Advancements and Challenges in Preclinical Study Models of Neurodegenerative Brain Diseases: Alzheimer's and Parkinson's Diseases

Sajjad Salari, Maryam Bagheri*

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Article Info:

Received: **12 July 2024** ***Revised:*** **12 Nov 2024** ***Accepted:*** **27 Nov 2024**

ABSTRACT

Introduction: Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's are among the most common neurological disorders in older adults, characterized by the gradual loss of brain neurons. Despite considerable scientific advancements, a definitive cure for these diseases remains elusive. Preclinical study models play a vital role in understanding underlying mechanisms and developing novel therapies. This article provides a comprehensive review of animal, pharmaceutical, and genetic models, each simulating different aspects of behavior, pathology, and molecular biology related to these diseases. Furthermore, the use of artificial intelligence (AI) and programming languages in data analysis and creating personalized statistical models has opened new avenues for predicting disease progression and designing targeted treatments. Transgenic animal models are employed to study the effects of genetic mutations, while pharmaceutical models use neurotoxins such as amyloid-beta and 6-hydroxydopamine to replicate pathophysiological pathways. Combining these approaches with AI tools offers a more accurate representation of disease complexities. ***Conclusion:*** To gain a comprehensive understanding of these diseases, it is crucial to develop advanced models that integrate biological, pharmaceutical, and AI methodologies. These models can enhance the accuracy of disease simulations, identify novel therapeutic pathways, and improve patients' quality of life.

Keywords:

1. Neuropathology
2. Dementia
3. Proteostasis Deficiencies
4. Basal Ganglia

Corresponding Author: Maryam Bagheri

Email: *Maryam.bagheri@medilam.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

پیشرفت‌ها و چالش‌ها در مدل‌های مطالعاتی پیش بالینی بیماری‌های مغزی تحلیل برنده عصبی: بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون

سجاد سالاری، مریم باقری*

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۲۲ تیر ۱۴۰۳ **اصلاحیه:** ۲۲ آبان ۱۴۰۳ **پذیرش:** ۷ آذر ۱۴۰۳

چـــــکیده

مقدمـه: بیماری‌هـای تخریـب کننـده عصـبی ماننـد آلزایمـر و پارکینسـون، از شـایع‌ترین اخـتلالات عصـبی در افـراد مسـن هسـتند کـه بـا از بیـن رفتـن تدریـجی نورون‌هـای مغـز مشـخص می‌شـوند. علیرغـم پیشـرفت‌های علـمی قابـل توجـه، درمـان قطـعی بـرای ایـن بیماری‌هـا هنـوز یافـت نشـده اسـت. مدل‌هـای مطالعـاتی پیش‌بالیـنی نقـش حیـاتی در درک مکانیسـم‌های زیربنـایی و توسـعه درمان‌هـای نویـن ایفـا می‌کننـد. ایـن مقالـه مـروری جامـع بـر مدل‌هـای حیـوانی، دارویی و ژنتیـکی ارائـه می‌کنـد کـه هـر کـدام جنبه‌هـایی از رفتـار، آسیـب شـناسی و زیست‌شـناسی مولکـولی مرتبـط بـا ایـن بیماری‌هـا را شبیه‌سـازی می‌کننـد. علاوه بـر ایـن، بهره‌گیـری از هـوش مصنـوعی و زبان‌هـای برنامه‌نویـسی در تجزیـه و تحلیـل داده‌هـا و ایجـاد مدل‌هـای آمـاری شـخصی، چشـم‌اندازهای جدیـدی را بـرای پیش‌بیـنی پیشـرفت بیمـاری و طـراحی درمان‌هـای هدفمنـد فراهـم کـرده اسـت. مدل‌هـای حیـوانی تراریختـه بـرای مطالعـه اثـرات جهش‌هـای ژنتیـکی مـورد اسـتفاده قـرار می‌گیرنـد، درحالی‌کـه مدل‌هـای دارویی از نوروتوکسین‌هـایی ماننـد آمیلوئیـد بتـا و ۶-هیدروکـسی دوپامیـن بـرای بازسـازی مسیرهـای پاتوفیزیولوژیـک اسـتفاده می‌کننـد. ترکیـب ایـن دو رویکـرد همـراه بـا ابزارهـای هـوش مصنـوعی تصویـری دقیق‌تـر از پیچیدگی‌هـای بیمـاری را ارائـه می‌دهـد. **نتیجه‌گیـری:** بـرای بدسـت آوردن درک جامـع از ایـن بیماری‌هـا، توسـعه مدل‌هـای پیشـرفته‌ای کـه روش‌هـای بیولوژیـکی، دارویی و هـوش مصنـوعی را ادغـام می‌کننـد، حیـاتی اسـت. ایـن مدل‌هـا می‌تواننـد دقـت شبیه‌سـازی بیمـاری را افزایـش دهنـد، مسیرهـای درمـانی جدیـد را شناسـایی کننـد و کیفیت زنـدگی بیمـاران را بهبود بخشـند.

واژه‌های کلیدی:

۱- نوروپاتولوژی
۲- زوال عقل
۳- نقص پروتئوستاز
۴- جسم قاعده‌ای

***نویسنده مسئول:** مریم باقری

پست الکترونیک: *Maryam.bagheri@medilam.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

مقدمه

بیماری آلزایمر

اولین بار توسط آلویس آلزایمر بیش از یک قرن پیش در آلمان توصیف شد. تخمین زده می شود که تقریبا ۸۰ درصد از افراد مبتلا به زوال عقل از بیماری آلزایمر[1] رنج می برند (۲, ۱). بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی پیشرونده مغزی است که تقریباً ۵ درصد از جمعیت بالای ۶۵ سال را درگیر می‌کند (۳). آلزایمر بیماری ناتوان کننده است و می‌تواند باعث بروز اختلال در فعالیت‌های اجتماعی و شغلی شود. وجود حداقل دو اختلال از ناهنجاری بالینی شامل از دست دادن حافظه در فرد هوشیار، اختلال در فعالیت‌های شناختی زبان، توجه، ادراک، قضاوت یا حل مسئله می تواند تایید کننده بیماری آلزایمر باشد (۴). عوامل ژنتیکی و محیطی در پیشرفت بیماری نقش دارند. حدود ۰/۱ درصد موارد ابتلا اشکال خانوادگی با توارث اتوزومال غالب و با شروع زودرس قبل از ۶۵ سالگی است (۵). سه ژن مداخله گر در ایجاد شکل توارثی بیماری شامل ژن‌های کد کننده پروتئین پیش ساز آمیلوئید[2] و پرسنیلین ۱ و ۲ می‌باشند (۶). اکثر موارد ابتلا به بیماری آلزایمر شامل موارد تک گیر پراکنده با وراثت غیر اتوزومی می‌باشند. با این حال، عوامل محیطی و ژنتیکی ممکن است در پیشرفت بیماری نقش داشته باشند (۷). ژن آپو ای[3] در شکل تک گیر پراکنده بیماری نقش ایفا می‌کند (۶). مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ایالات متحده آمریکا اعلام کرده است که تعداد موارد زوال عقل در اروپا به حدود ۱۴ میلیون نفر خواهد رسید (۸). کیفیت زندگی و امید به زندگی در این بیماری کاهش می‌یابد. همچنین در سطح اجتماعی، بیماران نیاز به مراقبت طولانی دارند که می‌تواند منجر به چالش‌های اقتصادی در کشورهای غربی شود. به طور خلاصه می‌توان گفت که بیماری آلزایمر یکی از مشکلات عمده بهداشت عمومی در جهان است.

بیماری پارکینسون

جیمز پارکینسون در سال ۱۸۱۷ شرح مفصلی از شش بیمار مبتلا به فلج لرزشی را ارائه کرد که این توصیفات بعدا به بیماری پارکینسون[4] معروف شد و در حال حاضر شایع‌ترین اختلال عصبی پس از بیماری آلزایمر است (۹). لرزش اندام در حالت استراحت، برادی‌کینزی و سفتی عضلات اسکلتی، بی‌ثباتی وضعیتی، حالت خمیده و عدم انعطاف‌پذیری هنگام راه رفتن از علائم بالینی بیماری پارکینسون می‌باشند. علاوه بر این، علائم غیرحرکتی مانند مشکلات شناختی و رفتاری، در کنار اختلالات حسی در این بیماران دیده می‌شود. همچنین ممکن است مبتلایان به بیماری پارکینسون از اختلالات خواب و یا اختلال عملکرد اتونوم نیز رنج ببرند (۱۰). شیوع پارکینسون تقریباً ۰/۳ درصد در جمعیت عمومی در کشورهای توسعه یافته است و حدود ۱ درصد از افراد بالای ۶۰ سال را تحت تأثیر قرار می دهد و اغلب قبل از سن ۵۰ سالگی رخ نمی‌دهد و مردان بیشتر از زنان در معرض خطر ابتلا هستند (۱۱). بیماری پارکینسون در اروپا در سال ۲۰۱۰ حدود ۱/۲ میلیون نفر را تحت تاثیر قرار داده است و هزینه‌های هنگفت برای بیمار و سیستم بهداشتی درمانی به بار آورده است. متأسفانه هزینه دقیق مراقبت از بیماری پارکینسون در خاورمیانه مشخص نیست.

علائم بیماری آلزایمر

علائم هیستوپاتولوژیک خاص بیماری آلزایمر عبارتند از: پلاک‌های آمیلوئید بتا[5]، گره‌های نوروفیبریلاری[6]، پروتئین تاو هیپرفسفریله و از دست دادن نورون‌ها در بافت مغز (۱۲). پلاک آمیلوئید که به‌عنوان پلاک پیری نیز شناخته می‌شود، از فرم فیبریلار پپتیدهای آمیلوئید تشکیل شده است که طول آن عمدتاً ۳۸ تا ۴۳ اسید آمینه است و به صورت خارج سلولی رسوب می‌کند. گره‌های نوروفیبریلاری در داخل نورون‌های آسیب دیده حاوی رشته‌های پروتئین تاو هیپرفسفریله شده هستند (۱۴-۱۳). گره‌های نوروفیبریلاری رایج ترین تغییر در اسکلت سلولی هستند. اختلالات اسکلت سلولی ممکن است انتقال آکسونی را مختل کند و در نتیجه بر فعالیت نورون ها تأثیر بگذارد. با مرگ این نورون‌ها، ورودی‌های سیناپسی در نواحی آسیب‌دیده مغز که برای شناخت و حافظه طبیعی حیاتی هستند از بین می‌روند (۱۵). گلنر و وانگ در سال ۱۹۸۴ برای اولین بار پپتید آمیلوئید بتا را کشف کردند و بعداً این پپتید به‌عنوان جزء اصلی پلاک‌های پیری به‌عنوان محصول نهایی پروتئولیتیک پیش ساز پروتئین آمیلوئید معرفی شد (۱۶). دو مسیر پروتئولیتیک وجود دارد، مسیرهای آمیلوئیدوژنیک و غیرآمیلوئیدوژنیک، که به‌عنوان مسیر تولید این پروتئین معرفی شده‌اند. بسته به موقعیت برش‌ها، دو محصول مورد انتظار است، $A\beta_x$ یا $A\beta_{1-x}$، که در آن x تعداد باقیمانده‌های پپتید را نشان می‌دهد (۱۷). پلاک‌های آمیلوئیدی مشاهده‌شده در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر عمدتاً از $A\beta_{1-40}$ و $A\beta_{1-42}$ تشکیل شده‌اند که در آن‌ها انتهای سی[7] به ترتیب به اسید آمینه ۴۰ و ۴۲ ختم می‌شود (۱۹, ۱۸). در مغز، رسوب $A\beta_{1-40}$ عمدتاً در عروق مغزی مشاهده می‌شود، در حالی که $A\beta_{1-42}$ عمدتاً در پارانشیم یافت می شود. در مقایسه با $A\beta_{1-40}$، $A\beta_{1-42}$ راحت تر و بیشتر در مراحل اولیه زندگی در بافت مغز تجمع می‌یابد (۲۲-۲۰).

