



آزمایشگاه تحقیقاتی ژنیران

درسنامه دوره

کارآموزی

کار با حیوانات

آزمایشگاهی

(پیش نیاز دوره آموزشی)

بهترین روش مناسب برای تعیین شار داروی جلدی و چشمی در انسان ، مطالعات داخل بدن است. با این حال ، انجام مطالعات انسانی درون بدن به دلیل مسائل اخلاقی ، رضایت بیماران و غیره دشوار است. اما مطالعه آزمایشگاهی در مورد نفوذ پوستی یا چشمی در شرایط *in vitro* توسط انسان بر روی حیوانات متوقف نشده است. در شرایط فیزیولوژیکی و متابولیک حیوانات و انسان تفاوت هایی وجود دارد و به همین دلیل است که مدل های حیوانی در عمل محدود هستند. مدل های حیوانی کاربردی تر هستند زیرا به راحتی در دسترس هستند ، و تعداد کمتری در مورد کمیته اخلاق ، اختلاف بین افراد کمتر است و تعداد زیادی از داده ها می تواند مربوط به مطالعات چشمی ، نفوذ پوستی ، مطالعات توکسوکینتیک و سم زدایی دینامیکی باشد.

پوست جوندگان مانند موش یا رت نازک تر از پوست انسان است. این پوست از نظر چربی ، قدرت بیشتر و ترکیب شیمیایی متفاوت از پوست انسان است. برای به دست آوردن بیشتر داده های نسبی از انسان ، مدل های حیوانات باید برابری فیزیولوژیکی ، بیوشیمیایی و آناتومیکی با انسان داشته باشند. حیوانات نزدیک به انسان در چنین معیارهایی مدل های خوبی هستند ، اما این ضرورت مطلق نیست که حیوان از نظر ژنتیکی با انسانها شباهت داشته باشد. مطالعات نشان داد که یک حیوان از نظر ژنتیکی نزدیک به انسان می تواند دارای خصوصیات ارگانهای مشابه انسان باشد. چندین معیار اساسی برای قضاوت در مورد مهم بودن یا نبودن حیوان در نظر گرفته می شود.

<https://www.aparat.com/v/4gdyu>

ویدیو بالا را حتما مشاهده کنید.

تاریخچه

<https://www.aparat.com/v/nCKbf>

ویدیو بالا را حتما مشاهده کنید.

مدل های حیوانی نقش اصلی را در بررسی علمی رفتارها و مکانیسمها و فرآیندهای فیزیولوژیکی دارند که در کنترل رفتارهای طبیعی و غیر طبیعی نقش دارد. وقتی در مورد مدل های حیوانات صحبت می کنیم ، تقریباً همیشه به طور ضمنی تصور می کنیم که منظور از آنها برای الگوسازی انسانهاست. که آنها بر روی

همسانی / قیاسی رفتار و بستر اساسی در حیوان مدل با آن در انسان تمرکز می کنند. با وجود سابقه طولانی در استفاده از مدل‌های حیوانی در بررسی اختلالات اعصاب و روان و نقش اصلی آنها در تحقیقات زیست پزشکی به طور کلی ، روند ساخت مدل ، توسعه و ارزیابی آن به ندرت مورد توجه سیستماتیک قرار گرفته است.

ما الگوهای حیوانی را در علوم عصبی رفتاری تعریف می کنیم که شامل مدل هایی از اختلالات رفتاری عصبی به شرح زیر است:

یک مدل حیوانی با اهمیت بیولوژیکی و / یا بالینی در علوم عصبی رفتاری ، ارگانسیم زنده ای است که برای بررسی روابط رفتار مغزی در شرایط کنترل شده ، مورد هدف قرار می گیرد ، و هدف نهایی این است که بینش به دست آورد و پیش بینی های لازم را در مورد این روابط در انسان و / یا گونه دیگری به غیر از یک مورد مطالعه ، یا در همان گونه در شرایط متفاوت از آنهایی که تحت آن مطالعه انجام شده است. مدل یک اختلال عصبی رفتاری باید به فنوتیپ های ابتدایی تقسیم شود که قابل مشاهده باشد (یعنی عناصری که مستقیماً مشاهده و اندازه گیری می شوند) ، اندازه گیری (به عنوان مثال عناصری که می توانند یک ویژگی کیفی یا کمی را به آنها اختصاص دهند) و آزمایشی (یعنی اندازه گیری هایی هستند که می توانند برای آزمایش و تأیید - یا جعل - فرضیه) به ارزیابی آماری ارائه می شود ، که باید ترجیحاً در هر دو انسان و حیوان قابل آزمایش باشد. این آزمایشها باید بصورت عملی تعریف شوند.

