پروتئین‌ها و مسیرهای مشترک کلیدی در بیولوژی و بیماری‌زایی تک‌یاخته‌های انگلی شایع: چشم‌اندازی از مطالعات پروتئومیکس مقایسه‌ای

دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۱۹ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۱۱

محمد علی حسن زاده[۱]، کوروش کلانتر[۲و۳]، محمد رضا اشرافی[۴و۵]، سجاد رشیدی [۴و۵*]

۱. استادیار، گروه ایمنی شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران ۲. دانشیار، گروه ایمنی شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران ۳. مرکز تحقیقات بیماری های خود ایمن، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران ۴. استادیار، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی خمین، خمین، ایران ۵. استادیار، گروه علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی خمین، خمین، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: تک‌یاخته‌های انگلی از رده‌های اپیکمپلکسا (مانند پلاسمودیوم فالسیپاروم و توکسوپلاسما گوندی) و تریپانوزوماتیدا (مانند گونه‌های لیشمانیا)، مسئول ایجاد بیماری‌های مهمی همچون مالاریا، توکسوپلاسموز و لیشمانیوز هستند. این مطالعه مروری با هدف شناسایی و یکپارچه‌سازی استراتژی‌های مولکولی مشترک در میان این انگل‌ها انجام شده است.

روش‌کار: برای این منظور، یافته‌های کلیدی از مقالات مروری پروتئومیکسی منتشر شده در زمینه‌های تغییرات پس از ترجمه، کاندیداهای واکسن و تشخیصی، و تغییرات پروتئومی سلول‌های آلوده، استخراج و به روش روایی مورد تحلیل مقایسه‌ای قرار گرفتند.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان می‌دهد با وجود تفاوت‌های مورفولوژیک و تفاوت در چرخه‌های زندگی، این انگل‌ها برای بقا در محیط پرتنش میزبان، به مجموعه‌ای از مسیرهای سلولی و مولکولی حفاظت‌شده و مشترک متکی‌اند. پروتئین‌های شوک حرارتی (Heat Shock Proteins (HSPs، آنزیم‌های متابولیک کلیدی با عملکردهای چندوجهی (مانند انولاز)، سیستم‌های تغییرات پس از ترجمه‌ای Post Translational Modifications (PTMs) مانند کینازهای وابسته به کلسیم و-N میرستویل ترانسفراز، پروتئازها و پروتئین‌های سطحی/ترشحی مانند Apical Membrane Antigen 1 (AMA1)، ساختارها و استراتژی‌های حیاتی مشترکی را تشکیل می‌دهند.

نتیجه‌گیری: تمرکز بر این اهداف مشترک، دریچه‌ای نوین به سوی طراحی مهارکننده‌های وسیع‌الطیف و توسعه واکسن‌های چندظرفیتی مبتنی بر آنتی‌ژن‌های حفاظت‌شده می‌گشاید. با این حال، تفاوت‌های ریزساختاری در اهداف مشترک و چالش تحویل دارو به بافت‌های مختلف، از موانع پیش‌روی این استراتژی هستند. از این رو، تمرکز بر اختلافات ساختاری دقیق بین انگل و میزبان و به‌کارگیری فناوری‌های مدل‌سازی پیشرفته، کلید طراحی مداخلات مؤثر و ایمن خواهد بود.

کلیدواژه‌ها: پروتئومیکس مقایسه‌ای، اهداف دارویی مشترک، تغییرات پساترجمه‌ای، انگل‌های تک‌یاخته‌ای، واکسن چندظرفیتی، پلاسمودیوم فالسیپاروم، توکسوپلاسما گوندی، لیشمانیا

* **نویسنده مسئول:** استادیار، گروه علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی خمین، خمین، ایران

ایمیل: sajad.rashidi@khomeinums.ac.ir **تلفن:** ۰۸۶-۴۶۲۳۳۳۷۵ **نمابر:** ۰۸۶-۴۶۲۳۳۳۷۵

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

مقدمه

بیماری‌های انگلی پروتوزوآیی با شیوع جهانی بالا، اغلب با چالش‌های درمانی مشترکی مانند ظهور مقاومت دارویی، سمیت داروهای موجود و نبود واکسن‌های موثر مواجه هستند (۱). اگرچه پاتوژن‌هایی مانند *پلاسمودیوم فالسیپاروم*، *توکسوپلاسما گوندی* و گونه‌های *لیشمانیا* از نظر رده‌بندی و چرخه زندگی متفاوت هستند، اما همه آن‌ها سازگاری‌های مولکولی مشابهی را برای غلبه بر موانع بقا در میزبان مهره‌دار به کار می‌گیرند (۲، ۳). فرضیه اصلی این است که این انگل‌ها از یکسری مکانیسم‌های مولکولی مشترک مشتق از اجداد یوکاریوتی خود استفاده می‌کنند که برای زندگی انگلی بهینه شده است (۴-۶).

انقلاب فناوری‌های اومیکس، به ویژه پروتئومیکس، اکنون امکان ارزیابی این فرضیه را با مقیاس و عمق بیشتری فراهم کرده است (۷). تحلیل مقایسه‌ای مجموعه داده‌های پروتئومی این انگل‌ها می‌تواند نه تنها پروتئین‌های مشترک، بلکه شبکه‌های پروتئینی و مسیرهای سیگنالی حفاظت‌شده را که برای بیماری‌زایی ضروری هستند، آشکار کند. هدف این مقاله مروری، استخراج، یکپارچه‌سازی و تحلیل این مکانیسم‌های مولکولی مشترک از طریق بازبینی مطالعات پروتئومیکسی با تأکید بر رویکردهای مقایسه‌ای است. شناسایی این اهداف پروتئینی مشترک، یک استراتژی کارآمد و نوآورانه برای غلبه بر چالش‌های فعلی در درمان بیماری‌های پروتوزوآیی از طریق طراحی مهارکننده‌های وسیع الطیف علیه این انگل‌ها فراهم می‌کند.

روش‌شناسی

رویکرد یکپارچه‌سازی داده‌های پروتئومیکسی

برای شناسایی مولکول‌ها و مسیرهای مشترک، یافته‌های کلیدی از مقالات مروری پروتئومیکسی منتشر شده در زمینه‌های همچون مطالعات پروتئومیکسی در تغییرات پس از ترجمه (۸-۱۰)، کاندیداهای واکسن و تشخیصی یافت شده بر اساس پروتئومیکس (۱۱-۱۵)، تغییرات پروتئومی انگل‌های تک یاخته‌ای بعد از مواجهه با دارو (۱۶) و تغییرات پروتئومی سلول‌های آلوده میزبان استخراج شد (۱۷). پروتئین‌ها و مسیرهای گزارش‌شده بر اساس عملکرد بیولوژیک مشترک دسته‌بندی و مورد تحلیل مقایسه‌ای قرار گرفتند. تاکید بر پروتئین‌هایی بود که در بیش از یک پاتوژن و در زمینه‌های عملکردی حیاتی ظاهر شدند.

مکانیسم های مولکولی مشترک: از پروتئوم تا کارکرد

مدیریت استرس و هومئوستاز پروتئین: نقش محوری پروتئین‌های شوک حرارتی Heat Shocked Proteins (HSPs)

پروتئین‌های شوک حرارتی Heat Shocked Proteins (HSPs)، به عنوان چاپرون‌های مولکولی، در پاسخ به طیف وسیعی از استرس‌های درون‌سلولی (حرارتی، اکسیداتیو، متابولیک) القا می‌شوند و برای بقای انگل در محیط متغیر و پرتنش درون میزبان ضروری هستند (۱۸).

پروتئین شوک حرارتی ۷۰ در همه انگل‌های مورد بررسی به وفور یافت می‌شود و یک الگوی حفاظت‌شده ساختاری-کارکردی را نشان می‌دهد. در توکسوپلاسما گوندی پروتئین شوک حرارتی ۷۰ یک آنتی ژن ایمنی‌زا قوی است و در القای پاسخ محافظتی نقش دارد (۱۹). در لیشمانیا اینفانتوم، یک پروتئین غالب مرتبط با القای پاسخ Th1 می‌باشد (۲۰). تحلیل‌های همترازی توالی نشان می‌دهد که دامنه اتصال به سوبسترا (SBD) درHSP70 این انگل‌ها حفاظت‌شده‌تر است، در حالی که دامنه-N ترمینال ATPase درجه‌ای از تنوع را نشان می‌دهد. این تنوع می‌تواند برای طراحی مهارکننده‌های اختصاصی که پروتئین انگلی را هدف قرار می‌دهند بدون اینکه بر همولوگ‌های میزبان تأثیر بگذارند، مورد توجه قرار گیرد (۲۱، ۲۲).

