

**Proje Yöneticisi:** Prof. Dr. AYŞEGÜL UYSAL

**Proje ID:** 22585

**Proje Kodu:** TYL-2021-22585

**Proje Başlığı:** Endoplazmik Retikulum Stres Modeli Oluşturulan Fare Ovaryumlarında Katlanmamış Protein Yanıtının Araştırılması

**Proje Türü:** Tez Projesi, Yüksek Lisans

**Proje Özeti:**

Endoplazmik retikulum (ER) stresi nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, diyabet ve obezite, kanser ve çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. ER stresini uyaran ve bu hastalıkların ortaya çıkmasını sağlayan birçok etken bulunmaktadır. Stres döneminde ER, hatalı protein katlanması sorunu için katlanmamış, protein yanıtını (UPR) başlatır. UPR, üç trans-membran ER proteininin aktivasyonu gerçekleşir: PERK, IRE-1, ATF6. Aktif IRE1a ve eIF2-a apoptoz ve otofajiye aracılık ettiği bildirilmektedir. Tunikamisin (TM), proteinlerdeki asparagin gruplarının n-glikozilasyonunu inhibe eden bir antibiyotik olup glikoprotein sentezini bozmaktadır. Deney hayvanlarına uygulanan TM ile oluşturulan ER stresi modellemesi bugüne kadar böbrek ve karaciğer gibi fonksiyonel organlar üzerinde oldukça etkili bir mekanizmaya sahiptir. Bunun yanında in vitro erken embriyonik döneme ilişkin araştırmalar mevcuttur. Farklı UPR yanıtlarının ve ER stres mekanizmalarının ovaryan döngüde geç evre foliküllerinde, oosit maturasyonunda eksprese edildiği, çeşitli hastalıklarda ovaryumda ER stres mekanizmalarına ilişkin bazı araştırmalar bulunmaktadır. Ovaryum folikülogenez fizyolojik sürecinde çeşitli etkileri olduğu bildirilmekle beraber TM'ye bağlı UPR yanıtları ER stres yolları yeteri kadar aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda, TM uygulaması ile in vivo ER stres mekanizması aktive edilerek katlanmamış protein yanıtının ovaryum üzerindeki etkisi akut ER stres modelinde incelenmesi amaçlanmıştır. ER stres aktivatörü olan Tunikamisin ile deneysel olarak akut ER stres modeli oluşturulan yetişkin farelerin ovaryumlarında folikülogenez temelinde histolojik değişiklikler histomorfometrik analizler ile ortaya konması ve ayrıca ER stresine bağlı olarak katlanmamış, protein yanıtına (UPR) bağlı yollardan GRP78, EIF2a ve IRE1 yolağı üzerinden Caspase3 ve Beclin immünohistokimyasal boyamaları ile ışık mikroskopunda protein analizleri ortaya konarak ovaryumda ER stresi apoptoz ve otofaji mekanizmaları yönünden araştırılması hedeflenmektedir.