึกษาจีโนมของจุลินทรีย์แต่ละชนิดที่ได้มีการเพาะเลี้ยง จึงนับเป็นเพียงจำนวนเล็กน้อย นอกจากนั้นยังไม่สามารถศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างจุลินทรีย์ที่อยู่ในสภาพธรรมชาติได้ ดังนั้นจึงมีการศึกษาแนวทางใหม่ คือ Metagenomics ซึ่งเป็นการศึกษาสารพันธุกรรมทั้งหมดของสังคมจุลินทรีย์ในสิ่งแวดล้อมหนึ่งๆ เพื่อหาความสัมพันธ์ของกลุ่มประชากร และวิเคราะห์ถึงองค์ประกอบในความหลากหลายของระบบนิเวศ การศึกษาจุลินทรีย์โดยวิธี Metagenomics สามารถแบ่งตามวัตถุประสงค์ในการศึกษาหลักเป็น 2 ด้าน คือ Function-based metagenomics เพื่อค้นหาสิ่งใหม่ๆ ที่เป็นประโยชน์ซึ่งจุลินทรีย์ในสิ่งแวดล้อมนั้นๆ ผลิตได้ เช่น เอนไซม์ ยาปฏิชีวนะ หรือสารใหม่ และ Sequence-based Metagenomics ซึ่งเป็นการศึกษาเพื่อระบุชนิดของจุลินทรีย์ในกลุ่มประชากรที่ศึกษานั้น โดยการใช้นิวคลีโอไทด์ 16S rRNA เป็นหลัก การศึกษาจุลินทรีย์โดยใช้ Metagenomics นอกจากจะช่วยให้เข้าใจความสัมพันธ์ของจุลินทรีย์ในธรรมชาติแล้ว ยังสามารถนำไปศึกษาด้านวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิต หรือประยุกต์ใช้กับงานได้หลากหลาย เช่น การเข้าใจถึงความสำคัญของจุลินทรีย์ที่อาศัยร่วมกันในลำไส้ของมนุษย์ บทบาทต่อการย่อยและดูดซึมอาหาร และการเกิดโรคอ้วน และช่วยในการค้นหาจุลินทรีย์ใหม่ที่มีความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์ที่นำไปใช้ในงานด้านการเกษตร อุตสาหกรรม และการแพทย์ ได้โดยไม่จำเป็นต้องสามารถเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์เหล่านั้น นับเป็นแนวทางที่เปิดโลกทัศน์เข้าไปในโลกของจุลินทรีย์ได้อย่างกว้างไกล

In the living world that microbes exist billions year ago before plants, animals or human, only 1% of them so far are able to be cultured in the laboratory condition. Therefore, the traditional genomics study that focused on a pure culture of an organism could only investigate a negligible amount of them. Moreover, the techniques could not be used to understand the microbes' interaction in real nature. A brand new field of "Metagenomics" also called environment genomics or community genomics is a genome-based analysis of entire communities of complexly interacting organisms in diverse ecological context. Currently, metagenome study has two approaches. First, Function-based metagenomics explore the new beneficial products that microbes in a community can produce such as enzymes, antibiotics and new compounds. Second, Sequence-based metagenomics that researchers focused on finding the identity of the organisms based on the 16S rRNA sequences. Metagenomics not only open the gate to understand the interaction of living organisms in their ecology but also has made a valuable contribution to evolutionary biology and could be applied into various fields. It could set a dawn of knowledge into the contribution of microbes' community inside human gut in terms of digestion, absorption and the involvement to obesity. In agriculture, industry and medicine, the resultants wealth of genes and molecular structures could provide novel products from uncultured organisms. This field of metagenomics could therefore open up a new perspective to the microbial world than ever before.

Correspondence : Rasana Wongratanacheewin, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine and Melioidosis Research Center, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand. E-mail: rasana@kku.ac.th

ศรีนครินทร์เวชสาร 2553; 25(1): 54-8 • Srinagarind Med J 2010; 25(1): 54-8.