پاتوژنز بیماری آلزایمر

اختلالات سیناپس‌ها و از دست دادن نورون‌ها که بیشتر

[1] Alzheimer's Disease (AD)
[2] Amyloid precursor protein (APP)
3 APOE
[4] Parkinson's Disease (PD)
[5] Aβ
[6] Neurofibrillary tangles (TNFs)
[7] C-terminal

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

در نئوکورتکس، هیپوکامپ و آمیگدال یافت می شوند می‌توانند منجر به اختلالات شناختی در افراد مبتلا شوند. علاوه بر این، سطوح بالای استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد یا محتوای کم آنتی‌اکسیدان و یا ظرفیت مهار رادیکال‌های آزاد در ایجاد این بیماری نقش دارند (۲۳). علاوه بر این، آستروسیت‌هایی که نقش محوری در رشد مغز، تنظیم جریان خون، عملکرد سیناپسی، هموستاز پی اچ[8] و متابولیسم دارند، در پاسخ به آسیب مغزی، وجود عفونت و تخریب عصبی، از نظر عملکردی و مورفولوژیکی مجددا بازسازی می‌شوند (۲۴). این تغییرات که به‌عنوان آستروگلیوز واکنشی شناخته می‌شود، از طریق بیان تنظیم شده پروتئین[9] در آستروسیت‌ها به دست می‌آید (۲۵). شواهد زیادی از نقش آستروگلیوز واکنشی در ایجاد بیماری آلزایمر وجود دارد (۲۴).

علائم و پاتوژنز بیماری پارکینسون

از نظر پاتوفیزیولوژیکی در افراد مبتلا به پارکینسون از دست رفتن شدید نورون‌های دوپامینرژیک در ماده سیاه[10] عقده‌های قاعده‌ای وجود دارد. علاوه بر این، وجود انکلوژن‌های درون نورونی به نام اجسام لویی در مغز افراد مبتلا که از ان-سینوکلئین[11] تشکیل شده است نیز تایید شده است. ان-سینوکلئین پروتئینی است که اساساً در پایانه‌های پیش سیناپسی وجود دارد و نقش محوری در انتشار انتقال دهنده‌های عصبی، انتقال آکسونی و مکانیسم‌های اتوفاژی ایفا می‌کند (۲۸-۲۶). وجود اجسام لویی یکی از معیارهای اساسی در تشخیص بیماری پارکینسون می‌باشد.

همچنین دژنراسیون بخش‌های مختلف مغز از جمله نورون‌های نورآدرنرژیک، کولینرژیک یا سروتونرژیک علت اصلی علائم غیرحرکتی است.

عوامل ژنتیکی و وجود سابقه خانوادگی بیماری پارکینسون می تواند منجر به افزایش خطر ابتلا به این بیماری شود و ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران با تشخیص پارکینسون حامل جهش در ژن‌های مربوطه هستند. نقش ژن کد کننده ان-سینوکلئین اولین مکانیسم مرتبط با ژن در شروع بیماری پارکینسون بود. در حال حاضر، ۱۶ جایگاه مشخص شده PARK1 و PARK16 و ۱۱ ژن در کروموزوم‌های مختلف با ریسک بالاتر ابتلا به پارکینسون مرتبط هستند (۲۹). جهش در جایگاه‌های ذکر شده بر بیان برخی از پروتئین‌ها تأثیر می‌گذارد. یوبیکوئیتین لیگاز، UCHL-1، DJ-1، کیناز ناشی از PTEN و گیرنده هسته‌ای که در محافظت در برابر استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و بقای سلول‌های دوپامینرژیک نقش دارند، مهم‌ترین مواردی هستند که در سال‌های گذشته مورد مطالعه پژوهشگران قرار گرفته اند (۳۱, ۳۰).

عوامل غیرژنتیکی و مواجهه شغلی با سموم و فلزات سنگین نیز می‌توانند خطر ابتلا به PD را افزایش دهد (۳۲). بر اساس مطالعات انجام شده ثابت شده است که قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی کشاورزی مانند آفت کش روتنون و علف کش پاراکوات به دلیل القاء اثرات مضر روی نورون‌های دوپامینرژیک و همچنین قرار گرفتن در معرض برخی فلزات سنگین از جمله آهن، منگنز، روی، و مس به دلیل القای استرس اکسیداتیو، می‌تواند باعث تخلیه نورون‌های دوپامینرژیک در ماده سیاه شود و باعث پیشرفت بیماری پارکینسون می‌شود (۳۴، ۳۳، ۱۱).

هموسیستئین به‌عنوان اسید آمینه ضروری بدن، ممکن است اثر سمی روی نورون‌ها داشته باشد و می‌تواند مرگ سلولی را تسریع کند. برخی مقالات اخیرا تحقیقات گسترده‌ای در تاثیر هموسیستئین در بروز بیماری پارکینسون و دریافت مقادیر بالاتری از ویتامین بی انجام داده‌اند (۱۱). برخی از این مطالعات بیان کردند که مصرف زیاد ویتامین ب-۶ می‌تواند منجر به کاهش خطر ابتلا به بیماری پارکینسون شود (۳۵).

اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش استرس اکسیداتیو نیز ممکن است نقش اساسی در پاتوژنز و توسعه پارکینسون داشته باشد(۳۸-۳۶). وجود محصول جانبی لیپیدها، پروتئین‌ها و آسیب اکسیداتیو دن ان آ[12] و کاهش سطح آنتی‌اکسیدان گلوتاتیون در نمونه‌های مغز افراد مبتلا به پارکینسون ثابت شده است (۴۰, ۳۹). آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین ای و سی می‌توانند از سلول‌های دوپامینرژیک در برابر رادیکال‌های آزاد محافظت کنند، اگرچه این مهم فقط در مراحل اولیه بیماری دیده شده است (۴۱).

کانال‌های یونی داخل سلولی نیز ممکن است در پاتوژنز بیماری پارکینسون نقش داشته باشند. کانال‌های یونی در غشای اندامک‌های داخل سلولی از جمله میتوکندری شبکه آندوپلاسمی و کانال پتاسیمی موجود در شبکه اندوپلاسمی نقش مهمی در هموستاز کلسیم این ارگانل ایفا می کنند (۴۷-۴۲). وقفه در هموستاز کلسیم شبکه اندوپلاسمی می‌تواند منجر به ایجاد استرس در این شبکه شده که مسیر مهمی در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو می‌باشد (۴۸).

فعال‌سازی کانال‌های پتاسیم حساس به آدنوزین تری فسفات[13] میتوکندری، آسیب اکسیداتیو ناشی از آنژیوتانسین را افزایش می‌دهد و تخریب نورون‌های دوپامینرژیک را تقویت می‌کند (۴۹).

مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر

حیوانات با طول عمر کوتاه‌تر می‌توانند به‌عنوان

[8] PH
[9] Glial fibrillary acidic protein
[10] Substantia nigra pars compacta (SNC)
[11] N-synuclein
[12] DNA
[13] Adenosin three phosohate (ATP)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

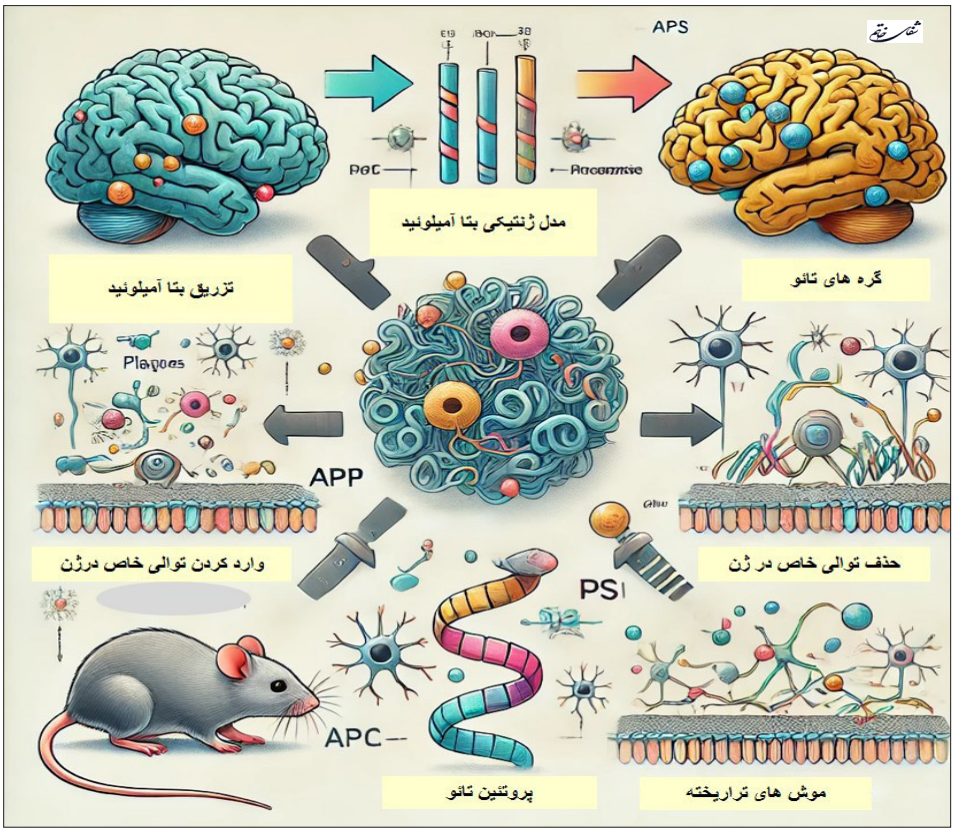
مدل‌های مناسبی برای مطالعه مکانیسم‌های پیری طبیعی و مکانیسم‌های پاتولوژیک بیماری‌های مرتبط با افزایش سن در یک دوره زمانی محدود عمل کنند. علاوه بر این، چنین حیواناتی دوره بارداری کوتاهی دارند که برای بررسی تأثیر مداخلات در نسل های مختلف مفید است. حیواناتی با طول عمر کوتاه که اخیراً مورد توجه قرار گرفته اند مانند مگس میوه یا مگس سرکه با دو تا سه ماه طول عمر و خرگوش ها و جوندگان با طول عمر و دوره بارداری نسبتاً کوتاه. بر این اساس، این حیوانات مدل‌های تحقیقاتی عمومی خوبی را تشکیل می‌دهند و همچنین می‌توانند فرصت‌هایی را برای بررسی بیماری‌های خاص مانند بیماری آلزایمر و پارکینسون با زمینه‌های ژنتیکی فراهم کنند. قبلاً فرض بر این بود که فقط انسان ها همه جنبه های علائم پاتولوژیک آلزایمر خانوادگی و تک گیر را ایجاد می‌کنند. با این حال، این فرضیه پس از مشاهده برخی از ویژگی‌های نوروپاتولوژی آلزایمر در گونه‌های غیر انسانی مورد تردید قرار گرفت. رسوبات آمیلوئیدی در خرس‌های مسن، سگ‌ها و نخستی‌سانان یافت شده است. علاوه بر این، گره‌های نوروفیبریلاری در گوسفند، خرس و بابون نیز شناسایی شده‌اند (۵۰). در سال ۲۰۰۸ وودراف و همکارانش اعلام کردند که علائم مشخصی از بیماری آلزایمر شامل تجمع گسترده آمیلوئید بتا، پروتئین تاو هیپرفسفریله، از دست دادن نورون‌های کولینرژیک و آتروفی گسترده مغز در یکی از پنج لمور قدیمی مشاهده شده است (تصویر ۱) (۵۰).

