

گردآوری و تألیف:

دکتر احمد مردانی

استادیار مؤسسه آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون

Abbreviations:

IRBCs (infected red blood cells)

KAHRP (knob-associated histidine-rich protein)

PfHRP-1 (*Plasmodium falciparum* histidine-rich protein-1)

KP (knob protein)

PfEMP-1 (*Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte membrane protein-1)

PfEMP-2 (*Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte membrane protein-2)

PfEMP-3 (*Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte membrane protein-3)

RESA (ring-infected erythrocyte surface antigen)

MESA (mature parasite-infected erythrocyte surface antigen)

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)

PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1)

HS (heparan sulfate)

HRP (histidine-rich protein)

HARP (histidine-alanine rich protein)

PfHRP-2 (*Plasmodium falciparum* histidine-rich protein-2)

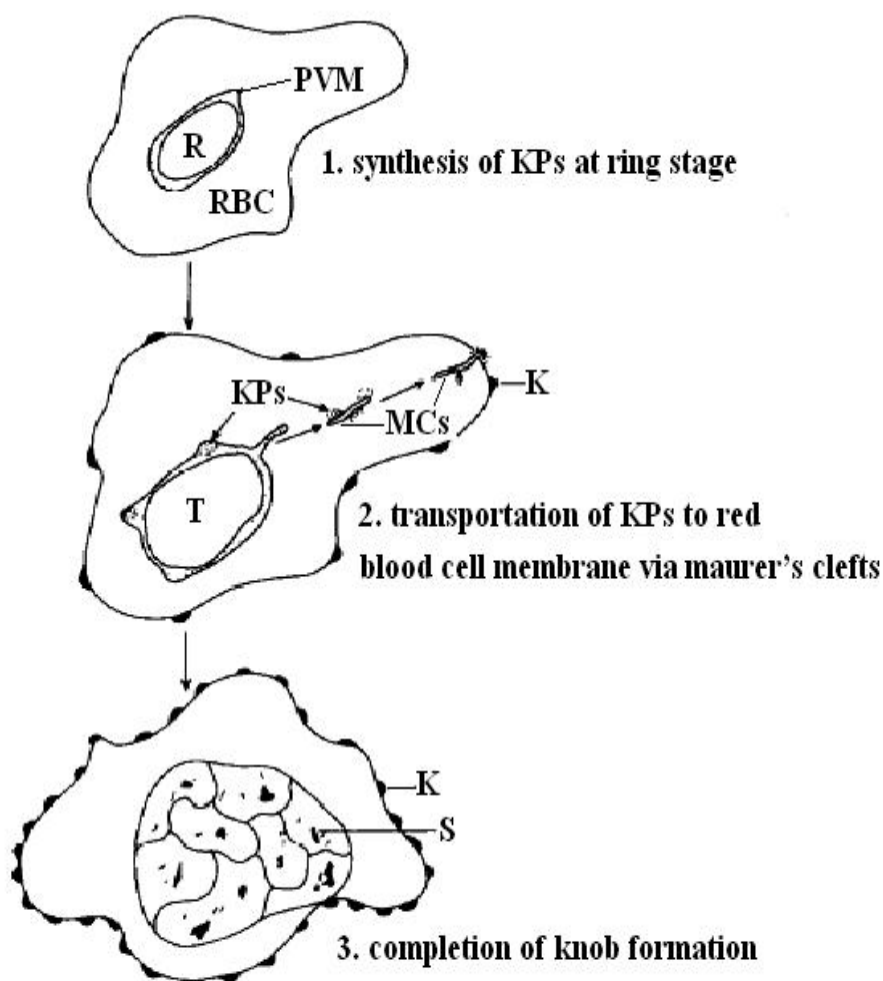
SHARP (small histidine-alanine rich protein)

PfHRP-3 (*Plasmodium falciparum* histidine-rich protein-3)

SP (signal peptide)

پلاسمودیوم فالسی پاروم (*Plasmodium falciparum*) تک‌یاخته انگلی درون گلبولی است که سبب رخداد شدیدترین شکل مالاریای انسانی می‌گردد. اکثر مرگ‌ومیرهای ناشی از ابتلا به مالاریای فالسی پاروم به علت قابلیت تجمع این انگل در ارگان‌های داخلی بدن است. تجمع گلبول‌های قرمز آلوده به مراحل رشد کرده انگل پلاسمودیوم فالسی پاروم در عروق (sequestration)، منجر به بروز اختلالاتی از جمله مالاریای مغزی (cerebral malaria) می‌شود که علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از ابتلا به مالاریای فالسی پاروم است. این تجمع یک پدیده cytoadherence با واسطه knobs است [۱].

