

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ALANINDA AKADEMİK TARTIŞMALAR

Editör: Prof.Dr. Hatice Aysun MERCİMEK TAKCI

yaz
yayınları

Moleküler Biyoloji ve Genetik Alanında Akademik Tartışmalar

Editör

Prof.Dr. Hatice Aysun MERCİMEK TAKCI

yaz
yayınları

2026

**Moleküler Biyoloji ve Genetik Alanında
Akademik Tartışmalar**

Editör: Prof.Dr. Hatice Aysun MERCİMEK TAKCI

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8996-52-4

Haziran 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Mekanotransdüksiyon ve Yara İyileşmesi1

Mertcan YEKBAŞLI, Deniz ALTUN ÇOLAK

**A New Perspective on Drug Delivery Applications:
Nanoparticle-Immobilized Cryogels.....29**

Kıvılcım CAKTU GULER, Hatice Aysun MERCIMEK TAKCI

**Azurin Protein ve Flavonoidlerin Moleküler Docking
Analizi: Antikanser Potansiyellerin İncelenmesi.....52**

Bahri AVCI, Ayşe Nurseli SULUMER, Esra PALABIYIK,

Handan UĞUZ BAYRAKÇEKEN, Hakan AŞKIN

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

MEKANOTRANSDÜKSİYON VE YARA İYİLEŞMESİ

Mertcan YEKBAŞLI¹

Deniz ALTUN ÇOLAK²

1. GİRİŞ

Yara iyileşmesi, doku bütünlüğünün bozulmasının ardından organizmanın homeostatik dengeyi yeniden sağlamak amacıyla başlattığı, çok basamaklı ve yüksek düzeyde organize bir biyolojik süreçtir. Bu süreç, hücresel yanıtlar, biyokimyasal sinyaller ve biyofiziksel mekanizmaların koordineli etkileşimiyle ilerler (Eming vd., 2014). Yara iyileşmesi, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling fazlarının ardışık fakat büyük ölçüde örtüşen etkileşimleriyle gerçekleşen karmaşık bir onarım yanıtıdır. Bu süreçte çeşitli hücre tiplerinin aktivasyonu ile büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınımı, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini, anjiyogenezi, yeni doku oluşumunu ve nihayetinde doku bütünlüğünün yeniden sağlanmasını desteklemektedir (Frangogiannis, 2017; Vaidyanathan, 2021; Peña & Martin, 2024).

Doku onarımı, farklı hücre popülasyonlarının zamansal ve mekânsal olarak koordineli çalışmasını gerektiren dinamik bir süreçtir (Peña & Martin, 2024). Son yıllarda yapılan çalışmalar, yara iyileşmesinin yalnızca biyokimyasal sinyaller tarafından

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Genetik ve Biyoteknoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0001-3506-8318.

² Profesör Doktor, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ORCID: 0000-0002-3576-0355.

değil, aynı zamanda hücrelerin mikroçevreleriyle kurduğu mekanik etkileşimler tarafından da düzenlendiğini ortaya koymuştur. İyileşen dokuda oluşan mekanik kuvvetler hücrel mikroyevreyi değıştirebilmekte ve bu kuvvetlerin hücreler tarafından algılanarak biyokimyasal sinyallere dönüştürülmesi, yara iyileşmesinin seyrini belirleyen önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Kuehlmann vd., 2020). Hücrel mikroyevre ile gerçekleşen karşılıklı etkileşimler, doku rejenerasyonunun başarısını, inflamasyonun çözölmesini ve fibrozis ya da skar oluşumu gibi patolojik sonuçların gelişimini etkileyen temel düzenleyiciler arasında yer almaktadır (Son, 2025).

Bu mekanik sinyallerin algılanması ve hücre içi yanıtlara dönüştürülmesi süreci mekanotransdüksiyon olarak tanımlanmaktadır. Mekanosensör özelliğine sahip özelleşmiş transmembran proteinler, özellikle integrinler ve kadherinler, hücreleri sırasıyla ekstraselüler matrikse (ECM) ve komşu hücrelere bağlayarak bu süreçte kritik rol oynamaktadır (Kechagia vd., 2019). Hücrel kuvvet yanıtlarına örnek olarak hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri aracılığıyla bariyer fonksiyonunun düzenlenmesi, gerilme ve kayma stresine yanıt olarak epitel ve endotelial hücrelerin aktivasyonu ile fibroblastların ECM'nin sertlik ve gerilim özelliklerine verdiği yanıtlar gösterilebilir (Tschumperlin vd., 2018).

Nitekim son çalışmalar, dokularda hücrelerin mikroyevreleriyle olan mekanik etkileşimlerinin hücre döngüsü ve proliferasyon sinyalleriyle birlikte dinamik olarak şekillendiğini göstermektedir (Chaudhuri vd., 2020; Gupta & Chaudhuri, 2022). Bu bağlamda ECM'nin yara iyileşmesindeki rolünün yalnızca yapısal bir destek sağlamakla sınırlı olmadığı; ilettiği mekanik ve biyokimyasal sinyaller aracılığıyla hücrel davranışları yönlendiren ve doku onarımını düzenleyen aktif bir

mikroçevre bileşeni olduğu belirtilmektedir (Rousselle vd., 2019; David vd., 2022).

ECM kaynaklı mekanik ve biyokimyasal sinyallerin etkisiyle fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşması, yara kontraksiyonu ve doku onarımının ilerlemesi açısından kritik bir basamak oluşturmaktadır. Miyofibroblastların geçici aktivasyonu normal yara iyileşmesini desteklerken, bu aktivasyonun kalıcı hale gelmesi aşırı ECM birikimi ve patolojik fibrozis gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle günümüzde, düzensiz yara iyileşmesi ve fibrotik hastalıkların önlenmesi amacıyla biyokimyasal faktörlerle ilişkili sinyal transdüksiyon yollarına terapötik müdahaleyi hedefleyen stratejiler üzerinde yoğunlaşılmaktadır (Younesi vd., 2024).

2. YARA İYİLEŞMESİNİN BİYOLOJİK FAZLARI

Yara iyileşmesi, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling fazlarında çok sayıda hücrenin uzamsal ve zamansal olarak koordine olduğu karmaşık bir süreçtir (Rodrigues vd., 2018). Bu süreçteki bozulmalar kronik yara ya da skar fibrotik ile sonuçlanabilir (Jin vd., 2025). Karmaşık ağ, birbirini izleyen ve örtüşen basamaklar halinde organize edilmiştir (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019).

İlk evre olan hemostaz, yaralanmanın meydana gelmesinin hemen ardından başlar ve kan kaybını sınırlandırarak yara iyileşmesi sürecini başlatır (Strodtbeck, 2001; Fox vd., 2026). Bu aşamada hasar gören damarların vazokonstriksiyonu, trombosit agregasyonu ve fibrin pıhtısının oluşumu ile kanama kontrol altına alınırken, aynı zamanda geçici bir yara matriksi meydana gelir (Clark, 2003; Rodrigues vd., 2018; Fox vd., 2026). Trombosit aktivasyonu sonucunda oluşan “trombosit tıkaçı”, hemostazın sağlanmasında önemli rol oynarken, trombositlerden salınan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme

edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokin ve büyüme faktörleri sonraki iyileşme evrelerini düzenleyen temel sinyal molekülleri olarak görev yapmaktadır (Rodrigues vd., 2018).

İnflamasyon fazı hemostaz ile büyük ölçüde eşzamanlı başlar ve temel işlevi patojenlerin, nekrotik dokuların ve hücrel artıkların uzaklaştırılmasıdır (Cioce vd., 2024). Bu evrede yaralanma bölgesine ilk ulaşan lökositler nötrofillerdir. Nötrofiller, patojenleri elemine etmek ve hücrel debrisleri temizlemek amacıyla dolaşımdan yara bölgesine göç ederler (Rosales vd., 2016). Takiben monositler dokuya geçerek makrofajlara farklılaşır ve inflamatuvar fenotipten doku onarımını destekleyen pro-onarıcı fenotipe geçişi, inflamasyon fazından proliferasyon fazına geçiş için önemli bir basamak olarak kabul edilmektedir. Bu süreç boyunca immün mikroçevre, immün hücreler, sitokinler, büyüme faktörleri ve ekstraselüler matriks bileşenleri arasındaki karmaşık etkileşimlerle şekillenmekte ve doku rejenerasyonunun başarısında merkezi bir role oynamaktadır (Xiong vd., 2022).

Proliferasyon fazı, inflamasyonun çözülmesini takiben başlayan ve yeni dokunun oluşumuyla karakterize edilen yara iyileşme evresidir. Bu süreçte granülasyon dokusu gelişir; buna ECM birikimi, fibroblast proliferasyonu ve anjiyogenez eşlik eder (Jimi vd., 2021). Deri fibroblastları (dFB'ler), dermal ECM'in başlıca hücrel kaynağını oluşturmakta olup, embriyonik dönemde ortak bir öncü hücreden köken almakta ve erişkin dokuda işlevsel olarak farklılaşmış heterojen alt popülasyonlar halinde bulunmaktadır. Fibroblastlar tarafından sentezlenen ECM bileşenleri, yeni oluşan dokunun yapısal bütünlüğünü sağlarken aynı zamanda hücrel göç ve proliferasyon için uygun bir mikroçevre oluşturmaktadır. (Huang vd., 2022).

Proliferasyon fazının önemli bileşenlerinden olan re-epitelizasyon, deri bariyer fonksiyonunun yeniden kazanılmasını sağlayan temel süreçtir. Bu olay, yara kenarındaki keratinositlerin koordineli göçü, proliferasyonu ve farklılaşması sonucunda gerçekleşerek yara yüzeyinin yeniden örtülmesini sağlar. Böylece yara bölgesindeki hem epidermal hem de dokuların yeniden yapılması desteklenir (Xiao vd., 2024).

Yara iyileşmenin son evresi olan remodeling (yeniden şekillenme) fazı, yaralanmadan yaklaşık iki ila üç hafta sonra başlar ve bir yıl veya daha uzun süre devam edebilir. Bu evrede granülasyon dokusu olgunlaşırken ECM sürekli olarak yeniden düzenlenir. Yaranın kapanmasıyla birlikte erken dönemde baskın olan tip III kollajen yıkıma uğrar ve yerini daha yüksek mekanik dayanıklılık sağlayan tip I kollajene bırakır (Gonzalez vd., 2016). Remodeling fazının temel amacı, ECM'nin yeniden organizasyonu, degradasyonu ve yeniden sentezi yoluyla dokunun maksimum çekme dayanımına ulaşmasını sağlamaktır. Bu süreçte miyofibroblastlar kritik rol oynamaktadır. Miyofibroblastlar, mekanik olarak daha zayıf olan geçici fibrin matriksinin yerini alan dayanıklı kollajenöz ECM'nin sentezlenmesi ve yeniden şekillendirilmesi yoluyla dokunun mekanik özelliklerinin geri kazanılmasına katkıda bulunurlar (Schuster vd., 2023). Normal koşullarda yara kapanmasının ardından sayıları azaldıkça, kalıcı aktivasyonlar aşırı ECM birikimi ve fibrotik skar oluşumu ile ilişkilenebilir. Bu nedenle remodeling fazı, yalnızca doku bütünlüğünün yeniden sağlanması açısından değil, aynı zamanda normal iyileşme ile patolojik fibrozis arasındaki dengenin belirlenmesi bakımından da kritik öneme sahiptir (Jin vd., 2025).

3. MEKANOTRANSDÜKSİYONUN TEMEL PRENSİPLERİ

Mekanotransdüksiyon, hücrelerin maruz kaldıkları mekanik uyarıların algılayarak bunları biyokimyasal sinyallere dönüştürme süreci olarak tanımlanmaktadır ve birçok fizyolojik ve patolojik olayın temel düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (Di vd., 2023). Hücreler, bulundukları üç boyutlu mikroçevrede kayma gerilimi, çekme gerilmesi, kompresyon ve matriks sertliği gibi çeşitli mekanik kuvvetlere maruz kalmakta ve bu uyarılara uygun biyolojik yanıtlar geliştirmektedir (Dasgupta & McCollum, 2019). Hücrelerden dokulara uzanan farklı organizasyon düzeylerinde mekanotransdüksiyon; hücre göçü, proliferasyonu, farklılaşması ve metabolizmasının düzenlenmesinde görev almakta, ayrıca gelişim, immün yanıt, doku rejenerasyonu ve kanser progresyonu gibi çok sayıda biyolojik süreci etkilemektedir (Vicente vd., 2023).

Hücrelerin mekanik çevrelerini nasıl algıladığına ilişkin bilgiler, elastik özellikleri kontrollü olarak ayarlanabilen substratlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar sayesinde önemli ölçüde artmıştır. Bu çalışmalar fibroblastların, miyositlerin, nöronların ve diğer birçok hücre tipinin çevresindeki matriksin sertliğini algılayabildiklerini ve buna uygun davranışsal değişiklikler gösterebildiklerini ortaya koymuştur. Özellikle ekstrasüleler matriksin mekanik özelliklerindeki değişiklikler hücre morfolojisi, göçü, proliferasyonu ve farklılaşması üzerinde belirleyici etkiler göstermektedir (Discher vd., 2005).

Mekanik sinyallerin hücre içerisine aktarılmasında integrinler, kadherinler ve bunlarla ilişkili adezyon kompleksleri temel rol üstlenmektedir. Bu yapılar hücre dışı çevreden gelen kuvvetleri aktin-miyozin sitoskeletonuna ileterek hücre içinde mekanik bir süreklilik oluştururlar. Aktin- miyozin ağının oluşturduğu kontraktıl kuvvetler adezyon kompleksleri ve

transselüler yapılar aracılığıyla iletilmekte; böylece mekanik uyarılar biyokimyasal sinyal ağlarını aktive edebilmektedir. Bu olaylar sonucunda hücreler çevresel mekanik değişikliklere uyum sağlayan gen ekspresyon programları geliştirebilmektedir (Discher vd., 2005).

Mekanik sinyal iletiminde görev alan moleküler yollar oldukça karmaşık olmakla birlikte, son yıllarda Hippo sinyal yolunun ve onun temel efektleri olan Yes-associated protein (YAP) ile Transcriptional Co-Activator with PDZ-Binding Motif (TAZ) proteinlerinin merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (Dasgupta & McCollum, 2019). YAP ve TAZ, mekanik uyarıları algılayan ve bu sinyalleri hücre çekirdeğine ileterek proliferasyon, farklılaşma, doku yenilenmesi ve hücresel dönüşüm ile ilişkili transkripsiyonel programları düzenleyen önemli mekanotransdüktörler olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle YAP/TAZ eksen, hücresel mekanik çevre ile gen ekspresyonu arasındaki temel bağlantı noktalarından biri olarak kabul edilmektedir (Cai vd., 2021).