اخیراً ، تمرکز شدیدی بر تعریف آندو فنوتیپ ها ، یعنی خصوصیات مربوط به فنوتیپ علاقه اولیه وجود دارد. آندو فنوتیپ ها ابتدا باید با استفاده از داده های بیماران و بستگان آنها (درجه اول) شناسایی و تأیید شوند ، اگرچه ممکن است جستجو هدایت شود و اعتبار آنها توسط مطالعات حیوانات نیز پشتیبانی شود. سپس می توان تلاش کرد که این آندو فنوتیپ ها به مدل های حیوانی تبدیل شوند. آندو فنوتیپ ها ممکن است از نظر رفتاری ، یعنی شناختی ، عصبی روانی ، (روانشناختی) فیزیولوژیکی ، بیوشیمیایی ، غدد درون ریز و یا نورواناتومیک باشند. آندو فنوتیپ ها برای واسطه تاثیر محصولات ژنی بر فنوتیپ مورد مطالعه فرضیه می شوند ، یعنی به عنوان علائم (فنوتیپ) با اتصال ژنتیکی واضح در نظر گرفته می شوند. آندوفنوتیپس ممکن است به نوعی "نزدیک به ژنها" باشد تا علائم کلیدی مطابق با بینی روانشناختی شرح داده شود. شناسایی آندو فنوتیپ ها و مدل های پایه بر روی آندو فنوتیپ ها می تواند تعمیم نتایج حاصل از گونه های مدل را به گونه های دیگر از جمله انسان تسهیل کند.

در این بررسی ما به طور خاص در مرحله ارزیابی مدل که بخشی از یک فرآیند تکراری درگیر در توسعه مدل های حیوانی است ، تمرکز خواهیم کرد. نقطه شروع فرایند ساخت مدل تعریف هدف (های) مدل است. سپس ، مدل تهیه و آزمایش می شود. ارزیابی مدل سؤالاتی را که انتظار می رود به آنها پاسخ داده شود ، اعتبار آن - به ویژه اعتبار پیش بینی ، ساختاری - و اعتبار خارجی یا تعمیم پذیری را در نظر می گیرد. به طور همزمان ، مسائل رفاه حیوانات را در نظر می گیرد.

ما ابتدا هدف از مدل های حیوانات را مرور خواهیم کرد ، و سپس به معرفی اعتبار و مفاهیم ، قابلیت اطمینان ، تکرارپذیری ، اشکال مختلف اعتبار و مفهوم رفاه حیوانات می پردازیم. همه آنها در فرایند ارزیابی مدل ، جایی که به عنوان معیارهای ارزشیابی نقش دارند ، مرتبط هستند. در مرحله بعد ، ما یک گردش کار برای ساخت مدل و ارزیابی مدل پیشنهاد می کنیم. نقش تکرار در این فرآیند برجسته خواهد شد. سرانجام ، ما یک ارزیابی مدل از ضایعات هیپوکامپ نوزادان به عنوان یک مدل از اسکیزوفرنی ، که توسط گردش کار شرح داده شده هدایت می شود انجام می دهیم و برخی از نگرانی های اخیر در مورد ترجمه نتایج به دست آمده در مدل های حیوانات "استاندارد" را به انسان می پردازیم. ما پیشنهاد می کنیم که ساخت و ارزیابی مدل سیستماتیک و استفاده از معیارهای ارزیابی دقیق ، ویژگیهای ترجمه مدلهای حیوان را بهبود می بخشد.

هدف از مدل های حیوانی

<https://www.aparat.com/v/IGWsX>

ویدیو بالا را حتما مشاهده کنید.