انگل‌های مالاریا می‌توانند به طور گسترده‌ای خواص بیوشیمیایی و فیزیکی سلول‌های میزبان خود مانند گلبول‌های قرمز را تغییر دهند (۲۳). به نظر می‌رسد که این تغییرات به طور قابل توجهی توسط پروتئین‌های مختلف مانند پروتئین شوک حرارتی ۷۰ واسطه‌گری می‌شوند. استفاده از مهارکننده‌های مالونگنون A و مالونگنون C قبلاً برای مهار چاپرون پلاسمودیایی PfHSP70-1 پیشنهاد شده است. علاوه بر این، مالونگنون A فعالیت PfHSP70x را مهار می‌کند. با توجه به نقش حیاتی HSP70x در بقای انگل و انتقال پروتئین، این مولکول‌های زیستی می‌توانند بیشتر به عنوان اهداف دارویی احتمالی در درمان مالاریا مورد ارزیابی قرار گیرند (۲۴-۲۷).

پروتئین شوک حرارتی ۹۰ نقش کلیدی در تثبیت و بلوغ پروتئین‌های سیگنالینگ‌های سلولی و کینازها دارد. افزایش آن در *پلاسمودیوم فالسیپاروم* در مجاورت قرار گرفته با داروها گزارش شده است. مهارکننده‌های این پروتئین فعالیت‌های ضد

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

انگلی گسترده‌ای نشان داده‌اند و به دلیل نقش محوری آن در شبکه چاپرونی به عنوان یک "گره اتصال (Hub)"در بسیاری از پاتوژن‌ها، یک هدف درمانی مشترک امیدوارکننده محسوب می‌شود (۲۴، ۲۸). با این حال، خطر سمیت سلولی به دلیل حفظ نسبی HSP90 در سلول‌های میزبان، یک چالش جدی است که نیازمند طراحی مهارکننده‌های انتخابی با قابلیت اتصال به دامنه‌های منحصرفرد HSP90 انگلی است.

پروتئین‌های شوک حرارتی ۲۰ و ۶۰ نیز هر دو در پاسخ به استرس و به عنوان آنتی ژن‌های ایمنی‌زا شناسایی شده‌اند. مطالعات اخیر واکسن شناسی نشان داده‌اند که ادغام اپی‌توپ‌های حفاظت‌شده از HSPهای مختلف (مثلاً HSP70 و HSP60) در یک سازه واکسن چندظرفیتی می‌تواند پاسخ ایمنی هومورال و سلولی هم‌افزایی (Synergistic) ایجاد کند (۲۹). از این رو، این خانواده پروتئینی هم به عنوان اهداف درمانی و هم به عنوان پایه‌ای برای طراحی واکسن‌های چندظرفیتی مطرح هستند (۳۰-۳۴).

متابولیسم و آنزیم‌های چند عملکردی: اهداف غنی از فرصت

انگل‌های درون‌سلولی برای تکثیر سریع، به متابولیسم گلیکولیتیک کارآمد وابسته‌اند. جالب توجه است که چندین آنزیم مرکزی این مسیر، عملکردهای ثانویه مهمی در سطح سلول یافته‌اند. انولاز به عنوان یک آنزیم گلیکولیتیک در *پلاسمودیوم فالسیپاروم*، *توکسوپلاسما گوندی* و *لیشمانیاها* در سطح سلول لوکالیزه شده و به عنوان یک پروتئین چندوجهی عمل می‌کند (۳۵-۳۷). مطالعات پروتئومیکس سطح سلولی (Surfaceome) نشان داده که انولاز در هر سه پاتوژن قابلیت اتصال به پلاسمینوژن میزبان را دارد و ممکن است در تهاجم و متلاشی کردن ماتریکس خارج سلولی نقش داشته باشد (۳۸). به طور کلی، انولاز یک آنتی‌ژن ایمنی‌زا قوی است و پاسخ آنتی‌بادی محافظتی ایجاد می‌کند (۳۹). اخیراً، مهارکننده‌های آلوستریک مخصوص سایت سطحی انولاز (غیر سایت کاتالیتیک گلیکولیتیک) طراحی شده‌اند که می‌توانند عملکرد چندوجهی آن را بدون مختل کردن متابولیسم پایه میزبان مهار کنند. این استراتژی برای کاهش سمیت دارو امیدوارکننده است زیرا از هدف قرار دادن آنزیم‌های هومولوگ ضروری میزبان اجتناب می‌کند (۴۰).

آنزیم‌های کلیدی گلیکولیزی مانند گلیسرآلدئید-۳-فسفات دهیدروژناز (GAPDH) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) نیز به طور مشترک به عنوان پروتئین‌های ایمنی‌زا گزارش شده‌اند به طوری که PfLDH به عنوان یک آنتی ژن کاربردی در تست‌های تشخیص سریع مالاریا است (۴۱-۴۳). مهار انتخابی این آنزیم‌ها در انگل یک استراتژی درمانی مشترک جذاب است (۴۳، ۴۴).

تنظیم پیچیده از طریق تغییرات پسا ترجمه‌ای (Post Translational Modifications)

تغییرات پس از ترجمه مانند فسفوریلاسیون، لیپیداسیون و سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم، مکانیسم‌های تنظیمی وسیعی هستند که در انگل‌های *توکسوپلاسما*، *لیشمانیا* و *پلاسمودیوم*‌ها برای کنترل سریع و برگشت‌پذیر فرآیندهای سلولی به کار می‌روند.

فسفوریلاسیون: خانواده کینازهای وابسته به کلسیم (CDPKs) در پلاسمودیوم فالسیپاروم و توکسوپلاسما گوندی نقش محوری در انتقال سیگنال کلسیم، حرکت و ترشح دارند (۴۵-۴۷). داده‌های فسفورپروتئومیکس (Phosphoproteomics) نشان می‌دهد که زیرلایه‌های این کینازها در مسیرهای حرکتی و ترشحی انگل‌ها همپوشانی قابل توجهی دارند (۴۸). اگرچه CDPKها در انگل‌ها حضور دارند و در پستانداران یافت نمی‌شوند (که آنها را به اهداف دارویی جذابی تبدیل می‌کند)، مهارکننده‌های طراحی شده باید اختصاصیت کافی در برابر سایر کینازهای انگل را داشته باشند تا از عوارض جانبی جلوگیری شود (۴۹). لیپیداسیون (میرستویلاسیون، پالمیتویلاسیون): این تغییرات برای لنگر انداختن پروتئین‌های سیگنالینگ و ساختاری (مانند اجزای گلیدئوزوم مانند GAP45 و MyoA به غشا ضروری هستند (۵۰، ۵۱). ان-میرستویل ترانسفراز (NMT) یک هدف دارویی مشترک بسیار مورد مطالعه در *پلاسمودیوم فالسیپاروم* و *لیشمانیا* است (۵۲-۵۴). مهارکننده‌های NMT مانند DDD85646 و DDD100870 علیه هر دو انگل فعالیت داشته‌اند. با این حال، تفاوت‌های جزئی در حفره اتصال سوبسترای NMT در این انگل‌ها، طراحی مهارکننده‌های پان‌پارازیتیک (pan-parasitic) کاملاً یکسان را چالش‌برانگیز کرده است. این تفاوت‌های ریزساختاری نیازمند طراحی‌های هوشمندانه‌تر و مبتنی بر ساختار سه‌بعدی هر آنزیم هستند (۵۵، ۵۶).

سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم (UPS): این مسیر اصلی تخریب پروتئین برای پیشرفت چرخه زندگی، پاسخ به استرس دارویی و تنظیم چرخه سلولی در تمامی انگل‌ها حیاتی است

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

(۵۷، ۵۸). مهارکننده‌های پروتئازوم مانند بورتزومیب و کارفیلزومیب که در سرطان استفاده می‌شوند، فعالیت ضد انگلی گسترده‌ای علیه توکسوپلاسما، لیشمانیا و تریپانوزوما نشان داده‌اند (۵۸، ۵۹). با این حال، سمیت احتمالی برای سلول‌های میزبان به دلیل حفظ نسبی مسیر UPS در یوکاریوت‌ها، یک نگرانی جدی است. تمرکز تحقیقات اخیر بر شناسایی زیرواحدهای منحصر به فرد یا تنظیم‌کننده‌های اختصاصی پروتئازوم انگلی (مثلا Rpn11 در پلاسمودیوم فالسیپاروم) است تا پنجره درمانی بهتری ایجاد شود (۵۸).

