

Abstract

Project Code : DBG6080003

Project Title : Deciphering transcription factor-nucleosome dynamics at single cell resolution

Investigator : Assoc Prof Varodom Charoensawan Faculty of Science, Mahidol University

E-mail Address : varodom.cha@mahidol.ac.th

Project Period : 2 years

Keywords: systems biology, transcription regulation, epigenetics, single-cell transcriptomics

Abstract:

Transcription factors (TFs) and histone octamers are the two most abundant DNA-binding proteins in eukaryotic nuclei, and their dynamic interplay coordinates transcriptional programmes in cells. Despite their importance, it is not clear how TFs and nucleosomes are positioned under different cellular conditions to orchestrate transcription. Our previous computational model in yeast showed two major “interaction modes” of TFs and nucleosomal histones: histone-correlated TFs that tend to function as activators; and histone-anti-correlated TFs, which are mostly repressors. To investigate whether such “general rules” also apply to other biological systems, we propose to combine single-cell ATAC-seq and RNA-seq to characterise the turnover of TF-nucleosome DNA-binding configurations in more complex biological systems including organisms including animals, where we look into the regulatory switches in adaptive immune cell development of differentiating mouse CD4+, in responses to pathogens such as viruses, and also cancers. In doing so, we have also established Thailand’s first single-cell omics research facility at Mahidol University, and disseminated the cutting-edge technical skills and knowledges we have obtained, and initiated several new collaborations with researchers in Thailand and all over the world. The project has also provided valuable for the Thai researchers to get exposed to the forefront of Systems Biology research in Thailand and internationally.

บทคัดย่อ

Project Code : DBG6080003

Project Title : การศึกษาความเปลี่ยนแปลงของ transcription factor และ nucleosome ในระดับเซลล์

Investigator : รศ. ดร.วโรดม เจริญสุวรรณค์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : varodom.cha@mahidol.ac.th

Project Period : 2 ปี

Keywords: systems biology, transcription regulation, epigenetics, single-cell transcriptomics

บทคัดย่อ:

ทรานสคริปชัน (transcription) คือหนึ่งในขั้นตอนที่สำคัญที่สุดในการควบคุมแสดงออกทางพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตทุกชนิด ทรานสคริปชัน แฟกเตอร์ Transcription factors (TFs) และฮิสโตน histone เป็นโปรตีนที่มีปริมาณมากที่สุดในนิวเคลียสของยูคาริโอติกเซลล์ การศึกษาก่อนหน้านี้ (Charoensawan et al. Molecular Cell 2012) ได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ในการยึดเกาะกับดีเอ็นเอในยีสต์ และทำงานร่วมกันของทั้งสองโปรตีนในควบคุมการแสดงออกทางพันธุกรรมในลักษณะต่าง ๆ หรือ “interaction modes” ของโปรตีนทั้งสองชนิด ในการศึกษาที่กลุ่มวิจัยมุ่งค้นหาลักษณะความสัมพันธ์ดังกล่าวสามารถพบได้ในสิ่งมีชีวิตอื่น ๆ และเป็น “general rules” หรือไม่ อย่างไร โดยได้มีการนำระเบียบและเทคโนโลยีโอมิกส์ระดับเซลล์เดี่ยว ได้แก่ single-cell ATAC-seq และ RNA-seq มาใช้ศึกษาความเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกทางพันธุกรรมและอีพีเจเนติกส์ในระบบที่ซับซ้อนขึ้น เช่นการศึกษาความหลากหลายของเซลล์ระหว่างพัฒนาการของระบบภูมิคุ้มกันของ T cell แบบจำลองหนู ระบบภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้นจากการติดเชื้อ เช่น ไวรัส และแบบจำลองอื่น ๆ เช่น มะเร็งเป็นต้น ทั้งนี้โครงการวิจัยยังก่อนให้เกิดการจัดตั้งห้องปฏิบัติการด้านเทคโนโลยีโอมิกส์ระดับเซลล์เดี่ยวเป็นครั้งแรกในประเทศไทย และยังก่อให้เกิดความร่วมมือกับกลุ่มวิจัยอื่น ๆ ทั้งในและต่างประเทศเป็นจำนวนมาก ทั้งยังเป็นการสร้างโอกาสให้นักวิจัยไทยได้มีโอกาสร่วมมือและเรียนรู้จากนักวิจัยแนวหน้าทางด้านชีววิทยาระบบในระดับนานาชาติอีกด้วย