گونه‌های مختلف متعددی از کرم‌ها و مگس‌ها گرفته تا خرس‌های قطبی و موش‌های تراریخته ژنتیکی در تحقیقات مختلف مورد استفاده قرار گرفته‌اند تا مکانیسم‌های زیربنایی ایجاد بیماری آلزایمر را روشن کنند و رویکردی مناسب برای درمان بیماری‌های مذکور پیدا کنند (۵۰). با این حال، امروزه هیچ مدل حیوانی کاملی وجود ندارد که بتواند تمام نقایص پاتولوژیک را در سطح رفتار، بیوشیمی، فیزیولوژی و آناتومی مرتبط با آلزایمر در انسان بیان کند. دستکاری فارماکولوژیک و یا ژنتیکی گونه‌های مختلف می‌تواند مدل‌های حیوانی را القا کند که فقط برخی از نقص‌های عصبی و رفتاری را نشان می‌دهند و برای تحقیقات مختلف بر اساس اهداف مورد نظر شده محقق مناسب هستند. در نتیجه، انواع مختلفی از این مدل‌های حیوانی شامل مدل‌های موش سوری Tg2576، APP-London، نوروپاتولوژی شبه NFT، tau/PS1/PS2، GFAP IL-6 و مدل‌های موش سوری با پاتولوژی آمیلوئید و پاتولوژی تاو به‌عنوان مدل‌های تراریخته و همچنین قطعات آمیلوئید بتا، تزریق استرپتوزوتوسین و دستکاری انتقال دهنده‌های عصبی به‌عنوان مدل‌های دارویی، که اغلب توسط محققان استفاده می‌شود، در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرند (۵۱).

مدل‌های حیوانی تراریخته

تاکنون بیش از ۱۰۰ مدل موش ترانسژنیک ایجاد شده‌اند که عمدتاً برای بیان جهش‌های ژنی مرتبط با آلزایمرارثی، مانند پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید

تصویر ۱- در این تصویر شماتیک چند نمونه از مدل‌های مطالعاتی بیماری آلزایمر شامل مدل دارویی با تزریق نوروتوکسین بتا آمیلوئید، مدل‌های حذف ژن و اضافه کردن ژن مانند PS۲/tau/PS۱ و مدل APP (پیش‌ساز آمیلوئید) نشان داده شده است. (تصویر با کمک هوش مصنوعی طراحی شده است)



[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

و پیش‌سینیلین ۱، طراحی شده‌اند (۵۲). این مدل‌ها نقش مهمی درایجاد ویژگی‌های پاتولوژیکی کلیدی بیماری آلزایمر، از جمله رسوب آمیلوئید-بتا و التهاب عصبی ایفا می‌کنند. با این حال، اغلب این مدل‌ها فنوتیپ‌های مصنوعی از خود نشان می‌دهند که می‌تواند تفسیر نتایج را پیچیده کند (۵۳).

بر این اساس ژن‌هایی که در پیشرفت آلزایمر نقش دارند شامل پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، پرسنیلین ۱و پرسنیلین ۲[14]، مدل‌های موش سوری با جهش‌های ذکر شده از دهه ۱۹۹۰ مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۵۴). مدل‌های تاریخته ابزار مهمی در آزمایش نظریه معروف آمیلوئید هستند و به طور گسترده در توضیح مکانیسم‌های درگیر در آلزایمر استفاده می‌شوند. علاوه بر این، این مدل‌ها ممکن است به یافتن بیومارکر برای تشخیص بیماری آلزایمر در مراحل اولیه کمک کنند. موش‌های سوری و مگس‌های میوه به طور گسترده‌ای برای القاء انواع مختلف مدل‌های ژنتیکی استفاده می‌شوند. به ویژه برای ایجاد مدل های مطالعاتی مرتبط با نوروپاتولوژی آمیلوئید بتا شامل جهش‌های مربوط به پروتئین پیش ساز آمیلوئید انسانی، قطعه سی ترمینال این پروتئین، بتا آمیلوئید و شکل وراثتی بیماری آلزایمر به کار گرفته می شوند (۵۷-۵۵).

شایان ذکر است که رویکردهای جدیدتر، مانند مدل‌های knock-in و knock-out با استفاده از فناوری کریسپر، نمایش‌های دقیق‌تری از نوع آلزایمر اسپورادیک ایجاد می‌کنند، البته بدون بروزمشکلات ناشی از بیش‌بیانی که در نوع ترانسژنیک به روش سنتی مشاهده می‌شود (۵۸).

مدل تی-جی ۲۵۷۶ موش سوری

جهش‌های APP695 انسانی که در خانواده‌های سوئدی با نوع زودرس آلزایمر شایع است، می‌تواند در موش‌هایی با جهش مضاعف ایجاد شود. این مدل موش به عنوان تی-جی ۲۵۷۶[15] شناخته می‌شود و بیشتر ویژگی‌های آلزایمر از جمله اختلالات شناختی و نوروپاتی شبه آلزایمر را نشان می‌دهد (۵۹). علاوه بر این، در این مدل موش‌ها گلیوز و نورودژنراسیون همراه با رسوب آمیلوئید بتا به وفور قابل مشاهده است، اما از نورودژنراسیون در ناحیه CA1 مشاهده نمی‌شود (۶۰). بر خلاف این مدل، مقادیر قابل توجهی نورودژنراسیون نورون‌های هرمی CA1 را می‌توان در مدل موش‌های تاریخته APP23 یافت (۶۱).

مدل پیش ساز پروتئین آمیلوئید-لندن در موش سوری

سطوح افزایش یافته $A\beta_{1-42}$ در حیوانات جوان و پلاک‌های نوریت در حیوانات مسن در این نوع جهش ایجاد می شود (۶۲).

مدل نوروپاتولوژی شبه گره‌های نوروفیبریلاری در موش صحرایی

نوروپاتولوژی شبه گره های نوروفیبریلاری را می توان با تکنیک های تاریخته ایجاد کرد. اولین مدل موش سوری دارای این ویژگی JNPL3 نام داشت. از ترکیب این مدل با حیوانات تی جی ۲۵۷۶ می‌توان مدل جدیدی را ایجاد کرد که پاتولوژی پروئین تاو را بدون ایجاد پاتولوژی در پروتئین آمیلوئیدبتا نشان می‌دهد (۶۳).

مدل tau/PS1/PS2 موش سوری

این مدل حیوانی به صورت تاریخته سه‌گانه در موش سوری ایجاد شده است که پروتئین تاو انسانی نوع وحشی، پروتئین پیش ساز آمیلوئید جهش یافته و پرسینیلین ۱ را بیان می‌کند. برای ایجاد این مدل، بین حیواناتی که ایزوفرم تاو نوع وحشی را بیان می‌کنند با موش‌های حامل جهش‌های پیش ساز پروتئین آمیلوئید لندنی و سوئدی و پرسینلین ۱ تلفیق ایجاد شده است. مدل‌های جدیدتر این فقط تغییرات اسکلت سلولی و تجمع تاو را در نواحی سوماتودندریتیک در اوایل ۲/۵ ماهگی حیوان نشان می‌دهند (۶۴).

مدل GFAP-Interlukin 6 موش سوری

در این مدل، بیان اینترلوکین ۶ در آستروسیت‌ها به دلیل التهاب مزمن عصبی افزایش می‌یابد. تخریب پیشرونده نورونی و اختلال در مهارت‌های شناختی و حرکتی در ابتدای ۶ ماهگی در این حیوانات ایجاد می‌شود. نکته مهم این است که این مدل می‌تواند به‌عنوان یک ابزار عالی در یافتن و معرفی دارو کاربرد داشته باشد. اگرچه موش صحرایی از نظر فیزیولوژیکی، ژنتیکی و مورفولوژیکی نسبت به موش‌های سوری به انسان نزدیک‌تر هستند، اما موش‌های سوری از نظر تکنیکی نسبت به موش‌های صحرایی ترجیح داده می‌شوند. همچنین انجام تزریقات جهت القا تغییرات ژنتیکی در جنین موش صحرایی دشوارتر است و جنین‌های موش صحرایی پس از تزریق طول عمر کوتاه‌تری دارند. با این حال، موش‌های صحرایی شرایط مناسب‌تر و بهتری را جهت ارزیابی شناختی در مطالعات طولی فراهم می‌کنند (۵۴).

مدل‌های نوروپاتولوژی آمیلوئید بدون ایجاد پلاک در موش صحرایی

موش صحرایی تاریخته UKUR25 و UKUR28 دو سویه مهم در این دسته می باشند که تجمع بتا آمیلوئید داخل سلولی در نورون‌های هرمی نئوکورتکس و در نورون‌های ناحیه CA2 و CA3 در هیپوکامپ را نشان می‌دهند (۶۵). این مدل‌ها نقش بتا آمیلوئید داخل سلولی را در روند پاتولوژی آمیلوئید اثبات می‌کنند.