تهاجم، تغذیه و تعدیل میزبان: پروتئازها و پروتئین‌های ترشحی

تک یاخته‌هایی مانند *توکسوپلاسما*، *لیشمانیا* و *پلاسمودیوم*ها، برای نفوذ به سلول میزبان، به دسترسی به مواد مغذی و تعدیل پاسخ‌های ایمنی سلول میزبان، به ترشح طیف وسیعی از آنزیم‌ها و پروتئین‌های مؤثر متکی هستند.

پروتئازهای سیستئین و آسپارتیک: پروتئازهای سیستئین و آسپارتیک مانند فالسی‌پین‌ها در آلودگی به *پلاسمودیوم فالسیپاروم* برای هضم هموگلوبین ضروری هستند (۶۰). از سوی دیگر، در *توکسوپلاسما گوندی* و *لیشمانیا* در پردازش پروتئین‌های مؤثر و تعدیل پاسخ ایمنی میزبان نقش ایفا می‌کنند (۶۱، ۶۲). این پروتئازها غالباً آنتی‌ژن‌های قوی هستند و مهار آن‌ها می‌تواند هم جنبه درمانی و هم جنبه پیشگیری (واکسن) داشته باشد (۶۳).

پروتئین‌های متراکم و ترشحی GRAs در *توکسوپلاسما*، پروتئین‌های صادرشده در *پلاسمودیوم*: این پروتئین‌ها (GRA7, GRA6, EXP1, EXP2) در بستر پارازیتوفور یا مستقیماً به سیتوزول میزبان ترشح می‌شوند. آن‌ها در تشکیل و تعدیل واکوئل تغذیه‌ای، جذب مواد مغذی و به ویژه در دستکاری هماهنگ مسیرهای سیگنالینگ میزبان مانند NF-κB و مسیر JAK-STAT نقش محوری دارند (۶۴-۶۶). بسیاری از آنها آنتی ژن‌های ایمنی غالب قوی هستند.

پروتئین‌های سطحی آپیکال: آنتی‌ژن غشایی آپیکال ۱ (AMA1) در *پلاسمودیوم فالسیپاروم* و *توکسوپلاسما گوندی* برای تشکیل حلقه متحرک (Moving junction) در حین تهاجم به سلول میزبان ضروری است. اگرچه این پروتئین از نظر عملکردی مشابه است، اما حفاظت توالی بین گونه‌ها متوسط است. استراتژی‌های واکسن جدید بر طراحی واکسن‌های چند اپی‌توپی (Multi-epitope) تمرکز دارند که اپی‌توپ‌های حفاظت‌شده AMA1 از چندین گونه را در یک سازه واحد ترکیب می‌کنند تا پاسخ محافظتی گسترده‌تری ایجاد کنند (۶۷-۷۰).

یکپارچه‌سازی و تحلیل: شناسایی اهداف برتر مشترک و شبکه تعامل میزبان-انگل

برای اولویت‌بندی اهداف مشترک، معیارهایی مانند ضرورت برای بقای انگل، حفاظت توالی و ساختاری، تفاوت با میزبان و قابلیت مهار (Druggability) در نظر گرفته می‌شود. آنالیزهای یکپارچه ما نشان می‌دهد که این اهداف در یک شبکه عملکردی به هم پیوسته قرار دارند. به عنوان مثال، HSP90 پروتئین‌های سیگنالینگ مانند CDPKها را تثبیت می‌کند، CDPKها به نوبه خود فسفوریلاسیون پروتئین‌های مؤثر ترشحی را تنظیم می‌کنند، و این پروتئین‌های مؤثر مسیرهای سلولی میزبان (مانند mTOR یا NF-κB) را که بر متابولیسم و پاسخ ایمنی تأثیر می‌گذارند، دستکاری می‌کنند (۷۱).

جدول ۱، اهداف مولکولی مشترک برتر را در سه انگل نشان می‌دهد. بررسی این جدول نشان می‌دهد که اگرچه پروتئین‌هایی مانند HSP70 و NMT در سطح توالی حفاظت‌شده هستند، تفاوت‌های ریزساختاری در جایگاه اتصال لیگاند آن‌ها، طراحی یک مهارکننده جهانی را با چالش مواجه می‌کند. در مقابل، آنزیم‌های متابولیک مانند انولاز، فرصتی منحصرفرد برای طراحی مهارکننده‌های آلوستریک ارائه می‌دهند که عملکردهای بیماری‌زایی اختصاصی انگل را هدف قرار می‌دهند بدون اینکه آنزیم همولوگ میزبان را مختل کنند. همچنین، وجود CDPKها در انگل‌های اپیکمپلکسا و عدم وجود آن در پستانداران، این خانواده کینازی را به یکی از امیدوارکننده‌ترین اهداف مشترک تبدیل کرده است. جدول ۲، مسیرهای سیگنالینگ میزبان را نشان می‌دهد که به طور مشترک توسط این انگل‌ها مورد هدف قرار می‌گیرند. این جدول نشان می‌دهد که علیرغم تفاوت در پروتئین‌های مؤثر خاص هر انگل، استراتژی نهایی برای دستکاری مسیرهایی مانند JAK-STAT و NF-κB به طرز قابل توجهی مشابه است و هدف قرار دادن نقاط مشترک این مسیرها (مانند پروتئین‌های آداپتور) می‌تواند رویکردی نوین برای تعدیل ایمنی درمانی باشد. بنابراین، هدف گیری همزمان چندین نقطه از این شبکه (درمان چندهدفه یا Polypharmacology می‌تواند استراتژی مؤثرتری نسبت به مهار یک هدف منفرد باشد (۷۱). جداول ۱ و ۲ به

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

ترتیب اهداف مولکولی مشترک و مسیرهای سیگنالینگ میزبان
مورد هدف انگل را خلاصه می‌کنند.

جدول ۱. اهداف مولکولی مشترک برتر در *پلاسمودیوم فالسیپاروم، توکسوپلاسما گوندی و گونه های لیشمانیا*

دسته هدف	نمونه پروتئین/آنزیم مشترک	عملکرد مشترک کلیدی	پتانسیل مداخله مشترک	مثال‌های در حال توسعه/چالش	منابع
چاپرون/مدیریت استرس	HSP70 (PfHSP70-x, TgHSP70, LiHSP70)	تاخوردگی پروتئین، پاسخ به استرس، ایمنی‌زایی قوی	۱ .مهارکننده‌های انتخابی HSP70/HSP90 ۲. واکسن/ادجوانت چندظرفیتی	مهارکننده‌های مبتنی بر Malonganenone A؛ واکسن‌های چند اپی‌توپی حاوی HSP70/60	(۱۸، ۷۲، ۷۳)
آنزیم متابولیک چند عملکردی	انولاز (PfENO, TgENO, LiENO)	گلیکولیز + اتصال به پلاسمینوژن/ایمنی‌زایی (عملکرد چندوجهی)	۱. مهارکننده‌های آلوستریک سایت سطحی ۲. واکسن زیرواحد چندظرفیتی	مهارکننده‌های آلوستریک Phosphonoacetohydroxamate؛ تشخیص سریع	(۳۵، ۳۸، ۴۰)
کیناز سیگنالینگ	کینازهای وابسته به کلسیم (CDPKs)	انتقال سیگنال کلسیم، تنظیم حرکت و ترشح	مهارکننده‌های ATP-competitive یا allosteric علیه CDPK های خاص	مهارکننده‌های اختصاصی علیه TgCDPK1	(۴۷، ۷۴، ۷۵)
آنزیم لیپیداسیون	ان-میرستویل ترانسفراز (NMT)	افزودن میرستات به پروتئین‌های کلیدی برای لنگر غشایی	مهارکننده‌های کوچک مولکول (چندین ترکیب در مرحله پیش‌بالینی برای *پلاسمودیوم و لیشمانیا*)	DDD85646 (ضد لیشمانیا/تریپانوزوما)؛ تفاوت‌های ریزساختاری چالش برانگیز	(۵۲، ۷۶، ۷۷)
سیستم تخریب پروتئین	زیرواحد کاتالیتیک پروتئازوم S20 یا کمپلکس فعال‌کننده S19	تخریب پروتئین‌های تنظیمی و آسیب‌دیده	مهارکننده‌های پروتئازوم با فعالیت ضد پروتوزوآیی گسترده	بورتزومیب (فعالیت گسترده)؛ تمرکز بر زیرواحدهای منحصر به فرد(Rpn11)	(۷۸-۸۰)
پروتئاز/هیدرولاز	پروتئازهای سیستئین کاتپسین مانند فالسی‌پین‌ها	هضم پروتئین‌های میزبان، بلوغ پروتئین‌های انگلی	مهارکننده‌های پپتیدومیمتیک یا کووالانسی علیه سایت فعال	K11777 پتانسیل واکسن (ضد تریپانوزوما کروزی)	(۸۱-۸۳)
پروتئین سطحی/ترشحی	آنتی‌ژن غشایی آپیکال ۱ (AMA1)	مداخله در تشکیل حلقه متحرک برای تهاجم به سلول میزبان	واکسن زیرواحد چندظرفیتی (ترکیب اپی‌توپ‌های حفاظت‌شده از AMA1 گونه‌های مختلف)	واکسن‌های چند اپی‌توپی ترکیبی AMA1؛ حفاظت توالی متوسط	(۶۸، ۷۰، ۸۴)

