بسم الله الرحمن الرحيم

MONA MAGHRABY

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

MONA MAGHRABY

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الإلكتروني والميكروفيلم

جامعة عين شمس

التوثيق الإلكتروني والميكروفيلم

قسم

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأقراص المدمجة قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأقراص المدمجة بعيدا عن الغبار

MONA MAGHRABY

Ain Shams University
Faculty of Science
Department of Biochemistry

Neuroprotective Effect of Antiparasitic Ivermectin against Alzheimer's Disease in Rats

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.) in Biochemistry

By

Samar Abdalhakim Ali Ahmad

(B.Sc. in Biochemistry- 2011)

Under Supervision of

Prof. Dr. Manal Asem Emam
Professor of Biochemistry
Faculty of Science
Ain Shams University

Prof. Dr. Mohamed Mohamed Abdel-Daim
Professor of Pharmacology
Faculty of Veterinary Medicine
Suez Canal University

Dr. AlShaimaa Mohamed Taha
Lecturer of Biochemistry
Faculty of Science
Ain Shams University

2021

جامعة عين شمس
كلية العلوم
قسم الكيمياء الحيوية

تأثير مضاد الطفيليات الايفرمكتين كواقى عصبى ضد مرض الزهايمر فى الجرذان

رسالة مقدمه كجزء متمم لمتطلبات الحصول على درجة الماجستير فى الكيمياء الحيوية

مقدمة من الطالبة

سمر عبد الحكيم على أحمد

بكالوريوس العلوم فى الكيمياء الحيوية-2011

تحت إشراف

أ.د. منال عاصم إمام
أستاذ الكيمياء الحيوية
كلية العلوم
جامعة عين شمس

أ.د. محمد محمد عبد الدايم
أستاذ علم الأدوية
كلية الطب البيطرى
جامعة قناة السويس

د. الشيماء محمد طه علي
مدرس الكيمياء الحيوية
كلية العلوم
جامعة عين شمس

2021

DEDICATION

This thesis is dedicated to my family who has always stood by me in everything I did. Thanks to my mother who has always been so loving and caring. Thanks to my father for making me always strive for better.

This thesis is also dedicated to my wonderful husband, Mostafa whom I cannot possibly thank enough for all of his support and encouragement over the many years we have been together. Thanks also to my beautiful and precious children: Anas and Malak, for making me laugh, and for providing great joy, beauty, and truth to my life.

DECLARATION

I declare that this thesis has been composed by myself and the work of which it is a record has been done by myself. This thesis has not been submitted for a degree at this or any other university.

Samar Abdalhakim Ali

جامعة عين شمس
كلية العلوم
قسم الكيمياء الحيوية
الدراسات العليا

اسم الطالبة : سمر عبد الحكيم على

الدرجة العلمية : درجة الماجستير في العلوم في الكيمياء الحيوية

القسم التابع له : الكيمياء الحيوية

اسم الكلية : العلوم

الجامعة : عين شمس

سنة التخرج : ٢٠١١

سنة المنح : ٢٠٢١

جامعة عين شمس
كلية العلوم
قسم الكيمياء الحيوية

رسالة ماجستير في العلوم

اسم الطالبة	سمر عبد الحكيم على
عنوان الرسالة	تأثير مضاد الطفيليات الايفرمكتين كواقى عصبى ضد مرض الزهايمر فى الجرذان
الدرجة	ماجستير في العلوم في الكيمياء الحيوية

لجنة الاشراف:

أ.د.منال عاصم امام : أستاذ الكيمياء الحيوية-كلية العلوم- جامعة عين شمس.
أ.د.محمد محمد عبدالدايم : أستاذ علم الأدوية-كلية الطب البيطرى-جامعة قناة السويس.
د. الشيماء محمد طه : مدرس الكيمياء الحيوية-كلية العلوم-جامعة عين شمس.

لجنة المناقشة:

أ.د. زكريا عبد الحليم الخياط : أستاذ باحث الكيمياء الحيوية الطبية-المركز القومى للبحوث.
أ.د. حاتم عبد المنعم محمد المزين : أستاذ الكيمياء الحيوية-كلية العلوم-جامعة حلوان.
أ.د. منال عاصم امام محمد : مشرف وممتحن داخلى.

جامعة عين شمس
كلية العلوم
قسم الكيمياء الحيوية

الدراسات العليا

تاريخ مناقشة البحث:

الدراسات العليا

ختم الاجازة: **اجيزت الرسالة بتاريخ:**

/ / 2021

موافقة مجلس الكلية **موافقة مجلس**
الجامعة

/ / 2021 **/ / 2021**

جامعة عين شمس
كلية العلوم
قسم الكيمياء الحيوية

شكر

أشكر السادة الأساتذة الذين قاموا بالإشراف وهم:

1- **ا.د. منال عاصم امام**

أستاذ الكيمياء الحيوية - كلية العلوم- جامعة عين شمس.

2- **ا.د. محمد محمد عبد الدايم**

أستاذ علم الأدوية - كلية الطب البيطرى- جامعة قناة السويس.