[14] Presenilin 1,2 (PS1, PS2)
[15] Tg2576

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

علاوه بر این، این مدل‌ها نقش مهم بتا آمیلوئید درون سلولی را در شروع مراحل آبشاری فسفوریلاسیون تاو و اختلالات شناختی را نشان می‌دهند (۶۶).

مدل‌های پاتولوژی آمیلوئید با ایجاد پلاک‌های تایید شده در موش صحرایی

موش‌های صحرایی Tg478/Tg1116 (همچنین به‌عنوان مدل PSAPP شناخته می شوند) ژن hAPP695 را به وفور بیان می کنند و حامل جهش های سوئدی و سوئدی/ لندنی هستند و اولین مدل در این گروه می‌باشند. در این مدل افزایش سطح پروتئین پیش ساز آمیلوئید، بتا امیلوئید ۴۰ و بتا آمیلوئید ۴۲ همراه با پلاک‌های منتشر را می‌توان در ۱۷-۱۸ ماهگی یافت (۶۷). از سن ۹ ماهگی، موش‌های صحرایی PSAPP پلاک‌های منتشر فراوانی را در کورتکس مغز، هیپوکامپ، تالاموس و هیپوتالاموس نشان می‌دهند. با این حال، پلاک‌های منسجم حتی در سن ۲۲ ماهگی در ناحیه هیپوکامپ به سختی قابل تشخیص هستند (۵۴).

مدل‌های پاتولوژی پروتئین تاو در موش صحرایی

موش‌های صحرایی مانند انسان دارای ۶ ایزوفرم پروتئین تاو هستند. مدل‌های پاتولوژی پروتئین تاو با گسترش گره‌های نوروفیبریلاری تولید می‌شوند (۶۹, ۶۸). بیان بیش از حد پروتئین تاو غیر جهش یافته انسانی در نورون‌ها باعث تولید پروتئین تاو هیپرفسفریله می‌شود و در ادامه باعث دژنراسیون نوروفیبریلاری می‌گردد (۷۰). اختلال شناختی پیشرونده و همچنین اختلالات حسی-حرکتی در مدل‌های ذکر شده بخوبی بروز می‌کند. این اختلالات با تجمع تدریجی گره‌های نوروفیبریلاری و کمپلکس‌های پروتئین تاو نامحلول مرتبط هستند (۵۴).

مدل‌های حیوانی فارماکولوژیک قطعات بتا آمیلوئید

در تحقیقات گسترده نشان داده شده است که تزریق حاد یا مزمن انواع مختلف قطعات آمیلوئید بتا به نواحی خاص مغز در جوندگان می تواند باعث تخریب نورونی و ایجاد اختلال در یادگیری و حافظه شود (۷۲, ۷۱). $A\beta_{1-40}$، $A\beta_{1-42}$ و $A\beta_{25-35}$ قطعاتی هستند که به طور گسترده در تحقیقات مورد استفاده قرار می‌گیرند. در سال ۱۹۹۴، نیتا و همکاران نشان دادند که موش‌هایی که تزریق مداوم $A\beta_{1-40}$ با دوز ۳۰۰ pmol/day را در بطن‌های مغزی دریافت کرده‌اند، دچار اختلال در آزمون حافظه فضایی در ماز آبی و آزمون‌های اجتنابی غیرفعال می باشند (۷۳). به‌منظور بررسی نقش آمیلوئید بتا در پاتولوژی بیماری آلزایمر بدون تغییر در بیان سایر ژن‌ها، تزریق قطعات آمیلوید بتا به مغز موش‌ها می‌تواند ارزشمند باشد (۷۵, ۷۴). علاوه بر این، مطالعه مغز در شرایط استروگلیوز نیز از طریق این مدل امکان پذیر خواهد بود (۷۷, ۷۶). یکی از ایرادات این مدل این است که شکل بیوشیمیایی آمیلوئید بتا تحت تأثیر زمان تزریق و دما تغییر می‌کند. علاوه بر این، مدت زمانی که پپتید در محلول قبل از تزریق انکوبه می شود نیز می‌تواند بر سمیت پپتید آمیلوئید بتا تأثیر بگذارد. با این حال، مزایای واضحی در ایجاد این مدل وجود دارد و چنانچه با دقت کافی انجام شود، ارزان، راحت و قابل تکرار خواهد بود.

مدل آمیلوئید-آهن- بوتیونین در موش صحرایی

در این مدل محلولی حاوی پپتید آمیلوئید $A\beta_{1-42}$، مهارکننده سنتز گلوتاتیون بوتیونین[16] سولفوکسیمین و سولفات آهن طی ۴ هفته به موش صحرایی‌ها تزریق می‌شود تا فنوتیپ بیماری آلزایمر ایجاد گردد (۷۸). شایان ذکر است که تجمع آهن می‌تواند با افزایش تولید متابولت‌های فعال اکسیژن، منجر به پراکسیداسیون لیپید، پروتئین و دی ان آ و آسیب به میتوکندری گردد (۷۹).

مدل تزریق استرپتوزوتوسین در موش صحرایی

برخی از ویژگی‌های بیماری آلزایمر مانند فسفوریلاسیون پروتئین تاو، رسوبات آمیلوئید، اختلالات شناختی و دژنراسیون نورونی را می‌توان به دنبال تزریق استرپتوزوتوسین نیز القا کرد. استرپتوزوتوسین برای سلول‌های بتای پانکراس سمی است. (۷۸). در مطالعات بیوشیمیایی و هیستولوژیک مغز پس از مرگ بیماران آلزایمری، کاهش بیان انسولین، فاکتور رشد شبه انسولین و گیرنده‌های مرتبط با آن یافت شده است (۸۰). پس از این مطالعات، محققان این فرضیه را مطرح کردند که بیماری آلزایمر ممکن است به نوعی دیابت نوع ۳ باشد (۷۸) جدول شماره ۱.

دستکاری انتقال دهنده‌های عصبی

دژنراسیون نورون‌های کولینرژیک، اولیه‌ترین مرحله در پاتولوژی بیماری آلزایمر می‌باشد و در عقده‌های پیش قاعده‌ای مغز رخ می‌دهد و منجر به اختلال عملکرد شناختی می‌شود (۷۱). به منظور بررسی نقش سیستم کولینرژیک در یادگیری و اختلالات حافظه در زوال عقل، دانشمندان مدل های حیوانی مختلفی با اختلال عملکرد کولینرژیک تولید کرده اند. انعقاد الکتریکی، اکسیتوتوکسین‌ها، برش فیمبریا/فورنیکس و استفاده از کولینوتوکسین ابزارهای مختلفی برای القای ضایعات کولینرژیک هستند (۵۱). لازم به ذکر است که مشکل این مدل این است که مدل‌های حیوانی با اختلال عملکرد کولینرژیک ویژگی‌های

[16] FAB

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

نوروپاتولوژیک آلزایمر مانند پلاک‌های آمیلوئید و گره‌های نوروفیبریلاری را نشان نمی‌دهند، بنابراین به طور خاص برای ارزیابی اثربخشی مداخلات درمانی با داروهای کولینرژیک قابل استفاده می‌باشند (۸۱).

مدل‌سازی بر پایه هوش مصنوعی و برنامه نویسی

امروزه مدل‌های آماری شخصی‌سازی شده با استفاده از داده‌های واقعی موجود در مراکز بالینی و تحقیقاتی مرتبط با پروفایل بیومارکر اختصاصی افراد، جهت پیش‌بینی پیشرفت بیماری و توسعه درمان‌های هدفمند از جمله مدل آبشار بیومارکر بیماری آلزایمر[17] استفاده می‌گردد (۸۳-۸۲).

مقایسه مدل‌های بیماری آلزایمر

مدل‌های مطالعاتی بیماری پارکینسون

مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون به طور گسترده در تحقیقات استفاده می‌شوند و ابزارهای بالقوه‌ای را جهت درک مکانیسم‌های زیربنایی بیماری پارکینسون نشان می‌دهند و نقش مهمی در توسعه استراتژی‌های درمانی جدید دارند. همچنین، مدل‌های حیوانی فارماکولوژیک با ایجاد آسیب در نورون‌های دوپامینرژیک به طور گسترده در تحقیقات بیماری پارکینسون مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مدل‌های تجربی مختلفی از جمله سیستم‌های in vivo،in vitro و ترانسژنیک را برای درک بهتر مکانیسم‌های بیماری و توسعه استراتژی‌های درمانی مورد بررسی قرار داده‌اند.

در این میان مدل‌های متنوعی از موجودات تک‌سلولی مانند مخمر تا سیستم‌های پیچیده پستانداران استفاده می‌شوند البته همچنان استفاده از مدل‌های جوندگان در تحقیقات غالب بوده است. مدل‌های دیگری مانند مگس‌های میوه و میمون‌ها نیز دانسته های ارزشمندی در زمینه پاتولوژی بیماری پارکینسون فراهم می‌کنند (۸۵-۸۴).

۶-هیدروکسی دوپامین

سموم شناخته شده از جمله ۶-هیدروکسی دوپامین[18]، ۱-متیل-۴-فنیل-۱،۲،۳،۶- تتراهیدروپیریدین، روتنون[19]، پاراکوات، لیپوپلی ساکارید و منگنز سمومی هستند که به طور گسترده در موش سوری، موش صحرایی، گربه‌ها و میمون‌ها استفاده می‌شوند (۸۷، ۸۶). با این حال، ۶-هیدروکسی دوپامین بیشتر در موش‌های صحرایی بکاربرده می‌شود (۸۹، ۸۸). معمولاً این توکسین به صورت یک طرفه به باندل داخلی جلو مغز[20] تزریق می‌شود. تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین در ماده سیاه ممکن است تا ۶۰ درصد نورون‌های حاوی تیروزین هیدروکسیلاز را از بین ببرد. این سموم با ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری و افزایش استرس اکسیداتیو، مدل‌های بیماری پارکینسون را ایجاد می‌کند و می‌تواند منجر به نورودژنراسیون در بخش‌های خاصی از مغز شوند (۹۰). ۶-هیدروکسی دوپامین نمی‌تواند تمام جنبه‌های بیماری پارکینسون را شبیه‌سازی کند اما به نظر

جدول ۱- مدل‌های مختلف بیماری آلزایمر، مزایا، معایب و کاربردها در این جدول به طور خلاصه بیان شده است.