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

جدول ۲. مسیرهای سیگنالینگ میزبان در برخی از عفونت های انگلی

مسیر سیگنالینگ میزبان	نقش در ایمنی یا فیزیولوژی میزبان	تاکتیک دستبرد مشترک توسط انگل‌ها	نمونه پروتئین انگل مؤثر	پتانسیل مداخله درمانی	منابع
مسیر JAK-STAT به ویژه STAT1	واسطه پاسخ‌های ضد انگلی القا شده توسط IFN-γ	مهار رونویسی ژن‌های تحریک‌شده با IFN-γ از طریق پروتئین‌های مؤثر مثلاً TgIST در *توکسوپلاسما*	TgIST (*T. gondii*) و عوامل مشابه در *لیشمانیا*	مهار تعامل پروتئین مؤثر انگل با STAT1 یا عوامل رونویسی	(۸۵–۸۷)
مسیر NF-κB	القای بیان سیتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش‌التهابی	فعال‌سازی یا مهار گزینشی برای تعدیل پاسخ التهابی (مثلاً GRA15 و GRA7 در *توکسوپلاسما*)	GRA15, GRA7 (*T. gondii*)	تعدیل پاسخ التهابی برای جلوگیری از آسیب بافتی شدید	(۸۸–۹۰)
مسیر PI3K/Akt/mTOR	تنظیم بقا، رشد، متابولیسم و اتوفاژی سلول میزبان	فعال‌سازی برای جلوگیری از آپوپتوز و دسترسی به منابع غذایی سلول آلوده	مؤثرهای ترشحی مختلف	مهار گزینشی مسیر در سلول‌های آلوده؛ استفاده از مهارکننده‌های mTOR مانند راپامایسین	(۹۱, ۹۲)
مسیر p38 MAPK	پاسخ به استرس و التهاب	دستکاری برای بقای انگل یا فرار ایمنی	GRA24 (*T. gondii*)	هدف‌گیری تعاملات خاص پروتئین مؤثر–هدف میزبان	(۶۴)

بحث

از مفهوم تا کاربرد—چالش‌ها و فرصت‌های پیش رو

یکپارچه‌سازی داده‌ها به وضوح نشان می‌دهد که یک هسته عملکردی مشترک مولکولی در میان این پاتوژن‌های به ظاهر متفاوت وجود دارد این هسته حول مدیریت استرس، تامین انرژی، تنظیم از طریق تغییرات پساترجمه‌ای، و تعامل برنامه‌ریزی شده با سیستم ایمنی میزبان می‌چرخد و یک شبکه به هم پیوسته را تشکیل می‌دهد. اهمیت این یافته فراتر از شناسایی صرف پروتئین‌های مشترک است؛ بلکه نشان‌دهنده وجود یک "الگوی مولکولی انگلی" است که حاصل هم‌گرایی تکاملی برای غلبه بر چالش‌های مشترک زندگی درون‌سلولی می‌باشد.

این هم‌گرایی عملکردی، چشم‌اندازهای امیدوارکننده‌ای را برای مداخلات درمانی و پیشگیرانه گشوده است. غربالگری ترکیبات شیمیایی علیه یک هدف مشترک (مانند NMT یا یک CDPK خاص) می‌تواند به طور همزمان کاندیدهای پیش‌بالینی برای درمان چندین بیماری را شناسایی کند، که باعث صرفه‌جویی مؤثر در زمان و هزینه می‌شود. از سوی دیگر، طراحی یک سازه واکسن واحد حاوی اپی‌توپ‌های چندگانه از پروتئین‌های مشترک ایمنی‌زا (مثلاً HSP70 و انولاز می‌تواند پاسخ ایمنی محافظتی در برابر بیش از یک پاتوژن ایجاد کند، امری که برای مناطق اندمیک با هم‌ابتلایی چندین بیماری انگلی بسیار ارزشمند است. به‌طور مشابه، پروتئین‌های مشترک سطحی یا ترشحی (مانند انولاز یا LDH) می‌توانند مبنایی برای توسعه کیت‌های تشخیصی چندگانه (Multiplex Diagnostics) برای تشخیص همزمان این عفونت‌ها در مناطق اندمیک باشند. همچنین ترکیب یک مهارکننده هدف مشترک (مثلاً یک مهارکننده پروتئازوم) با یک داروی اختصاصی موجود، می‌تواند اثربخشی را افزایش و احتمال ایجاد مقاومت را کاهش دهد.

با این حال، مسیر تبدیل این اهداف مشترک به مداخلات بالینی مؤثر، با چالش‌های قابل‌توجهی همراه است که ریشه در پیچیدگی‌های زیست‌شناسی مولکولی و فیزیولوژی تفریقی انگل‌ها و میزبانانشان دارد. یکی از مهم‌ترین این موانع، تفاوت‌های ریزساختاری است. حتی در اهداف به‌شدت حفاظت‌شده در سطح توالی، تفاوت‌های جزئی در ساختار سه‌بعدی سایت فعال یا سطح اتصال لیگاند، طراحی مهارکننده‌های کاملاً مشترک را پیچیده می‌کند. برای نمونه، خانواده آنزیم-N میرستویل ترانسفراز (NMT) با وجود اهمیت حیاتی در چندین انگل، دارای جایگاه های اتصال سوبسترای متفاوتی است که طراحی یک مهارکننده پان‌پارازیتیک (pan-parasitic) واحد را با شکست مواجه کرده و نیازمند طراحی‌های هوشمندانه‌تر و مبتنی بر ساختار سه‌بعدی هر آنزیم است. در مقابل، آنزیم‌های متابولیک مانند انولاز، فرصتی

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

منحصرفرد برای طراحی مهارکننده‌های آلوستریک ارائه می‌دهند که عملکردهای بیماری‌زایی اختصاصی انگل (مانند اتصال به پلاسمینوژن) را هدف قرار می‌دهند بدون اینکه آنزیم همولوگ میزبان را مختل کنند.

چالش دوم، تفاوت در ضرورت و نقش عملکردی یک پروتئین هدف بین انگل‌های مختلف است. یک پروتئین ممکن است برای بقای یک انگل حیاتی باشد، اما در دیگری نقش غیرضروری یا مکملی داشته باشد. به عنوان مثال، اهمیت کینازهای وابسته به کلسیم (CDPKs) در انگل‌های اپیکمپلکسا (پلاسمودیوم و توکسوپلاسما) به خوبی اثبات شده است، در حالی که جایگاه و ضرورت عملکردی آنها در لیشمانیا نیازمند بررسی‌های عمیق‌تری است. همچنین، وابستگی انگل پلاسمودیوم به مسیر گلیکولیز برای تأمین انرژی در مرحله گلبول قرمز، با متابولیسم عمدتاً اکسیداتیو آماستیگوت‌های لیشمانیا در ماکروفاژها متفاوت است. این تفاوت‌ها به این معناست که صرف حفاظت‌شدگی توالی برای موفقیت درمانی کافی نیست و اعتبارسنجی عملکردی در هر انگل به‌طور جداگانه امری ضروری است.

سومین و شاید حیاتی‌ترین چالش، مسئله تحویل دارو (Drug Delivery) است. ماهیت متفاوت بافت‌ها و سلول‌های هدف در بیماری‌های مختلف (گلبول قرمز در مالاریا در مقابل ماکروفاژ در لیشمانیوز و سلول‌های عصبی و عضلانی در توکسوپلاسموز) ایجاب می‌کند که یک مهارکننده مشترک، به‌طور مؤثر و با غلظت مناسب به محل‌های عفونت کاملاً متفاوت برسد. تفاوت در نفوذپذیری دارو از غشای گلبول قرمز آلوده، توانایی عبور از سد خونی-مغزی برای درمان توکسوپلاسموز عصبی، و چالش هدف‌گیری ماکروفاژهای عمقی در احشاء برای لیشمانیوز، همگی نیازمند فرمولاسیون‌های دارویی متفاوت و اغلب پیچیده‌ای هستند. نانوحامل‌های هدفمند (Ligand-targeted nanocarriers) می‌توانند راهگشای این چالش باشند؛ به‌گونه‌ای که با مهندسی سطح نانوذرات و اتصال لیگاندهای اختصاصی به گیرنده‌های سطح سلول‌های هدف (مانند گیرنده‌های ماکروفاژها)، بتوان دارو را به‌طور اختصاصی به بافت درگیر تحویل داد و از عوارض جانبی سیستمیک کم کرد.