Mekanotransdüksiyonun patolojik süreçlerde önemi özellikle fibrotik hastalıklarda belirgin hale gelmektedir. Her ne kadar biyokimyasal sinyaller fibroblast aktivasyonu ve fibrozis gelişiminde önemli rol oynasa da, giderek artan sayıda çalışma ECM'nin değişen mekanik özelliklerinin, özellikle artmış matriks sertliğinin, fibrogenezin temel itici güçlerinden biri olduğunu göstermektedir. Matriks sertliğindeki artışın mekanotransdüksiyon yollarını aktive ederek miyofibroblast farklılaşmasını ve aşırı ECM birikimini desteklemesi, yara iyileşmesi ile fibrozis arasındaki ilişkinin anlaşılmasında kritik bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir (Tschumperlin & Lagares, 2020).

4. MEKANİK MİKROÇEVRENİN HÜCRE DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİSİ

Son yirmi yılda yapılan araştırmalar, ekstraselüler matriksin (ECM) elastikiyetinin ve sertliğinin hücre yayılması, büyüme, proliferasyon, migrasyon, farklılaşma ve organoid oluşumu gibi temel hücresel süreçler üzerinde belirleyici bir rol oynadığını ortaya koymuştur (Chaudhuri vd., 2020). Özellikle ECM sertliğindeki artışın kardiyak fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasını teşvik ettiği, buna karşın daha esnek matriks ortamlarının bu hücresel dönüşümü baskıladığı gösterilmiştir (Han vd., 2024). Benzer şekilde, fibroblastlar doku hasarı ve iyileşme süreçleri boyunca çevresel sertlikteki dinamik değişimlere sürekli olarak maruz kalmaktadır (D'Urso vd., 2025). Bu durum, yara onarım sürecinde hücrelerin mekanik çevreyi algılayarak göç, proliferasyon, hücre içi sinyal iletimi ve doku rejenerasyonu gibi davranışlarını buna göre yeniden düzenlediğini göstermektedir (Kuehlmann vd., 2020).

Hücrelerin ECM sertliği gradyanlarını takip ederek daha reşit bölgelere doğru yönlü göç göstermesi “durotaksi” olarak tanımlanmaktadır (Lo vd., 2000). Durotaksi, hücre göçü sırasında adhezyon dinamikleri, sitoskeletal organizasyon, kontraktilite ve dış kaynaklı mekanik sinyallerin koordineli etkileşimi ile kontrol edilmektedir (Mathieu vd., 2024). Bu mekanik yönelimli göç davranışı gelişim, yara iyileşmesi, fibrozis ve kanser progresyonu gibi birçok fizyopatolojik süreçle yakından ilişkilidir (Sunyer vd., 2016; Pallarès vd., 2023).

Kök hücreler ve onların lokal mikroçevresi olan niş, hücre kaderinin belirlenmesinde mekanik sinyaller araç adıyla sürekli bir etkileşim içindedir (Vining & Mooney, 2017). ECM sertliğindeki değişimler, adezyon kompleksleri ve sitoskeletal yapı üzerinden hücre içi sinyal ağlarına aktarmakta ve bu sinyaller gen ekspresyon programlarını doğrudan etkileyerek

hücre kaderini belirlemektedir. Dolayısıyla hidrasyonu ile sertlik arasında ters bir ilişki bulunmasına rağmen, ECM'nin mekanik özellikleri hücresel adezyon ve sitoskeletal aracılı sinyaller yoluyla biyokimyasal yanıtlara dönüştürülerek hücresel davranışın temel belirleyicilerinden biri haline gelmektedir (Smith vd., 2018).

5. HÜCRE- ECM ETKİLEŞİMİ VE MEKANOSENSÖRLER

Hücrelerin mekanik mikro çevrelerini algılaması ve bu uyarılara uygun biyolojik yanıtlar geliştirmesi büyük ölçüde hücre-ekstraselüler matriks etkileşimleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. ECM, yalnızca hücrelere yapısal destek sağlayan pasif bir iskele olmayıp, biyokimyasal ve biyofiziksel özellikleri sayesinde hücresel davranışları yönlendiren dinamik bir mikroçevre bileşenidir. ECM içerisinde sıklıkla immobilize halde bulunan büyüme faktörleri ile matriksin mekanik özellikleri birlikte değerlendirilerek hücre göçü, proliferasyonu, farklılaşması ve doku organizasyonu gibi birçok temel hücresel süreç düzenlenmektedir (Sun vd., 2016).

Hücreler ile ECM arasındaki temel bağlantı, integrin reseptörleri tarafından sağlanmaktadır. İntegrinler, hücre membranını geçen heterodimerik reseptörler olup hücre-ECM ara yüzeyinde hem mekanik hem de biyokimyasal sinyallerin iletiminde merkezi rol üstlenmektedir (Karagöz vd., 2021; Chastney vd., 2025). Güncel çalışmalar, integrinlerin sahip oldukları biyokimyasal ve biyomekanik özellikler sayesinde farklı kompozisyon ve sertlikteki ECM yapılarını yüksek özgüllükte algılayabildiklerini ve bu çevresel değişimlere uygun hücresel yanıtlar oluşturabildiklerini göstermektedir (Kechagia vd., 2019).

İntegrinlerin ECM'ye bağlanması sonucunda oluşan fokal adezyon kompleksleri, hücre dışı çevre ile hücre iskeleti arasında mekanik bir köprü görevi görmektedir. Bu adezyon bölgelerinde integrinler, ECM'yi F-aktin sitoskeletonuna bağlayarak aktin retrograd akışı ve miyozin II aktivitesiyle oluşturulan kontraktıl kuvvetlerin matrikse iletilmesini sağlar. Bu kuvvet aktarımı “moleküler debriyaj” olarak tanımlanan mekanosensitif fokal adezyon proteinleri aracılığıyla gerçekleşmektedir (Sun vd., 2016). Mekanik sinyal iletimi, hücrelerin hücre dışı mekanik uyarınları algılaması, bunları hücre içi biyokimyasal sinyallere dönüştürmesi ve sonuçta uygun hücreyel yanıtlar üretmesi süreci olarak tanımlanmaktadır (Katoh, 2025). Böylece hücre dışından gelen mekanik uyarınları hücre içerisine iletilmekte ve biyokimyasal sinyal ağlarını aktive ederek gen ekspresyonu, proliferasyon, göç ve farklılaşma gibi hücreyel fonksiyonları düzenlemektedir (Uray & Uray, 2021).

Mekanik sinyal iletimi yalnızca integrinlerle sınırlı değildir. İntegrin aracılı adezyon komplekslerinin yanı sıra aktin korteksi, mekanosensitif iyon kanalları, kaveolalar ve çekirdek gibi çeşitli hücreyel yapılar da mekanosensör olarak görev yaparak mekanik kuvvetlerin algılanmasına ve hücre içerisine iletilmesine katkı sağlamaktadır. Bu mekanosensör sistemler, hücrelerin çevresel sertlik, gerilme, sıkışma ve kayma kuvvetleri gibi farklı mekanik uyarınlara uyum sağlamasında önemli rol oynamaktadır (Vicente vd., 2023).

Son yıllarda elde edilen bulgular hücreyel yanıtların yalnızca ECM'nin elastik özellikleri ile açıklanamayacağını göstermektedir. Dokuların ve ECM'nin viskoelastisite, stres gevşemesi ve doğrusal olmayan mekanik davranışlar gibi daha karmaşık biyofiziksel özellikleri de hücreyel fonksiyonları önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle günümüzde mekanotransdüksiyonun, yalnızca matriks sertliğine dayalı klasik modellerin ötesinde, ECM'nin çok boyutlu mekanik özelliklerini

kapsayan daha bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerektiği kabul edilmektedir (Chaudhuri vd., 2020).

6. SİTOSKELETON VE HÜCRE İÇİ MEKANİK İLETİM

Sitoskeleton, hücrenin temel mekanik yapısını oluşturan ve mikrotübüller, aktin filamentleri ile ara filamentlerden meydana gelen dinamik bir biyopolimer ağıdır (Pegoraro vd., 2017). Memeli hücrelerinde sitoskeletal ağ, hücre yüzeyinden çekirdeğe kadar uzanan mekanik süreklilik sağlayarak plazma membranı ile nükleer zarı birbirine bağlayan transmembran protein kompleksleri aracılığıyla hücre içerisindeki kuvvet iletimini mümkün kılmaktadır. Bu organizasyon sayesinde hücre dışı çevreden kaynaklanan mekanik uyarılar, hücre içerisinde uzun mesafeler boyunca iletilerek çeşitli biyolojik yanıtların ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır (Ndiaye vd., 2022).

Sitoskeletonunun en dinamik bileşenlerinden biri olan aktin ağı, hücre morfolojisinin korunması, hücre içi taşınma, hücre göçü ve sitokinez gibi temel biyolojik süreçlerde merkezi rol oynamaktadır. Özellikle kontraktil aktin-miyozin ağları, hücre içi kuvvetlerin oluşturulmasından sorumlu olup mekanotransdüksiyonun temel efektör sistemlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Vignaud vd., 2021). Aktin sitoskeletonunun organizasyonu ve mimarisi, maruz kaldığı mekanik yükler tarafından sürekli olarak yeniden şekillendirilmekte ve bu yeniden yapılanma hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Lappalainen vd., 2022). Dinamik aktin organizasyonu, hücrelere yapısal destek sağlamanın yanı sıra hücre hareketliliği ve proliferasyonu için gerekli mekanik kuvvetlerinin üretilmesine de katkıda bulunmaktadır (Courtemanche & Henty-Ridilla, 2024).

Hücrelerin mekanik ve kimyasal uyaranları algılayarak bunları çekirdeğe iletebilme kapasitesi, mekanotransdüksiyonun en önemli özelliklerinden biridir. Hücresel mikroçevreden kaynaklanan sinyaller sitoskeletal ağ aracılığıyla çekirdeğe aktarmakta ve burada gen ekspresyon programlarının yeniden düzenlenmesini sağlamaktadır. Böylece hücreler çevresel koşullardaki değişimlere uyum sağlayabilmekte ve farklılaşma, proliferasyon veya göç gibi süreçleri ihtiyaç doğrultusunda düzenleyebilmektedir (Uhler & Shivashankar, 2017).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, sitoskeletal yeniden organizasyon ile Hippo sinyal yolunun mekanik sinyalizasyon arasında yakın bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Özellikle anjiyomotin (AMOT) proteinlerinin stabilitesi, sitoskeletal yeniden yapılanma süreçleri ile Hippo sinyal kaskadını YAP/TAZ mekanosinyalizasyon ağına bağlayan önemli bir düzenleyici mekanizma olarak tanımlanmaktadır (Vanni vd., 2025). Ayrıca, CapZ regülasyonunun YAP fosforilasyon düzeylerini doğrudan etkilememesi, aktin sitoskeletonunun YAP/TAZ aktivitesini çekirdek Hippo kinazlarından bağımsız mekanizmalar aracılığıyla da düzenleyebildiğini göstermektedir. Bu bulgular, sitoskeletonun yalnızca yapılan bir eleman değil, aynı zamanda mekanik bilgiyi hücresel sinyal ağlarına dönüştüren aktif bir düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır (Seo & Kim, 2018).

Mekanotransdüksiyon kaskadlarında meydana gelen bozukluklar, çeşitli hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Özellikle kanser, fibroz ve ateroskleroz gibi hastalıklarda değişen doku sertliği ve mekanik mikroçevre koşulları, anormal gen düzenleyici yanıtların ortaya çıkmasına neden olmakta ve hastalık progresyonunu desteklemektedir. Bu nedenle sitoskeletal mekanik iletim mekanizmalarının anlaşılması, mekanik mikroçevre ile hastalık patogenezi

arasındaki ilişkinin aydınlatılması açısından büyük önem taşımaktadır (Khairullah vd., 2026).

7. MEKANOSENSİTİF SİNYAL YOLAKLARI

Hücrelerin mekanik uyaranlara verdiği yanıtlar, çok sayıda sinyal yolunun koordineli aktivasyonu ile düzenlenmektedir. Bu yalıklar arasında Hippo-YAP/TAZ eksen, TGF- β sinyalleme ve fokal adezyon kinaz (FAK) aracılı mekanik sinyal iletimi, mekanotransdüksiyonun temel düzenleyiciler olarak öne çıkmaktadır.

YAP ve TAZ, hücrelerin fiziksel mikroçevrelerindeki değişiklikleri algılayarak bunları transkripsiyonel yanıtlara dönüştüren başlıca mekanosensitif düzenleyiciler arasında yer almaktadır. Bu proteinler, ekstraselüler matriksin sertliği, hücre geometrisi, hücre yoğunluğu, hücre polaritesi ve aktin sitoskeletonunun organizasyonu gibi fiziksel parametrelere duyarlıdır (Low vd., 2014). Mekanik sinyallerin etkisiyle aktive olan YAP/TAZ protein çekirdeğe taşınarak TEAD ailesi transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girer ve proliferasyon, farklılaşma, hücre kaderinin belirlenmesi ve doku yenilenmesi ile ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenler. Bu nedenle YAP/TAZ eksen, hücre mekanik çevre ile gen ekspresyon programları arasındaki temel bağlantı noktalarından biri olarak kabul edilmektedir (Koo vd., 2020).

Mekanotransdüksiyon ile yakından ilişkili bir diğer önemli sinyal sistemi transforne edici büyüme faktörü beta (TGF- β) yoludur. TGF- β sinyal iletimi, embriyonik gelişim, yara iyileşmesi, doku homeostazı ve immün yanıtların düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır (Deng vd., 2024). Özellikle TGF- β izoformu, fibroblastların aktivasyonunu ve miyofibroblast fenotipine farklılaşmasını uyarak ECM proteinlerinin sentezini artırmaktadır (Wynn, 2008; Hinz vd.,

2012). Miyofibroblastlar, yara iyileşmesi ve fibrozis süreçlerinde ECM sentezleyen temel hücre popülasyonunu oluşturmakta ve yara kontraksiyonu ile skar dokusunun olgunlaşmasında önemli görev üstlenmektedir (Klingberg vd., 2013). Bununla birlikte TGF- β 1'in fizyolojik düzeylerde yara onarımını desteklediği, aşırı aktivasyonunun ise hipertrofik skar ve keloid oluşumu gibi patolojik sonuçlara neden olabileceği bildirilmektedir (Pakyari vd., 2013).