به برجستگی‌های فنجان‌مانند که در سطح گلبول‌های قرمز آلوده (IRBCs) به تروفوزوئیت (trophozoite) و شیزونت (schizont) پلاسمودیوم فالسی پاروم تشکیل می‌شود، knobs می‌گویند. اندازه knobs، ۱۰۰-۶۰ نانومتر بوده و حاوی مواد electron dense می‌باشند. ظهور آن‌ها در سطح گلبول‌های قرمز آلوده در مرحله تروفوزوئیت در حال رشد (growing trophozoite) شروع می‌شود و با رسیده شدن انگل تعداد آن‌ها افزایش می‌یابد (شکل ۱)، بنابراین، گلبول‌های قرمز آلوده به شیزونت رسیده (mature schizont) حاوی حداکثر تعداد knobs و تروفوزوئیت جوان (young trophozoite) فاقد knobs می‌باشد. علاوه بر پلاسمودیوم فالسی پاروم، چندین انگل مالاریای دیگر قادر به تشکیل knobs در سطح گلبول‌های قرمز آلوده هستند (جدول ۱)، اما مشخصه‌ها و ویژگی‌های آن‌ها از گونه‌ای به گونه دیگر متفاوت است [۸-۳]. حضور knobs در سطح گلبول‌های قرمز آلوده، غشاء گلبولی را به یک فعال‌کننده مسیر فرعی کمپلمان تبدیل می‌نماید [۹] و همچنین سبب سختی غشاء گلبول‌های قرمز می‌شود. به دلیل عدم انعطاف‌پذیری غشایی، گلبول‌های قرمز آلوده دارای knobs توانایی عبور از عروق باریک و همچنین تشکیل رولو (rouleaux) را از دست می‌دهند [۱۰].



PVM, parasitophorous vacuole membrane; R, ring; RBC, red blood cell;
 KPs, knob proteins; T, trophozoite; MCs, mauer's clefts; K, knob;
 S, schizont.

شکل ۱: نمایش شماتیک مراحل تشکیل knobs [۲]

جدول ۱: مشخصه‌ها و ویژگی‌های knobs انگل‌های مالاریا [۲]

Parasite species	Host	Knob inducing	Cytoadherence and sequestration	Knob components	Cross-reactive knob components
<i>P. falciparum</i>	Human	Yes	Yes	*	ND
<i>P. malariae</i>	Human	Yes	No	ND	ND
<i>P. brasilianum</i>	Monkey	Yes	No	ND	ND
<i>P. fieldi</i>	Monkey	Yes	No	ND	ND
<i>P. simiovale</i>	Monkey	Yes	No	ND	ND
<i>P. coatneyi</i>	Monkey	Yes	Yes	ND	ND
<i>P. fragile</i>	Monkey	Yes	Yes	ND	ND

* Several proteins identified; ND, not determined.

چندین مولکول مشتق شده از انگل و گلبول‌های قرمز میزبان در تشکیل knobs شرکت می‌کنند؛ یکی از آن‌ها، پروتئین KAHRP است که به آن PfHRP-1 و یا KP نیز می‌گویند [۱۱،۲]. این پروتئین ۱۰۵-۸۵ کیلودالتونی توسط مراحل اولیه (تروفوزوئیت جوان) چرخه غیرجنسی انگل پلاسمودیوم فالسی پاروم سنتز می‌شود و سپس از طریق Maurer's clefts به غشاء گلبول‌های قرمز آلوده به مراحل رشد کرده انگل منتقل می‌گردد [۱۳،۱۲،۲] (شکل ۱).

علاوه بر KAHRP، پروتئین‌های اسکلتی گلبول قرمز از قبیل اسپکترین (spectrin)، اکتین (actin) و انکیرین (ankyrin) و تعدادی از پروتئین‌های انگلی شامل PfEMP-1، PfEMP-2، PfEMP-3، RESA و MESA در تشکیل knobs دخیل هستند [۱۴-۱۶]. ثابت شده است که پروتئین KAHRP با پروتئین‌های اسکلتی گلبول قرمز و همچنین PfEMP-1 در ارتباط می‌باشد [۱۷-۱۹] (شکل ۲).