مدلهای حیوانی برای اهداف مختلف توسعه داده می شوند و مورد استفاده قرار می گیرند. اظهارات صریح در مورد اهداف (مورد انتظار) یک مدل برای تعریف معیارهای ایجاد مدل ، ارزیابی مدل و استفاده از مدل ضروری است. تعریف صریح و تعیین اهداف خاص که یک مدل حیوانی باید انجام دهد ، اساسی است زیرا امکان تعریف مجموعه ای از معیارهای وزنی را برای ارزیابی مدل فراهم می آورد. این معیارها ، همراه با معیارهای اعتبار ، تکرارپذیری و اعتبار در مرحله ارزیابی مدل استفاده می شود. البته همیشه نمی توان پیش بینی کرد که آیا این مدل هدف مورد نظر را انجام می دهد یا خیر. بنابراین ، فرد با فرضیاتی شروع می کند

که باید در یک فرایند مداوم مورد آزمایش قرار گیرند. اگر شواهدی جمع شود که نمی توان به هدف و یا اهداف مورد نظر دست یافت ، باید در نظر داشت که توسعه بیشتر مدل را کنار می گذارد.

هدف در حال حاضر عمومی بودن پاسخ هایی را که یک مدل می تواند ارائه دهد تعیین می کند. با این حال ، تلاش برای الگوبرداری از کل آسیب شناسی ، تلاشی غیر واقعی است. کنار گذاشتن اصطلاح “مدل” به سادگی قابل انجام است زیرا بسیار بعید به نظر می رسد که بتواند آسیب شناسی و یا سندرم را کاملاً ، همانطور که توسط اونیل و مور پیشنهاد شده است ، تقلید کند ، به بهبود آزمایشات حیوانات کمک نخواهد کرد. متأسفانه ، ما هنوز پاتوفیزیولوژی کامل یک بیماری را درک نمی کنیم و بنابراین مجبور هستیم که روی جنبه های خاص این اختلال عصبی شناختی تمرکز کنیم. در دراز مدت ، توجه ما باید از الگوسازی علائم بیماری به سمت پرده برداری از مکانیسم های پاتولوژیک در یک بیماری تغییر کند. با این حال ، بهترین کیفیت قابل دستیابی از یک مدل حیوانی از یک بیماری عصبی رفتاری توسط آگاهی ما در مورد این بیماری محدود است.

اهداف مدل های حیوانی اختلالات رفتاری عصبی معمولاً عبارتند از:

- ابتدا ، افزایش درک ما از بسترهای زیربنایی و مکانیسم های کنترل کننده رفتار طبیعی و غیر طبیعی ، یعنی رابطه مغز و رفتار را تقویت کنیم. این کار به صورت آزمایشی انجام می شود ، به عنوان مثال ، القاء تفکیک بین فرآیندها ، فرایندهای فرعی و تعدیل تأثیرات ، از نظر دارویی ، از طریق تخریب بافت عصبی ، یا با استفاده از حیواناتی که نقص طبیعی دارند. بررسی آسیب های مغزی که به طور طبیعی اتفاق افتاده و یا به طور تجربی ایجاد شده اند و عواقب آن می تواند به روشن شدن دنباله های اولیه و ثانویه کمک کند و از آبشار مولکولی نامطلوب آنها جلوگیری کند.
- دوم ، ترجمه این بینشها از مطالعه بالینی حیوانات به کلینیک ، از طریق

۱. شناسایی اهداف ، مسیرها و مکانیسم های فعالیت دارویی جدید
۲. ارزیابی اثرات محافظت کننده عصبی قلمداد ، ضد دژنراسیون ، حمایت از احیا ، تقویت سلامت روان و / یا ترکیبات یا درمان های تقویت کننده شناخت و ارزیابی خطرات (ایمنی ، زمین شناسی ، سم شناسی) مرتبط با این درمان ها

موارد استفاده

ارگانسیم های مدل زیادی وجود دارد. یکی از اولین سیستم های مدل برای زیست شناسی مولکولی باکتری *Escherichia coli* ، یک ترکیب مشترک سیستم گوارشی انسان بود. چندین ویروس باکتریایی

(باکتریوفاژ) که *E. Coli* را آلوده می کنند نیز برای مطالعه ساختار ژن و تنظیم ژن مانند فاژهای لامبدا و T4 بسیار مفید بوده اند. اما بحث می شود که آیا باکتریوفاژها باید به عنوان ارگانسیم طبقه بندی شوند ، زیرا فاقد متابولیسم هستند و به عملکرد سلول های میزبان برای تکثیر بستگی دارند.