Mekanik sinyal iletiminde önemli bir diğer düzenleyici ise fokal adezyon kinazdır (FAK). FAK, integrin aracılı hücre-ECM etkileşimleri ile büyüme faktörü kaynaklı sinyal ağlarının birleştiği merkezi bir sinyal entegrasyon noktası olarak değerlendirilmektedir (Zebda vd., 2012). Hücre adezyon bölgelerinde çok sayıda kinaz kümelenmekte olup, bunlar arasında FAK ve Src ailesi tirozin kinazları integrin kaynaklı mekanik sinyallerin hücre içerisine aktarılmasında kritik rol üstlenmektedir. Bu proteinler tarafından başlatılan fosforilasyon kaskadı, hücre göçü, proliferasyonu, farklılaşması ve hücre sel hayatta kalma mekanizmalarının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Ayrıca FAK sinyalleşmesinin YAP/TAZ ve TGF- β 1 yolları ile etkileşim halinde çalışması, mekanik uyarıların fibrozis ve yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin bütüncül olarak kontrol edilmesini mümkün kılmaktadır (Cooper ve Giancotti, 2019; Schlaepfer vd., 2024).

Son yıllarda elde edilen bulgular bu mekanosensitif yolların birbirinden bağımsız çalışmadığını; aksine hücrenin mekanik mikroçevresine uyum sağlayabilmesi için karmaşık bir sinyal ağı oluşturduğunu göstermektedir. Bu nedenle YAP/TAZ, TGF- β 1 ve FAK eksenleri, yara iyileşmesi, fibrozis ve çeşitli mekanik kökenli hastalıkların moleküler temellerinin anlaşılmasında önemli terapötik hedefler olarak değerlendirilmektedir.

8. MEKANOTRANSDÜKSİYONUN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ROLÜ

Mekanik sinyaller, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve migrasyonunun düzenlenmesinin yanı sıra doku homeostazının sürdürülmesi ve yara onarımının yönlendirilmesinde de önemli rol oynamaktadır (Chu vd., 2019). Günümüzde elde edilen bulgular, yara iyileşmesi ve skar oluşumu süreçlerinde mekanotransdüksiyonel sinyalleşmenin merkezi bir düzenleyici olduğunu göstermektedir. Nitekim mekanik sinyal iletişiminin baskılanmasının fibrotik iyileşme yerine rejeneratif onarımı destekleyebileceği ve doku yenilenmesini artırabileceği bildirilmektedir (Chen vd., 2021).

Yaralanmayı takiben oluşan mekanik mikroçevre değişiklikleri, fibroblastların aktivasyonunu ve miyofibroblast farklılaşmasını önemli ölçüde etkilemektedir. Doku hasarına yanıt olarak fibroblastlar ekstraselüler matriks üretiminin artması ve aktomiyozin bağımlı stres liflerinin gelişmesiyle karakterize edilen bir fenotipik dönüşüm geçirerek miyofibroblastlara dönüşmektedir (Younesi vd., 2024). Miyofibroblastlar yara kontraksiyonu ve ECM yeniden yapılanmasında temel görev üstlenirken, bu hücrelerin kalıcı aktivasyonu artmış matriks sertliği, fibroblast aktivasyonu ve aşırı ECM birikimi ile sonuçlanan pozitif geri besleme döngülerini tetikleyerek fibrozis gelişimine katkıda bulunmaktadır (Wang vd., 2023).

Mekanotransdüksiyonun yara iyileşmesindeki etkileri yalnızca fibroblastlarla sınırlı değildir. Yaralanma sonrasında yara kenarındaki keratinositler, komşu hücreler ve bazal lamina ile olan adezyonlarını yeniden düzenleyerek göç eden epitel dilini oluşturmakta ve re-epitelasyon sürecini başlatmaktadır (Rodrigues vd., 2018). Hücre-hücre ve hücre-ECM adezyonları arasında dinamik etkileşimlerin, kolektif hücre hareketlerini yönlendirerek yara kapanmasını hızlandırdığı gösterilmiştir (Ly

vd., 2024). Bu durum, mekanotransdüksiyonun embriyonik gelişim, doku rejenerasyonu ve yara onarımı gibi süreçlerde temel bir düzenleyici mekanizma olduğunu desteklemektedir (Di vd., 2023).

Anjiyogenez de mekanik sinyallerden güçlü biçimde etkilenen yara iyileşme bileşenlerinden biridir. Matrix sertliği, kayma gerilimi (shear stress) ve interstisyel sıvı akışı gibi fiziksel kuvvetler, yeni damar oluşumunun başlıca düzenleyicileri arasında yer almaktadır (Barrasa-Ramos vd., 2022). Ayrıca mekanik kuvvetlerin vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2) fosforilasyonunu modüle ederek anjiyojenik yanıtları etkileyebildiği bildirilmiştir (Miller & Sewell-Loftin, 2022). Oluşan yeni damar ağı sayesinde yarım bölgesine oksijen ve besin taşınması sağlanmakta, bu nedenle anjiyogenezdeki bozukluklar sıklıkla gecikmiş yara iyileşmesi ile ilişkilendirilmektedir (Johnson ve Wilgus, 2014).

Mekanotransdüksiyon süreçlerinde görev alan önemli mekanosensörlerden biri Piezo1 olup, mekanik uyarıyı algılayarak hücre içi sinyal kaskadlarını aktive eden mekanosensitif bir membran proteini olup deri dokusunda yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Piezo1 aktivasyonu hücre göçü, hücre kontraksiyonu ve doku yeniden yapılanması gibi yara iyileşmesinin temel bileşenlerini düzenlemekte ve böylece onarım sürecinin etkinliğine katkıda bulunmaktadır (Zhu vd., 2023).

Yara iyileşmesinde mekanik kuvvetlerin önemi, skar oluşumu üzerine yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir. Özellikle yara bölgesindeki artmış mekanik gerilimin hipertrofik skar gelişimi ile güçlü ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Buna bağlı olarak geliştirilen gerilim azaltıcı yaklaşımların yara izi oluşumunu hafiflettiği ve daha düzenli bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Yin vd., 2022). Benzer şekilde, negatif basınçlı

yara tedavisi (NPWT), yara yüzeyine kontrollü negatif basınç uygulayarak mekanik mikroçevreyi modele etmekte ve yara iyileşmesini desteklemektedir. Bu sistem genel olarak bir sünger, yarı geçirgen bir bariyer ve sıvı toplama mekanizmasından oluşmaktadır (Normandin vd., 2021).

Mekanobiyoloji alanındaki ilerlemeler, mekanik kuvvetlerin sağlık ve hastalık süreçlerindeki rolünü temel alan “mekanomedicine” yaklaşımının ortaya çıkmasına öncülük etmiştir. Bu kapsamda mekanotransdüksiyon yollarının terapötik olarak hedeflenmesi, yara iyileşmesinin rejeneratif yönde yönlendirilmesi açısından umut verici sonuçlar sunmaktadır (Kalukula vd., 2025). Özellikle YAP sinyalinin verteporfin uygulaması veya genetik yöntemlerle inhibe edilmesinin, fibroblastları rejeneratif iyileşme yönünde yeniden programlayarak deri eklerinin ve dokunun mekanik bütünlüğünün yeniden kazanılmasını desteklediği gösterilmiştir (Mascharak vd., 2021). Bu bulgular, YAP’ın skar oluşumunun korunmuş bir düzenleyicisi olduğunu ve mekanotransdüksiyon inhibitörlerinin yara onarımını fibrozisten rejenerasyona yönlendirebilecek potansiyel terapötik stratejiler sunduğunu ortaya koymaktadır (Agramunt vd., 2026).

9. SONUÇ VE PERSPEKTİFLER

Yara iyileşmesi, biyokimyasal ve biyomekanik sinyallerin koordineli etkileşimiyle gerçekleşen karmaşık bir süreçtir. Gülcan çalışmalar, hücrelerin mekanik mikroçevreyi algılayarak göç, proliferasyon, farklılaşma ve doku yeniden şekillenmesini düzenlediğini göstermektedir. Özellikle ECM’nin mekanik özellikleri ile YAP/TAZ, TGF- β 1 ve FAK gibi mekanosensitif sinyal yolları, yara onarımı ve fibrozis gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Mekanotransdüksiyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, kronik yaraların tedavisi ve skar oluşumunun

azaltılmasına yönelik yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu nedenle mekanik sinyalleri hedefleyen tedavi stratejileri, rejeneratif tıp ve yara iyileştirmesi araştırmaları için umut verici bir çalışma alanı oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

- Agramunt, J., Kang, Y., & Rinkevich, Y. (2026). Spatiotemporal dynamics of mammalian wound healing. *Cell Discovery*, 12(1), 4.
- Barrasa-Ramos, S., Dessalles, C. A., Hautefeuille, M., & Barakat, A. I. (2022). Mechanical regulation of the early stages of angiogenesis. *Journal of The Royal Society Interface*, 19(197), 20220360.
- Cai, X., Wang, K. C., & Meng, Z. (2021). Mechanoregulation of YAP and TAZ in cellular homeostasis and disease progression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 673599.
- Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin acute wound healing: a comprehensive review. *International Journal of Inflammation*, 2019, 3706315.
- Chastney, M. R., Kaivola, J., Leppänen, V. M., & Ivaska, J. (2025). The role and regulation of integrins in cell migration and invasion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 26(2), 147–167.
- Chaudhuri, O., Cooper-White, J., Janmey, P. A., Mooney, D. J., & Shenoy, V. B. (2020). Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour. *Nature*, 584(7822), 535–546.
- Chen, K., Kwon, S. H., Henn, D., Kuehlmann, B. A., Tevlin, R., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2021). Disrupting biological sensors of force promotes tissue regeneration in large organisms. *Nature Communications*, 12(1), 5256.
- Chu, S. Y., Chou, C. H., Huang, H. D., Yen, M. H., Hong, H. C., Chao, P. H., & Lee, O. K. (2019). Mechanical stretch induces hair regeneration through the alternative

- activation of macrophages. *Nature Communications*, 10(1), 1524.
- Cioce, A., Cavani, A., Cattani, C., & Scopelliti, F. (2024). Role of the skin immune system in wound healing. *Cells*, 13(7), 624.
- Clark, R. A. (2003). Fibrin is a many-splendored thing. *Journal of Investigative Dermatology*, 121(5), xxi–xxii.
- Cooper, J., & Giancotti, F. G. (2019). Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell*, 35(3), 347–367.
- Courtemanche, N., & Henty-Ridilla, J. L. (2024). Actin filament dynamics at barbed ends: New structures, new insights. *Current Opinion in Cell Biology*, 90, 102419.
- D’Urso, M., Van Den Bersselaar, P., Pragnere, S., Maiuri, P., Bouten, C. V., & Kurniawan, N. A. (2025). Substrate stiffness modulates phenotype-dependent fibroblast contractility and migration independent of TGF- β stimulation. *Mechanobiology in Medicine*, 100158.
- Dasgupta, I., & McCollum, D. (2019). Control of cellular responses to mechanical cues through YAP/TAZ regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 294(46), 17693–17706.
- Deng, Z., Fan, T., Xiao, C., Tian, H., Zheng, Y., Li, C., & He, J. (2024). TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 61.
- Di, X., Gao, X., Peng, L., Ai, J., Jin, X., Qi, S., & Luo, D. (2023). Cellular mechanotransduction in health and diseases: from molecular mechanism to therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 282.

- Discher, D. E., Janmey, P., & Wang, Y. L. (2005). Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science*, 310(5751), 1139-1143.
- Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265), 265sr6.
- Fox, K. B. A., Galvin, E. R., Kness-Knezinskis, E., Hostler, A., Chen, K., & Gurtner, G. C. (2026). Decoding wound healing: cellular insights and technological advances. *Biomedical Innovations*, 3.
- Frangogiannis, N. G. (2017). The inflammatory response in tissue repair. *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*, 1517-1538.
- Gonzalez, A. C. D. O., Costa, T. F., Andrade, Z. D. A., & Medrado, A. R. A. P. (2016). Wound healing- A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91, 614–620.
- Gupta, V. K., & Chaudhuri, O. (2022). Mechanical regulation of cell-cycle progression and division. *Trends in Cell Biology*, 32(9), 773-785.
- Han, Y., Shao, Z., Zhang, Y., Zhao, H., Sun, Z., Yang, C., & Gao, C. (2024). 3D matrix stiffness modulation unveils cardiac fibroblast phenotypic switching. *Scientific Reports*, 14, 17015.
- Hinz, B., Phan, S. H., Thannickal, V. J., Prunotto, M., Desmoulière, A., Varga, J., & Gabbiani, G. (2012). Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *The American Journal of Pathology*, 180(4), 1340-1355.
- Huang, J., Heng, S., Zhang, W., Liu, Y., Xia, T., Ji, C., & Zhang, L. J. (2022). Dermal extracellular matrix molecules in skin

development, homeostasis, wound regeneration and diseases. *In Seminars in Cell & Developmental Biology*, 128, 137-144.

Jimi, S., Saparov, A., & Takagi, S. (2021). Cellular and molecular mechanisms at the proliferation stage in wound healing: From scarring to tissue regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 659089.

Jin, C., Jin, Y., Ding, Z., Nuch, K. S., Han, M., Shim, J., Chien, P., & Heo, C. (2025). Cellular and molecular mechanisms of wound repair: from biology to therapeutic innovation. *Cells*, 14.

Johnson, K. E., & Wilgus, T. A. (2014). Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair. *Advances in Wound Care*, 3(10), 647-661.

Kalukula, Y., Ciccone, G., Mohammed, D., Procès, A., Versaevel, M., Deridoux, A., & Luciano, M. (2025). Unlocking the therapeutic potential of cellular mechanobiology. *Science Advances*, 11(44), eaea6817.

Karagöz, Z., Geuens, T., LaPointe, V. L., Van Griensven, M., & Carlier, A. (2021). Ligand competition at the cell–extracellular matrix interface. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 657244.

Katoh, K. (2025). Integrin and its associated proteins as a mediator for mechano-signal transduction. *Biomolecules*, 15(2), 166.

Kechagia, J. Z., Ivaska, J., & Roca-Cusachs, P. (2019). Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(8), 457–473.

Khairullah, A. R., Furqoni, A. H., Analianasari, A., Ansori, A. N. M., Wardhani, B. W. K., Pratama, B. P., & Yulianti, W.