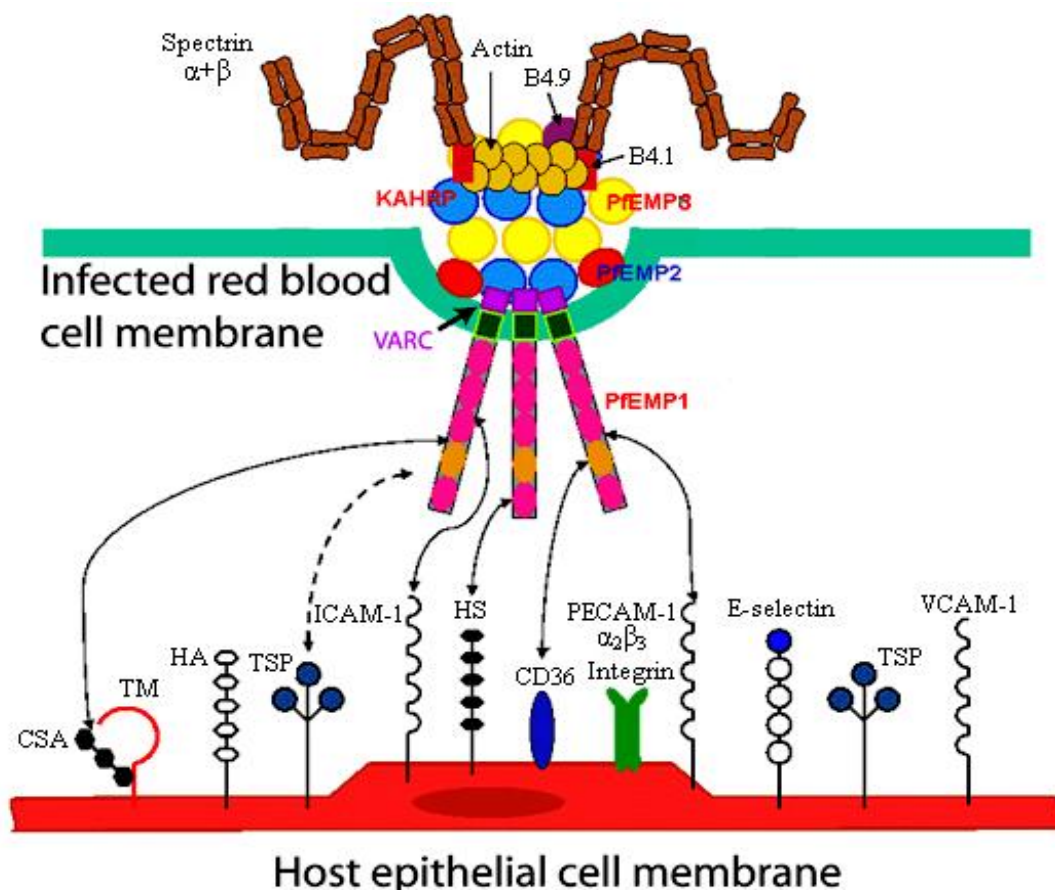
ساختمان اولیه KAHRP متشکل از سه domain مشخص شده بر اساس شاخص hydropathy است که عبارتند از [۲۱-۲۳]:

۱. N-terminal histidine-rich domain یا region I

۲. central lysine-rich domain یا region II

۳. C-terminal decapeptide repeat domain یا region III

در انسان region II و region III هر دو ایمونوژنیک بوده و دارای واحدهای پپتیدی تکراری هستند، اما فقط region III متغیر و متنوع است [۲۳]. اختلاف قابل توجه بین این دو domain، وجود یک ناحیه باندشونده اسپکترین-اکتین در region II است که در تمامی ایزوله‌های مطالعه شده بدون تغییر بوده است [۲۴،۱۳،۲]. بر اساس بررسی‌های انجام شده، region III پروتئین KAHRP متنوع‌ترین domain این پروتئین است، در حالیکه دو domain دیگر تقریباً بدون تغییر می‌باشند [۲۶،۲۵،۲۳].



شکل ۲: نمایش شماتیک عوامل دخیل در تشکیل knobs و ارتباط آن‌ها با هم و با گیرنده‌های موجود در سطح

سلول‌های اندوتلیال عروق میزبان [۲۰]

پروتئین KAHRP ترکیب اصلی knobs را تشکیل می‌دهد و وجودش برای تشکیل knobs ضروری است [۲۷-۲۹]. موقعیت این پروتئین در knobs، زیرغشایی (submembranous) بوده و به سمت کناره سیتوپلاسمیک ساختمان knobs قرار دارد [۲۱، ۳۰-۳۱]. [۲۸]. بررسی‌های انجام شده با میکروسکوپ الکترونی نشان داده است که knobs واسطه پدیده cytoadherence بین گلبول‌های قرمز آلوده و سلول‌های اندوتلیال عروق میزبان هستند [۲]. از آنجایی که موقعیت KAHRP زیرغشایی است، مسلماً نمی‌تواند به‌طور مستقیم در این اتصال شرکت نماید، بنابراین مولکول‌های موردنظر بایستی در سطح knobs مستقر باشند. از طرفی سلول‌های اندوتلیال نیز بایستی دارای گیرنده‌هایی (receptors) برای لیگاندهای موجود در سطح knobs باشند.