در کنار این چالش‌ها، بررسی عمیق‌تر مکانیسم‌های مولکولی نشان می‌دهد که این اهداف مشترک در یک شبکه عملکردی به‌هم‌پیوسته قرار دارند و این ویژگی می‌تواند هم به‌عنوان فرصت و هم به‌عنوان چالش مطرح شود. برای مثال، پروتئین شوک حرارتی HSP90 پروتئین‌های سیگنالینگ مانند CDPKها را تثبیت می‌کند، CDPKها به نوبه خود فسفوریلاسیون پروتئین‌های مؤثر ترشحی را تنظیم می‌کنند، و این پروتئین‌های مؤثر مسیرهای سلولی میزبان (مانند mTOR یا NF-κB) را که بر متابولیسم و پاسخ ایمنی تأثیر می‌گذارند، دستکاری می‌کنند. این پیوستگی شبکه‌ای، پتانسیل درمان‌های چند هدفه (Polypharmacology) را مطرح می‌کند که در آن مهار همزمان چندین نقطه از این شبکه می‌تواند استراتژی مؤثرتری نسبت به مهار یک هدف منفرد باشد و احتمال بروز مقاومت دارویی را نیز کاهش دهد. از سوی دیگر، این پیوستگی به این معناست که تغییرات در یک پروتئین می‌تواند پیامدهای گسترده‌ای بر کل شبکه داشته باشد و پیش‌بینی اثرات جانبی بالقوه را دشوارتر سازد. این امر ضرورت استفاده از مدل‌های محاسباتی پیشرفته و زیست‌شناسی سیستم‌ها را برای درک کامل پیامدهای هدف‌گیری هر جزء از این شبکه دوچندان می‌کند.

از منظر اپیدمیولوژیک و بالینی، استراتژی هدف‌گیری مشترک می‌تواند تأثیرات عمیقی بر مدیریت بیماری‌های انگلی در مناطق اندمیک داشته باشد. در مناطقی که هم‌ابتلایی (Co-infection) با چندین انگل شایع است (مانند مالاریا و لیشمانیوز یا توکسوپلاسموز در بیماران نقص‌ایمنی)، یک داروی با طیف گسترده یا واکسن چندظرفیتی می‌تواند بار بیماری را به‌طور قابل‌توجهی کاهش دهد و هزینه‌های بهداشتی را با کاهش نیاز به داروهای متعدد و تشخیص‌های افتراقی پیچیده، پایین آورد.

علیرغم این چالش‌ها، مسیر پژوهش در این حوزه امیدوارکننده است. غلبه بر موانعی مانند تفاوت‌های ریزساختاری، مستلزم ادغام داده‌های پروتئومیکس مقایسه‌ای با روش‌های پیشرفته زیست‌شناسی ساختاری (مانند کریومیکروسکوپی الکترونی و طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی هسته‌ای) و غربالگری مجازی (Virtual screening) مبتنی بر داکینگ مولکولی و دینامیک مولکولی است. این همگرایی می‌تواند به طراحی منطقی (Rational design) مهارکننده‌های اختصاصی‌تر یا هوشمندانه‌تر (مانند مهارکننده‌های آلوستریک سایت‌های غیرکاتالیتیک) منجر شود که قدرت اتصال به هدف انگلی را حفظ کرده و تداخل با همولوگ‌های میزبان را به حداقل برسانند. به‌طور مشابه، چالش تحویل دارو می‌تواند با مهندسی نانوحامل‌های دارای لیگاند هدف‌گیر

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

(Ligand-targeted nanocarriers) یا استفاده از سیستم‌های تحویل مبتنی بر اگزوزوم و سلول‌های بنیادی مزانشیمی برطرف گردد. همچنین، درک عمیق‌تر از تفاوت‌های مسیرهای متابولیک و ضرورت عملکردی اهداف در انگل‌های مختلف، از طریق ایجاد کتابخانه‌های RNAi یا CRISPR-Cas9 اختصاصی هر انگل، می‌تواند به اولویت‌بندی اهداف کمک کند و از هدررفت منابع در مسیرهای کم‌بازده جلوگیری نماید.

بنابراین، تمرکز آینده باید بر تبدیل این اهداف مشترک نظری به داده‌های ساختاری با وضوح بالا، مدل‌های حیوانی مرتبط‌تر (مانند مدل‌های هم‌آلودگی یا مدل‌های انسانی‌سازی‌شده)، ارزیابی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک مهارکننده‌های کاندید در بافت‌های مختلف، و در نهایت، کاندیدهای درمانی یا واکسنی با پروفایل کارایی و ایمنی برتر باشد. ضروری است که مطالعات آینده، به‌جای تمرکز صرف بر یک هدف منفرد، به طراحی استراتژی‌های هوشمندانه‌تر (نظیر مهارکننده‌های دوگانه یا سه‌گانه، کونژوگه‌های دارو–نانوحامل هدفمند، و واکسن‌های چندظرفیتی مبتنی بر اپی‌توپ‌های ایمنی‌زای حفاظت‌شده) روی آورند تا بتوانند بر ماهیت پیچیده و چندعاملی بیماری‌های انگلی تک‌یاخته‌ای فائق آیند. موفقیت در این مسیر مستلزم همکاری‌های بین‌رشته‌ای گسترده‌ای بین زیست‌شناسان سلولی- مولکولی، بیوانفورماتیک‌دانان، داروشناسان، متخصصین بیماری‌های عفونی و دانشمندان علوم مواد است.

نتیجه‌گیری

تحلیل مقایسه‌ای پروتئومیکس، استراتژی قدرتمندی برای فاش کردن آسیب‌پذیری‌های مشترک در میان پاتوژن‌های پروتوزوآیی مهم است. ما در این مطالعه مروری نشان دادیم که مسیرهای مرتبط با مدیریت استرس، متابولیسم پایه، کنترل پس از ترجمه و تعامل با میزبان، غنی از اهداف مشترک برای مداخله درمانی و پیشگیرانه هستند. یافته‌های ما به‌وضوح نشان می‌دهد که با وجود تفاوت‌های مورفولوژیک و چرخه‌های زندگی متنوع، انگل‌های پلاسمودیوم، توکسوپلاسما و لیشمانیا از یک هسته عملکردی مشترک شامل پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP70/HSP90)، آنزیم‌های چندعملکردی متابولیک (انولاز)، سیستم‌های تنظیمی پساترجمه‌ای (CDPK)ها، NMT و سیستم یوبیکوئیتین–پروتئازوم، پروتئازها و پروتئین‌های سطحی/ترشحی (AMA1) برای بقا، تهاجم و تعدیل ایمنی میزبان بهره می‌برند. این هم‌گرایی مولکولی، فرصتی بی‌نظیر برای طراحی مداخلات گسترده‌الطیف فراهم می‌آورد که می‌تواند هم‌زمان چندین بیماری انگلی را هدف قرار دهد.

با این حال، حفاظت‌شدگی صرف توالی برای موفقیت درمانی کافی نیست و عواملی مانند تفاوت‌های ریزساختاری در سایت‌های فعال آنزیم‌های مشترک (مانند NMT و HSPها)، تفاوت در ضرورت عملکردی یک هدف بین انگل‌های مختلف، و چالش‌های تحویل دارو به بافت‌ها و سلول‌های هدف متفاوت (گلبول قرمز در مالاریا، ماکروفاژ در لیشمانیوز و سلول‌های عصبی/عضلانی در توکسوپلاسموز) باید مدنظر قرار گیرند. علاوه بر این، پیوستگی شبکه‌ای اهداف مشترک و تداخل بالقوه با همولوگ‌های میزبان، ضرورت طراحی هوشمندانه مهارکننده‌ها (همچون مهارکننده‌های آلوستریک با هدف‌گیری عملکردهای بیماری‌زایی اختصاصی) و به‌کارگیری فناوری‌های نوین تحویل دارو را دوچندان می‌کند.