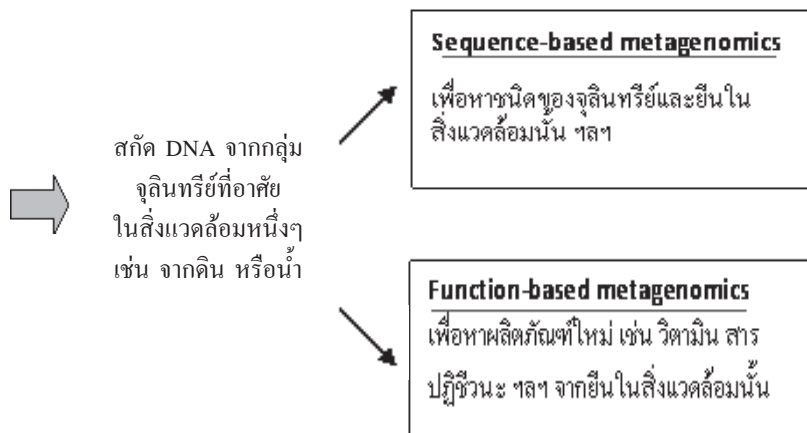
บทนำ

เมื่อมองย้อนไปราว 3 พันล้านปีก่อน สิ่งมีชีวิตซึ่งมองไม่เห็นด้วยตาเปล่าอาศัยอยู่ทั่วไปในโลกซึ่งแตกต่างกันอย่างมากจากนี้ เนื่องจากบรรยากาศที่เต็มไปด้วยก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์และก๊าซมีเทน และมีก๊าซออกซิเจนเพียงน้อยนิดไม่พอต่อการยังชีพของสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์ โลกจึงยังไม่มีพืชหรือสัตว์ถือกำเนิด จุลินทรีย์เหล่านั้นแยกน้ำและปลดปล่อยออกซิเจนออกสู่ชั้นบรรยากาศและเร่งกระบวนการวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิต จนเมื่อราว 650 ล้านปีที่ผ่านมาสิ่งแวดล้อมจึงเหมาะสมต่อการดำรงชีวิตของสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์ที่ได้พัฒนาต่อมาเป็นโลกของเราในปัจจุบัน ถึงแม้ว่าโลกจะเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก แต่จุลินทรีย์ก็ยังคงมีอยู่มากมายและหลากหลาย และยังคงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการดำรงชีพของมนุษย์และเป็นแหล่งสำคัญของการพัฒนา ยา พลังงาน และอาหารใหม่ๆ ของโลก รวมทั้งยังดำรงคงอยู่แม้แต่ในร่างกายของมนุษย์เพื่อช่วยย่อยและดูดซึมอาหาร ทำลายสารพิษ ป้องกันการบุกรุกจากจุลินทรีย์ก่อโรคและอีกมากมายซึ่งยังรอการค้นพบและทำความเข้าใจ เนื่องจากจุลินทรีย์ในธรรมชาตินั้นมักอยู่ร่วมกันและมีการเกื้อกูลกันอย่างซับซ้อน จึงทำให้มีเพียงร้อยละ 1 ของประชากรเท่านั้นที่สามารถเพาะเลี้ยงได้ในห้องปฏิบัติการ ในขณะที่อีกร้อยละ 99 ไม่สามารถนำมาศึกษาได้ด้วยหลักการทั่วไป รวมทั้งทำให้นักวิทยาศาสตร์ยังไม่สามารถตอบคำถามถึงความสัมพันธ์ต่างๆ ของจุลินทรีย์ในสภาพธรรมชาติได้ ดังนั้นจึงเกิดศาสตร์ใหม่ที่เรียกว่า “Metagenomics” ซึ่งเป็นศาสตร์ในการวิเคราะห์จีโนมิกส์ (genomics analysis) หรือการศึกษา DNA ของ จุลินทรีย์ทั้งหมดที่มีอยู่ในสังคมตามธรรมชาติ (natural communities) โดยไม่จำเป็นต้องเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์แต่ละตัว