آنتی‌ژن PfEMP-1 مستقر در سطح خارجی knobs [۳۱]، توانایی اتصال به گیرنده‌های شناسایی شده موجود در سطح سلول‌های اندوتلیال عروق میزبان شامل CD36 یا OKM5، کندرویتین سولفات A (CSA)، ICAM-1، PECAM-1 یا CD31، ترومبوسپوندين (TSP) و HS را دارد [۳۲-۳۵] (شکل ۲). این اتصال و تماس توسط آنتی‌بادی‌های ضد گلبول‌های قرمز آلوده دارای knobs (K⁺ IRBCs) گونه همولوگ از همان منطقه جغرافیایی مهار می‌شود [۳۶، ۳۷]، در حالی که آنتی‌بادی‌های ضد گلبول‌های قرمز آلوده بدون knobs (K⁻ IRBCs) اثر مهاری بر این اتصال ندارند [۳۸]. این نشان می‌دهد که مولکول‌های cytoadherence آنتی‌ژنیک هستند و فقط روی گلبول‌های قرمز آلوده دارای knobs بیان می‌شوند. سنتز چنین آنتی‌ژن‌هایی در کشت‌های طولانی

مدت کاهش می‌یابد، چرا که از نظر آماری ظرفیت اتصال گلبول‌های قرمز آلوده دارای knobs به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا می‌کند [۳۶].

در غیاب KAHRP، گلبول‌های قرمز آلوده به انگل توانایی اتصال به سلول‌های اندوتلیال عروق میزبان را ندارند [۲۷]. علاوه بر این، مشخص شده که انگل‌های بدون knobs ایجاد شده در شرایط آزمایشگاهی (کشت‌های طولانی مدت) قدرت بیماری‌زایی خود را از دست می‌دهند [۱۲، ۱۱]. پروتئین KAHRP یکی از اهداف درمان مولکولی است؛ بنابراین، مواد بلوکه‌کننده تشکیل knobs در درمان مالاریای فالسی‌پاروم مفید خواهند بود [۳۹].

آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های knobs در طی عفونت مالاریای فالسی‌پاروم تولید می‌شوند، بنابراین مجاور کردن گلبول‌های قرمز آلوده دارای knobs (K⁺ IRBCs) با سرم hyperimmune از اتصال آن‌ها به سلول‌های اندوتلیال عروق میزبان ممانعت می‌کند. این سرم همچنین قادر است گلبول‌های قرمز آلوده تجمع‌یافته را به گردش خون بازگرداند (آزادسازی)، در نتیجه پارازیتمی یا حضور انگل در خون (parasitemia) به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد [۳۶، ۳۷، ۴۰]. با این وجود، مهار cytoadherence توسط سرم hyperimmune همیشه با تیتربالای آنتی‌بادی توتال (total antibody) در ارتباط نیست [۴۱]. این می‌تواند فقط به سبب وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی باشد که قادر به مهار cytoadherence هستند. بررسی‌های انجام‌شده بر روی آنتی‌بادی‌های ضد KAHRP این موضوع را تأیید می‌نماید [۴۲].

مالاریای مغزی، مهم‌ترین عارضه ابتلا به مالاریای فالسی‌پاروم است که در اغلب موارد به مرگ منتهی می‌شود. رخداد این عارضه کشنده ممکن است ناگهانی و حتی اولین علامت بیماری باشد. سردرد شدید از علائم معمول مالاریای مغزی است که متعاقب آن خواب‌آلودگی، پریشانی و اغمای تحریک‌ناپذیر تظاهر می‌نماید. مشخص‌ترین علامت مالاریای مغزی، اگما است که ظن بر وجود آن ضرورت شروع فوری درمان با کینین (Quinine) و یا کینیدین (Quinidine) داخل وریدی را ایجاد می‌کند. در افراد بهبودیافته از این عارضه ممکن است اختلالات و عوارض سیستم اعصاب مرکزی باقی بماند. لازم به ذکر است که چند مورد مالاریای مغزی ناشی از ابتلا به مالاریای ویواکس گزارش شده است [۴۳].

