Thai J. Genet. 2015, 8(S): 40–42

ความก้าวหน้าทางพันธุศาสตร์ – จากยีนสู่จีโนมและศาสตร์ใหม

Recent advance in genetics – from gene to genome and new disciplines

เพทาย เย็นจิตโสมนัส

Pa-thai Yenchitsomanus

หน่วยอณูเวชศาสตร์ สถานส่งเสริมการวิจัย อาคารศูนย์วิจัยการแพทย์ศิริราช ชั้น 4 คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

Division of Molecular Medicine, Department of Research and Development, 4th Floor Siriraj Medical Research (SiMR) Building, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700

**Corresponding author: ptyench@mahidol.ac.th*

การศึกษาและวิจัยทางพันธุศาสตร์เจริญก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว เนื่องจากความสำเร็จในโครงการจีโนมมนุษย์ (Human Genome Project) และโครงการจีโนมของสิ่งมีชีวิตอื่นๆ ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการพัฒนาเทคโนโลยีทางพันธุศาสตร์และเทคโนโลยีอื่นที่เกี่ยวข้องหลายอย่าง การศึกษาและวิจัยทางพันธุศาสตร์ในปัจจุบันจึงแตกต่างจากในอดีตเป็นอย่างมาก เนื่องจากการศึกษาและวิจัยทางพันธุศาสตร์ในอดีตมีข้อจำกัดทางเทคโนโลยี ตัวอย่างเช่น การศึกษาและวิเคราะห์ยีน (gene) กระทำได้ครั้งละจำนวนน้อย คือเพียงหนึ่งยีนหรือเพียงไม่กี่ยีน แต่ในปัจจุบันด้วยความก้าวหน้าในการพัฒนาเครื่องมือและเทคโนโลยี เช่น เครื่องมือและเทคโนโลยีสำหรับวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์แบบใหม่ (next generation sequencer) (Metzker, 2010) ซึ่งใช้หลักการวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์แบบขนานพร้อมกันเป็นจำนวนมาก (massively parallel sequencing) ทำให้สามารถศึกษาและวิเคราะห์ยีนจำนวนมากได้พร้อมกัน หรือสามารถศึกษาและวิเคราะห์ยีนของสิ่งมีชีวิตทีเดียวได้หมดทั้งจีโนม (genome) ด้วยเวลาที่รวดเร็ว และด้วยค่าใช้จ่ายที่ถูกลงกว่าเดิมมาก เครื่องมือและเทคโนโลยีวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์แบบใหม่นี้ ยังสามารถนำมาใช้วิเคราะห์อาร์เอ็นเอทรานสคริปต์ (RNA transcripts) ทั้งหมดภายในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ด้วย (Wang *et al*., 2009) ทำให้ขยายความรู้จากในเรื่องจีโนม (genome) สู่เรื่องทรานสคริปโตม (transcriptome) และสามารถนำมาใช้ศึกษาอาร์เอ็นเอที่มีขนาดเล็ก (microRNA) ภายในเซลล์ ซึ่งไม่ได้ทำหน้าที่เป็นต้นแบบในการสังเคราะห์โปรตีน แต่มีบทบาทควบคุมการแสดงออกของยีน (gene expression) (Jacquier, 2009) ในช่วงที่ผ่านมาเช่นกัน การพัฒนาเครื่องมือและวิธีวิเคราะห์โปรตีน (protein) และสารเมแทบอไลต์ (metabolite) จำนวนมากได้พร้อมกัน โดยใช้เครื่องแมสสเปกโทรมิเตอร์ (Mass spectrometer) ทำให้สามารถวิเคราะห์โปรตีนทั้งหมด (proteome) สารเมแทบอไลต์ทั้งหมด (metabolome) และสารลิพิดทั้งหมด (lipidomic) ได้ (Griffiths and Wang, 2009) การศึกษาและวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือและเทคโนโลยีเหล่านี้ มีลักษณะให้ข้อมูลจำนวนมากในระยะเวลาอันสั้น (high-throughput technology) จึงจำเป็นต้องใช้เครื่องคอมพิวเตอร์และโปรแกรมที่สามารถประมวลผลข้อมูลครั้งละจำนวนมาก การใช้เครื่องมือ เทคโนโลยี และการประมวลผลข้อมูลจำนวนมากดังกล่าวนี้ ทำให้การศึกษาและวิจัยทางพันธุศาสตร์ขยายไปสู่การศึกษาในศาสตร์ใหม่ทางด้านโอมิกส์ (Omics) และชีววิทยาเชิงระบบ (System biology) (Chuang *et al*., 2010) ซึ่งศึกษาถึงโมเลกุลและอันตรกิริยา (interaction) ของโมเลกุลจำนวนมากภายในเซลล์ของสิ่งมีชีวิต เพื่อให้เกิดความเข้าใจในกลไกและวิถีระดับโมเลกุล (molecular mechanisms and pathways) ในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ดียิ่งขึ้น

นอกจากการพัฒนาทางเทคโนโลยีใหม่ ซึ่งนำไปสู่ศาสตร์ทางด้านโอมิกส์และชีววิทยาเชิงระบบแล้ว เทคโนโลยีด้านพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล (Molecular genetics) ชีววิทยาระดับโมเลกุล (Molecular biology)

และชีววิทยาของเซลล์ (Cell biology) ก็ได้รับการพัฒนาให้ก้าวหน้ามากขึ้นด้วยเช่นกัน นอกเหนือจากเทคโนโลยีที่สำคัญซึ่งได้รับการพัฒนามาก่อนและยังมีการใช้ในปัจจุบัน เช่น ปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส (polymerase chain reaction) การตัดต่อยีนหรือพันธุวิศวกรรม (genetic engineering) การทำยีนโคลนนิ่ง (gene cloning) การผลิตรีคอมบิแนนต์โปรตีน (recombinant protein production) การสร้างสิ่งมีชีวิตดัดแปรพันธุกรรม (genetically modified organism หรือ GMO) การศึกษาบทบาทหน้าที่ของโปรตีน (protein function studies) เป็นต้น