- (2026). Mechanotransduction in cellular physiology: From cytoskeleton dynamics to gene expression. *Trends in Sciences*, 23(5), 12554.
- Klingberg, F., Hinz, B., & White, E. S. (2013). The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. *The Journal of Pathology*, 229(2), 298-309.
- Koo, J. H., Plouffe, S. W., Meng, Z., Lee, D. H., Yang, D., Lim, D. S., & Guan, K. L. (2020). Induction of AP-1 by YAP/TAZ contributes to cell proliferation and organ growth. *Genes & Development*, 34(1-2), 72-86.
- Kuehlmann, B., Bonham, C. A., Zucal, I., Prantl, L., & Gurtner, G. C. (2020). Mechanotransduction in wound healing and fibrosis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1423.
- Lappalainen, P., Kotila, T., Jégou, A., & Romet-Lemonne, G. (2022). Biochemical and mechanical regulation of actin dynamics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(12), 836-852.
- Lo, C. M., Wang, H. B., Dembo, M., & Wang, Y. L. (2000). Cell movement is guided by substrate rigidity. *Biophysical Journal*, 79(1), 144-152.
- Low, B. C., Pan, C. Q., Shivashankar, G. V., Bershadsky, A., Sudol, M., & Sheetz, M. (2014). YAP/TAZ as mechanosensors and mechanotransducers. *FEBS Letters*, 588(16), 2663-2670.
- Ly, M., Schimmer, C., Hawkins, R., Rothenberg, K. E., & Fernandez-Gonzalez, R. (2024). Integrin-based adhesions promote cytoskeletal remodelling. *Journal of Cell Science*, 137(5), jcs261138.
- Mascharak, S., desJardins-Park, H. E., Davitt, M. F., Griffin, M., Borrelli, M. R., Moore, A. L., Chen, K., Duoto, B., Chinta, M., Foster, D. S., Shen, A. H., Januszyk, M., Kwon, S. H.,

- Wernig, G., Wan, D. C., Lorenz, H. P., Gurtner, G. C., & Longaker, M. T. (2021). Preventing Engrailed-1 activation yields wound regeneration. *Science*, 372(6540), eaba2374.
- Mathieu, M., Isomursu, A., & Ivaska, J. (2024). Durotaxis mechanisms. *Journal of Cell Science*, 137(8), jcs261919.
- Miller, B., & Sewell-Loftin, M. K. (2022). Mechanoregulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 in angiogenesis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 804934.
- Ndiaye, A. B., Koenderink, G. H., & Shemesh, M. (2022). Intermediate filaments in cellular mechanoresponsiveness: mediating cytoskeletal crosstalk from membrane to nucleus and back. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 882037.
- Normandin, S., Safran, T., Winocour, S., Chu, C. K., Vorstenbosch, J., Murphy, A. M., & Davison, P. G. (2021). Negative pressure wound therapy: mechanism of action and clinical applications. *Seminars in Plastic Surgery*, 35(3), 164-170.
- Pakyari, M., Farrokhi, A., Maharlooei, M. K., & Ghahary, A. (2013). Critical role of transforming growth factor beta in different phases of wound healing. *Advances in Wound Care*, 2(5), 215-224.
- Pallarès, M. E., Pi-Jaumà, I., Fortunato, I. C., Grazu, V., Gómez-González, M., Roca-Cusachs, P., & Trepát, X. (2023). Stiffness-dependent active wetting enables optimal collective cell durotaxis. *Nature Physics*, 19(2), 279-289.
- Peña, O. A., & Martin, P. (2024). Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(8), 599-616.

- Pegoraro, A. F., Janmey, P., & Weitz, D. A. (2017). Mechanical properties of the cytoskeleton and cells. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(11), a022038.
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2018). Wound healing: a cellular perspective. *Physiological Reviews*, 99, 665-706.
- Rosales, C., Demaurex, N., Lowell, C. A., & Uribe-Querol, E. (2016). Neutrophils: their role in innate and adaptive immunity. *Journal of Immunology Research*, 2016, 1469780.
- Rousselle, P., Montmasson, M., & Garnier, C. (2019). The involvement of extracellular matrix proteins in the re-epithelialization of skin wounds. *Matrix Biology*, 75, 12-26.
- Schlaepfer, D. D., Ojalill, M., & Stupack, D. G. (2024). Focal adhesion kinase signaling—tumor vulnerabilities and clinical opportunities. *Journal of Cell Science*, 137(14), jcs261723.
- Schuster, R., Younesi, F., Ezzo, M., & Hinz, B. (2023). Myofibroblasts in tissue repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 15(1), a041231.
- Seo, J., & Kim, J. (2018). Regulation of Hippo signaling by actin remodeling. *BMB Reports*, 51(3), 151.
- Smith, L. R., Cho, S., & Discher, D. E. (2018). Stem cell differentiation is regulated by extracellular matrix mechanics. *Physiology*, 33(1), 16-25.
- Solarte David, V. A., Güiza-Argüello, V. R., Arango-Rodríguez, M. L., Sossa, C. L., & Becerra-Bayona, S. M. (2022). Decellularized tissues for wound healing: towards closing the gap between scaffold design and effective

- extracellular matrix remodeling. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 821852.
- Son, B. (2025). Regulation of Tissue Regeneration by Immune Microenvironment- Fibroblast Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(24), 11950.
- Strodtbeck, F. (2001). Physiology of wound healing. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 1(1), 43-52.
- Sun, Z., Guo, S. S., & Fässler, R. (2016). Integrin-mediated mechanotransduction. *Journal of Cell Biology*, 215(4), 445-456.
- Sunyer, R., Conte, V., Escribano, J., Elosegui-Artola, A., Labernadie, A., Valon, L., & Treppe, X. (2016). Collective cell durotaxis emerges from long-range intercellular force transmission. *Science*, 353(6304), 1157-1161.
- Tschumperlin, D. J., & Lagares, D. (2020). Mechano-therapeutics: targeting mechanical signaling in fibrosis and tumor stroma. *Pharmacology & Therapeutics*, 212, 107575.
- Tschumperlin, D. J., Ligresti, G., Hilscher, M. B., & Shah, V. H. (2018). Mechanosensing and fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(1), 74-84.
- Uhler, C., & Shivashankar, G. V. (2017). Regulation of genome organization and gene expression by nuclear mechanotransduction. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(12), 717-727.
- Uray, I. P., & Uray, K. (2021). Mechanotransduction at the plasma membrane-cytoskeleton interface. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11566.
- Vaidyanathan, L. (2021). Growth factors in wound healing—a review. *Biomed Pharmacol J*, 14(3), 1469-1480.

- Vanni, G., Citron, A., Suli, A., Contessotto, P., Caire, R., Gandin, A., & Piccolo, S. (2025). Microtubule architecture connects AMOT stability to YAP/TAZ mechanotransduction and Hippo signalling. *Nature Cell Biology*, 27(10), 1725-1738.
- Vicente, F. N., Chen, T., Rossier, O., & Giannone, G. (2023). Novel imaging methods and force probes for molecular mechanobiology of cytoskeleton and adhesion. *Trends in Cell Biology*, 33(3), 204-220.
- Vignaud, T., Copos, C., Leterrier, C., Toro-Nahuelpan, M., Tseng, Q., Mahamid, J., & Kurzawa, L. (2021). Stress fibres are embedded in a contractile cortical network. *Nature Materials*, 20(3), 410-420.
- Vining, K. H., & Mooney, D. J. (2017). Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(12), 728-742.
- Wang, K., Wen, D., Xu, X., Zhao, R., Jiang, F., Yuan, S., & Li, Q. (2023). Extracellular matrix stiffness- The central cue for skin fibrosis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10, 1132353.
- Wynn, T. A. (2008). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 214(2), 199-210.
- Xiao, Y., Zhang, C., Liu, X., Yang, Y., Landén, N. X., Zhang, Z., & Li, D. (2024). Single-cell profiling and functional screening reveal crucial roles for lncRNAs in the epidermal re-epithelialization of human acute wounds. *Frontiers in Surgery*, 11, 1349135.

- Xiong, Y., Mi, B. B., Lin, Z., Hu, Y. Q., Yu, L., Zha, K. K., & Liu, G. H. (2022). The role of the immune microenvironment in bone, cartilage, and soft tissue regeneration: from mechanism to therapeutic opportunity. *Military Medical Research*, 9(1), 65.
- Yin, J., Zhang, S., Yang, C., Wang, Y., Shi, B., Zheng, Q., & Huang, H. (2022). Mechanotransduction in skin wound healing and scar formation: potential therapeutic targets for controlling hypertrophic scarring. *Frontiers in Immunology*, 13, 1028410.
- Younesi, F. S., Miller, A. E., Barker, T. H., Rossi, F. M., & Hinz, B. (2024). Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(8), 617-638.
- Zebda, N., Dubrovskiy, O., & Birukov, K. G. (2012). Focal adhesion kinase regulation of mechanotransduction and its impact on endothelial cell functions. *Microvascular Research*, 83(1), 71-81.
- Zhu, H., He, W., Ye, P., Chen, J., Wu, X., Mu, X., & Nie, X. (2023). Piezo1 in skin wound healing and related diseases: Mechanotransduction and therapeutic implications. *International Immunopharmacology*, 123, 110779.

A NEW PERSPECTIVE ON DRUG DELIVERY APPLICATIONS: NANOPARTICLE- IMMOBILIZED CRYOGELS

Kıvılcım CAKTU GULER¹

Hatice Aysun MERCIMEK TAKCI²

1. INTRODUCTION

One of the primary objectives of drug therapy is to ensure that the active pharmaceutical ingredient reaches the target site at the right time, in the appropriate concentration, and for the required duration (Copeland et al., 2006). Conventional drug administration methods often result in rapid drug release and systemic side effects, highlighting the need for the development of more controlled and intelligent drug delivery systems (Adepu, and Ramakrishna, 2021). In response to this demand, cryogel-based systems with three-dimensional polymeric network structures have attracted considerable attention in recent years. Produced through freeze-thaw processes, these materials possess highly porous architectures that facilitate the transport of biomolecules while also providing significant advantages such as mechanical stability and injectability (Savina et al., 2021).

However, the use of polymeric matrices alone may be insufficient to meet the functional requirements of certain biomedical applications, necessitating further enhancement of

¹ Doktor, Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, ORCID: 0000-0002-3096-1246.

² Prof.Dr., Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3388-1153.

these systems. In this context, nanoparticles have emerged as valuable components in drug delivery platforms due to their high surface area and tunable physicochemical properties, which enable improved drug loading and controlled release performance. The integration of cryogels and nanoparticles combines the advantages of both materials, offering opportunities for the development of more controlled, targeted, and sustained drug delivery systems. These hybrid structures are therefore regarded as next-generation carrier platforms with substantial potential for a wide range of biomedical applications (Omidian et al., 2023).

2. DEFINITION AND PREPARATION OF CRYOGELS

Cryogels are supermacroporous polymeric materials synthesized at temperatures below the freezing point of a monomer or polymer solution (Jain et al., 2025). Owing to their unique structural and physicochemical properties, cryogels have attracted considerable attention in recent decades and have found applications in diverse fields ranging from biotechnology and biomedicine to drug delivery, tissue engineering, and environmental remediation (Memici et al., 2019; Savina et al., 2021). Their widespread use is largely attributed to the simplicity of their fabrication process, tunable porous architecture, and versatile functional characteristics (Okoye et al., 2024).

The formation of cryogels can generally be described in three consecutive stages. In the first stage, the precursor solution or reaction mixture is cooled to temperatures below its freezing point. During this process, the majority of the solvent, typically water, crystallizes into ice, while monomers, crosslinking agents, initiators, and other dissolved components become

concentrated within the remaining unfrozen liquid microphase. The ice crystals formed during freezing serve as temporary templates that determine the future pore structure of the cryogel (Lozinsky, 2002; Okay, 2023). The second stage involves polymerization within the unfrozen microphase. Following freezing, monomers and crosslinking agents undergo chemical reactions, resulting in the formation of a three-dimensional crosslinked polymer network (Razavi et al., 2019). The polymerization process occurring within these confined liquid regions plays a critical role in determining the mechanical strength, pore morphology, swelling behavior, and other physicochemical characteristics of the final cryogel (Srivastava et al, 2007). In the final stage, the polymerized system is thawed by increasing the temperature to higher conditions. As the ice crystals melt, voids are generated in the regions previously occupied by the frozen solvent (Zhang et al., 2024). Consequently, an interconnected supermacroporous structure is formed throughout the polymer matrix (Saylan and Denizli, 2019). The resulting material exhibits high permeability, a large internal surface area, and a highly accessible porous network, making it suitable for a wide range of biomedical and biotechnological applications (Klivenko et al., 2021). During cryogel formation, ice crystals function as natural porogens, while the cavities remaining after thawing generate the characteristic supermacroporous architecture. Surface tension effects around the growing ice crystals often lead to the formation of pores with rounded or elliptical morphologies. The size, distribution, and geometry of these pores are strongly influenced by several synthesis parameters, including monomer concentration, crosslinker content, polymerization temperature, freezing rate, and solvent properties (Fig 1). Therefore, careful control of the cryogelation process enables the production of materials with tailored structural and functional characteristics for specific applications (Bakhshpour et al., 2019).

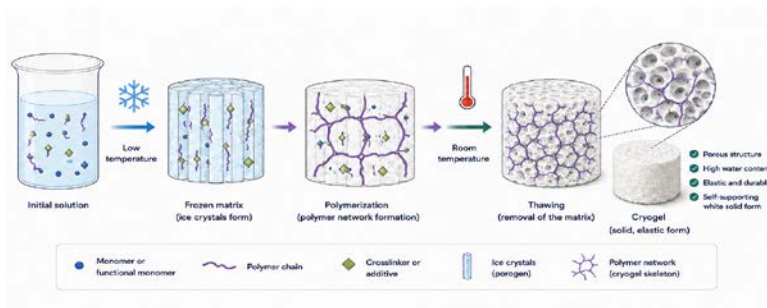


Figure 1. Illustration of the sequential steps in cryogel synthesis.

Cryogels possess several characteristics that provide significant advantages in a wide range of applications. One of their most important features is their large, interconnected pore structure, which enables rapid mass transfer and facilitates the transport of cells, nanoparticles, and macromolecules throughout the matrix (Zhang, 2018; Jain et al., 2025; Miao et al., 2026). Owing to these properties, cryogels have become highly attractive materials for applications such as bioseparation, filtration, and chromatography.

Another key advantage of cryogels is their remarkable physical and chemical stability. These properties not only contribute to their long-term durability but also allow them to maintain their performance under varying environmental conditions, including changes in pH, temperature, and ionic strength (Memic et al., 2019). Furthermore, cryogels can be synthesized in a variety of sizes and geometries, enabling them to be tailored to the specific requirements of different applications. This versatility significantly enhances their adaptability and practical utility in both biomedical and biotechnological fields (Razavi et al., 2019).

3. NANOPARTICLES

Nanoparticles (NPs), with a size of 1- 100 nanometers, have large surface areas. Due to their small size and configurable surface functionalities, they have been widely used in various industrial applications. According to their unique and distinct characteristics, they can be subdivided into magnetic, silica, polymeric, carbon-based, metallic, and ceramic etc. (Eker et al., 2024). Figure 2 shows the kinds of nanoparticles.