برخلاف باکتری‌ها و ویروس‌ها، در چرخه زندگی انگل‌های مالاریا مراحل مختلفی وجود دارد که در هر مرحله چندین آنتی‌ژن جدید بیان می‌شود. تاکنون چهار نوع پروتئین غنی از هیستیدین (HRP) در انگل‌های مالاریا شناسایی شده که همه آن‌ها در مراحل خونی غیرجنسی بیان می‌شوند. یکی از آن‌ها در *P. lophurae* و بقیه (سه) در پلاسمودیوم فالسی‌پاروم شناسایی شده است [۴۴] (جدول ۲). اولین بار در سال ۱۹۷۴، Kilejian نشان داد که انگل مالاریای پرندگان (*P. lophurae*) پروتئینی دارد که مقادیر بالایی از هیستیدین (۷۳ درصد) را داراست و آن را پروتئین غنی از هیستیدین نامید [۴۵، ۴۶]. این پروتئین در گرانول‌های سیتوپلاسمیک انگل که در مرحله داخل گلبولی غالب می‌باشند، قرار دارد [۴۷].

تاکنون سه پروتئین غنی از هیستیدین در پلاسمودیوم فالسی‌پاروم شناسایی و بررسی شده است که عبارتند از [۴۴، ۵۰-۴۸]:

۱. پروتئین غنی از هیستیدین مرتبط با knob (KAHRP) یا پروتئین knob (KP) یا PfHRP I یا PfHRP-1

۲. پروتئین غنی از هیستیدین - آلانین محلول (soluble HARP) یا PfHRP II یا PfHRP-2

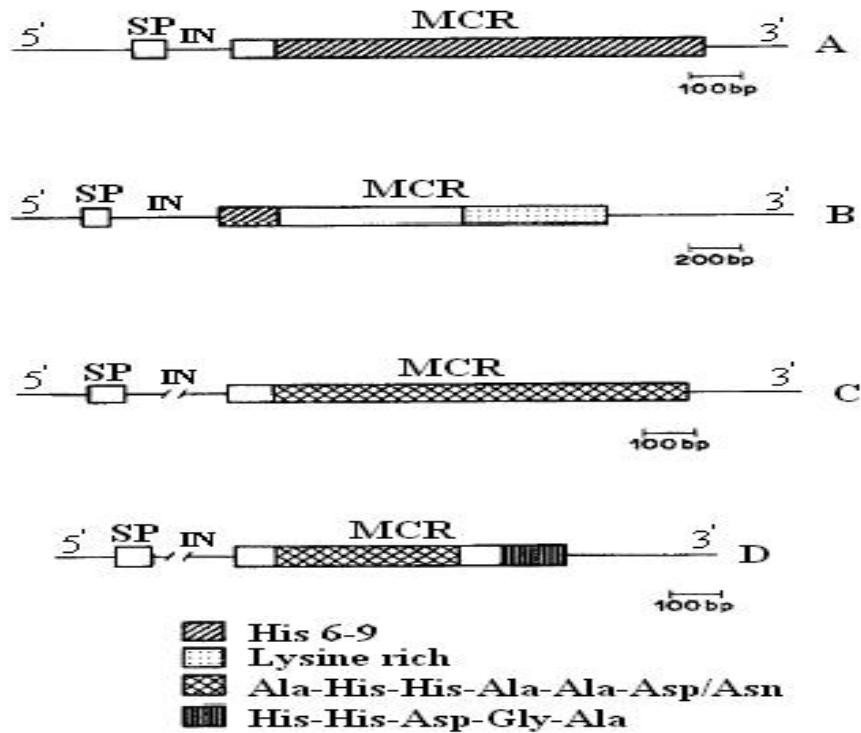
۳. پروتئین غنی از هیستیدین - آلانین کوچک (SHARP) یا PfHRP III یا PfHRP-3

هر چهار پروتئین غنی از هیستیدین شناسایی شده در انگل‌های مالاریا، ایمونوژنیک بوده و ژن آن‌ها توسط یک اینترون (intron) به دو اگزون (exon) تقسیم می‌شود. اولین اگزون، پپتید سیگنالی (SP) و دومین اگزون، بخش عمده‌ای از پروتئین را کد می‌کند (شکل ۳) [۴۴].