نوع مدل	مزایا	معایب	کاربردها	دارو/ حیوان مورد استفاده
مدل‌های تراریخته	شبیه‌سازی تغییرات ژنتیکی انسانی؛ تکرارپذیری بالا	عدم بازتاب دقیق پاتولوژی رفتاری؛ زمان‌بر بودن ایجاد مدل	بررسی نقش ژنتیک و مکانیسم‌های مولکولی	موش‌های Tg2576، APP-London و Tau/PS1
مدل‌های دارویی	ایجاد سریع و کم‌هزینه؛ کنترل آسان بر شرایط آزمایش	عدم شبیه‌سازی تغییرات ژنتیکی؛ محدودیت در بازتاب دقیق بیماری	ارزیابی اثر داروها و عوامل محیطی	آمیلوئید بتا، استرپتوزوتوسین
مدل‌های in-vitro	امکان بررسی دقیق مکانیسم‌ها در محیط کنترل‌شده	عدم بازتاب پیچیدگی سیستم عصبی زنده	بررسی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی	سلول‌های عصبی یا کشت‌های سه‌بعدی

[17] Alzheimer's Disease Biomarker Cascades
[18] 6-hydroxy dopamine (6-OHDA)
[19] Rotenone
[20] Medial forebrain bundle

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

می‌رسد بتواند نمای بسیاری از بیماری پارکینسون انسانی را القاء کند. ۶-هیدروکسی دوپامین از نظر ساختاری شبیه دوپامین و نوراپی نفرین است. در نتیجه، به ناقلین غشای پلاسمایی کاتکول آمین‌ها متصل می‌شود. با این حال، ۶--هیدروکسی دوپامین از سد خونی مغز عبور نمی‌کند، اما نورون‌های حاوی دوپامین و نوراپی نفرین را با تولید پراکسید هیدروژن در هنگام تزریق به مغز از بین می‌برد (۹۱). مدل حیوانی ۶-هیدروکسی دوپامین در شرایطی که محققان بخواهند اثرات داروهای جدید را بر مهارت‌های حرکتی ارزیابی کنند کاربرد دارد. بسته به گونه حیوانی مورد نظر غلظت دارو، نوع حلال استفاده شده و روش های تزریق ممکن است متفاوت باشد. شاخص رفتاری معمول پس از تزریق یک طرفه این توکسین، رفتار چرخشی[21] بدنبال تزریق آپومورفین است (۹۲). به طور کلی، مدل‌های حیوانی دارویی قابل تکرار هستند و ارزش بسیاری در ارتقا دانش و درک ما در مورد مکانیسم‌های درگیر دربیماری پارکینسون دارند (۹۳).

ام پی تی پی

در سال ۱۹۸۳، بسیاری از افراد پس از مصرف مواد افیونی که در طول فرآوری به این ماده آلوده شده بود، علائم شایعی از بیماری پارکینسون را نشان دادند. این یافته مهم منجر به این نظریه شد که ام پی تی پی[22] به طور انتخابی به نورون‌های دوپامینرژیک در ماده سیاه آسیب می‌زند و در ادامه این فرضیه مطرح شد که برخی از سموم محیطی می‌توانند خطر ابتلا به بیماری پارکینسون را افزایش دهند. از آن زمان تاکنون، مطالعات متعددی برای بررسی نقش سایر عوامل محیطی در پاتوژنز بیماری انجام شده است. قابل ذکر است داروی ام پی تی پی استاندارد طلایی برای القای تمام جنبه های رفتاری و مولکولی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون را دارا می باشد. از طریق این مدل می‌توان در مغز حیوانات مبتلا اجسام لویی[23] را نیز ایجاد کرد (۹۵-۹۴). برخلاف ۶-هیدروکسی دوپامین، ام پی تی پی می تواند بلافاصله از سد خونی مغزی عبور کند و به شکل فعال متابولیزه شود. شکل فعال، ام پی پی+ از طریق ناقل دوپامین در نورون‌ها ذخیره می‌شود و از این طریق، با زنجیره انتقال الکترون میتوکندری تداخل می یابد و منجر به تخلیه انرژی در سلول می‌شود. ام پی تی پی در سگ‌ها و گربه‌ها و بیشتر در پستانداران غیرانسان و موش‌ها استفاده می‌شود (۹۶). همچنین اختلالات حرکتی را می‌توان با تست‌های رفتاری پس از تجویز توکسین مشاهده کرد، اما در شرایط تزریق حاد در جوندگان تغییرات رفتاری چندان قابل تشخیص نیست (۸۶).

پاراکوات

یک علف کش کشاورزی است که از نظر ساختاری شبیه ام پی پی+ است و به دلیل این شباهت، محققان انتظار دارند پس از تزریق این توکسین تغییرات پاتولوژیک مشابهی ایجاد شود (۹۷, ۹۸). این توکسین بر چرخه اکسیداسیون و احیا در میتوکندری تأثیر می گذارد و می تواند تولید استرس اکسیداتیو را افزایش دهد و در ادامه باعث آسیب پروتئین، لیپید، دی ان آ و آر ان آ شود. آسیب نیگروستریاتال پس از تزریق پاراکوات[24] در موش‌های سوری وابسته به دوز است و این در حالی است که برخی از تحقیقات هیچ آسیبی را در ناحیه مذکور نشان ندادند (۱۰۰, ۹۹). راپلد و همکاران در سال ۲۰۱۱ با تحقیق در این زمینه، سمیت پاراکوات را بر نورون‌های دوپامینرژیک از طریق انتقال دهنده دوپامینرژیک در دوزهای بالا گزارش کردند. البته هیچ نقص حرکتی واضحی پس از تجویز پاراکوات یافت نشد (۱۰۱, ۸۶).

روتنون

روتنون یک ماده طبیعی و نوروتوکسیک در گیاهان گرمسیری است، و به‌عنوان یک علف کش و آفت کش استفاده می‌شود (۱۰۲). از آنجایی که دارای خاصیت لیپوفیلی است (چربی دوست)، می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند. گزارش شده است که موش‌های صحرایی نژاد لوئیس نسبت به سایر گونه‌ها به روتنون حساس‌تر هستند (۳۳). آسیب نورون‌های دوپامینرژیک و همچنین تجمع آلفا- سینوکلئین و اجسام لویی پس از تزریق داخل وریدی در این حیوانات مشاهده می شود (۱۰۳). بیشترین پاتولوژی که پس از تزریق پاراکوات ایجاد می‌شود با تجویز روتنون نیز قابل مشاهده است (۱۰۳)، اما عوارض ایجاد شده محدود به سیستم‌های دوپامینرژیک نمی‌شود. سایر نواحی مغز مانند سیستم‌های سروتونرژیک، نورآدرنرژیک و کولینرژیک نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۱۰۴) نکته مثبت در مورد روتنون این است که تجویز خوراکی این ماده شیمیایی در تحقیقات قابل استفاده است که روند ایجاد مدل را تسهیل می‌کند (۱۰۵). همچنین کاهش فعالیت حرکتی در این مدل گزارش شده است (۸۶).

منگنز

منگنز[25] به طور طبیعی در محیط، هوا، آب، خاک و غذا وجود دارد. (۱۰۶). نقش مهم متعددی در سنتز و متابولیسم نوروترانسمیترها به‌عنوان کو- فاکتور ایفا می‌کند (۱۰۷). با این حال، تجمع بیش از حد منگنز در مغز می‌تواند منجر به منگنیسم شود و باعث بروز اختلال عملکرد حرکتی خارج هرمی مشابه پارکینسونیسم می‌باشد (۱۰۸). منگنز می‌تواند در گلوبوس

[21] Rotational behavior
[22] N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6- (tetrahydropyridine) MPTP
[23] Lewy body
[24] Paraquat: N, N'-dimethyl-4,4'-bypiridinium dichloride
[25] Manganese

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

پالیدوس و هسته ساب تالاموس که در کنترل عملکرد حرکتی و غیرحرکتی دخیل هستند انباشته شود (۱۰۹). تزریق داخل صفاقی ۱۰ میلی گرم کلرید منگنز[۲۶] به مدت ۵ هفته می‌تواند اختلال عملکرد حرکتی را تشدید کند (۱۰۹). کاهش فعالیت سیستم سروتونرژیک و نوراپی نفرین به موازات تغییرات در سرعت و الگوی ایجاد پتانسیل عمل در نورون‌های عقده های قاعده‌ای پس از ایجاد سمیت ناشی از منگنز دیده شده است (۱۰۹). روش تجویز و میزان و دوز منگنز می‌تواند بر نورون‌های دوپامینرژیک در مغز تأثیر بگذارد. افزودن منگنز به آب آشامیدنی، می‌تواند به طور قابل توجهی محتوای دوپامین را افزایش دهد در حالی میزان دوپامین پس از تجویز داخل نخاعی منگنز کاهش می یابد.

مدل‌های مهندسی ژنتیک بیماری پارکینسون

حیوانات تراریخته به طور گسترده در تحقیقات مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند زیرا اعتقاد بر این است که اشکال ژنتیکی و تک گیر بیماری برخی از ویژگی های مشترک بیماری‌ها را نشان می‌دهند (۳۱). موش‌های سوری که به طور ژنتیکی برای ایجاد دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک در ماده سیاه مهندسی شده‌اند بیشتر در تحقیقات مورد استفاده قرار می گیرند. القاء کاهش در سطوح آنزیم‌های PstI یا mito-PstI که فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی را هدف قرار می‌دهد می‌تواند مدل حیوانی را القاء کند که حامل یک شکستگی در دی ان آ دو رشته‌ای میتوکندری است (۱۱۰). این مدل دارای بیشترین ویژگی‌های بیماری پارکینسون یعنی اختلال عملکرد حرکتی و دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک در ماده سیاه است. علاوه بر این، این مدل پتانسیل ارزیابی نقش میتوکندری در پاتوفیزیولوژی بیماری را نیز دارد. دو مدل دیگر موش سوری دستکاری شده ژنتیکی که نورودژنراسیون پیشرونده در ماده سیاه را نشان می‌دهند نیز معرفی شده‌اند. یکی موش‌های سوری Pitx3-/- با جهش خود به خودی در فاکتور رونویسی هومئوباکس Pitx3 هستند، و دیگری موش‌های سوری ناک اوت شده است که این مدل با از دست دادن نورون‌های ناحیه ماده سیاه و پاتولوژی مخچه همراه می‌باشد (۱۱۱). همچنین نوع خانوادگی (وراثتی) بیماری پارکینسون را می‌توان با جهش در ژن‌های کد کننده ان-سینوکلئین[۲۷] پارکین، DJ1 و LRRK2 ایجاد کرد (۱۱۴-۱۱۲). با این حال، حیوانات با جهش ان-سینوکلئین علائم ظاهری بیماری را نشان می‌دهند در حالی که نورودژنراسیون در مغز این حیوانات یافت نمی‌شود. از این رو، آن‌ها برای بررسی پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون یا رویکردهای درمانی چندان مفید نیستند. از سوی دیگر، نوع زودهنگام مدل بیماری پارکینسون خانوادگی می‌تواند توسط جهش در ژن کد کننده پارکین ایجاد شود که در عوض می‌تواند باعث اختلال عملکرد پروتئوزوم گردد (۱۱۱). نکته جالب توجه اینکه از موش‌های سوری و مگس‌ها برای ایجاد جهش در ژن‌های DJ1 استفاده می‌شود و این مدل می‌تواند منجر به کاهش مقاومت سلولی در برابر استرس اکسیداتیو شود، اما از دست دادن سلولی اتفاق نمی‌افتد. با این حال، این مدل‌ها به دلیل عدم ایجاد نورودژنراسیون دارای محدودیت‌هایی هستند. شروع دیررس شکل خانوادگی بیماری پارکینسون را می‌توان از طریق جهش در ژن LRRK2 ایجاد کرد (۱۱۱). قابل ذکر است، مدل‌های مبتنی بر نوروتوکسین مانند۶ -هیدروکسی دوپامین و ام پی تی پی و رزرپین برای القای علائم شبه پارکینسون از طریق استرس اکسیداتیو به‌طور مکرر استفاده می‌شوند ، در حالی که مدل‌های ژنتیکی بر روی جهش‌های ژنی کلیدی مانند LRRK2 و α- سینوکلئین متمرکز هستند تا نقش‌های آن‌ها را در نورودژنراسیون بررسی کنند (۱۱۶, ۱۱۵).