ขึ้นมา ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจุลินทรีย์ในลักษณะนี้จะสามารถเปิดโลกทัศน์ต่อความสำคัญและความสัมพันธ์ของจุลินทรีย์ซึ่งค้ำจุนโลกอยู่ รวมถึงที่อาศัยอยู่ในร่างกายมนุษย์และนำไปสู่การค้นพบสารหรือการใช้ประโยชน์ที่มากมายมหาศาลจากสิ่งที่ไม่เคยได้นำมาใช้ประโยชน์มาก่อนในอดีตอันไกลนี้

ในปี ค.ศ. 1998 Handelsman และคณะจากมหาวิทยาลัย Wisconsin ในสหรัฐอเมริกา ผู้บุกเบิกการศึกษานี้ ได้ให้คำจำกัดความของ metagenomics ว่าเป็นการศึกษาของกลุ่มของสารพันธุกรรมทั้งหมดของกลุ่มประชากรจุลินทรีย์ในสิ่งแวดล้อมที่จำเพาะ² โดยในภาษากรีก “Meta” หมายถึง “transcend” กว้างกว่าหรือเหนือกว่า ซึ่งโดยจุดมุ่งหมายของวิธีหมายถึง การศึกษาจีโนมิกส์ ของจุลินทรีย์ที่อยู่รวมกันเป็นสังคม (science of microbial communities) ไม่ใช่เพียงแค่ละตัวดังที่เคยเป็นมา

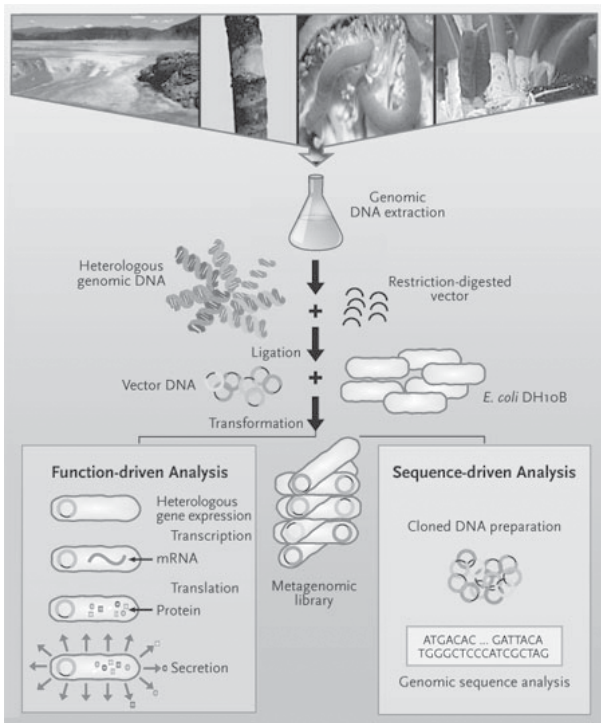
การศึกษา metagenomics มีการใช้เทคนิคและวิธีการที่นำไปสู่เป้าหมายค่อนข้างหลากหลายและพัฒนาไปพร้อมๆ กับการศึกษา โดยขั้นตอนแรกคือการสกัดแยกสารพันธุกรรม (โดยเน้น DNA) จากสิ่งมีชีวิตทั้งหมดในสิ่งแวดล้อมที่สนใจศึกษาโดยตรง ซึ่งอาจมาจากดิน น้ำทะเล ตะกอนใต้ทะเล ปากของมนุษย์ ลำไส้ของมนุษย์ ฯลฯ ปัจจุบันยังมีการสกัด RNA หรือโปรตีนทั้งหมดมาศึกษาด้วย จากนั้นนำเอา DNA ที่ได้ไปสร้างเป็นฐานข้อมูลทางพันธุกรรม (metagenomic library) โดยการโคลนเข้าไปในเวกเตอร์แล้วนำเวกเตอร์ส่งถ่ายเข้าไปในเซลล์เจ้าบ้าน (host) คัดเลือกโคลนไปศึกษาหาลำดับเบสเปรียบเทียบกับฐานข้อมูล (รูปที่ 1) ซึ่งในปัจจุบันการใช้เทคนิคในการหาลำดับนิวคลีโอไทด์ใหม่ๆ สามารถทำได้โดยตรงจากตัวอย่าง DNA ที่สกัดโดยไม่ต้องสร้าง library