جدول ۲: مشخصه‌ها و ویژگی‌های پروتئین‌های غنی از هیستیدین انگل‌های مالاریا [۴۴]

Source	Protein	Size mol. Wt (Da)	Histidine (%)	Serological cross-reactivity			
				Anti- HRP	Anti- KP	Anti- soluble HARP	Anti- SHARP
<i>P. lophurae</i>	HRP	43000	73	+	+	+	+
<i>P. falciparum</i>	KP	62183	8	+	+		
<i>P. falciparum</i>	Soluble HARP	35138	35	+		+	+
<i>P. falciparum</i>	SHARP	21208	30	+		+	+

برخلاف پروتئین KP، پروتئین‌های PfHRP-2 و PfHRP-3 توسط تمامی مراحل داخل گلبولی پلاسمودیوم فالسی‌پاروم بدون knob (knobless) و دارای knob (knobby) سنتز می‌شوند [۴۸،۴۴]. عملکرد این دو پروتئین غنی از هیستیدین-آلانین دقیقاً مشخص نشده است. به دلیل فقدان شباهت بین توالی‌های نوکلئوتیدی و آمینواسیدی پروتئین‌های غنی از هیستیدین-آلانین و KP، واکنش سرولوژی متقاطع بین آن‌ها دیده نمی‌شود (جدول ۲). این در حالی است که سطح بالای همانندی بین توالی‌های نوکلئوتیدی و آمینواسیدی دو پروتئین غنی از هیستیدین-آلانین، یکی بودن ژن اجدادی آن‌ها را مطرح می‌نماید [۵۲،۵۱،۴۴]. لازم به ذکر است که ژن کدکننده پروتئین PfHRP-1 روی کروموزوم شماره دو قرار دارد [۵۳].



SP, signal peptide (exon 1); IN, intron;
MCR, main coding region (exon 2).

(A) HRP gene of *P. lophurae*

(B) knob protein gene of *P. falciparum*

(C) soluble HARP gene of *P. falciparum*

(D) SHARP gene of *P. falciparum*

شکل ۳: نمایش شماتیک ساختمان ژن‌های غنی از هیستیدین (HRP) انگل‌های مالاریا [۴۴]

References:

1. Miller L. Distribution of mature trophozoites and schizonts of *Plasmodium falciparum* in the organs of *Aotus trivirgatus*, the night monkey. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18:860-865.
2. Sharma YD. Knobs, knob proteins and cytoadherence in *falciparum* malaria. *Int J Biochem* 1991; 23:775-789.
3. Smith DH, Theakston RDG. Comments on the ultrastructure of human erythrocytes infected with *P. malariae*. *Ann Trop Med Parasit* 1970; 64:329-330.
4. Aikawa M, Rabbege JR, Welde BT. Junctional apparatus in erythrocytes infected with malarial parasites. *Z Zellforsch U Mikroskop Anal* 1972; 124:72-75.
5. Sterling CR, Aikawa M, Nussenzweig RS. Morphological divergence in a mammalian malarial parasite: the fine structure of *P. brasilianum*. *Proc Helminthol Soc Washington* 1972; 39:109-129.
6. Trager W, Rudzinska MA, Bradbury PC. The fine structure in *P. falciparum* and its host erythrocytes in natural malaria infection in man. *Bull Wld Hlth Org* 1966; 35:883-885.
7. Desowitz RS, Miller LH, Buchanan RD, Permpnich B. The sites of deep vascular schizogony in *P. coatneyi* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1969; 63:198-202.