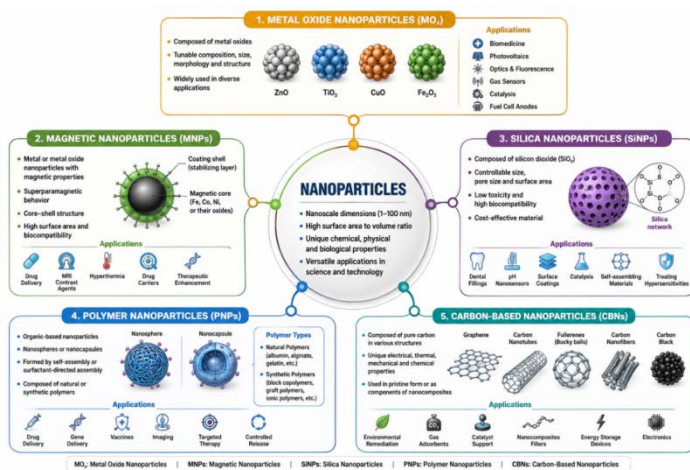


Figure 2. Schematic representation of different types of nanoparticles

3.1. Metal Oxide Nanoparticles

Many metallic elements react with oxygen to form metal oxides on the nanoscale. Metal oxide nanoparticles (MOx) are the significant of nanomaterial's. MOx has been extensively used in diverse applications such as biomedicine, photovoltaic, optics, fluorescence, gas sensors, catalysts, and anode materials for fuel cells (Alhalili et al., 2023). The various methods used in the fabrication of MOx can alter and control properties such as composition, surface stoichiometry, geometry, crystallographic structure, and the morphology of the resulting nanoparticles (Chavali and Nikolova, 2019). Especially, this has given impetus to research controlled synthesis conditions for

manipulating the functionally characteristic of MOx with magnetic properties (Nguyen et al., 2025).

3.2. Magnetic Nanoparticles

Magnetic nanoparticles (MNPs) are a type of metal oxide (MOx) that can be controlled using a magnetic field. They possess unique chemical and magnetic properties that facilitate biological interactions at the cellular level. As a result, MNPs enhance drug delivery, clinical diagnostics, drug carriers, enhancers in hyperthermia, and the other therapeutic techniques (Hussain and Patankar, 2022). The functionalized magnetic nanomaterials (FMNs) like iron, iron oxides, cobalt, etc., based on a magnetic core, show high magnetic susceptibility, superparamagnetic, and variable magnetic moments (Pooja et al., 2025). MNPs are composed of a core and a coating shell, respectively. The core mainly consists of magnetic elements (Co, Fe, Ni, etc.) as well as their oxides, while the coating shell is responsible for preserving their structure and properties. The high surface area of MNPs allows the enhanced biocompatibility of MNPs, without affecting their magnetic properties. And this is made them versatile for biomedical applications (Stiufiuc and Stiufiuc, 2024).

3.3. Silica Nanoparticles

Silica nanoparticles (SiNPs) are formed of silicon dioxide, characterized by controllable properties such as size and surface area. SiNPs, having low toxicity rates at low density, are biocompatible products (Mokeem et al., 2022). Due to its cost-effectiveness, it is used widely in biomedical applications, dental fillings, pH nanosensor, surface coatings, catalysis, engineering of novel self-assembling materials, and treating hypersensitivities (Mokeem et al., 2022; McLean et al., 2024). However, the structure, properties, and behavior of SNPs are lack of understanding. For this, SNPs are utilized

synergistically with experimental investigation as a critical tool for computer simulation. And can be revealed atomic information, could not experiment alone (McLean et al., 2024).

3.4. Polymer Nanoparticles

The polymeric nanoparticle (PNP) is normally defined as organic-based NPs, and is a special term in the literature. PNPs, commonly with nanospheres or nanocapsular shapes, consist of two particles. The matrix particles, an overall mass, are generally solid, and are adsorbed the other molecules at the outer boundary of the spherical surface. In the second case, the solid mass is fully embedded inside the particle (Khan et al., 2019). PNPs form by self-assembly or surfactant-directed assembly of polymers. PNPs by the self-assembly include spherical, bottle-brush, rod-shaped, tubular, and so on. Different types of polymers were employed for the production of PNPs, including natural polymers, such as albumin, alginate, gelatin, and synthetic polymers, such as block copolymer, random grafting polymer and block copolymer, and ionic polymers (Perumal, 2022).

3.5. Carbon-based Nanoparticles

Carbon-based nanomaterials are composed of five main carbon-containing materials: carbon nanofibers, carbon nanotubes, and carbon black, graphene, fullerenes. Carbon nanomaterials in spherical and ellipsoidal structure are referred as fullerenes or Bucky balls. Graphene is made of carbon atoms on a two-dimensional (2D) planar surface and shows a hexagonal network of honeycomb lattices. Nanotubes are cylindrical (Mekuye and Abera, 2023). These materials are used not only in their pristine form but also as components of nanocomposites for various commercial applications, including fillers, efficient gas adsorbents for environmental remediation,

and support media for a wide range of inorganic and organic catalysts (Khan et al., 2019).

4. CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS

The drug delivery system involves releasing an active pharmaceutical agent to a specific target to achieve the desired therapeutic response. The poor bioavailability and unsustained release of traditional drug delivery systems (capsules, ointments, syrups, tablets, etc.) lead to an unsuccessful therapeutic process. Nowadays, this problem has prompted the development of controlled drug delivery systems (Adepu and Ramakrishna, 2021). The part provides a basic and current understanding associated with drug delivery systems.

4.1. Diffusion Controlled Release Drug Delivery System

This system is defined as one in which the release of a drug is controlled by its diffusion through a polymeric membrane, making the diffusion process the rate-limiting step. These systems can be classified into two main types: **reservoir (membranes)** and **matrix (monolithic)** systems. The kinetic of drug release in these systems is influenced by several factors, including the shape of the device, drug concentration, and pore size (Adepu and Ramakrishna, 2021).

In reservoir method, the drug is encapsulated within a core that is surrounded by a thin polymeric membrane. The drug release occurs through diffusion across the membrane, which can be either porous or non-porous. The most common types of membrane-controlled systems are encapsulation and press coating for tablets. The limitations of reservoir systems are that the thickness and porosity of the membranes, the diffusivity,

dosage, molecular size, and protein binding capacity of drugs (Siepmann et al., 2012) (Figure 3).

In monolithic delivery systems, the drug is evenly dissolved or dispersed throughout the polymer matrix. Initially, the outer layer of the matrix dissolves when it interacts with the surrounding solution. Subsequently, the drug diffuses through the matrix. The drugs should be loaded in the polymer matrix above the solubility limit (Siepmann et al., 2012) (Figure 3).

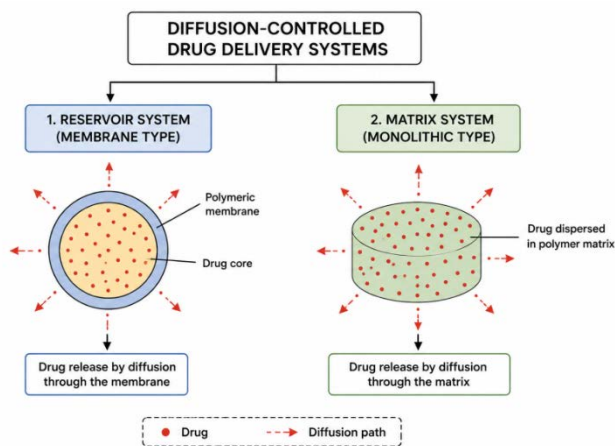


Figure 3. Schematic of diffusion-controlled drug delivery systems

4.2. Stimuli-Responsive Drug Delivery Systems

Stimuli-responsive drug delivery systems have advanced significantly due to the development of biomaterials that are sensitive to changes in the external physical environment. This sensitivity is achieved by incorporating special functional groups that can affect the chemical, physical, and biological properties of the materials (Torchilin, 2018). These modified properties allow the biomaterials to respond effectively to various external stimuli, such as electric fields, pH levels, temperature, solvents, and magnetic fields, etc. (Figure 4) (Adepu and Ramakrishna, 2021).

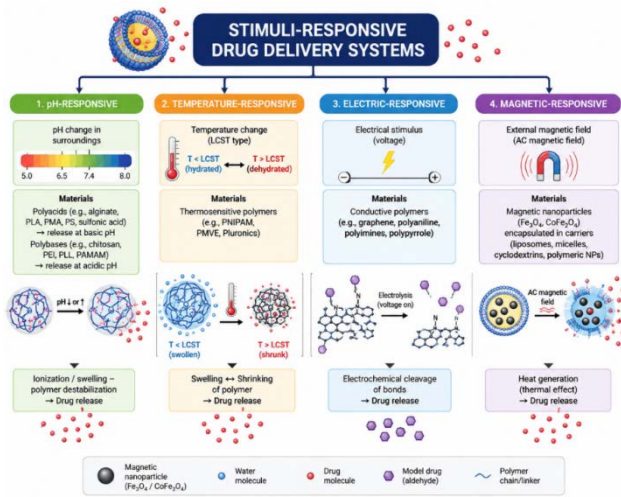


Figure 4. Schematic illustration of stimuli-responsive drug delivery systems triggered by pH, temperature, electric, and magnetic signals

4.2.1. pH-Responsive

The pH-responsive biomaterials, sensing the pH change in the surroundings, undergo physicochemical changes and stimulate the release of the drug. pH-responsive polymers are categorized into polyacids (alginates, aspartate, PLA, Polymethacrylate, Poly polystyrene, sulphonic acid), drug releasing at basic pH, and polybases (chitosan, poly-L-Lysine, polyallylamine, polyethylene amine, polyamidoamine dendrimer), drug releasing at acidic pH. The extracellular pH of normal tissues is 7.4. The pH level drops to 7.0 due to increased glycolysis in solid tumors (Zhuo et al., 2020). For example, Eudragit S100 can distinguish the pH changes at specific areas such as ischemic tumour sites and inflammatory tissues (Rai et al., 2016).

4.2.2. Temperature Responsive

Temperature represents an important physical trigger in controlled drug delivery applications. Thermo-responsive

polymers are typically characterized by a lower critical solution temperature (LCST). The drug loading process is performed below the LCST because of tending to be hydrated and swell. In cases above the LCST, these polymers (poli(N-izopropilakrilamid) and poli(metil vinil eter)) shrank and then resulted in drug release. One significant advantage of thermosensitive polymers is their ability to avoid toxic organic solvents. They are extensively used in the controlled release of hydrophilic and lipophilic drugs (Adepu and Ramakrishna, 2021).

4.2.3. Electric-Responsive

Electro-responsive polymers, such as graphene, polyaniline, polyimines, and polypyrrole, are widely used in the development of drug delivery systems. In graphene-based electro-responsive carriers, model drugs containing aldehyde groups are attached through imine linkages, creating stable covalent bonds. When an electrical stimulus is applied, electrolysis triggers the cleavage of these imine bonds, resulting in the controlled release of the drug molecules (Hou et al., 2020).

4.2.4. Magnetic Responsive

Magnetic nanoparticles, such as Fe_3O_4 and CoFe_2O_4 , can be integrated into colloidal delivery systems, which include cyclodextrins, micelles, liposomes, and solid nanoparticles. When exposed to a high-frequency magnetic field, these magnetic nanoparticles generate heat. As a result, the carrier systems experience a temperature increase due to the external magnetic field, which can stimulate and control the release of the encapsulated drug. (Jacob et al., 2021).

5. BIOCOMPATIBILITY OF POLYMERS FOR DRUG DELIVERY SYSTEMS

Kohane and Langer defined the biocompatibility of polymers used for drug delivery in 2010 as an expression of the positive relationship between a material and its biological environment. Nowadays, some researchers emphasize acceptable functionality over the benignity of their. The high degree of biocompatibility is generally defined as a polymer's ability to interact with the body without inducing unacceptable carcinogenic, immunogenic, thrombogenic, or toxic effects. Many relevant factors should be considered when evaluating biocompatibility (Naahidi et al., 2013). These main factors are schematized in Figure 5.

Firstly, biocompatibility is highly reliant on anatomical factors, resulting in different reactions to specific materials depending on the location. Biodegradable polymeric-based nano- and microspheres, such as those made from poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), typically induce a well-characterized and relatively mild tissue reaction. However, when these particles are introduced into the loose connective tissue surrounding nerves, they can trigger significant acute inflammation. It's important to understand that if a biomaterial causes an adverse reaction in one type of tissue, it does not mean it will have the same effect when used in a different application or in a different type of tissue (Naahidi et al., 2013).

Second, it is crucial to note that the intrinsic characteristics of biomaterials alone do not solely determine their biocompatibility. For example, PLGA nanoparticles, which are cleared rapidly from the body, typically do not lead to peritoneal adhesion. In contrast, PLGA microparticles, which remain in the peritoneal cavity for a longer duration, are more likely to cause peritoneal adhesion (Naahidi et al., 2013).

Third, biocompatibility is a relative concept depending upon the risk-benefit ratio. It relies on subjective interpretation, since inflammation typically resolves over time, and neighboring tissues do not provide clear evidence of damage (Naahidi et al., 2013).

Lastly, and possibly most importantly, the insufficient data on biological processes in response to foreign materials, along with the limited effectiveness of current methods for assessing biocompatibility, have hindered our understanding of how different materials interact with biological systems (Naahidi et al., 2013).

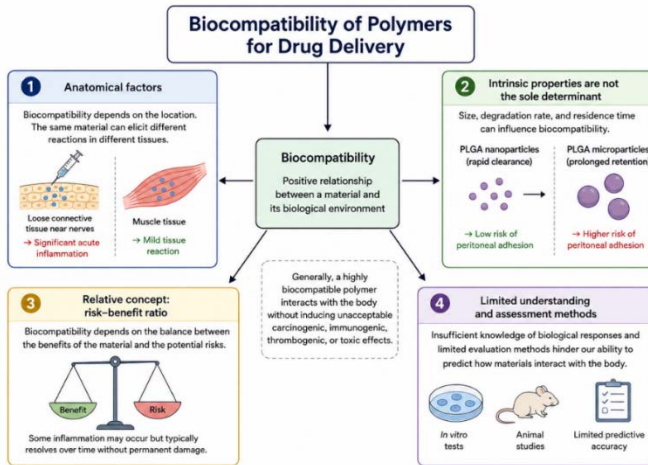


Figure 5. Schematic of essential factors affecting the biocompatibility of polymers in drug delivery systems

6. BIODEGRADABLE POLYMERS for DRUG DELIVERY SYSTEMS

Sustainable healthcare involves preserving environmental resources, efficiently using materials and energy, adhering to ethical manufacturing practices, and ensuring fair access to healthcare services. The United Nations Sustainable

Development Goals (SDGs), particularly SDG 3 (Good Health and Well-Being) and SDG 12 (Responsible Consumption and Production), highlight the importance of developing healthcare technologies that minimize waste generation while upholding high standards of patient safety and care. However, conventional drug delivery systems (DDS) often fall short, as non-biodegradable carriers can accumulate in organs and cause toxicity. Biodegradable carriers are materials that can dissolve in biomass carbon dioxide, and, water through enzymatic or hydrolytic degradation. Common examples include polymers like poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), chitosan, and alginate, which reduce into metabolites such as lactic acid. Lipids like phospholipids and triglycerides are degraded by lipases into fatty acids, while natural compounds such as cellulose and starch are broken down by microbial action. Green carriers follow green chemistry principles, focusing on waste reduction and renewable feedstocks, such as plant-derived cellulose. Techniques like supercritical fluid extraction (SFE) use non-toxic solvents instead of harmful ones, and microwave-assisted reactions can decrease energy consumption by 60% compared to traditional methods, ultimately lowering the carbon footprint of drug delivery while improving biocompatibility (Shirzad et al., 2025).