รูปที่ 1 ขั้นตอนในการศึกษา Metagenomics

ซึ่งทำให้รวดเร็วมากยิ่งขึ้นกว่าเดิม การศึกษาจุลินทรีย์โดยวิธี metagenomics สามารถแบ่งตามวัตถุประสงค์ในการศึกษาได้เป็น function-based metagenomics และ sequence-based metagenomics^{3,6}

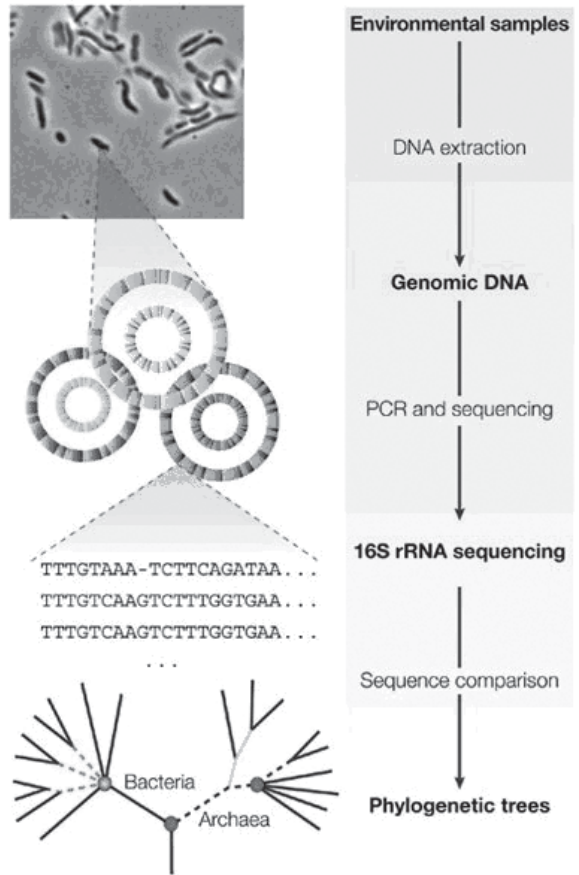
Function-based Metagenomics มีวัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อค้นหาสิ่งมีชีวิตในสิ่งแวดล้อมนั้นๆ ผลที่ได้ เช่น เอนไซม์ ยาปฏิชีวนะหรือผลิตภัณฑ์ใหม่ที่ไม่สามารถแยกได้มาก่อน จากจุลินทรีย์ที่สามารถเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ เพื่อนำมาใช้ในอุตสาหกรรมด้านต่างๆ ซึ่งอาจทำโดยการสกัดโปรตีนหรือเมทาบอลไลต์เพื่อนำไปศึกษาหรืออาศัยการสร้าง library จาก DNA ที่สกัดได้ แล้วนำไปคัดเลือกหาสารหรือโปรตีนใหม่ๆ ที่แสดงออกโดยแบคทีเรียที่มีชนิดเอ็นเอ็นๆ อยู่ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ขั้นตอนในการศึกษา Function-based Metagenomics และ Sequence-based metagenomic โดยการสร้าง library ของชิ้น DNA ในแบคทีเรีย (จากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 6)

Sequence-based metagenomics เป็นอีกแนวทางหนึ่งในการศึกษาจุลินทรีย์โดยมีวัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อระบุว่ากลุ่มประชากรที่ศึกษานั้นเป็นจุลินทรีย์ชนิดใดบ้าง โดยการใช้ยีน 16S rRNA ในการวิเคราะห์โดยการออกแบบ primer ที่จำเพาะต่อการเพิ่มจำนวนของดีเอ็นเอซึ่งเป็นบริเวณที่ใช้จำแนก species ของจุลินทรีย์ ซึ่งสามารถใช้ในการศึกษา

วิวัฒนาการและความสัมพันธ์ระหว่างจุลินทรีย์ ซึ่งจะขึ้นอยู่กับความคล้ายคลึงกันของลำดับเบสของยีนที่สร้าง 16S rRNA ขึ้นตอนการทำแสดงดังรูปที่ 3⁷