مدل‌های آزمایشگاهی بیماری پارکینسون

مدل‌های حیوانی مبتنی بر ویروس را می‌توان با انتقال حاد ژن‌های بیان‌شده ویروسی مانند ویروس مرتبط با آدنو نوترکیب[۲۸] به ماده سیاه، که اغلب از دست دادن نورون‌ها را نشان می‌دهد، ایجاد کرد. به‌عنوان مثال، حیوانات با بیان بیش از حد ان-سینوکلئین نورودژنراسیون و اختلالات رفتاری را نشان می‌دهند. بنابراین، اگر هدف به دست آوردن حیواناتی با ویژگی‌های بیماری پارکینسون باشد، این مدل‌ها نسبت به سایر مدل‌های مهندسی شده موش سوری مفیدتر هستند (۱۱۷, ۱۱۱). نماتد الگانس و مگس میوه[۲۹] نیز در بررسی مسیرهای سلولی و مولکولی درگیر در اشکال مختلف بیماری پارکینسون خانوادگی به کار گرفته شده است (۱۱۹, ۱۱۸). مگس سرکه می‌تواند توالی تکراری یا سه برابر شدن ژن ان-سینوکلئین را نشان دهد و باعث شده است که این مدل مگس به‌عنوان مدل ایده آل برای بررسی سینوکلئینوپاتی‌ها تبدیل شود. نقطه ضعف این دو گونه بی مهرگان که چندان مورد توجه محققین نیستند این است که انکلوزیون‌های اجسام لویی را تولید نمی‌کنند که از ویژگی اصلی بیماری پارکینسون در انسان است (۱۱۱). می‌توان گفت که هیچ یک از مدل‌های حیوانی که در بالا بیان شد، ژنوتیپ و/یا فنوتیپ مشاهده شده را دقیقاً در انسان بیان نمی‌کند. به‌عنوان مثال، اکثر موش‌های دستکاری شده ژنتیکی، نورودژنراسیون ماده سیاه که مشخصه اصلی بیماری پارکینسون در انسان است را نشان نمی‌دهند. با این حال، مدل‌های مبتنی بر انتقال ژن‌های بیان‌شده ویروسی به ماده سیاه

[26] MnCl2
[27] N-synoclein
[28] RAAV
[29] Drosophila melanogaster

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

می‌توانند این ناحیه را تحت تأثیر قرار دهند و باعث دژنراسیون موضعی شوند. با این حال، آنها تخریب نورونی یا پاتولوژی در ناحیه دیگر مغز را ایجاد نمی کنند، که در طول پیشرفت بیماری در انسان مشاهده می‌شود. علاوه بر این، عدم وجود اجسام لویی از ویژگی‌های بسیاری از این مدل‌ها است (جدول۲).

مدل‌های in-vitro

پیشرفت‌های چشم‌گیری در استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی[30] فراهم شده است که می‌توانند ساخت ارگانوئیدهای مغز میانی با توانایی تولید نورون‌های دوپامینرژیک را شبیه‌سازی کند. این امر یک مسیر امیدوارکننده برای مطالعه مکانیسم‌های بیماری پارکینسون و آزمایش جهت یافتن درمان‌های بالقوه می‌باشد (۱۲۰). در مطالعات گذشته نیز استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های مختلف سیستم عصبی از جمله بیماری هانتیگتون، بیماری پارکینسون و بیماری آلزایمر مورد توجه بوده است (۱۲۱).

مقایسه مدل‌های بیماری پارکینسون

نتیجه‌گیری

مدل‌های مطالعاتی بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون ابزارهای ارزشمندی برای درک بهتر مکانیسم‌های زیربنایی این بیماری‌ها و کشف روش‌های درمانی جدید فراهم می‌کنند. در این مقاله، انواع مدل‌های حیوانی و دارویی معرفی شدند که هر کدام به نحوی ویژگی‌های خاصی از این بیماری‌ها را منعکس می‌کنند. در مورد بیماری آلزایمر، مدل‌های تراریخته مانند موش‌های Tg2576 یا APP-London و مدل‌های دارویی ناشی از تزریق نوروتوکسین‌هایی مانند آمیلوئید بتا توانسته‌اند بسیاری از ویژگی‌های پاتولوژیکی و رفتاری این بیماری را شبیه‌سازی کنند. با این حال، هنوز محدودیت‌هایی در بازتاب کامل آسیب‌شناسی انسانی وجود دارد.

برای بیماری پارکینسون نیز، مدل‌های دارویی همچون تزریق ۶-هیدروکسی‌دوپامین و سموم محیطی مانند روتنون و پاراکوات، و همچنین مدل‌های ژنتیکی مبتنی بر جهش‌های مربوط به ژن‌های ان-سینوکلئین و LRRK2، بینش‌های عمیقی در مورد مکانیسم‌های سلولی و مولکولی این بیماری فراهم کرده‌اند. هرچند این مدل‌ها هنوز از نظر بازتاب کامل ویژگی‌های رفتاری و پاتولوژیکی بیماری در انسان محدودیت‌هایی دارند. با توجه به محدودیت‌های مدل‌های حیوانی و دارویی فعلی در بازتاب کامل ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیکی بیماری‌های نورودژنراتیو، پیشنهاد می‌شود که رویکردهای آینده بر ترکیب مدل‌های ژنتیکی و دارویی متمرکز شوند. چنین ترکیبی می‌تواند به ارائه تصویری جامع‌تر از مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک این بیماری‌ها کمک کرده و امکان شناسایی مسیرهای مولکولی جدید و توسعه درمان‌های نوین را فراهم کند.

از جمله ترکیب مدل‌های تراریخته با مدل‌های دارویی با ایجاد مدل‌های چندگانه جهت شبیه‌سازی پیچیدگی‌های چند عاملی در بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون می تواند کمک کننده باشد. همچنین، استفاده از فناوری‌های نوین و بهره‌گیری از ابزارهای ژنتیکی پیشرفته مانند کریسپر[31] برای ایجاد مدل‌های تراریخته دقیق‌تر و مطالعه مسیرهای مولکولی خاص می‌تواند چشم انداز جدید در مدل‌های نوین مطالعاتی ایجاد کند. ترکیب مدل‌های دارویی با مداخلات محیطی (مانند مواجهه با سموم یا استرس‌های اکسیداتیو) برای شبیه‌سازی شرایط واقعی‌تر بیماری در موارد بررسی اثر عوامل محیطی نیز می‌تواند مورد استفاده پژوهشگران قرار گیرد.

این پیشنهادات می‌تواند به بهبود دقت مدل‌سازی و فراهم‌سازی اطلاعات ارزشمند برای توسعه درمان‌های مبتنی بر هدف در بیماری‌های نورودژنراتیو کمک کند.

جدول ۲- مدل‌های مختلف بیماری پارکینسون، مزایا، معایب و کاربردها در این جدول به طور خلاصه بیان شده است.

نوع مدل	مزایا	معایب	کاربردها	دارو/ حیوان مورد استفاده
مدل‌های دارویی	ایجاد علائم مشابه بیماری انسانی؛ مناسب برای ارزیابی رفتارهای حرکتی	عدم شبیه‌سازی کامل نورودژنراسیون؛ عدم ایجاد اجسام لویی	مطالعه رفتارهای حرکتی و ارزیابی داروها	۶- هیدروکسی‌دوپامین، روتنون
مدل‌های ژنتیکی	بررسی نقش ژنتیک در بیماری؛ شبیه‌سازی انواع وراثتی	محدودیت در بازتاب تغییرات غیرژنتیکی بیماری	مطالعات پاتوفیزیولوژی و درمان ژنتیکی	موش‌های با جهش LRRK2، DJ1 و N-synuclein
مدل‌های محیطی	بازتاب عوامل محیطی؛ سهولت در ایجاد شرایط آزمایش	وابستگی به نوع عامل محیطی؛ محدودیت در بازتاب نورودژنراسیون کامل	بررسی اثرات سموم و عوامل محیطی	پاراکوات، فلزات سنگین (مانند منگنز)

[30] Pluripotent stem cell
[31] CRISPR

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

منابع

1. Bi X. Alzheimer disease: update on basic mechanisms. Journal of Osteopathic Medicine. 2010;110(s98):3-9.

2. Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. Acta neuropathologica. 2010;119:421-33.

3. Shah RS, Lee H-G, Xiongwei Z, Perry G, Smith MA, Castellani RJ. Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2008;62(4):199-207.

4. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 1999;249:288-90.

5. Wilson RS, Barral S, Lee JH, Leurgans SE, Foroud TM, Sweet RA, et al. Heritability of different forms of memory in the Late Onset Alzheimer's Disease Family Study. Journal of Alzheimer's Disease. 2011;23(2):249-55.

6. Dorszewska J, Prendecki M, Oczkowska A, Dezor M, Kozubski W. Molecular basis of familial and sporadic Alzheimer's disease. Current Alzheimer Research. 2016;13(9):952-63.

7. Waring SC, Rosenberg RN. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. Archives of neurology. 2008;65(3):329-34.

8. Mura T, Dartigues JF, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010–2050. European journal of neurology. 2010;17(2):252-9.

9. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 2002;14(2):223-36.

10. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. The Lancet Neurology. 2009;8(5):464-74.