در یوکاریوت ها ، چندین مخمر به ویژه ساکارومایسسس سرویزیا (مخمر "نانوا" یا "جوانه زدن") به طور گسترده به دلیل رشد سریع و آسان در ژنتیک و زیست شناسی سلولی مورد استفاده قرار گرفته است. چرخه سلولی در یک مخمر ساده بسیار شبیه به چرخه سلولی در انسان است و توسط پروتئین های همولوگ تنظیم می شود. پرواز میوه *Drosophila melanogaster* ، مورد مطالعه قرار گرفته است ، دوباره ، زیرا برای یک حیوان بسیار آسان رشد می کند ، دارای صفات مادرزادی مختلف است و دارای یک کروموزوم پلی تن (غول پیکر) در غدد بزاقی خود است که می تواند تحت میکروسکوپ سبک بررسی شود. کرم گرد *Caenorhabditis elegans* مورد مطالعه قرار می گیرد زیرا دارای الگوهای توسعه بسیار تعریف شده ای است که شامل تعداد ثابت سلول است و می توان آن را به سرعت در مورد ناهنجاری ها مورد سنجش قرار داد.

انواع بیماری های مدل در حیوانات آزمایشگاهی

مدلهای حیوانی که در تحقیقات به کار می روند ممکن است یک بیماری یا صدمه موجود ، تحریک شده یا ناشی از آن داشته باشند که شبیه به یک وضعیت انسانی است. این شرایط آزمایش اغلب به عنوان مدل های حیوانی بیماری نامیده می شوند. استفاده از مدل های حیوانی به محققان این امکان را می دهد تا وضعیت بیماری را از طرق غیر قابل دستیابی در بیمار بیمار مورد بررسی قرار دهند و رویه هایی راجع به حیوان غیر انسانی انجام دهند که حاوی میزان آسیب باشد که تحمیل آن به یک انسان اخلاقی تلقی نمی شود اینها به مدل های بیماری مربوط می شود که در فنوتیپ یا پاسخ به درمان به شرایط انسانی شباهت دارند اما در آزمایشگاه به صورت مصنوعی القا می شوند. بعضی از این مواد شامل:

- استفاده از متازول (پنتیلن تترازول) به عنوان یک مدل حیوانی صرع
- القای صدمات مکانیکی مغز به عنوان یک مدل حیوانی صرع پس از سانحه
- تزریق نوروکسین ۶-هیدروکسیدوپامین به قسمت های دوپامینرژیک از گانگلیون پایه به عنوان یک مدل حیوانی از بیماری پارکینسون.
- ایمن سازی با یک آنتی ژن خودکار برای القاء پاسخ ایمنی به بیماریهای خود ایمنی مدل مانند آنفالومیلیتیت خود ایمنی تجربی

- انسداد شریان مغزی میانی به عنوان الگوی حیوانی سکتة مغزی ایسکمیک
- تزریق خون در گانگلیون پایه موشها به عنوان الگوی سکتة مغزی بواسیر
- سپسیس و القای شوک سپتیک با آسیب رساندن به یکپارچگی بافت سد ، اجرای پاتوژنها یا سموم زنده
- آلوده کردن حیوانات با پاتوژن برای تولید بیماریهای عفونی انسان
- تزریق حیوانات با آگونیست ها یا آنتاگونیست های انتقال دهنده های عصبی مختلف برای تولید اختلالات روانی انسان
- استفاده از پرتوهای یونیزه کننده برای ایجاد تومور
- استفاده از انتقال ژن برای ایجاد تومور
- مدل‌های حیوانی متنوعی برای غربالگری داروها برای درمان گلوکوم



تهیه شده در آزمایشگاه ژنیران

۱۳۹۹-۲۰۲۰

www.geniranlab.ir