รูปที่ 3 ขั้นตอนการทำ Sequence-based metagenomic เพื่อศึกษาลำดับเบสของ 16S rRNA และหาความสัมพันธ์ของจุลินทรีย์ในตัวอย่งที่ศึกษาโดย phylogenetic trees (เอกสารอ้างอิงลำดับที่ 7)

นอกจากนี้ นักวิจัยอาจศึกษาลำดับเบสของประชากรทั้งหมดของจุลินทรีย์ที่อยู่ร่วมกันในภาพรวมเพื่อให้เห็นจุลินทรีย์ที่อยู่ร่วมกันในตัวอย่งนั้นๆ ในลักษณะของ genomic analysis นอกจากนี้ การใช้ bacterial artificial chromosome (BACs) ในการทำ library จะช่วยทำให้สามารถศึกษาชิ้นส่วนของดีเอ็นเอที่มีขนาดใหญ่ขึ้นและมีประโยชน์มากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังมีการใช้ shotgun metagenomics ซึ่งอาศัยการหาลำดับนิวคลีโอไทด์เช่นเดียวกับที่ใช้ในการศึกษาจีโนมมนุษย์ เพื่อสร้างเป็นจีโนมของจุลินทรีย์จากธรรมชาติ ในปี ค.ศ. 2002 Breitbart และคณะ⁸ ทำ shotgun metagenomics ของไวรัสที่ได้จากการกรองน้ำทะเลจำนวน 200 ลิตร พบว่ามีไวรัสต่างๆ มากถึง 5,000 ชนิด การศึกษาต่อมามีทำให้ทราบว่าไวรัส

มากกว่า 1,000 species ในคนและกว่า 1 ล้านชนิดใน 1 กิโลกรัมของตะกอนใต้ทะเล (marine sediments) ซึ่งในจำนวนนั้นมีไวรัสของแบคทีเรีย (bacteriophages) อยู่ด้วยมากมาย เหล่านี้ล้วนเป็นความรู้ใหม่ที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน เนื่องจากข้อจำกัดของการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์นั่นเอง

การประยุกต์ใช้ metagenomics

Metagenomics เป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพสูงตัวหนึ่งในวงการของการศึกษาความสัมพันธ์ของการอยู่ร่วมกันในสังคมรูปแบบต่างๆ ของสิ่งมีชีวิต จึงสามารถนำมาศึกษาในทางการแพทย์เพื่อหาแนวทางทำให้มนุษย์มีสุขภาพที่ดีขึ้น ศึกษาเพื่อให้เข้าใจการทำงานของจุลินทรีย์ในดินและพืช เพื่อให้ได้คุณภาพของพืชผลที่สูงขึ้นหรือหาสารที่สามารถทำลายสารพิษตกค้างในสิ่งแวดล้อม เป็นแหล่งพลังงานใหม่ๆ และอื่นๆ อีกมากมายแล้วแต่จินตนาการจะนำไปถึง โดยจะนำบางส่วนมานำเสนอ ดังนี้