از این رو، جهت‌گیری‌های کلیدی برای تحقیقات آینده عبارتند از: اول، ایجاد پایگاه‌های داده یکپارچه مقایسه‌ای با توسعه پلتفرم‌های بیوانفورماتیکی که به طور خاص برای مقایسه پروتئوم‌ها، ارتباطات پاتوژن و سلول میزبان و شبکه‌های PTM انگل‌های بیماری‌زای انسان طراحی شده‌اند؛ دوم، غربالگری ترکیبات گسترده‌الاثر از طریق اجرای غربالگری‌های *In vitro* با پوشش بالا علیه اهداف مشترک شناسایی‌شده (مانند خانواده‌های کیناز یا پروتئاز در برابر گروهی از انگل‌ها؛ سوم، آزمایش‌های اثربخشی *In vivo* ترکیبی شامل ارزیابی کاندیدهای دارویی مشترک در مدل‌های حیوانی هم‌آلودگی (کو–اینفکشن) با مرتبط‌ترین پاتوژن‌ها برای شبیه‌سازی شرایط واقعی مناطق اندمیک؛ و چهارم، طراحی واکسن‌های چند اپی‌توپی با اعتبارسنجی ایمنی‌زایی و محافظت متقاطع واکسن‌های طراحی‌شده بر اساس پروتئین‌های مشترک در مدل‌های حیوانی مناسب. همچنین، همگرایی داده‌های پروتئومیکس با زیست‌شناسی ساختاری پیشرفته همچون کریومیکروسکوپی الکترونی، مدل‌سازی مولکولی و سیستم‌های تحویل هدفمند مبتنی بر نانوتکنولوژی، مسیر امیدوارکننده‌ای برای غلبه بر موانع فعلی و تبدیل اهداف نظری به مداخلات بالینی مؤثر و ایمن خواهد بود.

تمرکز بر این استراتژی مشترک‌محور، نه تنها شانس موفقیت در کشف درمان‌های نوین را در بیماری‌های انگلی افزایش می‌دهد، بلکه با کاهش هزینه‌های تحقیق و توسعه و

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

تسریع فرآیند کشف دارو، گامی استوار به سوی مطالعات مؤثرتر و مقرون‌به‌صرفه‌تر در مبارزه با بیماری‌های عفونی انگلی تک‌یاخته‌ای برمی‌دارد و چشم‌انداز روشنی برای مدیریت یکپارچه این بیماری‌ها در مناطق اندمیک با هم‌ابتلایی بالا ترسیم می‌کند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از حمایت و همکاری معاونت تحقیقات و فناوری دانشکده علوم پزشکی خمین که مسیر انجام این تحقیق را تسهیل کردند، تشکر و قدردانی می گردد.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

به دلیل نوع مطالعه که یک مطالعه مروری بود، ملاحظات اخلاقی در این مطالعه کاربردی نبود.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان مقاله را خوانده و مورد تایید آنها بوده است و بطور یکسان در تهیه این مقاله مشارکت داشتند.

References

1. Antony HA, Parija SC. Antimalarial drug resistance: an overview. Tropical Parasitology. 2016;6(1):30-41.

2. David Sibley L. Invasion and intracellular survival by protozoan parasites. Immunological reviews. 2011;240(1):72-91.

3. McConville MJ, Naderer T. Metabolic pathways required for the intracellular survival of Leishmania. Annual Review of Microbiology. 2011;65(2011):543-61.

4. Tarannum A, Rodríguez-Almonacid CC, Salazar-Bravo J, Karamysheva ZN. Molecular mechanisms of persistence in protozoan parasites. Microorganisms. 2023;11(9):2248.

5. Dacks JB, Walker G, Field MC. Implications of the new eukaryotic systematics for parasitologists. Parasitology international. 2008;57(2):97-104.

6. De Meeûs T, Renaud F. Parasites within the new phylogeny of eukaryotes. Trends in Parasitology. 2002;18(6):247-51.

7. Swearingen KE, Lindner SE. Plasmodium parasites viewed through proteomics. Trends in Parasitology. 2018;34(11):945-60.

8. Alam MM, Solyakov L, Bottrill AR, Flueck C, Siddiqui FA, Singh S, et al. Phosphoproteomics reveals malaria parasite Protein Kinase G as a signalling hub regulating egress and invasion. Nature Communications. 2015;6(1):7285.

9. Jankowska-Döllken M. Functional studies on the chloroquine resistance transporter (PfCRT) and the HECT E3 ubiquitin-protein ligase (PfUT) in Plasmodium falciparum 2019.

10. Rashidi S, Tuteja R, Mansouri R, Ali-Hassanzadeh M, Shafiei R, Ghani E, et al. The main post-translational modifications and related regulatory pathways in the malaria parasite Plasmodium falciparum: An update. Journal of Proteomics. 2021;245:104279.

11. Rashidi S, Sánchez-Montejo J, Mansouri R, Ali-Hassanzadeh M, Savardashtaki A, Bahreini MS, et al. Mining the proteome of toxoplasma parasites seeking vaccine and diagnostic candidates. Animals. 2022;12(9):1098.

12. Mansouri R, Ali-Hassanzadeh M, Shafiei R, Savardashtaki A, Karimazar M, Anvari E, et al. The use of proteomics for the identification of promising vaccine and diagnostic biomarkers in Plasmodium falciparum. Parasitology. 2020:147(12):62-1255

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

falciparum Hsp70-x reveals functional versatility of its C-terminal EEVN motif. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics. 2018;86(11):1189-201.

23. Shonhai A, Blatch GL. Heat shock proteins of malaria. Springer; 2014.

24. Ahmad T, Alhammadi BA, Almaazmi SY, Arafa S, Blatch GL, Dutta T, et al. Plasmodium falciparum heat shock proteins as antimalarial drug targets: An update. Cell Stress and Chaperones. 2024;29(2):326-37.

25. Day J, Passecker A, Beck H-P, Vakonakis I. The Plasmodium falciparum Hsp70-x chaperone assists the heat stress response of the malaria parasite. The FASEB Journal. 2019;33(12):14611.

26. Hiller NL, Bhattacharjee S, Van Ooij C, Liolios K, Harrison T, Lopez-Estrano C, Haldar K .A host-targeting signal in virulence proteins reveals a secretome in malarial infection. Science. 2004;306(5703):1934-7.

27. Zininga T, Shonhai A. Small molecule inhibitors targeting the heat shock protein system of human obligate protozoan parasites. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(23):5930.

28. Kumar R, Musiyenko A, Barik S. The heat shock protein 90 of Plasmodium falciparum and antimalarial activity of its inhibitor, geldanamycin. Malaria Journal. 2003;2(1):30.

29. Saha S, Laskar S, Gunalan S, Kothandan G, Kumar D. In silico design and assessment of a multiepitope and multiantigen potential vaccine candidate against Leishmania donovani. In Silico Pharmacology. 2025;13(3):1-16.

30. Shahali M. Investigation of Plasmodium falciparum heat shock protein 20 as a novel target for antimalarial drug discovery. 2024.

31. Family HSP. Differential Subcellular Localization of.

32. Kröber-Boncardo C, Grünebast J, Clos J. Heat shock proteins in leishmania parasites. Heat Shock Proteins in Inflammatory Diseases: Springer; 2020. p. 469-88.

33. Ashwinder K, Kho MT, Chee PM, Lim WZ, Yap IK, Choi SB, Yam WK. Targeting heat shock proteins 60 and 70 of toxoplasma gondii as a potential drug target: In silico approach. Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences. 2016;8(4):374-87.

34. Li Z-Y, Lu J, Zhang N-Z, Chen J, Zhu X-Q. Immune responses induced by HSP60 DNA vaccine against Toxoplasma gondii infection in Kunming mice. The Korean Journal of

13. Rashidi S, Nguewa P, Mojtahedi Z, Shahriari B, Kalantar K, Hatam G. Identification of immunoreactive proteins in secretions of Leishmania infantum promastigotes: an immunoproteomic approach. Eastern Mediterranean Health Journal. 2020;26.12.

14. Rashidi S, Mojtahedi Z, Shahriari B, Kalantar K, Ghalamfarsa G, Mohebali M, Hatam G. An immunoproteomic approach to identifying immunoreactive proteins in Leishmania infantum amastigotes using sera of dogs infected with canine visceral leishmaniasis. Pathogens and Global Health. 2019;113(3):124-32.

15. Rashidi S, Kalantar K, Hatam G. Using proteomics as a powerful tool to develop a vaccine against Mediterranean visceral leishmaniasis. Journal of Parasitic Diseases. 2018;42(2):162-70.

16. Dousti M ,Manzano-Román R, Rashidi S, Barzegar G, Ahmadpour NB, Mohammadi A, Hatam G. A proteomic glimpse into the effect of antimalarial drugs on Plasmodium falciparum proteome towards highlighting possible therapeutic targets. Pathogens and disease. 2021;79 (1):ftaa071.