เทคโนโลยีใหม่ซึ่งได้รับการพัฒนาและมีการนำมาใช้ในงานวิจัยอย่างกว้างขวาง ได้แก่

(1) การควบคุมหรือลดการแสดงออกของยีนโดยใช้อาร์เอ็นเอ-ไอ (RNA interference หรือ RNAi) (Fire *et al*., 1998) ซึ่งค้นพบโดยศาสตราจารย์แอนดรูว์ ไฟร์ (Andrew Fire) แห่งมหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด และศาสตราจารย์เครก เมลโล (Craig Mello) แห่งมหาวิทยาลัยการแพทย์แมสซาชูเซ็ตส์ ซึ่งได้รับรางโนเบลร่วมกันในปี ค.ศ. 2006

(2) การเปลี่ยนหรือรีโปรแกรม (reprogram) เซลล์ที่เติบโตแล้วให้กลับเป็นเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) ได้ใหม่อีก (เรียกว่า induced pluripotent stem cells, iPS หรือ iPSCs) โดยใช้ยีนที่ควบคุมการสร้างรีโปรแกรมมิ่งแฟคเตอร์ (reprogramming factor) 4 ยีน คือ Oct4, Sox2, cMyc และ Klf4 (Takahashi et al., 2007) ซึ่งได้รับการบุกเบิกและพัฒนาโดยศาสตราจารย์ชินยะ ยามานากะ (Shinya Yamanaka) แห่งมหาวิทยาลัยเกียวโต ประเทศญี่ปุ่น ซึ่งได้รับรางวัลโนเบลในปี ค.ศ. 2012

(3) การดัดแปลงหรือแก้ไขจีโนม (genome editing) โดยทำให้มีการแทรกเพิ่ม การขาดหาย หรือการแทนที่ของดีเอ็นเอ (DNA insertion, deletion or replacement) โดยใช้เอนไซม์นิวคลิเอสที่ผ่านกระบวนการวิศวกรรม (engineered nuclease) ซึ่งเปรียบเสมือนกรรไกรในระดับโมเลกุล (molecular scissor) ที่สามารถตัดดีเอ็นเอในตำแหน่งที่จำเพาะ และทำให้มีการซ่อมและดัดแปลงหรือแก้ไขดีเอ็นเอในตำแหน่งดังกล่าว (targeted mutation or editing) เอนไซม์นิวคลิเอสที่ผ่านกระบวนการวิศวกรรมมีสี่กลุ่ม คือ Meganucleases, Zinc finger nucleases (ZFNs), Transcription Activator-Like Effector-based nucleases (TALEN), และ CRISPR-Cas system การดัดแปลงหรือแก้ไขจีโนมได้รับเลือกจากวารสาร Nature Methods ให้เป็น Method of the Year ในปี 2011 (de Souza, 2012) และ CRISPR-Cas system ได้รับเลือกโดยวารสาร Science Magazine ให้เป็น Breakthrough of the Year ในปี 2015

นอกจากการนำเทคโนโลยีใหม่เหล่านี้ มาใช้ในการศึกษาและวิจัยทางพันธุศาสตร์และศาสตร์อื่นแล้ว ยังมีความพยายามนำมาประยุกต์ทางด้านการแพทย์ การเกษตร และด้านอื่นๆ ด้วย ในทางการแพทย์มีการนำเทคโนโลยีวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์แบบใหม่ (next generation sequencing) มาใช้ในการแพทย์เฉพาะบุคคล (personalized medicine) และการแพทย์แบบแม่นยำ (precision medicine) การใช้เทคนิคพันธุวิศวกรรมและการแก้ไขจีโนมในการรักษาด้วยวิธียีนบำบัด (gene therapy) ในโรคพันธุกรรม และการรักษาโรคมะเร็งด้วยทีเซลล์ที่ผ่านกระบวนการวิศวกรรม (engineered T-cell) เป็นต้น

โดยสรุป การศึกษาและวิจัยทางพันธุศาสตร์มีความเจริญก้าวหน้ามากและรวดเร็ว เทคโนโลยีทางพันธุศาสตร์และศาสตร์อื่นที่เกี่ยวข้องทรงพลังในการศึกษาวิจัย และในการนำมาใช้ประยุกต์ ซึ่งในปัจจุบันและอนาคตอันใกล้ จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงครั้งใหญ่ทางด้านการแพทย์ การเกษตร และอุตสาหกรรม

คำสำคัญ: พันธุศาสตร์; ยีน; จีโนม; เครื่องมือวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์แบบใหม่; โอมิกส์

Keywords: genetics; gene; genome; next generation sequencer; omics

รายการอ้างอิง

Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. (2010) Nat Rev Genet 11: 31-46.

Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. (2009) Nat Rev Genet 10: 57-63.

Jacquier A. The complex eukaryotic transcriptome: unexpected pervasive transcription and novel small RNAs. (2009) Nat Rev Genet 10: 833-844.

Griffiths WJ, Wang Y. Mass spectrometry: from proteomics to metabolomics and lipidomics.

(2009) Chem Soc Rev 38: 1882-1896.

Chuang HY, Hofree M, Ideker T. A decade of systems biology. (2010) Annu Rev Cell Dev Biol 26: 721-744.

Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. (1998) Nature 391: 806-811.

Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. (2007) Cell 131: 861-872.

de Souza N. Primer: genome editing with engineered nucleases. (2012) Nat Methods 9: 27.