7. DRUG RELEASE IN CRYOGEL SYSTEMS WITH NANOPARTICLE IMMOBILIZATION

As previously discussed in the context of cryogels, the porous architecture formed after cryogelation plays a critical role in significantly expanding the range of their applications. The interconnected macroporous network enables encapsulated drug molecules to diffuse through the gel matrix; these molecules initially reach equilibrium within the internal

structure and are subsequently released into the surrounding medium in a controlled and sustained manner. However, recent research efforts have focused not only on cryogels themselves but also on their hybridization with nanoparticles to enhance functional performance. Cryogel matrices overcome these limitations by physically entrapping or chemically immobilizing nanoparticles within a three-dimensional porous structure, thereby ensuring homogeneous distribution and improved stability. In addition, the inherently low backpressure and high permeability of cryogels further facilitate their practical application in flow-based systems, as their low backpressure and high permeability characteristics significantly enhance their usability in flow-based systems (Bauleth-Ramos et al., 2019; Kuru-Sumer et al., 2026).

Calısır et al. (2025) emphasized that controlled drug release systems can significantly reduce required dosage and thereby minimize adverse effects. The integration of biocompatible cryogels with molecularly imprinted polymers (MIPs) provides a highly effective strategy for targeted and controlled drug delivery. In their study, pHEMA-based cryogel patches specifically designed for the antipsychotic drug aripiprazole (ARP) were developed. The results indicated that drug release behavior was strongly influenced by crosslinker ratio, pH, and drug loading concentration. At a drug loading of 1.5 mg/mL, cumulative release reached approximately 79%. Furthermore, cytocompatibility studies revealed that cell viability remained above 80% after 48 hours, confirming the biocompatible nature of the material. Release kinetics analysis further supported the potential of these systems for future biomedical drug delivery applications (Calısır et al., 2025).

Safak et al. (2024) investigated darunavir (DRV), a widely used antiretroviral drug for the treatment of HIV/AIDS, particularly in long-term therapeutic regimens. Bioresorbable

micro-cryogels based on polymeric matrices have attracted increasing attention as controlled drug delivery platforms. In this study, DRV-imprinted poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (pHEMA)-based microcryogels were developed to evaluate controlled release behavior and kinetics. Cytotoxicity assessments conducted on L929 fibroblast cells confirmed the biocompatibility of the systems. The results demonstrated sustained drug release of up to 85% over 40 hours, highlighting their potential as advanced drug delivery platforms (Safak et al., 2024).

Kuru-Sümer et al. (2026) developed magnetic $\text{Mg-Fe}_3\text{O}_4$ -APTES nanoparticle-enhanced p(HEMA)-phenylboronic acid (PBA) cryogel membranes for the selective removal of dopamine from pharmaceutical wastewater. The cryogel membranes achieved 81.3% dopamine removal within 15 minutes and demonstrated a high adsorption capacity of 1969.1 mg/g. Remarkably, the system maintained its performance over five adsorption-desorption cycles and demonstrated high selectivity even in artificial urine media simulating hospital wastewater conditions (Kuru-Sumer et al., 2026).

8. CONCLUSION

Collectively, these studies demonstrate that cryogels are not only effective in controlled drug release applications but also highly efficient in separation and purification processes. The combination of cryogels with nanoparticles significantly enhances system performance by improving mechanical stability, adsorption capacity, and functional versatility. These hybrid systems enable efficient drug delivery at reduced dosages under controlled physicochemical conditions. Future developments are expected to further advance these systems,

particularly through integration with artificial intelligence-based design and optimization approaches.

REFERENCES

- Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules*, 26(19), 5905. doi:10.3390/molecules26195905.
- Alhalili, Z. (2023). Metal oxides nanoparticles: General structural description, chemical, physical, and biological synthesis methods, role in pesticides and heavy metal removal through wastewater treatment. *Molecules*, 28(7), 3086. doi:10.3390/molecules28073086
- Bakhshpour, M., Idil, N., Perçin, I., & Denizli, A. (2019). Biomedical applications of polymeric cryogels. *Applied Sciences*, 9(3), 553.
- Calısır, M., Erkek, M., Denizli, A., & Bereli, N. (2025). Aripiprazole-imprinted poly (hydroxyethyl methacrylate) cryogel patches for enhanced drug release. *Polymer Bulletin*, 82(12), 7247-7264.
- Chavali, M. S., & Nikolova, M. P. (2019). Metal oxide nanoparticles and their applications in nanotechnology. *SN Applied Sciences*, 1, 607. doi:10.1007/s42452-019-0592-3
- Copeland, R. A., Pompliano, D. L., & Meek, T. D. (2006). Drug–target residence time and its implications for lead optimization. *Nature reviews Drug discovery*, 5(9), 730-739.
- Eker, F., Duman, H., Akdaşçı, E., Bolat, E., Sarıtaş, S., Karav, S., & Witkowska, A. M. (2024). A comprehensive review of nanoparticles: From classification to application and toxicity. *Molecules*, 29(15), 3482. doi:10.3390/molecules29153482

- Hou, H.-L., Cardo, L., Mancino, D., Arnaiz, B., Criado, A., & Prato, M. (2020). Electrochemically controlled cleavage of imine bonds on a graphene platform: Towards new electro-responsive hybrids for drug release. *Nanoscale*, 12, 23824–23830. doi:10.1039/D0NR06069A.
- Jacob, S., Nair, A. B., Shah, J., Sreeharsha, N., Gupta, S., & Shinu, P. (2021). Emerging role of hydrogels in drug delivery systems, tissue engineering and wound management. *Pharmaceutics*, 13(3), 357. doi:10.3390/pharmaceutics13030357.
- Jain, E., Zhang, K., & Mishra Tiwari, R. (2025). Properties and Characterization of cryogels: Structural, mechanical, and functional insights. *ACS omega*, 10(33), 36771-36787.
- Klivenko, A. N., Mussabayeva, B. K., Gaisina, B. S., & Sabitova, A. N. (2021). Biocompatible cryogels: Preparation and application. *Bull. Univ. Karaganda—Chem*, 103, 4-20.
- Kuru-Sumer, C. İ., Ulucan-Karnak, F., & Akgöl, S. (2026). Development of Magnetic Nanoparticle-Added Cryogel Membrane Materials for the Removal of Pharmaceutical Wastes. *Natural Sciences*, 6(1), e70051.
- Lozinsky, V. I. (2002). Cryogels on the basis of natural and synthetic polymers: preparation, properties and application. *Russian Chemical Reviews*, 71(6), 489-511.
- Memici, A., Colombani, T., Eggermont, L. J., Rezaeeyazdi, M., Steingold, J., Rogers, Z. J., ... & Bencherif, S. A. (2019). Latest advances in cryogel technology for biomedical applications. *Advanced Therapeutics*, 2(4), 1800114.
- McLean, B., & Yarovsky, I. (2024). Structure, properties, and applications of silica nanoparticles: Recent theoretical

- modeling advances, challenges, and future directions. *Small*, 20, 2405299. doi:10.1002/sml.202405299
- Miao, S., Guo, X., Bai, C., Zhou, W., Wu, Y., Ding, W., & Gan, J. (2026). Freeze-Derived Microporous Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Smart Medicine*, 5(3), e70035.
- Mokeem, L., Balhaddad, A. A., Garcia, I. M., Collares, F. M., & Melo, M. A. S. (2023). Nanoparticle-based antimicrobial for dental restorative materials. In *Handbook of dental biomaterials* (pp. xx–xx). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-323-90792-7.00013-0
- Naahidi, S., Jafari, M., Edalat, F., Raymond, K., Khademhosseini, A., & Chen, P. (2013). Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 166(2), 182–194. doi:10.1016/j.jconrel.2012.12.013.
- Nguyen, M. D., Hoijang, S., Yarinia, R., Ariza Gonzalez, M., Mandal, S., Tran, Q. M., Chinwangso, P., & Lee, T. R. (2025). Magnetic iron oxide nanoparticles: Advances in synthesis, mechanistic understanding, and magnetic property optimization for improved biomedical performance. *Nanomaterials*, 15(19), 1500. doi:10.3390/nano15191500
- Okay, O. (2023). Cryogelation reactions and cryogels: principles and challenges. *Turkish Journal of Chemistry*, 47(5), 910-926.
- Okoye, I. J., Idumah, C. I., Ogbu, J. E., Obi, C., Ezenkwa, O., Ogah, O. A., & Ibenta, M. (2024). Development, fabrication, characterization, features and multifarious applications of cryogel polymeric nanoarchitectures: a

- review. *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 63(8), 990-1010.
- Omidian, H., Dey Chowdhury, S., & Babanejad, N. (2023). Cryogels: Advancing biomaterials for transformative biomedical applications. *Pharmaceutics*, 15(7), 1836.
- Patankar, K. K., & Hussain, C. M. (Eds.). (2022). Fundamentals and industrial applications of magnetic nanoparticles. Cambridge, UK: Woodhead Publishing. doi:10.1016/C2019-0-05416-X
- Perumal, S. (2022). Polymer nanoparticles: Synthesis and applications. *Polymers*, 14(24), 5449. doi:10.3390/polym14245449
- Pooja, Maurya, A., & Saya, L. (2025). Magnetic properties and industrial applications of functionalized magnetic nanomaterials (FMNs). In S. Gulati (Ed.), *Functionalized magnetic nanomaterials (Nanostructure Science and Technology Series)*. Cham, Switzerland: Springer. doi:10.1007/978-3-031-97203-4_6
- Rai, G., Yadav, A. K., Jain, N. K., & Agrawal, G. P. (2016). Eudragit-coated dextran microspheres of 5-fluorouracil for site-specific delivery to colon. *Drug Delivery*, 23(1), 328–337. doi:10.3109/10717544.2014.913432
- Razavi, M., Qiao, Y., & Thakor, A. S. (2019). Three-dimensional cryogels for biomedical applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 107(12), 2736-2755.
- Safak, I., Calısır, M., Bakhspour Yucel, M., Sağlam, N., & Denizli, A.. (2024) Designing of drug imprinted polymeric microcryogels for controlled release of Darunavir." *Chemical Papers* 78.6 (2024): 4007-4018.

- Savina, I. N., Zoughaib, M., & Yergeshov, A. A. (2021). Design and assessment of biodegradable macroporous cryogels as advanced tissue engineering and drug carrying materials. *Gels*, 7(3), 79.
- Saylan, Y., & Denizli, A. (2019). Supermacroporous composite cryogels in biomedical applications. *Gels*, 5(2), 20.
- Shirzad, M., Salahvarzi, A., Fathi-Karkan, S., Rahdar, A., Guettari, M., & Pandey, S. (2025). Green nanocarriers and biodegradable systems for sustainable drug delivery solutions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 111, 107208. doi:10.1016/j.jddst.2025.107208
- Siepmann, J., Siegel, R. A., & Siepmann, F. (2012). Diffusion controlled drug delivery systems. In J. Siepmann, R. A. Siegel, & M. J. Rathbone (Eds.), *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery* (pp. 127–152). Berlin, Germany: Springer.
- Srivastava, A., Jain, E., & Kumar, A. (2007). The physical characterization of supermacroporous poly (N-isopropylacrylamide) cryogel: mechanical strength and swelling/de-swelling kinetics. *Materials Science and Engineering: A*, 464(1-2), 93-100.
- Stiufiuc, G. F., & Stiufiuc, R. I. (2024). Magnetic nanoparticles: Synthesis, characterization, and their use in biomedical field. *Applied Sciences*, 14(4), 1623. doi:10.3390/app14041623
- Torchilin, V. P. (2018). Fundamentals of stimuli-responsive drug and gene delivery systems. In V. P. Torchilin (Ed.), *Stimuli-responsive drug delivery systems* (pp. 1–32). London, UK: Royal Society of Chemistry.

- Zhang, K., Yang, Z., Seitz, M. P., & Jain, E. (2024). Macroporous PEG-alginate hybrid double-network cryogels with tunable degradation rates prepared via radical-free cross-linking for cartilage tissue engineering. *ACS Applied Bio Materials*, 7(9), 5925-5938.
- Zhang, H. (2018). *Ice templating and freeze-drying for porous materials and their applications*. John Wiley & Sons.
- Zhuo, S., Zhang, F., Yu, J., Zhang, X., Yang, G., & Liu, X. (2020). pH-sensitive biomaterials for drug delivery. *Molecules*, 25(23), 5649. doi:10.3390/molecules25235649

AZURİN PROTEİN VE FLAVONOİDLERİN MOLEKÜLER DOCKİNG ANALİZİ: ANTİKANSER POTANSİYELLERİN İNCELENMESİ

Bahri AVCI¹

Ayşe Nurseli SULUMER²

Esra PALABIYIK³

Handan UĞUZ BAYRAKÇEKEN⁴

Hakan AŞKIN⁵

1. GİRİŞ

Kanser, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalmasıyla karakterize karmaşık bir hastalıktır. Modern tıpta önemli ilerlemelere rağmen, kanserin tüm moleküler mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu durum, hastalığın heterojen yapısından ve farklı hücresel yolların dahil olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, kanseri daha iyi anlamak ve

¹ Doktor, Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0001-8451-5463

² Doktor, Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-2001-2186

³ Doktor Öğretim Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Fen ve Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3066-1921

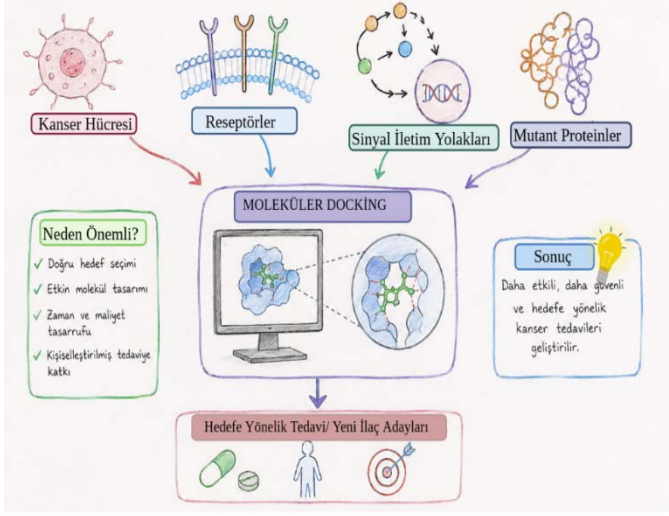
⁴ Doktor Araştırma Görevlisi, Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, ORCID: 0000-0001-5444-1459

⁵ Profesör Doktor, Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0003-3248-759X

etkili tedavi stratejileri geliştirmek için moleküler düzeyde araştırmalar çok önemlidir.