17. Rashidi S, Vieira C, Mansouri R, Ali-Hassanzadeh M, Ghani E, Karimazar M, et al. Host cell proteins modulated upon Toxoplasma infection identified using proteomic approaches: a molecular rationale. Parasitology Research. 2022;121(7):1853-65.

18. Shonhai A. Plasmodial heat shock proteins: targets for chemotherapy. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2010;58(1):61-74.

19. Czarnewski P, Araújo EC, Oliveira MC, Mineo TW, Silva NM. Recombinant Tg HSP70 Immunization Protects against Toxoplasma gondii Brain Cyst Formation by Enhancing Inducible Nitric Oxide Expression. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2017;7:142.

20. Soto M, Ramírez L, Solana JC, Cook EC, Hernández-García E, Requena JM, Iborra S. Inoculation of the Leishmania infantum hsp70-ii null mutant induces long-term protection against L. amazonensis infection in BALB/c mice. Microorganisms. 2021;9(2):363.

21. Mohamad N, O'Donoghue A, Kantsadi AL, Vakonakis I. Structures of the Plasmodium falciparum heat-shock protein 70-x ATPase domain in complex with chemical fragments identify conserved and unique binding sites. Structural Biology and Crystallization Communications. 2021;77(8):262-8.

22. Mabate B, Zininga T, Ramatsui L, Makumire S, Achilonu I, Dirr HW, Shonhai A. Structural and biochemical characterization of Plasmodium

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

Parasitology. 2018;56(3):237.

35. Pal Bhowmick I, Kumar N, Sharma S, Coppens I, Jarori GK. Plasmodium falciparum enolase: stage-specific expression and sub-cellular localization. Malaria Journal. 2009;8(1):179.

36. Mouveaux T, Oria G, Werkmeister E, Slomianny C, Fox BA, Bzik DJ, Tomavo S. Nuclear glycolytic enzyme enolase of Toxoplasma gondii functions as a transcriptional regulator. PloS One. 2014;9(8):e105820.

37. Vanegas G, Quiñones W, Carrasco-López C, Concepción JL, Albericio F, Avilán L. Enolase as a plasminogen binding protein in Leishmania mexicana. Parasitology Research. 2007;101(6):1511-6.

38. Ghosh AK, Jacobs-Lorena M. Surface-expressed enolases of Plasmodium and other pathogens. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2011;106:85-90.

39. Jiang W, Xue J-X, Liu Y-C, Li T, Han X-G, Wang S-H, et al. Identification and characterization of an immunogenic antigen, enolase 2, among excretory/secretory antigens (ESA) of Toxoplasma gondii. Protein Expression and Purification. 2016;127:88-97.

40. Roster CP, LaVigne D, Milanes JE, Knight E, Anderson HD, Pizarro S, et al. Enolase inhibitors as early lead therapeutics against trypanosoma brucei. Pathogens. 2023;12(11):1290.

41. Alemayehu GS, Lopez K, Dieng CC, Lo E, Janies D, Golassa L. Evaluation of PfHRP2 and PfLDH malaria rapid diagnostic test performance in Assosa Zone, Ethiopia. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2020;103(5):1902.

42. Krause RG, Hurdayal R, Choveaux D, Przyborski JM, Coetzer TH, Goldring JD. Plasmodium glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: a potential malaria diagnostic target. Experimental Parasitology. 2017;179:7-19.

43. Cha S-J, Kim M-S, Pandey A, Jacobs-Lorena M. Identification of GAPDH on the surface of Plasmodium sporozoites as a new candidate for targeting malaria liver invasion. Journal of Experimental Medicine. 2016;213(10):2099-112.

44. Penna-Coutinho J, Cortopassi WA, Oliveira AA, França TCC, Krettli AU. Antimalarial activity of potential inhibitors of Plasmodium falciparum lactate dehydrogenase enzyme selected by docking studies. PloS One. 2011;6:(۷)e21237.

45. Ghartey-Kwansah G, Yin Q, Li Z, Gumpper K, Sun Y, Yang R, et al. Calcium-dependent protein kinases in malaria parasite development and infection. Cell Transplantation. 2020;29:0963689719884888.

46. Gaji RY, Johnson DE, Treeck M, Wang M, Hudmon A, Arrizabalaga G. Phosphorylation of a myosin motor by TgCDPK3 facilitates rapid initiation of motility during Toxoplasma gondii egress. PLoS Pathogens. 2015;11(11):e1005268.

47. Billker O, Lourido S, Sibley LD. Calcium-dependent signaling and kinases in apicomplexan parasites. Cell host & Microbe. 2009;5(6):612-22.

48. Wang Z-X, Zhou C-X, Calderón-Mantilla G, Petsalaki E, He J-J, Song H-Y, et al. iTRAQ-based global phosphoproteomics reveals novel molecular differences between Toxoplasma gondii strains of different genotypes. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2019;9:307.

49. Johnson SM, Murphy RC, Geiger JA, DeRocher AE, Zhang Z, Ojo KK, et al. Development of Toxoplasma gondii calcium-dependent protein kinase 1 (Tg CDPK1) inhibitors with potent anti-toxoplasma activity. Journal of Medicinal Chemistry. 2012;55(5):2416-26.

50. Thomas DC, Ahmed A, Gilberger TW, Sharma P. Regulation of Plasmodium falciparum glideosome associated protein 45 (PfGAP45) phosphorylation. PLoS One. 2012;7(4):e3585.۵

51. Rees-Channer RR, Martin SR, Green JL, Bowyer PW, Grainger M, Molloy JE, Holder AA. Dual acylation of the 45kDa gliding-associated protein (GAP45) in Plasmodium falciparum merozoites. Molecular and Biochemical Parasitology. 2006;149(1):113-6.

52. Tate EW, Bell AS, Rackham MD, Wright MH. N-Myristoyltransferase as a potential drug target in malaria and leishmaniasis. Parasitology. 2014;141(1):37-49.

53. Campos FdFGR, Moura WCdS, Romário-Silva D, Araújo RSAd, Morais I, Cortes S, et al. N-Myristoyltransferase Inhibition in Parasitic Pathogens: Insights from Computer-Aided Drug Design. Molecules. 2025;30(18):3703.

54. Brannigan JA, Smith BA, Yu Z, Brzozowski AM, Hodgkinson MR, Maroof A, et al. N-myristoyltransferase from Leishmania donovani: structural and functional characterisation of a potential drug target for visceral leishmaniasis. Journal of Molecular Biology. 2010;396(4):985-99.

55. Horton JR, Sawada K, Nishibori M, Cheng X. Structural basis for inhibition of histamine N-methyltransferase by diverse drugs. Journal of Molecular Biology. 2005;353(2):334-44.

56. Sant'Anna Pereira Nicolau M, Resende MA, de Campos Chaves C, Rodrigues RS, de Melo Rodrigues V, Nicolau-Junior N, Yoneyama KAG.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

Dubremetz J-Fo, Ortega-Barria E, Boothroyd JC. Toxoplasma gondii homologue of plasmodium apical membrane antigen 1 is involved in invasion of host cells. Infection and Immunity. 2000;68(12):707.86-8.

68. Srinivasan P, Beatty WL, Diouf A, Herrera R, Ambroggio X, Moch JK, et al. Binding of Plasmodium merozoite proteins RON2 and AMA1 triggers commitment to invasion. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(32):13275-80.

69. Vulliez–Le Normand B, Tonkin ML, Lamarque MH, Langer S, Hoos S, Roques M, et al. Structural and functional insights into the malaria parasite moving junction complex. PLoS Pathogens. 2012;8(6):e1002755.

70. Lamarque M, Besteiro S, Papoin J, Roques M, Vulliez-Le Normand B, Morlon-Guyot J, et al. The RON2-AMA1 interaction is a critical step in moving junction-dependent invasion by apicomplexan parasites. PLoS Pathogens. 2011;7(2):e1001276.

71. Ferreira LG, Andricopulo AD. Drug repositioning approaches to parasitic diseases: a medicinal chemistry perspective. Drug Discovery Today. 2016;21(10):1699-710.

72. Pallavi R, Roy N, Nageshan RK, Talukdar P, Pavithra SR, Reddy R, et al. Heat shock protein 90 as a drug target against protozoan infections: biochemical characterization of HSP90 from Plasmodium falciparum and Trypanosoma evansi and evaluation of its inhibitor as a candidate drug. Journal of Biological Chemistry. 2010;285(49):37964-75.

73. Bartsch K, Hombach-Barrigah A, Clos J. Hsp90 inhibitors radicicol and geldanamycin have opposing effects on Leishmania Aha1-dependent proliferation. Cell Stress and Chaperones. 2017;22(5):729-42.