3- **د. الشيماء محمد طه**

مدرس الكيمياء الحيوية- كلية العلوم- جامعة عين شمس.

كما أشكر كل من ساهم فى اخراج هذه الرسالة.

Ain Shams University
Faculty of Science
Department of Biochemistry

Biography

Name	: Samar Abdalhakim Ali.
Date and place of birth	: 15/12/1990, Egypt.
Date of graduation	: 2011.
Degree awarded	: B.Sc. in Biochemistry, Science faculty, Ainshams university.
Date of registration	: 2016.
Grade	: M.Sc in Biochemistry.

Supervisors

Prof. Dr. Manal Asem Emam
Professor of Biochemistry
Faculty of Science
Ain Shams University
Prof. Dr. Mohamed Mohamed Abdel- Daim
Professor of Pharmacology
Faculty of Veterinary Medicine
Suez Canal University
Dr. AlShaimaa Mohamed Taha
Lecturer of Biochemistry
Faculty of Science
Ain Shams University

List of content

Content	Page
List of abbreviations	**IV**
List of figures	**IX**
List of tables	**XIII**
Abstract	**XIV**
Introduction	**1**
Aim of the work	**6**
Review of Literature	**7**
1. Overview of Alzheimer's disease	**7**
1.1. Historical Background	**10**
2. Symptoms of Alzheimer disease	**12**
3. Risk Factors of Alzheimer disease	**12**
4. Causes of Alzheimer disease	**13**
4.1. Aluminum and Alzheimer's disease	**14**
4.2. Mechanisms of Aluminum Neurotoxicity	**16**
4.2.1. The role of Al in mediating neuronal oxidative stress	**19**
4.2.2. Amyloid beta	**22**
4.2.2.1. The amyloid cascade hypothesis	**24**
4.2.2.2. Interaction between Aluminum and Amyloid β	**27**
4.2.2.3. Association between Oxidative Stress and Amyloid β	**29**
4.2.2.4. Relation between Amyloid-β, Healthy synapse, synaptic loss in AD pathology	**35**
4.2.3. Tau	**39**
4.2.3.1. The tau cascade hypothesis	**41**
4.2.3.2. Association between Aluminum and Tau	**42**
4.2.3.3. Amyloid- β and tau crosstalk	**43**
5. Glycine receptors	**44**
5.1. Distribution of receptor subtypes	**46**
5.2. Effects mediated *via* glycine receptors	**47**
5.3. The influence of beta-amyloid peptide on the function of glycine receptor	**52**
5.4. Drugs induced glycine receptor	**53**
5.4.1. Competitive GlyR Antagonist: Strychnine	**54**
5.4.2. Allosteric Modulators of GlyR	**54**

5.4.2.1. Ivermectin	**54**
5.4.2.2. Ivermectin as a positive allosteric regulator of Gly	**60**
5.4.2.3. Ivermectin and glycine receptor	**61**
Materials and Methods	**63**
2.1. Materials	**63**
2.1.1. Chemicals	**63**
2.1.2. Experimental animals	**63**
2.1.2.1. Study Design	**64**
2.1.3. Kits	**65**
2.1.4. Oligonucleotide primers for real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) amplification	**67**
2.2. Methods	**68**
2.2.1. Collection of Brain Tissue	**68**
2.2.2. Preparation of Brain Homogenate	**68**
2.2.3. Behavioral Studies (Radial Arm Maze Task)	**69**
2.2.4. Biochemical Studies	**71**
2.2.4.1. Estimation of brain total protein content	**71**
2.2.4.2. Oxidative stress marker	**75**
2.2.4.2.1. Estimation of brain protein carbonyl content	**75**
2.2.4.2.2.Estimation of brain advanced oxidation protein products content	**79**
2.2.4.2.3. Estimation of brain superoxide dismutase activity	**83**
2.2.4.2.4. Estimation of brain glutathione peroxidase activity	**87**
2.2.4.3. Markers of Alzheimer disease	**91**
2.2.4.3.1. Estimation of brain amyloid β protein content	**91**
2.2.4.3.2. Estimation of brain Tau protein content	**98**
2.2.4.3.3. Estimation of brain aluminum content	**102**
2.2.4.3.4. Estimation of brain calcium content	**103**
2.2.5. Histopathological examinations	**106**
2.2.6. Molecular Studies	**107**
2.2.6.1. Evaluation of the expression levels of amyloid B, glycine receptor α2, and glycine receptor α3 genes in brain tissues by real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR)	**107**
2.2.6.1.1. Total RNA extraction	**107**
2.2.6.1.2. Calculation of RNA concentration and purity	**113**
2.2.6.1.3. First strand cDNA synthesis	**114**
2.2.6.1.4. Real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR)	**115**

2.2.7. Statistical analysis	**119**
Results	**122**
Discussion	**153**
Conclusion	**173**
Recommendation	**174**
Summary	**175**
References	**182**
المخلص العربى	**4**
المستخلص	**1**