การศึกษา metagenomics ทางทางการแพทย์ ในที่นี้จะยกประเด็นการศึกษาจุลินทรีย์ในลำไส้ซึ่งน่าสนใจยิ่ง เนื่องจากจุลินทรีย์ที่มีอยู่ในลำไส้คนนั้น มีมากถึง 10^{10} - 10^{12} เซลล์อาศัยอยู่ร่วมกันกับมนุษย์แบบอิงอาศัย (symbiosis) โดยไม่ทำให้เกิดโรค แต่มีอิทธิพลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของอาหารที่ผ่านเข้ามาเพื่อสลายให้ได้เป็นสารอาหารที่จะถูกดูดซึมนำไปใช้ประโยชน์ได้ นอกจากนี้ยังมีกรดอะมิโน และวิตามินหลายชนิดที่จุลินทรีย์ในลำไส้สร้างให้เป็นประโยชน์กับอีกด้วย ในที่นี้จะยกงานวิจัยที่ศึกษา metagenomics ในลำไส้ที่อาจเป็นสาเหตุให้เกิดโรคอ้วน (obesity) เนื่องจากโรคอ้วนเป็นโรคที่ขึ้นกับลักษณะเฉพาะของแต่ละบุคคล และปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อสมดุลพลังงาน นอกจากนี้โรคอ้วนยังเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคต่างๆ ตามมา เช่น หัวใจ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และ มะเร็ง เป็นต้น ในการศึกษาของ Turnbaugh และคณะ⁹ ซึ่งได้เคยศึกษา metagenomics ของจุลินทรีย์ในลำไส้ของคน โดยต้องการทราบว่า จุลินทรีย์ที่พบในลำไส้ของคนที่เป็นโรคอ้วนและคนที่มีน้ำหนักในเกณฑ์ปกติเกี่ยวข้อง และเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคอ้วนหรือไม่ จากการทดลองพบว่า มีกลุ่มประชากรของจุลินทรีย์ที่มีการแสดงออกโดดเด่น 2 กลุ่ม คือ bacteroidetes และ firmicutes เมื่อมีการควบคุมอาหาร ปริมาณของจุลินทรีย์กลุ่ม firmicutes จะลดลงแต่กลุ่มของ bacteroidetes มีจำนวนเพิ่มมากขึ้น และจุลินทรีย์ในกลุ่มที่เขาให้ชื่อว่า obese microbiome มีประสิทธิภาพในการทำงานมากขึ้นเพื่อเก็บเกี่ยวพลังงานจากอาหาร ในงานต่อมา เมื่อทดลองนำ obese microbiota ไปใส่ในลำไส้หนูที่ไม่มีจุลินทรีย์ (germ-free mice) จะสามารถเปลี่ยนหนูให้กลายเป็นหนูอ้วน มีการเพิ่มการเก็บสะสมไขมัน

ได้อย่างรวดเร็ว แต่เมื่อนำกลุ่มจุลินทรีย์ที่เป็น lean microbiota มาใส่ ประสิทธิภาพในการเก็บเกี่ยวพลังงานจากอาหารจะต่ำกว่า และไม่ส่งผลทำให้หนูอ้วน จึงสรุปได้ว่ากลุ่มประชากรของจุลินทรีย์ที่อยู่ในลำไส้สามารถเปลี่ยนแปลงการทำงานในสภาวะที่ต่างไป ทำให้มีผลต่อปัจจัยในการได้รับพลังงานและน่าจะเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อการเกิดโรคอ้วนได้

การนำ metagenomics มาประยุกต์ใช้ทางด้านพลังงาน³ เนื่องจากพลังงานที่นำมาใช้ในปัจจุบันเป็นพลังงานที่เกิดจากซากฟอสซิลที่ทับถมกันเป็นเวลานานหลายพันล้านปี เป็นพลังงานที่ใช้แล้วหมดไป นอกจากนี้ผลกระทบหลังจากการใช้พลังงานเหล่านี้ยังส่งผลให้เกิดมลพิษต่างๆ เช่น ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ทำให้เกิดภาวะเรือนกระจก (greenhouse effect) ที่มีผลต่อสภาวะโลกร้อนทำให้อุณหภูมิของโลกสูงขึ้น ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมภายในโลกและภาวะอากาศแปรปรวน ดังนั้นการหาพลังงานทดแทนที่เป็นพลังงานสะอาดมาเป็นทางเลือก เช่น พลังงานจากแสงอาทิตย์ ลม น้ำ และพืชพลังงานจึงทวีความสำคัญขึ้น จึงได้มีการนำ metagenomics มาประยุกต์ใช้โดยนำมาช่วยในการค้นหาความสัมพันธ์ของกลุ่มจุลินทรีย์ที่มีความสามารถในการเปลี่ยนวัตถุดิบที่เหลือจากด้านอุตสาหกรรม และด้านการเกษตรมาผลิตเป็นพลังงานให้ได้ประสิทธิภาพสูงขึ้น นอกจากนี้จุลินทรีย์ยังมีประสิทธิภาพในการสร้างพลังงานได้หลากหลายชนิด เช่น พลังงานไฮโดรเจน ซึ่งการผลิตต้องมีการควบคุมสภาวะให้เหมาะสมต่อการเจริญเติบโต ดังนั้นนักวิทยาศาสตร์จึงต้องเข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มประชากรของจุลินทรีย์เหล่านั้นในสิ่งแวดล้อมจริงดังกล่าวเพื่อหาสภาวะการเพาะเลี้ยงที่ดีขึ้น