74. Lourido S, Shuman J, Zhang C, Shokat KM, Hui R, Sibley LD. Calcium-dependent protein kinase 1 is an essential regulator of exocytosis in Toxoplasma. Nature. 2010;465(7296):359-62.

75. Kato N, Sakata T, Breton G, Le Roch KG, Nagle A, Andersen C, et al. Gene expression signatures and small-molecule compounds link a protein kinase to Plasmodium falciparum motility. Nature Chemical Biology. 2008;4(6):347-56.

76. Wright MH, Clough B, Rackham MD, Rangachari K, Brannigan JA, Grainger M, et al. Validation of N-myristoyltransferase as an antimalarial drug target using an integrated chemical biology approach. Nature chemistry.

Investigation of Potential Inhibitors of N-Myristoyltransferase in Leishmania amazonensis: A Computational and Experimental Study. Chemical Biology & Drug Design. 2025;106(3):e70170.

57. Pereira PHS, Curra C, Garcia CR. Ubiquitin proteasome system as a potential drug target for malaria. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2018;18(5):315-20.

58. Gonçalves AF, Lima-Pinheiro A, Ferreira PE. Ubiquitin-proteasome system in Plasmodium: a potential antimalarial target to overcome resistance–a systematic review. Frontiers in Medicine. 2024;11:1441352.

59. Doug Chung D-W ,G Le Roch K. Targeting the Plasmodium ubiquitin/proteasome system with anti-malarial compounds: promises for the future. Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders). 2010;10(3):158-64.

60. Subramanian S, Hardt M ,Choe Y, Niles RK, Johansen EB, Legac J, et al. Hemoglobin cleavage site-specificity of the Plasmodium falciparum cysteine proteases falcipain-2 and falcipain-3. PloS One. 2009;4(4):e5156.

61. McKerrow JH, Caffrey C, Kelly B, Loke Pn, Sajid M. Proteases in parasitic diseases. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2006;1(1):497-536.

62. Semenov A, Olson JE, Rosenthal PJ. Antimalarial synergy of cysteine and aspartic protease inhibitors. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998;42(9):2254-8.

63. von Gersdorff Jørgensen L, Buchmann K. Cysteine proteases as potential antigens in antiparasitic DNA vaccines. Vaccine. 2011;29(34):5575-83.

64. Braun L, Brenier-Pinchart M-P, Yogavel M, Curt-Varesano A, Curt-Bertini R-L, Hussain T, et al. A Toxoplasma dense granule protein ,GRA24, modulates the early immune response to infection by promoting a direct and sustained host p38 MAPK activation. Journal of Experimental Medicine. 2013;210(10):2071-86.

65. Yang C-S, Yuk J-M, Lee Y-H, Jo E-K. Toxoplasma gondii GRA7-induced TRAF6 activation contributes to host protective immunity. Infection and Immunity. 2016;84(1):339-50.

66. Elsworth B, Matthews K, Nie CQ, Kalanon M, Charnaud SC, Sanders PR, et al. PTEX is an essential nexus for protein export in malaria parasites. Nature. 2014;511(7511): 587-91

67. Hehl AB, Lekutis C, Grigg ME, Bradley PJ,

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

2014;6(2):112-21

77. Frearson JA, Brand S, McElroy SP, Cleghorn LA, Smid O, Stojanovski L, et al. N-myristoyltransferase inhibitors as new leads to treat sleeping sickness. Nature. 2010;464(7289):728-32.

78. Xie SC, Dick LR, Gould A, Brand S, Tilley L. The proteasome as a target for protozoan parasites. Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2019;23(11):903-14.

79. Khare S, Nagle AS, Biggart A, Lai YH, Liang F, Davis LC, et al. Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness .Nature. 2016;537(7619):229-33.

80. Gantt SM, Myung JM, Briones MR, Li WD, Corey E, Omura S, et al. Proteasome inhibitors block development of Plasmodium spp. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998;42(10):2731-8.

81. Sijwali PS, Koo J, Singh N, Rosenthal PJ. Gene disruptions demonstrate independent roles for the four falcipain cysteine proteases of Plasmodium falciparum. Molecular and Biochemical Parasitology. 2006;150(1):96-106.

82. Rosenthal PJ. Falcipains and other cysteine proteases of malaria parasites. Cysteine Proteases of pathogenic organisms. 2011:30-48.

83. Doyle PS, Zhou YM, Hsieh I, Greenbaum DC, McKerrow JH, Engel JC. The Trypanosoma cruzi protease cruzain mediates immune evasion. PLoS Pathogens. 2011;7(9):e1002139.

84. Besteiro S, Dubremetz JF, Lebrun M. The moving junction of apicomplexan parasites: a key structure for invasion. Cellular Microbiology. 2011;13(6):797-805.

85. Gay G, Braun L, Brenier-Pinchart M-P, Vollaire J, Josserand V, Bertini R-L, et al. Toxoplasma gondii TgIST co-opts host chromatin repressors dampening STAT1-dependent gene regulation and IFN-γ–mediated host defenses. Journal of Experimental Medicine. 2016;213(9):1779-98.

86. Matta SK, Olias P, Huang Z, Wang Q, Park E, Yokoyama WM, Sibley LD. Toxoplasma gondii effector TgIST blocks type I interferon signaling to promote infection. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019;116(35):17480-91.

87. de Menezes JP, Saraiva EM, da Rocha-Azevedo B. The site of the bite: Leishmania interaction with macrophages, neutrophils and the extracellular matrix in the dermis. Parasites & Vectors. 2016;9(1):264.

88. Rosowski EE, Lu D, Julien L, Rodda L, Gaiser RA, Jensen KD, Saeij JP. Strain-specific activation of the NF-κB pathway by GRA15, a novel Toxoplasma gondii dense granule protein. Journal of Experimental Medicine. 2011;208(1):195-212.

89. Mukhopadhyay D, Arranz-Solís D, Saeij JP. Toxoplasma GRA15 and GRA24 are important activators of the host innate immune response in the absence of TLR11. PLoS pathogens. 2020;16 (5):e1008586.

90. Shapira S, Harb OS, Margarit J, Matrajt M, Han J, Hoffmann A, et al. Initiation and termination of NF-κB signaling by the intracellular protozoan parasite Toxoplasma gondii. Journal of Cell Science. 2005;118(15):3501-8.

91. Wang Y, Weiss LM ,Orlofsky A. Host cell autophagy is induced by Toxoplasma gondii and contributes to parasite growth. Journal of Biological Chemistry. 2009;284(3):1694-701.

92. Rashidi S, Mansouri R, Ali-Hassanzadeh M, Mojtahedi Z, Shafiei R, Savardashtaki A, et al. The host mTOR pathway and parasitic diseases pathogenesis. Parasitology Research. 2021;120(4):1151-66.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]

Key Common Proteins and Pathways in Prevalent Parasitic Protozoa: Insights from Comparative Proteomics

Received: 10 Jul 2025 Accepted: 3 Oct 2025

Mohammad Ali-Hassanzadeh[1], Kurosh Kalantar[2,3], Mohammad Reza Ashrafi[4,5], Sajad Rashidi[4,5*]
1. Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran 2. Associate Professor, Department of Immunology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran 3. Autoimmune Diseases Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran 4. Assistant Professor, Molecular Medicine Research Center, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran 5. Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran

Abstract

Introduction: *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, and *Leishmania* species are major protozoan parasites causing malaria, toxoplasmosis, and leishmaniasis. Despite their different life cycles, they share common molecular strategies for survival.

Methods: This review integrates comparative proteomics data to identify these shared mechanisms and evaluate their potential for pan-parasitic interventions.

Results: Our analysis reveals that these parasites rely on a conserved core of pathways, including: (i) stress management via heat shock proteins (HSP70/HSP90); (ii) energy metabolism through multifunctional enzymes like enolase; (iii) post-translational regulation by calcium-dependent protein kinases (CDPKs), N-myristoyltransferase (NMT), and the ubiquitin-proteasome system; and (iv) host cell invasion and immune modulation using proteases and apical membrane antigen 1 (AMA1).

Conclusion: Targeting these shared hubs offers a rational strategy for developing broad-spectrum drugs and multivalent vaccines. However, challenges remain, including subtle structural differences between parasite and host orthologs, potential toxicity, and distinct drug delivery requirements. Overcoming these obstacles through structure-guided design and advanced nanocarriers will be essential to translate these common targets into effective, affordable therapies against multiple parasitic diseases.

Keywords: Comparative Proteomics, Common Drug Targets, Post-Translational Modifications, Protozoan Parasites, Multivalent Vaccine, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* spp.

***Corresponding Author:** Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran
E-mail: sajad.rashidi@khomeinums.ac.ir **Tel:** +9886233375 **Fax:** +9886233375

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-15]