2. KANSER VE MOLEKÜLER HEDEFLERİN ÖNEMİ

Latince "cancer" ve Yunanca "carcinosa" kelimelerinden türetilen kanser terimi, genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması olarak tanımlanır (Roy vd., 2017). Günümüzde farklı doku ve hücre kökenlerine bağlı olarak 200'den fazla kanser türü tanımlanmıştır (Compton, 2020). Kanser, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olup, birçok gelişmiş ülkede ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Bu bağlamda, mevcut tedavi yaklaşımlarının sınırlılıkları, araştırmacıları daha spesifik ve etkili yöntemler geliştirmeye yöneltmiştir (Kazdin, 2011). Moleküler hedefli tedaviler, tümör hücrelerinin spesifik genetik ve biyokimyasal özelliklerini hedefleyerek sağlıklı hücrelere verilen hasarı en aza indirmeyi amaçlar. Bu tedavi yaklaşımı, reseptörlerin, sinyal yollarının ve mutasyona uğramış proteinlerin inhibisyonu yoluyla tümör büyümesini baskılar (Yip ve Papa, 2021). Ayrıca, hastaya özgü moleküler profillemeye yoluyla kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır. Bununla birlikte, kanser hücrelerinde gelişen ilaç direnci önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Moleküler hedeflerin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, bu direnç mekanizmalarının aydınlatılmasına ve kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesine katkıda bulunur. Bu nedenle, moleküler hedefli tedaviler modern onkolojinin temel yapı taşlarından biri haline gelmiştir.



Şekil 1. Kanser ve Moleküler Hedeflerin Önemi

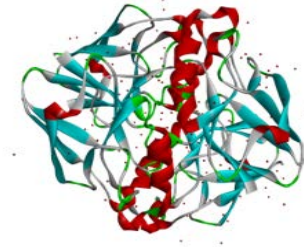
3. DOĞAL VE BİYOLOJİK AJANLAR: AZURİN VE FLAVONOİDLER

Moleküler hedefli tedavi yaklaşımlarının gelişmesiyle birlikte, doğal ve biyolojik ajanların kanser karşıtı potansiyeli giderek araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Min ve Lee, 2022). Bu bağlamda yapılan çalışmalarda, bakteriyel kökenli bir protein olan azurin ve bitki kaynaklı flavonoidler, farklı ancak tamamlayıcı mekanizmalar aracılığıyla etki eden önemli biyomoleküller olarak öne çıkmaktadır. Azurin, tümör baskılayıcı protein p53 ile etkileşime girerek apoptozu indükleyebilir ve kanser hücrelerinin çoğalmasını baskılayabilir (Yamada vd., 2004) Öte yandan, flavonoidler (örneğin, krizin, genistein ve kuersetin), antioksidan özelliklerine ek olarak, hücre döngüsünü durdurma, apoptozu tetikleme, anjiyogenezi inhibe etme ve PI3K/Akt ve MAPK gibi sinyal yollarını modüle etme yeteneğine sahiptir (Karar ve Maity, 2011). Bu iki ajan grubunun birlikte değerlendirilmesi, farklı moleküler mekanizmalar aracılığıyla

etki ederek sinerjik bir antikanser yanıtı oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, azurin ve flavonoidlerin kombinasyonu, moleküler hedefleri hedefleyen yeni nesil terapötik stratejiler açısından umut vadeden bir yaklaşım sunmaktadır.

4. AZURİN: YAPISAL VE FONKSİYONEL ÖZELLİKLER

Azurin, *Pseudomonas aeruginosa* tarafından üretilen ve bakır içeren proteinlerin kupredoksin ailesine ait küçük, kararlı bir proteindir (Gao vd., 2017) Yaklaşık 128 amino asitten oluşan ve 14 kDa moleküler ağırlığa sahip olan bu protein, tek alanlı bir yapıya sahiptir. Yapısal olarak, sekiz antiparalel β -şerit ve bunları birbirine bağlayan halkalardan oluşur ve disülfid köprüleri ile stabilize edilir (Fialho vd. 2016). Yüzeyindeki farklı bağlanma bölgeleri sayesinde azurin, çeşitli ligandlarla etkileşime girebilir ve bu özellik biyolojik aktivitesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, bakır iyonları içeren aktif bölgesi, proteinin redoks özelliklerini belirler ve elektron transfer süreçlerine katılmasını sağlar. Bakır iyonunun çıkarılmasıyla oluşan apo-azurin formu, düşük redoks aktivitesine rağmen önemli sitotoksik özellikler sergiler. Bu, azurininin sadece bir redoks proteini olarak değil, aynı zamanda potansiyel bir terapötik ajan olarak da düşünülebileceğini göstermektedir (Zaghloul vd. 2025).



Şekil 2. *Pseudomonas aeruginosa*'dan azurinin apo formu (PDB: 1E65)

5. AZURİN: ANTİKANSER MEKANİZMASI

Azurin, kanser hücrelerine seçici olarak nüfuz etme ve apoptozu tetikleme yeteneğiyle dikkat çekmektedir (Taylor vd., 2009). Bu etki, tümör baskılayıcı protein p53 ile etkileşimine dayanmaktadır. Azurin, hücre içindeki p53 ve BAX protein seviyelerini artırarak mitokondriyal yoldan sitokrom c salınımını tetikler (Yamada vd., 2002). Bu süreç, programlanmış hücre ölümünü başlatan kaspaz kaskadının aktivasyonuna yol açar. Ayrıca, yaklaşık 28 amino asitten oluşan p28 peptidi, azurinin kanser hücrelerine seçici girişinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu peptid, azurinin hücreye alınmasını kolaylaştırarak antikanser etkisinin artmasına katkıda bulunur (Karmanova vd., 2026). Son çalışmalar, azurinin sadece kanserde değil, aynı zamanda bulaşıcı hastalıklarda da terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Bu çok yönlü etki, azurinin biyoteknolojik ve farmasötik açıdan önemli bir molekül haline getirmektedir.

6. FLAVONOİDLER VE KANSER ÖNLEYİCİ ETKİLERİ

Flavonoidler, bitkilerde yaygın olarak bulunan polifenolik yapıya sahip doğal olarak oluşan bileşiklerdir. Meyvelerde, sebzelerde, çayda ve çeşitli bitki kaynaklarında bol miktarda bulunan bu bileşikler, özellikle antioksidan, anti-inflamatuar ve kanser önleyici özellikleriyle dikkat çekmektedir. Flavonoidler, flavonlar, flavonoller, izoflavonlar, flavanonlar ve antosiyanidinler gibi farklı alt gruplara ayrılır ve her grup biyolojik aktivite açısından farklı özellikler sergiler (Garg vd., 2019). Kanser biyolojisi açısından flavonoidler, birden fazla hücresel mekanizma yoluyla etki eden önemli ajanlardır. Bu bileşikler, reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederek oksidatif stresi azaltır ve DNA hasarını önleyerek kanser

oluşumunu baskılar. Ayrıca, hücre döngüsünün farklı aşamalarında duraklamalara neden olarak kontrolsüz hücre çoğalmasını engellerler (Li vd., 2020). Flavonoidlerin kanser önleyici etkileri sadece antioksidan özellikleriyle sınırlı değildir. Ayrıca, içsel ve dışsal apoptotik yolları aktive ederek programlanmış hücre ölümünü tetiklerler. Kaspaz aktivasyonu, mitokondriyal membran potansiyelinin bozulması ve sitokrom c salınımı gibi mekanizmalar bu süreçte önemli rol oynar. Dahası, flavonoidler tümör hücrelerinde anjiyogenezi inhibe ederek tümörün beslenmesini önler ve metastatik potansiyeli azaltır (Kopustinskiene vd., 2020). Moleküler düzeyde incelendiğinde, flavonoidlerin PI3K/Akt, MAPK, NF- κ B ve p53 gibi kritik sinyal yollarını modüle ettiği görülmektedir. Bu çok yönlü etkiler, flavonoidleri hem tek başına hem de kombinasyon tedavilerinde kanser tedavisinde önemli aday moleküller haline getirmektedir (Zughaibi vd., 2021). Azurin ile birlikte düşünüldüğünde, flavonoidler farklı moleküler hedefleri etkileme yetenekleri nedeniyle sinerjik bir antikanser etkisi yaratma potansiyeline sahiptir. Azurinin p53 stabilizasyonu yoluyla apoptozu tetiklemesi ve flavonoidlerin hücre döngüsünü ve sinyal yollarını düzenlemesi, bu iki ajanın kombinasyonunu moleküler hedefli tedavi yaklaşımları açısından özellikle dikkat çekici kılmaktadır. Bu nedenle, moleküler kenetlenme çalışmaları yoluyla azurin-flavonoid etkileşimlerinin araştırılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilecek önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır.

7. MOLEKÜLER DOCKING

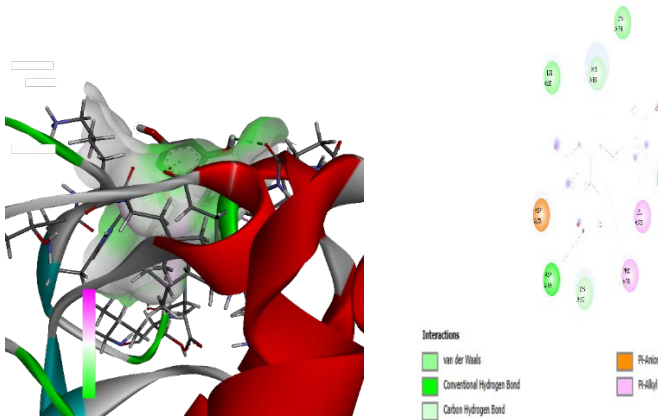
Çalışılan bileşikler ile seçilen hedef proteinler arasındaki etkileşimi doğrulamak ve apigenin, hesperedin, quercetin, luteolin ve hispidulin'in potansiyel moleküler mekanizmalarını araştırmak için moleküler kenetlenme analizi yapılmıştır. Azurin

(1E65) ile kenetlenme etkileşimleri değerlendirilmiştir. Flavonoidlerin bu hedef proteinlerle olan bağlanma skorları ve bağlanma enerjileri Tablo 1'de özetlenmiş ve bulgular bölümüne dahil edilmiştir.

8. BULGULAR

8.1. Apigenin

Apigenin (4',5,7-trihidroksiflavon), flavonoid ailesinin bir üyesi olup nane, soğan, sarımsak, kekik, maydanoz, kereviz sapı, portakal, elma ve papatya gibi çeşitli meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunur (Singh vd., 2025).



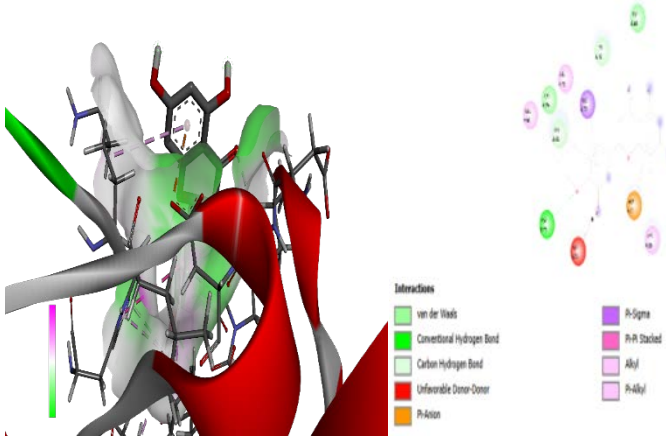
Şekil 3. Apigenin'in, Azurin bağlanma bölgesindeki üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) bağlanma pozisyonları.

Bu çalışmada gerçekleştirilen moleküler kenetlenme analizi, apigenin ile hedef protein arasındaki moleküler düzeydeki etkileşimi ortaya koyarak potansiyel inhibitör etkisini desteklemiştir. Sonuçlar, apigeninin hedef proteine bağlanma afinitesinin $-6,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ olduğunu ve $1,686 \text{ Å}$ 'lık bir kök ortalama kare sapması (RMSD) sergilediğini, bunun da kararlı bir kompleks yapıyı gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular,

ligand-protein etkileşiminin termodinamik olarak elverişli ve konformasyonel olarak kararlı olduğunu göstermektedir. Bağlanma modelinin detaylı analizi, apigeninin protein bağlanma cebinde elverişli bir konformasyon işgal ettiğini ve çeşitli kovalent olmayan etkileşimlerle stabilize edildiğini ortaya koymuştur. Özellikle, ASP A:77 ve ASP A:69 kalıntılarıyla oluşan geleneksel hidrojen bağları, kompleksin bağlanma özgüllüğünü önemli ölçüde artırmıştır.

8.2. Hesperidin

Hesperidin, turuncgillerde (özellikle portakal, mandalina, limon ve greyfurt) yaygın olarak bulunan bir flavanon glikozittir (Alam vd., 2022; Uğuz vd., 2024; Ozmen vd., 2026).



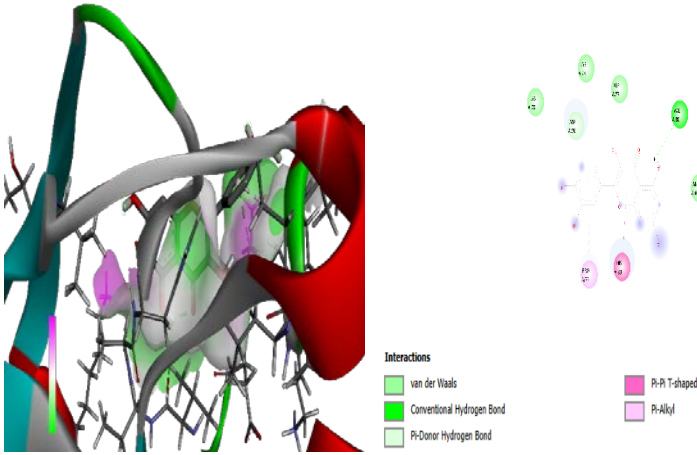
Şekil 4. Hesperidin'in, Azurin bağlanma bölgesindeki üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) bağlanma pozisyonları.

