บทคัดย่อ (ภาษาไทย)

โรคมาเลเรียเป็นปัญหาสาธารณสุขหลัก ๆ ของ โลก ทุก ๆ วันจะมีเด็กเสียชีวิตด้วยโรคมาเลเรียมากกว่าสามพันคน รายงานฉบับนี้ครอบคลุมสามหัวข้องานวิจัยเกี่ยวกับมาเลเรีย กล่าวคือ กระบวนการทางวิวัฒนาการที่ทำให้เกิดการดื้อยา anti-folate ในเชื้อมาเลเรีย การผันผวนของยีนแอนติเจนของเชื้อ และกลไกระดับโมเลกุลที่ก่อให้เกิดความยืดหยุ่นของเม็ดเลือดแดง

ในหัวข้อของการดื้อยา เราได้แสดงว่าการกลายพันธุ์ที่ยีน dihydrofolate reductase-thymidylate synthase (DHFR-TS) ที่ทำให้เกิดการดื้อยา anti-folate มีช่องทางการเกิดที่จำกัด เราได้สร้าง mutants ที่เป็นทางผ่านทั้งหมด จาก wild-type ไปเป็น mutants ที่ดื้อยา เราพบว่าประโยชน์จากการดื้อยาจะต้องสมดุลกับความสูญเสียการทำงานของโปรตีน ผลการทดลองนี้ช่วยอธิบายการกระจายตัวของ mutants ต่าง ๆ ในธรรมชาติ

ในหัวข้อที่สอง เราติดตามความผันผวนของยีนแอนติเจน เชื้อมาเลเรียมียีนที่เรียกว่า *var* ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงการแสดงออกเพื่อหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ได้ ทว่าโปรตีนแอนติเจนไม่สามารถถูกส่งไปที่ผิวเม็ดเลือดแดง ในเม็ดเลือดที่มีความผิดปกติของ hemoglobin ในหัวข้อนี้ เราถามว่าการลดลงของแอนติเจนที่ผิว จะทำให้การควบคุมจากระบบภูมิคุ้มกันน้อยลง และอนุญาตให้เชื้อมีการแสดงออกของยีน *var* ที่หลากหลายเพิ่มขึ้นหรือไม่ เราจะรายงานถึงความคืบหน้า และการวิเคราะห์การแสดงออกของยีน *var* ในเม็ดเลือดแดงที่มีความผิดปกติของ hemoglobin

ในหัวข้อที่สาม เราทำการศึกษาโปรตีน band 3 complex ที่ทำให้เกิดความยืดหยุ่นของเม็ดเลือดแดง เชื้อมาเลเรียจะเข้าไปในเม็ดเลือดแดง และปรับเปลี่ยน complex นี้ ซึ่งจะทำให้เกิดการสูญเสียความยืดหยุ่น เราได้ทำการเตรียมโปรตีนนี้เพื่อนำไปหาโครงสร้างโดยวิธี single-particle cryo-electron microscopy

Abstract

บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)

Malaria is a major public health threat. Everyday more than 3,000 children are killed by malaria. This report includes three malaria research topics namely the evolution process behind anti-folate drug resistance, malaria antigenic variation and molecular machineries underlying red cell membrane elasticity.

On the drug resistance topic, we showed that the evolutionary processes leading to drug-resistant phenotypes follow few specific paths. Our system of interest is anti-folate resistant mutations at dihydrofolate reductase-thymidylate synthase (DHFR-TS). We tested and compared all possible paths toward the most resistant phenotype. The advantage of drug resistance is counter-balanced by the loss of protein function. Our finding helps explain the distribution of malaria mutants in the field.

The second topic involves malaria antigenic variation. The *var* antigen gene family can switch between their large repertoires to avoid the host immune system. In red blood cells with abnormal hemoglobin, the antigenic protein cannot be effectively transported to the red cell membrane. We asked whether the reduced exposure to human immunity affects the diversity of the *var* transcripts. Here we report our progress on this project and the analysis of the *var* transcripts from samples with abnormal hemoglobin traits.

The third topic is on the band 3 complex which is responsible for red cell membrane elasticity. Malaria infection perturbs its organization and makes the red cell membrane rigid. We purified the complex for studying structural determination using single-particle cryo-electron microscopy.

Keywords : malaria; drug resistance; antigenic variation; band 3.

(คำหลัก)