

ÖZET

Demansın en fazla gözlenen türü olan Alzheimer hastalığı (AH) nadiren ailesel, sıklıkla sporadik nedenlerden dolayı ortaya çıkmaktadır. AH, serebral korteks ve hipokampüste geniş alanlara yayılan, nöron (sinir hücresi) ve nöronlar arasındaki fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak gelişen nörodejeneratif bir hastalıktır. AH patolojisinde hücre içerisinde tau ve hücre dışarısında biriken A β protein agregatlarının varlığı önemlidir. Tau kinaz inhibitörlerinin kullanımı AH tedavisinde terapötik strateji olarak önem taşımaktadır. AH patolojisinde otofaji temel hücreyel olay olmakla birlikte nöral sağkalım üzerindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. BR' ler sınıfından steroid türevli bir bitki büyüme düzenleyicisi olan EBR, tau kinazlardan olan GSK3 β 'nin potansiyel bir inhibitörüdür.

Bu tez çalışması kapsamında potansiyel GSK3 β (Glikojen sentaz kinaz 3 beta) inhibitörü olan EBR'nin tau plazmiti transfekte edilerek *in vitro* taupati modeli oluşturulmuş PC12 hücrelerinde nöral sağkalım üzerindeki etkisi otofaji yolağı ile ilişkili olarak gösterilmek istenmiştir. PC12 hücrelerinde EBR'nin uygun dozunu belirlemek amacıyla MTT analizi yapılmıştır. Sonuçta EBR'nin LiCl' ye kıyasla hücre sağkalımını daha anlamlı şekilde tetiklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte AH belirteci proteinlerin anlatımlarını veya fosforilasyon seviyelerini düzenlediği gösterilmiştir. Tau kinazlardan, GSK3 β 'nin Ser9 inhibe edici fosforilasyonunun tetiklendiği, CDK5 anlatımının ve p70S6K'nın aktive edici Ser371 fosforilasyonu seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Taupati modeli PC12 hücrelerinde otofajinin EBR uygulaması ile hücre sağkalımını tetikleyecek şekilde düzenlendiği gösterilmiştir. Tez çalışması kapsamında elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, potansiyel bir GSK3 β inhibitörü olan EBR'nin anti-nörodejeneratif etkisi AH biyobelirteci olan proteinler ve otofaji ile ilişkili proteinler üzerinde hücre sağkalımını tetikleyici etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle AH ve taupatilerde *in vivo* terapötik deneme çalışmalarında kullanımının mümkün olduğu belirlenmiştir.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD), the most common type of dementia, is rarely seen for familial reasons, usually occurs due to sporadic reasons. AD is a neurodegenerative disease that occurs in the cerebral cortex and hippocampus due to dysfunctions both within and between the neurons. The presence of A β protein aggregates accumulating in the cell and the outside of the cell is important. The use of Tau kinase inhibitors is important as a therapeutic strategy in the treatment of AD. Although autophagy is the main cellular event in AD pathology, its role in neural survival has not been fully elucidated. EBR, a steroid derived plant growth regulator of the BR's is a potential inhibitor of GSK3 β from tau kinases.

In this study, the effect of the potential GSK3 β (Glycogen synthase kinase 3 beta) inhibition of EBR using tau plasmid transfected *in vitro* taupati model generation with PC12 cells in relation to the autophagy pathway. For this purpose, MTT analysis was performed to determine the appropriate dose of EBR in the taupati model PC12 cells. As a result, EBR has been shown to trigger cell survival significantly. In addition, it has been shown that increase in the AD marker proteins was overcome following EBR administration. GSK3 β Ser9 inhibitory phosphorylation was increased, in contrary expression of CDK5 (Cyclin dependent kinase 5) and Ser371 phosphorylation of p70S6K (Ribosomal protein S6 kinase beta 1) were found decreased. Taupati model PC12 cells have been shown to regulate autophagy to trigger cell survival by EBR administration. Based on these results, it was shown that EBR is a GSK3 β inhibitor as well as anti-neurodegenerative effect in AD model. Therefore, it can be suggested that EBR can be used in *in vivo* experiments against AD models.