8. Fremont HN, Miller LH. Deep vasculature schizogony in *P. fragile*: organ distribution and ultrastructure of erythrocytes adherent to vasculature endothelium. *Am J Trop Med Hyg* 1975; 24:1-8.
9. Stanley HA, Mayes JT, Cooper NR, Reese RT. Complement activation by the surface of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes. *J Mol Immunol* 1984; 21:145-150.
10. Langreth SG, Reese RT, Motyl M, Trager W. *P. falciparum*: loss of knobs on the infected erythrocytes surface after long-term cultivation. *Exp Parasitol* 1979; 48:213-219.
11. Kilejian A. Characterization of a protein correlated with the production of knob-like protrusions on membranes of erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:4650-4653.
12. Kilejian A, Sharma YD, Karoui H, NasLund L. Histidine-rich domain of the knob protein of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:7938-7941.
13. Kilejian A, Rashid MA, Aikawa M, Aji T, Yang YF. Selective association of a fragment of the knob protein with spectrin, actin and the red cell membrane. *Mol Biochem Parasitol* 1991; 44:175-182.
14. Cooke BM, Wahlgren M, Coppel RL. Falciparum malaria: sticking up, standing out and outstanding. *Parasitol Today* 2000; 16:416-420.
15. Cooke BM, Mohandas N, Coppel RL. The malaria-infected red blood cell: structural and functional changes. *Adv Parasitol* 2001; 50:1-86.
16. Cooke BM, Mohandas N, Coppel RL. Malaria and red blood cell membrane. *Semin Hematol* 2004; 41:173-188.
17. Oh SS, Voigt S, Fisher D, Yi SJ, LeRoy PJ, Derick LH, Liu S, Chishti AH. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 is anchored to the actin-spectrin junction and knob-associated histidine-rich protein in the erythrocyte skeleton. *Mol Biochem Parasitol* 2000; 108:237-247.
18. Magowan C, Nunomura W, Waller KL, Yeung J, Liang J, Van Dort H, Low PS, Coppel RL, Mohandas N. *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 1 associates with the band 3 binding domain of ankyrin in the infected red cell membrane. *Biochem Biophys Acta* 2000; 1502:461-470.
19. Waller KL, Cooke BM, Nunomura W, Mohandas N, Coppel RL. Mapping the binding domains involved in the interaction between the *Plasmodium falciparum* knob-associated histidine-rich protein (KAHRP) and the cytoadherence ligand *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1). *J Biol Chem* 1999; 274:23808-23813.
20. <http://www.bioch.ox.ac.uk/aspsite/research/brochure/vakonakis/image001.png>
21. Ardeshir F, Flint JE, Matsumoto Y, Aikawa M, Reese RT, Stanley H. cDNA sequence encoding a *Plasmodium falciparum* protein associated with knobs and localization of the protein to electron-dense regions in membranes of infected erythrocytes. *EMBO J* 1987; 6:1421-1427.
22. Sharma YD, Kilejian A. Structure of the knob protein (KP) gene of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1987; 26:11-16.
23. Rashid MA, Yang YF, Kilejian A. Expression, partial purification and immunogenicity of fragments of knob protein of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1990; 38:48-56.

24. Kant R, Sharma YD. Allelic forms of the knob associated histidine-rich protein gene of *Plasmodium falciparum*. FEBS Lett 1996; 380:147-151.
25. Triglia T, Stahl HD, Crewther PE, Scanlon D, Brown GV, Anders RF, Kemp DJ. The complete sequence of the gene for the knob-associated histidine-rich protein from *Plasmodium falciparum*. EMBO J 1987; 6:1413-1419.
26. Hirawake H, Kita K, Sharma YD. Variations in the C-terminal repeats of the knob-associated histidine-rich protein of *Plasmodium falciparum*. Biochemica et Biophysica Acta 1997; 1360:105-108.
27. Crabb BS, Cooke BM, Reeder JC, Waller RF, Caruana SR, Davern KM, Wickham ME, Brown GV, Coppel RL, Cowman AF. Targeted gene disruption shows that knobs enable malaria-infected red cells to cytoadhere under physiological shear stress. Cell 1997; 18:287-296.
28. Culvenor JG, Langford CJ, Crewther PE, Saint RB, Coppel RL, Kemp DJ, Anders RF, Brown GV. *Plasmodium falciparum*: identification and localization of a knob protein antigen expressed by a cDNA clone. Exp Parasitol 1987; 63:58-67.
29. Pologe LG, Pavlovec A, Shio H, Ravetch JV. Primary structure and subcellular localization of the knob-associated histidine-rich protein of *Plasmodium falciparum*. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:7139-7143.
30. Taylor DW, Parra M, Chapman GB, Stearns ME, Renner J, Aikawa M, Uni S, Aley SB, Panton LJ, Howard RJ. Localization of *Plasmodium falciparum* knob-associated histidine-rich protein 1 in the erythrocyte skeleton under knobs. Mol Biochem Parasitol 1987; 25:165-174.
31. Baruch DI, Pasloske BL, Singh HB, Bi X, Ma XC, Feldman M, Taraschi TF, Howard RJ. Cloning the *P. falciparum* gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes. Cell 1995; 82:77-87.
32. Baruch DI, Rogerson SJ, Cooke BM. Asexual blood stages of malaria antigens: cytoadherence. Chem Immunol 2002; 80:144-162.
33. Barnwell JW, Asch A, Nachman RL, Yamaya M, Aikawa M, Ingravallo P. A human 88-kDa membrane glycoprotein (CD36) functions *in vitro* as a receptor. J Clin Invest 1989; 84:765-772.
34. Barragan A, Spillmann D, Carlson J, Wahlgren M. Role of glycans in *Plasmodium falciparum* infection. Biochem Soc Transact 1999; 27:487-493.
35. Berendt AR, Simmons DL, Tansey J, Newbold CL, Marsh K. Intercellular adhesion molecule-1 is an endothelial cell adhesion receptor for *Plasmodium falciparum*. Nature 1989; 341:57-59.
36. Udeinya IJ, Miller LH, McGregor IA, Jensen JB. *Plasmodium falciparum* strain specific antibody blocks binding of infected erythrocytes to amelanotic melanoma cells. Nature 1983; 303:429-431.
37. Singh B, Loareesuwan S, Mathai E, Warrell DA, Hommel M. *Plasmodium falciparum*: inhibition/reversal of cytoadherence of Thai isolates to melanoma cells by local immune sera. Clin Exp Immunol 1988; 72:145-150.
38. Howard RJ, Barnwell JW, Rock EP, Neequaye J, Ofori-Adjei D, Maloy WL, Lyon JA, Saul A. Two approximately 300 kDa *P. falciparum* proteins at the surface membrane of infected erythrocytes. Mol Biochem Parasitol 1988; 27:207-224.