Metagenomics ยังสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในด้าน การฟื้นฟูสิ่งแวดล้อม เนื่องจากกลุ่มประชากรของจุลินทรีย์เป็นกลุ่มของสิ่งมีชีวิตที่มีความสำคัญในการช่วยกำจัดของเสียและสารพิษในธรรมชาติที่มนุษย์สร้างขึ้น โดยจุลินทรีย์จะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างจากสารพิษให้มีพิษน้อยลงหรืออยู่ในรูปของสารที่ไม่เป็นพิษ เช่น จุลินทรีย์ที่อยู่ในทะเลจะช่วยย่อยสลายของเสียต่างๆ กำจัดน้ำมันที่ลอยปิดบนผิวน้ำ เป็นต้น นักวิทยาศาสตร์ในปัจจุบันใช้จุลินทรีย์บางชนิดที่เพาะเลี้ยงได้มาช่วยกำจัดคราบน้ำมัน แต่หากมีการนำเอาความรู้ทางด้าน metagenomics มาช่วยในการศึกษาความสัมพันธ์ของกลุ่มประชากรจุลินทรีย์ บ่งชี้จำนวนของกลุ่มประชากรที่มีบทบาท และความสามารถในการทำงานที่หลากหลาย เมื่อเข้าใจในกระบวนการทำงานของจุลินทรีย์ในการจัดการกับสารพิษต่างๆ ที่มนุษย์สร้างขึ้น ก็จะช่วยให้สามารถนำมาใช้ให้เกิดประโยชน์ได้อย่างเต็มที่

สรุป

Metagenomics เป็นศาสตร์ใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการนำข้อมูลของจีโนมิกส์ (genomics) มาใช้ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการอยู่ร่วมกันในสังคมตามธรรมชาติ ในรูปแบบต่างๆ ของสิ่งมีชีวิต ช่วยให้สามารถนำกลุ่มประชากรจุลินทรีย์ที่ไม่สามารถนำมาเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการมาใช้ประโยชน์และเข้าใจกลไกการทำงานเพื่อเป็นแหล่งของความรู้ที่มนุษย์สามารถนำมาประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ในการพัฒนางานด้านต่างๆ เช่น ด้านการแพทย์ อุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และ อื่นๆ อีกมากมาย

เอกสารอ้างอิง

1. Adams MD, Celniker SE, Holt RA, Evans CA, Gocayne JD, Amanatides PG, et al. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* 2000; 287:2185-95.
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. *Chemistry and Biology* 1998; 5:R245-9.
3. The new Science of metagenomics : revealing the secrets of our microbial planet. Committee on metagenomics: Challenges and functional applications. The national academies press, Washington DC, 2009: 152.
4. Allen EE, Banfield JF. Community genomics in microbial ecology and evolution. *Nature Reviews Microbiology* 2005; 3:489-98.
5. Handelsman J, Scholoss PD. Biotechnological prospects from metagenomics. *Current Opinion in Biotechnology* 2003; 14:303-10.
6. Tringe SG, Mering CV, Kobayashi A, Salamov AA, Chen K, Chang HW, et al. Comparative metagenomics of microbial communities. *Science* 2005; 308:554-7.
7. Tringe SG, Rubin EM. Metagenomics: DNA sequencing of environmental samples. *Nature Reviews Genetics* 2005; 6:805-14.
8. Breitbart M, Salamon P, Andresen B, Mahaffy JM, Segall AM, Mead D, et al. Genomic analysis of uncultured marineviral communities. *Proceedings of the National Academy USA* 2002; 99:14250-5.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444:1027-31.