11. DeLau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 2006;5(6):525-35.

12. Skaper SD. Alzheimer's disease and amyloid: culprit or coincidence. Int Rev Neurobiol. 2012;102:277-316.

13. Oliveira JM, Henriques AG, Martins F, Rebelo S, e Silva OAdC. Amyloid-ß Modulates Both AßPP and Tau Phosphorylation. Journal of Alzheimer's Disease. 2015;45:495-507.

14. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β-peptide. Nature reviews Molecular cell biology. 2007;8(2):101-12.

15. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum S, Hudspeth AJ, Mack S. Principles of neural science: McGraw-hill New York; 2000.

16. Wilquet V, De Strooper B. Amyloid-beta precursor protein processing in neurodegeneration. Current opinion in neurobiology. 2004;14(5):582-8.

17. Krone MG, Baumketner A, Bernstein SL, Wyttenbach T, Lazo ND, Teplow DB, et al. Effects of familial Alzheimer's disease mutations on the folding nucleation of the amyloid β-protein. Journal of molecular biology. 2008;381(1):221-8.

18. Miller DL, Papayannopoulos IA, Styles J, Bobin SA, Lin YY, Biemann K, et al. Peptide compositions of the cerebrovascular and senile plaque core amyloid deposits of Alzheimer′ s disease. Archives of biochemistry and biophysics. 1993;301(1):41-52.

19. AE R. β-Amyloid-(1-42) is a major component of cerebrovascular amyloid deposits: implications for the pathology of Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:10836-40.

20. Suzuki N, Iwatsubo T, Odaka A, Ishibashi Y, Kitada C, Ihara Y. High tissue content of soluble beta 1-40 is linked to cerebral amyloid angiopathy. The American journal of pathology. 1994;145(2):452.

21. Jarrett JT, Berger EP, Lansbury Jr PT. The carboxy terminus of the. beta. amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. Biochemistry. 1993;32(18):4693-7.

22. Lemere C, Blusztajn J, Yamaguchi H, Wisniewski T, Saido T, Selkoe D. Sequence of deposition of heterogeneous amyloid β-peptides and APO E in Down syndrome: implications for initial events in amyloid plaque formation. Neurobiology of disease. 1996;3(1):16-32.

23. Bilbul M, Schipper HM. Risk profiles of Alzheimer disease. Canadian journal of neurological sciences. 2011;38(4):580-92.

24. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. Trends in neurosciences. 2009;32(12):638-47.

25. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. Acta neuropathologica. 2010;119:7-35.

26. Perez RG, Waymire JC, Lin E, Liu JJ, Guo F, Zigmond MJ. A role for α-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. Journal of Neuroscience. 2002;22(8):3090-9.

27. Koprich JB, Johnston TH, Huot P, Reyes MG, Espinosa M, Brotchie JM. Progressive neurodegeneration or endogenous compensation in an animal model of Parkinson's disease produced by decreasing doses of alpha-synuclein. PloS one. 2011;6(3):e17698.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

28. Ben Gedalya T, Loeb V, Israeli E, Altschuler Y, Selkoe DJ, Sharon R. α-Synuclein and Polyunsaturated Fatty Acids Promote Clathrin-Mediated Endocytosis and Synaptic Vesicle Recycling. Traffic. 2009;10(2):218-34.

29. Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiological reviews. 2011.

30. Thomas KJ, Cookson MR. The role of PTEN-induced kinase 1 in mitochondrial dysfunction and dynamics. The international journal of biochemistry & cell biology. 2009;41(10):2025-35.

31. Devine MJ, Plun-Favreau H, Wood NW. Parkinson's disease and cancer: two wars, one front. Nature Reviews Cancer. 2011;11(11):813-23.

32. Caudle WM. Occupational exposures and parkinsonism. Handbook of clinical neurology. 2015;131:225-39.

33. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. Nature neuroscience. 2000;3(12):1301-6.

34. Lai B, Marion S, Teschke K, Tsui J. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2002;8(5):297-309.

35. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, et al. Dietary intake of folate, vitamin B6, vitamin B12 and riboflavin and risk of Parkinson's disease: a case–control study in Japan. British Journal of Nutrition. 2010;104(5):757-64.

36. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Shirian S. An Investigation into the Effects of Water-and Fat-Soluble Vitamins in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023;11(3):95-109.

37. Aroso M, Ferreira R, Freitas A, Vitorino R, Gomez-Lazaro M. New insights on the mitochondrial proteome plasticity in Parkinson's disease. PROTEOMICS–Clinical Applications. 2016;10(4):416-29.

38. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. Nature clinical practice Neurology. 2008;4(11):600-9.

39. Yuan Y, Tong Q, Zhang L, Jiang S, Zhou H, Zhang R, et al. Plasma antioxidant status and motor features in de novo Chinese Parkinson's disease patients. International Journal of Neuroscience. 2016;126(7):641-6.

40. Voshavar C, Shah M, Xu L, Dutta AK. Assessment of protective role of multifunctional dopamine agonist D-512 against oxidative stress produced by depletion of glutathione in PC12 cells: implication in neuroprotective therapy for Parkinson's disease. Neurotoxicity research. 2015;28:302-18.

41. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JC, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. Archives of neurology. 2010;67(7):819-25.

42. Bednarczyk P. Potassium channels in brain mitochondria. Acta Biochimica Polonica. 2009;56(3):385-92.

43. Fahanik-Babaei J, Eliassi A, Jafari A, Sauve R, Salari S, Saghiri R. Electro-pharmacological profile of a mitochondrial inner membrane big-potassium channel from rat brain. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 2011;1808(1):454-60.

44. Salari S, Ghasemi M, Fahanik-Babaei J, Saghiri R, Sauve R, Eliassi A. Evidence for a KATP channel in rough endoplasmic reticulum (rerKATP channel) of rat hepatocytes. PLoS One. 2015;10(5):e0125798.

45. Salari S, Eliassi AA, Saghiri R. Evidences on the existence of a new potassium channel in the rough endoplasmic reticulum (RER) of rat hepatocytes. Physiology and Pharmacology. 2011;15(1):16-26.

46. Ghasemi M, Khodaei N, Salari S, Eliassi A, Saghiri R. Gating behavior of endoplasmic reticulum potassium channels of rat hepatocytes in diabetes. Iranian biomedical journal. 2014;18(3):165.

47. Kuum M, Veksler V, Liiv J, Ventura-Clapier R, Kaasik A. Endoplasmic reticulum potassium–hydrogen exchanger and small conductance calcium-activated potassium channel activities are essential for ER calcium uptake in neurons and cardiomyocytes. Journal of cell science. 2012;125(3):625-33.

48. Magi S, Castaldo P, Macrì ML, Maiolino M, Matteucci A, Bastioli G, et al. Intracellular calcium dysregulation: implications for Alzheimer's disease. BioMed research international. 2016;2016.

49. Rodriguez-Pallares J, Parga JA, Joglar B, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels enhance angiotensin-induced oxidative damage and dopaminergic neuron degeneration. Relevance for aging-associated susceptibility to Parkinson's disease. Age. 2012;34:863-80.

50. Woodruff-Pak DS. Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. Journal of Alzheimer's disease. 2008;15(4):507-21.

51. Yamada K, Nabeshima T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. Pharmacology & therapeutics. 2000;88(2):93-113.

52. Sasaguri H, Hashimoto S, Watamura N,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

Sato K, Takamura R, Nagata K, et al. Recent Advances in the Modeling of Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2022;16:807473.

53. Sharma NS, Karan A, Lee D, Yan Z, Xie J. Advances in Modeling Alzheimer's Disease In Vitro. Advanced NanoBiomed Research. 2021;1(12):2100097.

54. Do Carmo S, Cuello AC. Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. Molecular neurodegeneration. 2013;8:1-11.

55. Martino Adami PV, Quijano C, Magnani N, Galeano P, Evelson P, Cassina A, et al. Synaptosomal bioenergetic defects are associated with cognitive impairment in a transgenic rat model of early Alzheimer's disease. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2017;37(1):69-84.

56. Futai E, Osawa S, Cai T, Fujisawa T, Ishiura S, Tomita T. Suppressor mutations for presenilin 1 familial Alzheimer disease mutants modulate γ-secretase activities. Journal of Biological Chemistry. 2016;291(1):435-46.

57. Guzmán EA, Bouter Y, Richard BC, Lannfelt L, Ingelsson M, Paetau A, et al. Abundance of Aβ 5-x like immunoreactivity in transgenic 5XFAD, APP/PS1KI and 3xTG mice, sporadic and familial Alzheimer's disease. Molecular neurodegeneration. 2014;9:1-11.

58. Zhong MZ, Peng T, Duarte ML, Wang M, Cai D. Updates on mouse models of Alzheimer's disease. Molecular neurodegeneration. 2024;19(1):23.

59. Wolf A, Bauer B, Abner EL, Ashkenazy-Frolinger T, Hartz AM. A comprehensive behavioral test battery to assess learning and memory in 129S6/Tg2576 mice. PloS one. 2016;11(1):e0147733.

60. Saydoff JA, Olariu A, Sheng J, Hu Z, Li Q, Garcia R, et al. Uridine prodrug improves memory in Tg2576 and TAPP mice and reduces pathological factors associated with Alzheimer's disease in related models. Journal of Alzheimer's Disease. 2013;36(4):637-57.

61. Puzzo D, Gulisano W, Palmeri A, Arancio O. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. Expert opinion on drug discovery. 2015;10(7):703-11.

62. Calhoun ME, Kurth D, Phinney AL, Long JM, Hengemihle J, Mouton PR, et al. Hippocampal neuron and synaptophysin-positive bouton number in aging C57BL/6 mice. Neurobiology of aging. 1998;19(6):599-606.

63. Lewis J, Dickson DW, Lin W-L, Chisholm L, Corral A, Jones G, et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. Science. 2001;293(5534):1487-91.

64. Boutajangout A, Authelet M, Blanchard V, Touchet N, Tremp G, Pradier L, et al. Characterisation of cytoskeletal abnormalities in mice transgenic for wild-type human tau and familial Alzheimer's disease mutants of APP and presenilin-1. Neurobiology of disease. 2004;15(1):47-60.

65. Salari S, Bagheri M. A review of animal models of Alzheimer's disease: a brief insight into pharmacologic and genetic models. 2016.

66. Echeverria V, Ducatenzeiler A, Alhonen L, Janne J, Grant SM, Wandosell F, et al. Rat transgenic models with a phenotype of intracellular Aβ accumulation in hippocampus and cortex. Journal of Alzheimer's Disease. 2004;6(3):209-19.

67. Flood DG, Lin Y-G, Lang DM, Trusko SP, Hirsch JD, Savage MJ, et al. A transgenic rat model of Alzheimer's disease with extracellular Aβ deposition. Neurobiology of aging. 2009;30(7):1078-90.