39. Crabb RJ, Andrutis AT, Leech JH, Ellis WY, Cohen LA, Kirk KL. Inhibitory effects of histidine-analogues on growth and protein synthesis by *Plasmodium falciparum* in vitro. *Biochem Pharmacol* 1986; 35:1589-1596.
40. David PH, Hommel M, Miller LH, Udeiya IJ, Oligino LD. Parasite sequestration in *P. falciparum* malaria: spleen and antibody modulation of cytoadherence of infected erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:5075-5079.
41. Singh B, Monsigny M, Hommel M. Amino-sugars inhibit the *in vitro* cytoadherence of *P. falciparum* infected erythrocytes to melanoma cells. *Mol Biochem Parasitol* 1987; 23:47-53.
42. Carlson J, Holmquist G, Taylor DW, Perlmann G, Wahlgren M. Antibodies to a histidine-rich protein (PfHRP1) disrupts spontaneously formed *P. falciparum* erythrocytes rosettes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:2511-2515.
۴۳. ادريسيان غلامحسين، رضائيان مصطفى، قرباني مهدي، كشاورز حسين، محبعلی مهدي. تک‌ياخته‌شناسی پزشکی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران، چاپ اول، ۱۳۸۶.
44. Sharma YD. Genomic organization, structural and possible function of histidine-rich proteins of malaria parasites. *Int J Biochem* 1988; 20:471-477.
45. Kilejian A. A unique histidine-rich polypeptide from the malaria parasites, *Plasmodium lophurae*. *J Biol Chem* 1974; 249:4650-4655.
46. Kilejian A, Liao TH, Trager W. Studies on the primary structure and biosynthesis of a histidine-rich polypeptide from the malaria parasites, *Plasmodium lophurae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72:3057-3059.
47. Kilejian A. Does a histidine-rich protein from *Plasmodium lophurae* have a function in merozoite penetration? *J Protozool* 1976; 23:272-277.
48. Howard RJ, Uni S, Aikawa M, Aley SB, Leech JH, Lew AM, Welles TW, Renner J, Taylor DW. Secretion of a malarial histidine-rich protein (PfHRP-II) from *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Cell Biol* 1986; 103:1269-1277.
49. Stahl HD, Kemp DJ, Creuther PE, Scanlon DB, Woodrow G, Brown GV, Bianco AE, Anders RF, Coppel RL. Sequence of a cDNA encoding a small polymorphic histidine and alanine-rich protein from *Plasmodium falciparum*. *Nucleic Acids Res* 1985; 13:7837-7846.
50. Welles TE, Rock EP, Maloy WL, Taylor DW, Howard RL. Histidine-rich proteins in *Plasmodium falciparum*: An update and prospective. In: *Molecular Strategies of Parasite Invasion*. UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology (Agabian N, Goodman H, Nogueira N, eds.), Vol. 42, pp. 47-58, Alan R. Liss. Inc., New York.
51. Leech JH, Barnwell JW, Aikawa M, Miller LH, Howard R. *Plasmodium falciparum* malaria: Association of knobs on the surface of infected erythrocytes with a histidine-rich protein and the erythrocyte skeleton. *J Cell Biol* 1984; 98:1256-1264.
52. Welles T, Howard RJ. Homologous genes encode two distinct histidine-rich proteins in a cloned isolate of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:6065-6069.
53. Corcoran LM, Forsyth KP, Bianco AE, Brown GV, Kemp DJ. Chromosome size polymorphisms in *Plasmodium falciparum* can involve deletions and are frequent in natural parasite populations. *Cell* 1986; 44:87-95.