Bu çalışma, hesperidin ile hedef proteini arasındaki moleküler düzeydeki etkileşimi aydınlatarak hesperidinin bağlanma özelliklerini detaylandırmaktadır. Sonuçlar, ligandın proteine bağlanma afinitesinin $-5,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ olduğunu ve 1,543 Å'lık bir kök ortalama kare sapması (RMSD) sergilediğini ortaya koymaktadır; bu da kompleksin yapısal kararlılığını göstermektedir. Bu, kompleksin termodinamik olarak elverişli ve

konformasyonel olarak kararlı bir yapı oluşturduğunu düşündürmektedir. Bağlanma modu analizi, ligandın aktif bölgede elverişli bir konformasyonda lokalize olduğunu ve çeşitli kovalent olmayan etkileşimlerle stabilize edildiğini göstermektedir. ASP A:77 ile oluşan geleneksel hidrojen bağı özellikle belirgindir ve bağlanma özgüllüğünü artıran temel etkileşimlerden biridir.

8.3. Kuersetin

Polifenolik flavonoid molekülü Kuersetin, *Euonymus alatus*, *Thuja occidentalis* vb. gibi birçok tıbbi bitkide ve kırmızı soğan, elma, brokoli vb. gibi yenilebilir gıdalarda bulunur (Uğuz vd., 2024; Vollmannová vd., 2024; Ozmen vd., 2026).



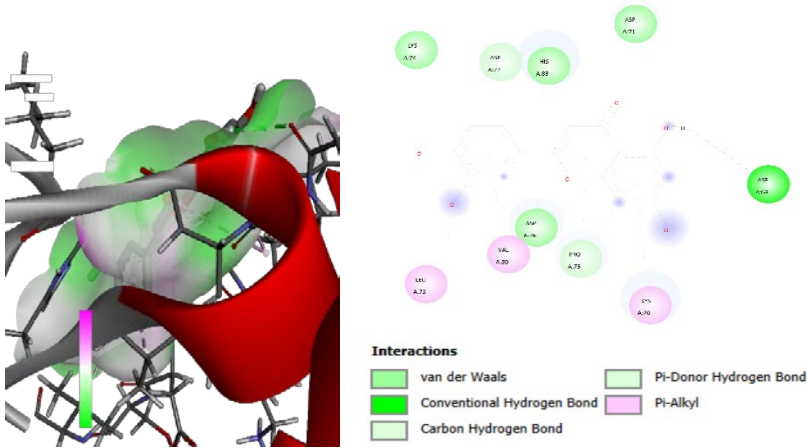
Şekil 5. Kuersetin'in, Azurin bağlanma bölgesindeki üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) bağlanma pozisyonları.

Kuersetin ile hedef protein arasındaki etkileşim moleküler düzeyde aydınlatılarak, bağlanma özelliklerinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlandı. Sonuçlar, ligandın hedef proteine bağlanma afinitesinin $-5,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ olduğunu ve $1,703 \text{ Å}$ 'lık bir kök ortalama kare sapması (RMSD) gösterdiğini ortaya koyarak kompleksin yapısal güvenilirliğini destekledi. Bu

veriler, ligand-protein kompleksinin termodinamik olarak uygun ve konformasyonel olarak kararlı bir yapı oluşturduğunu göstermektedir. Bağlanma modunun analizi, ligandın aktif bölgede uygun bir konformasyonda konumlandığını ve çeşitli kovalent olmayan etkileşimler yoluyla stabilize edildiğini ortaya koymuştur. Özellikle, valin kalıntısı A:80 ile oluşan geleneksel hidrojen bağı, bağlanma özgüllüğünü önemli ölçüde etkileyen temel etkileşimlerden biridir.

8.4. Luteolin

Luteolin, 3'-, 4'-, 5- ve 7- pozisyonlarında hidroksil (-OH) grupları bulunan temel bir yapıya sahip, flavonoid sınıfına ait bir bileşiktir. Havuç, soğan yaprağı, brokoli, lahana, elma kabuğu ve biber gibi çeşitli sebzelerde, meyvelerde ve tıbbi bitkilerde doğal olarak bulunduğu tespit edilmiştir (Imran vd., 2019).



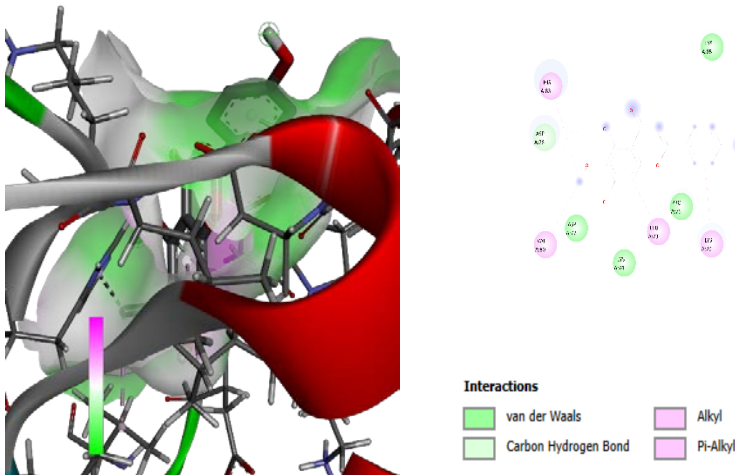
Şekil 6. Luteolin'in, Azurin bağlanma bölgesindeki üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) bağlanma pozisyonları.

Luteolin ve hedef protein arasındaki moleküler düzeydeki etkileşimler, bağlanma özelliklerinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağladı. Sonuçlar, $-6,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ 'lük bir bağlanma afinitesi ve 1599 Å^2 'lık bir kök ortalama kare

sapması (RMSD) göstererek kompleksin yapısal güvenilirliğini desteklemektedir. Bu bulgular, ligand-protein kompleksinin termodinamik olarak elverişli olduğunu ve yüksek konformasyonel kararlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Bağlanma modunun analizi, ligandın aktif bölgede elverişli bir konformasyonda konumlandığını ve çeşitli kovalent olmayan etkileşimlerle stabilize edildiğini ortaya koymuştur. Özellikle, ASP A:69 kalıntısı ile oluşan geleneksel hidrojen bağı, bağlanma özgüllüğünü artıran temel etkileşimlerden biridir.

8.5. Hispidulin

Hispidulin(4',5,7-trihidroksi-6-metoksiflavon), Saussurea involucrata gibi birçok bitkiden farklı yöntemler kullanılarak elde edilen doğal olarak oluşan bir flavonoiddir (Avcı vd. 2025).



Şekil 7. Hispidulin'in, Azurin bağlanma bölgesindeki üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) bağlanma pozisyonları.

Hispidulin ile hedef protein arasındaki etkileşimin moleküler düzeyde analizi, bağlanma özelliklerinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini sağladı. Sonuçlar, $-6,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ lük

bir bağlanma afinitesi ve 1,9 Å'lık bir kök ortalama kare sapması (RMSD) göstererek kompleksin yapısal güvenilirliğini desteklemektedir. Bu bulgular, kompleksin termodinamik olarak uygun ve konformasyonel olarak kabul edilebilir bir kararlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Bağlanma modunun analizi, ligandın aktif bölgeye uygun şekilde yerleştiğini ve öncelikle hidrofobik etkileşimler ve zayıf kovalent olmayan etkileşimler yoluyla stabilize edildiğini ortaya koymaktadır. Özellikle, zayıf C-H bağları bağlanma kararlılığına katkıda bulunurken, önemli klasik hidrojen bağları nispeten sınırlıdır.

Tablo 1. Moleküler docking verileri

Enzim	Ligand	Docking skor (kcal mol ⁻¹)	Mod sayısı	Hidrojen bağı sayısı	Hidrojen bağı etkileşimleri
Azurin	Apigenin	-6.5	9	2	A:69, A:77
	Hesperidin	-5.8	9	1	A:77
	Quercetin	-5.8	9	1	A:80
	Luteolin	-6.4	9	1	A:69
	Hispidulin	-6.1	9	1	A:76

9. TARTIŞMA

Bu çalışma, incelenen tüm flavonoid türevlerinin aynı hedef protein olan azurine bağlanabildiğini ve aktif bağlanma cebinde benzer bölgeleri hedeflediğini göstermektedir. Kenetlenme sonuçları, ligandların büyük ölçüde ortak amino asit kalıntıları (özellikle ASP, LYS, VAL, LEU ve HIS bölgeleri) aracılığıyla etkileşime girdiğini ve bağlanmanın çoğunlukla hidrojen bağları, π -alkil, π - π ve van der Waals etkileşimleri ile stabilize edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, bileşikler arasında bağlanma afinitesi ve etkileşim çeşitliliği açısından bazı farklılıklar gözlemlenmiştir. Özellikle, daha düşük bağlanma enerjisine ve daha düşük RMSD değerlerine sahip ligandların, hedef proteine karşı daha kararlı ve potansiyel olarak daha etkili

bir bağlanma profili sergilediği görülmektedir. Tersine, bazı ligandlarda hidrojen bağlarının sınırlı katkısı ve etkileşimlerin ağırlıklı olarak hidrofobik doğası, bağlanma gücünü nispeten azaltan bir faktör olarak kabul edilebilir.

10. SONUÇ

Tüm bileşiklerin azurin ile etkileşime girebilmesi, bu doğal bileşik sınıfının ortak bir hedef aracılığıyla biyolojik bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Özellikle daha güçlü bağlanma afinitesine ve istikrarlı bir etkileşim profiline sahip flavonoidler, azurin yoluyla antikanser mekanizmalarını modüle etmek için potansiyel adaylar gibi görünmektedir ve bu bulguların daha fazla in vitro ve in vivo çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Alam, F., Mohammadin, K., Shafique, Z., Amjad, S. T., & Asad, M. H. H. B. (2022). Citrus flavonoids as potential therapeutic agents: A review. *Phytotherapy Research*, 36(4), 1417-1441.
- Avci, B., Uguz, H., Palabiyik, E., Sulumer, A. N., & Askin, H. (2025). Protective Potential of Hispidulin Against Oleic Acid-Induced Acute Kidney Injury: Investigation of Oxidative Stress, Inflammation and Cellular Death Mechanisms. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 39(9), e7046.
- Compton, C. (2020). The nature and origins of cancer. In *Cancer: The Enemy from Within: A Comprehensive Textbook of Cancer's Causes, Complexities and Consequences* (pp. 1-23). Cham: Springer International Publishing.
- Fialho, A. M., Bernardes, N. and Chakrabarty, A. M., 2016. Exploring the anticancer potential of the bacterial protein azurin. *Aims Microbiology*, 2 (3), 292-303
- Gao, M., Zhou, J., Su, Z., & Huang, Y. (2017). Bacterial cupredoxin azurin hijacks cellular signaling networks: protein–protein interactions and cancer therapy. *Protein Science*, 26(12), 2334-2341.
- Garg, S. K., Shukla, A., & Choudhury, S. (2019). Polyphenols and flavonoids. In *Nutraceuticals in veterinary medicine* (pp. 187-204). Cham: Springer International Publishing.
- Imran, M., Rauf, A., Abu-Izneid, T., Nadeem, M., Shariati, M. A., Khan, I. A., ... & Mubarak, M. S. (2019). Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108612.

- Karar, J., & Maity, A. (2011). PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis. *Frontiers in molecular neuroscience*, 4, 51.
- Karmanova, E. E., Goncharov, R. G., Burmistrov, D. E., Chernikov, A. V., Novoselov, V. I., & Sharapov, M. G. (2026). Possible Applications of Azurin, a Copper-Containing Protein, in Cancer Treatment: Prospects and Challenges. *Current Drug Targets*.
- Kazdin, A. E. (2011). Evidence-based treatment research: Advances, limitations, and next steps. *American Psychologist*, 66(8), 685.
- Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients*, 12(2), 457.
- Li, G., Ding, K., Qiao, Y., Zhang, L., Zheng, L., Pan, T., & Zhang, L. (2020). Flavonoids regulate inflammation and oxidative stress in cancer. *Molecules*, 25(23), 5628.
- Min, H. Y., & Lee, H. Y. (2022). Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Experimental & molecular medicine*, 54(10), 1670-1694.
- Ozmen H., Uğuz Bayrakçeken H., Askin S., Alan B. S., Karaman M., Taslimi P., Palabiyik E., Askin H., Ozmen Ö., Çadırcı K., Brennan C., Oz F. (2026). Radioprotective effects of naringenin, quercetin, and hesperidin against radiation-induced oxidative damage: an evaluation of carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzyme activity. *International Journal Of Food Science And Technology* , vol.61, no.1.
- Roy, N. K., Bordoloi, D., Monisha, J., Anip, A., Padmavathi, G., & Kunnumakkara, A. B. (2017). Cancer—an overview and molecular alterations in cancer. *Fusion genes and Cancer*, 1-15.

- Singh, A., Singh, J., Parween, G., Khator, R., & Monga, V. (2025). A comprehensive review of apigenin a dietary flavonoid: biological sources, nutraceutical prospects, chemistry and pharmacological insights and health benefits. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 65(23), 4529-4565.
- Taylor, B. N., Mehta, R. R., Yamada, T., Lekmine, F., Christov, K., Chakrabarty, A. M., ... & Das Gupta, T. K. (2009). Noncationic peptides obtained from azurin preferentially enter cancer cells. *Cancer research*, 69(2), 537-546.
- Uguz, H., Avcı, B., Palabıyık, E., Sulumer, A. N., Kızıltunç Özmen, H., Demir, Y., Aşkın, H.(2024). Naringenin, Hesperidin and Quercetin Ameliorate Radiation-Induced Damage In Rats: In Vivo And In Silico Evaluations. *Chemistry & Biodiversity* , vol.21, no.2.
- Vollmannová, A., Bojňanská, T., Musilová, J., Lidiková, J., & Cifrová, M. (2024). Quercetin as one of the most abundant represented biological valuable plant components with remarkable chemoprotective effects-A review. *Heliyon*, 10(12).
- Yamada, T., Goto, M., Punj, V., Zaborina, O., Chen, M. L., Kimbara, K., ... & Chakrabarty, A. M. (2002). Bacterial redox protein azurin, tumor suppressor protein p53, and regression of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(22), 14098-14103.
- Yamada, T., Hiraoka, Y., Ikehata, M., Kimbara, K., Avner, B. S., Das Gupta, T. K., & Chakrabarty, A. M. (2004). Apoptosis or growth arrest: Modulation of tumor suppressor p53's specificity by bacterial redox protein azurin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(14), 4770-4775.

- Yip, H. Y. K., & Papa, A. (2021). Signaling pathways in cancer: therapeutic targets, combinatorial treatments, and new developments. *Cells*, 10(3), 659.
- Zaghloul, N. A., Gouda, M. K., Elbahloul, Y., & El Halfawy, N. M. (2025). Azurin a potent anticancer and antimicrobial agent isolated from a novel *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Scientific Reports*, 15(1), 3735.
- Zughaibi, T. A., Suhail, M., Tarique, M., & Tabrez, S. (2021). Targeting PI3K/Akt/mTOR pathway by different flavonoids: a cancer chemopreventive approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12455.

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ALANINDA
AKADEMİK TARTIŞMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com