68. Cente M, Filipcik P, Pevalova M, Novak M. Expression of a truncated tau protein induces oxidative stress in a rodent model of tauopathy. European Journal of Neuroscience. 2006;24(4):1085-90.

69. Filipcik P, Zilka N, Bugos O, Kucerak J, Koson P, Novak P, et al. First transgenic rat model developing progressive cortical neurofibrillary tangles. Neurobiology of aging. 2012;33(7):1448-56.

70. Zilka N, Filipcik P, Koson P, Fialova L, Skrabana R, Zilkova M, et al. Truncated tau from sporadic Alzheimer's disease suffices to drive neurofibrillary degeneration in vivo. FEBS letters. 2006;580(15):3582-8.

71. Winkler J, Thal LJ, Gage FH, Fisher LJ. Cholinergic strategies for Alzheimer's disease. Journal of Molecular Medicine. 1998;76:555-67.

72. Alihosseini T, Azizi M, Abbasi N, Mohammadpour S, Bagheri M. Amelioration of amyloid beta (Aβ1-40) neurotoxicity by administration of silibinin; a behavioral and biochemical assessment. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2023;26(7):791.

73. Kowall NW, Beal MF, Busciglio J, Duffy LK, Yankner BA. An in vivo model for the neurodegenerative effects of beta amyloid and protection by substance P. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1991;88(16):7247-51.

74. Bagheri M, Rezakhani A, Nyström S, Turkina MV, Roghani M, Hammarström P, et al. Amyloid beta1-40-induced astrogliosis and the effect of genistein treatment in rat: a three-dimensional confocal morphometric and proteomic study. PLoS One. 2013;8(10):e76526.

75. Bagheri M, Joghataei M-T, Mohseni S, Roghani M. Genistein ameliorates learning and memory deficits in amyloid β (1–40) rat model of Alzheimer's disease. Neurobiology of Learning and Memory. 2011;95(3):270-6.

76. Ghofrani S, Joghataei M-T, Mohseni S,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

Baluchnejadmojarad T, Bagheri M, Khamse S, et al. Naringenin improves learning and memory in an Alzheimer's disease rat model: Insights into the underlying mechanisms. European Journal of Pharmacology. 2015;764:195-201.

77. Bagheri M, Rezakhani A, Roghani M, Joghataei MT, Mohseni S. Protocol for three-dimensional confocal morphometric analysis of astrocytes. JoVE (Journal of Visualized Experiments). 2015(106):e53113.

78. Lecanu L, Papadopoulos V. Modeling Alzheimer's disease with non-transgenic rat models. Alzheimer's research & therapy. 2013;5:1-9.

79. Montazeri A, Akhlaghi M, Barahimi AR, Jahanbazi Jahan Abad A, Jabbari R. The role of metals in neurodegenerative diseases of the central nervous system. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2020;8(2):130-46.

80. Pilcher H. Alzheimer's disease could be "type 3 diabetes". The Lancet Neurology. 2006;5(5):388-9.

81. Laursen B, Mørk A, Kristiansen U, Bastlund JF. Hippocampal P3-like auditory event-related potentials are disrupted in a rat model of cholinergic degeneration in Alzheimer's disease: reversal by donepezil treatment. Journal of Alzheimer's Disease. 2014;42(4):1179-89.

82. Farajpour H, Banimohamad-Shotorbani B, Rafiei-Baharloo M, Lotfi H. Application of Artificial Intelligence in Regenerative Medicine. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023;11(4):94-107.

83. Petrella JR, Jiang J, Sreeram K, Dalziel S, Doraiswamy P, Hao W, et al. Personalized Computational Causal Modeling of the Alzheimer Disease Biomarker Cascade. The journal of prevention of Alzheimer's disease. 2024;11(2):435-44.

84. Ke M, Chong CM, Zhu Q, Zhang K, Cai CZ, Lu JH, et al. Comprehensive Perspectives on Experimental Models for Parkinson's Disease. Aging Dis. 2021;12(1):223-46.

85. Shadrina M, Slominsky P. Modeling Parkinson's Disease: Not Only Rodents? Front Aging Neurosci. 2021;13:695718.

86. Blesa J, Phani S, Jackson-Lewis V, Przedborski S. Classic and new animal models of Parkinson's disease. BioMed Research International. 2012;2012.

87. Klivenyi P, Vecsei L. Pharmacological Models of Parkinson's Disease in Rodents. Neurodegeneration: Methods and Protocols. 2011:211-27.

88. Ruffy R, Leonard M. Chemical cardiac sympathetic denervation hampers defibrillation in the dog. Journal of cardiovascular electrophysiology. 1997;8(1):62-7.

89. Valette H, Deleuze P, Syrota A, Delforge J, Crouzel C, Fuseau C, et al. Canine myocardial beta-adrenergic, muscarinic receptor densities after denervation: a PET study. Journal of Nuclear Medicine. 1995;36(1):140-6.

90. Penttinen AM, Suleymanova I, Albert K, Anttila J, Voutilainen MH, Airavaara M. Characterization of a new low-dose 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease in rat. Journal of neuroscience research. 2016;94(4):318-28.

91. Javoy F, Sotelo C, Herbet A, Agid Y. Specificity of dopaminergic neuronal degeneration induced by intracerebral injection of 6-hydroxydopamine in the nigrostriatal dopamine system. Brain research. 1976;102(2):201-15.

92. Baluchnejadmojarad T, Roghani M, Nadoushan MRJ, Bagheri M. Neuroprotective effect of genistein in 6-hydroxydopamine hemi-parkinsonian rat model. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 2009;23(1):132-5.

93. Vazifehkhah S, Karimzadeh F. Parkinson Disease: from Pathophysiology to the Animal Models. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2016;4(3):91-102.

94. Kowall NW, Hantraye P, Brouillet E, Beal MF, McKee AC, Ferrante RJ. MPTP induces alpha-synuclein aggregation in the substantia nigra of baboons. Neuroreport. 2000;11(1):211-3.

95. Fornai F, Schlüter OM, Lenzi P, Gesi M, Ruffoli R, Ferrucci M, et al. Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and α-synuclein. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(9):3413-8.

96. Nikokalam Nazif N, Khosravi M, Ahmadi R, Bananej M, Majd A. Neuroprotective Effect of Quercetin in 1-Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 6-Tetrahydropyridine-Induced Model of Parkinson's Disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2019;8(1):1-10.

97. Day BJ, Patel M, Calavetta L, Chang L-Y, Stamler JS. A mechanism of paraquat toxicity involving nitric oxide synthase. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(22):12760-5.

98. Berry C, La Vecchia C, Nicotera P. Paraquat and Parkinson's disease. Cell Death & Differentiation. 2010;17(7):1115-25.

99. McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, Thiffault C, Langston JW, Cory-Slechta DA, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. Neurobiology of disease. 2002;10(2):119-27.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]

100. Thiffault C, Langston JW, Di Monte DA. Increased striatal dopamine turnover following acute administration of rotenone to mice. Brain research. 2000;885(2):283-8.

101. Rappold PM, Cui M, Chesser AS, Tibbett J, Grima JC, Duan L, et al. Paraquat neurotoxicity is mediated by the dopamine transporter and organic cation transporter-3. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(51):20766-71.

102. Inden M, Kitamura Y, Takeuchi H, Yanagida T, Takata K, Kobayashi Y, et al. Neurodegeneration of mouse nigrostriatal dopaminergic system induced by repeated oral administration of rotenone is prevented by 4-phenylbutyrate, a chemical chaperone. Journal of neurochemistry. 2007;101(6):1491-504.

103. Sherer TB, Kim J-H, Betarbet R, Greenamyre JT. Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and α-synuclein aggregation. Experimental neurology. 2003;179(1):9-16.

104. Höglinger GU, Féger J, Prigent A, Michel PP, Parain K, Champy P, et al. Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats. Journal of neurochemistry. 2003;84(3):491-502.

105. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, Knells L, Pursche S, Jung R, et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. Nature Precedings. 2010:1-.

106. Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. Toxicology and applied pharmacology. 2007;221(2):131-47.

107. Bowman AB, Kwakye GF, Hernández EH, Aschner M. Role of manganese in neurodegenerative diseases. Journal of trace elements in medicine and biology. 2011;25(4):191-203.

108. Sadeghi L, Babadi VY, Tanwir F. Manganese dioxide nanoparticle induces Parkinson like neurobehavioral abnormalities in rats. Bratislavske Lekarske Listy. 2018;119(6):379-84.

109. Bouabid S, Tinakoua A, Lakhdar-Ghazal N, Benazzouz A. Manganese neurotoxicity: behavioral disorders associated with dysfunctions in the basal ganglia and neurochemical transmission. Journal of neurochemistry. 2016;136(4):677-91.

110. Pickrell AM, Pinto M, Hida A, Moraes CT. Striatal dysfunctions associated with mitochondrial DNA damage in dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. Journal of Neuroscience. 2011;31(48):17649-58.

111. Meredith GE, Sonsalla PK, Chesselet M-F. Animal models of Parkinson's disease progression. Acta neuropathologica. 2008;115:385-98.

112. Kay DM, Factor SA, Samii A, Higgins DS, Griffith A, Roberts JW, et al. Genetic association between α-synuclein and idiopathic parkinson's disease. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2008;147(7):1222-30.

113. Miklya I, Göltl P, Hafenscher F, Pencz N. The role of parkin in Parkinson's disease. Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesulet lapja= official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology. 2014;16(2):67-76.

114. Tan EK, Skipper LM. Pathogenic mutations in Parkinson disease. Human mutation. 2007;28(7):641-53.

115. Khan E, Hasan I, Haque ME. Parkinson's Disease: Exploring Different Animal Model Systems. Int J Mol Sci. 2023;24(10).

116. Ahmadi R, Sohrabian L. The Effect of Ghrelin Agonist, Exercise, and Nicotine on Catalepsy in an Animal Model of Parkinson's Disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017;5(3):28-34.

117. Dehay B, Bezard E. New animal models of Parkinson's disease. Movement disorders. 2011;26(7):1198-205.

118. Bayersdorfer F, Voigt A, Schneuwly S, Botella JA. Dopamine-dependent neurodegeneration in Drosophila models of familial and sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of disease. 2010;40(1):113-9.

119. Alexander AG, Marfil V, Li C. Use of Caenorhabditis elegans as a model to study Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. Frontiers in genetics. 2014;5:95895.

120. Cui X, Li X, Zheng H, Su Y, Zhang S, Li M, et al. Human midbrain organoids: a powerful tool for advanced Parkinson's disease modeling and therapy exploration. npj Parkinson's Disease. 2024;10(1):189.

121. Seghatoleslam M, Hosseini M. Potential of stem cells in the treatment of nervous system disorders. Neurosci J Shefaye Khatam. 2015;3(1):99-114.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.81]