

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.....15**
Kıvılcım CAKTU GULER, Hatice Aysun MERCİMEK TAKCI
- Azurin Protein ve Flavonoidlerin Moleküler Docking
Analizi: Antikanser Potansiyellerin İncelenmesi.....38**
*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 hemostaz dengesini yeniden kurmak amacıyla başlattığı, çok basamaklı ve yüksek düzeyde organize bir biyolojik süreçtir. Bu süreç, hücresel yanıtlar, biyokimyasal sinyaller ve biyofiziksel mekanizmaların eşzamanlı etkileşimiyle ilerlemektedir. Yaralanmayı takiben farklı hücre tipleri aktive olmakta, büyüme faktörleri ve sitokinler salınmakta, böylece hasarlı dokunun onarımı ve fonksiyonel bütünlüğünün yeniden sağlanması hedeflenmektedir. Yara iyileşmesinin hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling olmak üzere dört temel fazdan oluştuğu ve bu fazların birbirleriyle örtüşen dinamik süreçler şeklinde ilerlediği bilinmektedir. Bu fazların dengeli ve kontrollü şekilde gerçekleşmesi, başarılı doku rejenerasyonu açısından büyük önem taşımaktadır (Eming vd., 2014).

Son yıllarda yara iyileşmesinin yalnızca biyokimyasal sinyallerle değil, aynı zamanda hücreler arası etkileşimler ve mikroçevresel mekanik özellikler tarafından da düzenlendiği ortaya konmuştur. Özellikle farklı hücre popülasyonlarının

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.

heterojen yapısı ve hücrelerin çevresel uyarılara verdikleri yanıtlar, yara iyileşmesinin yönünü belirleyen temel unsurlar arasında yer almaktadır. Hücrelerin içinde bulunduğu mikroçevre ile kurduğu etkileşimler, doku yenilenmesi, inflamasyonun çözülmesi ve skar oluşumu gibi süreçlerin kontrol edilmesinde belirleyici rol üstlenmektedir. Bu nedenle hücresel davranışların yalnızca genetik programlarla değil, aynı zamanda çevresel sinyallerle de şekillendiği kabul edilmektedir (Meng vd., 2016).

Ekstraselüler matriksin (ECM) biyomekanik özellikleri yara iyileşmesi sürecinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. ECM'nin sertliği, elastikiyeti ve viskoelastik yapısı hücre proliferasyonu, göçü, adezyonu ve farklılaşması üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Mekanik mikroçevrede meydana gelen değişiklikler, hücresel yanıtların yönünü belirleyerek hem fizyolojik iyileşme süreçlerini hem de fibrozis gibi patolojik durumları etkileyebilmektedir. Bu bağlamda mekanik sinyallerin hücreler tarafından algılanması ve biyokimyasal yanıtlara dönüştürülmesi anlamına gelen mekanotransdüksiyon, yara iyileşmesinin temel düzenleyici mekanizmalarından biri olarak değerlendirilmektedir (Eming vd., 2014).

2. YARA İYİLEŞMESİNİN BİYOLOJİK FAZLARI

Yara iyileşmesi, birbirini takip eden ancak zaman bakımından kısmen örtüşen dört ana fazdan oluşmaktadır: hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling. Her faz, bir sonraki aşamanın başlaması için gerekli biyolojik ortamı hazırlamakta ve koordineli şekilde ilerlemektedir.

Hemostaz fazı, yaralanmanın hemen ardından başlayan ilk savunma yanıtıdır. Bu aşamada trombosit aktivasyonu gerçekleşmekte, fibrin ağı oluşarak kanama kontrol altına alınmaktadır. Aynı zamanda trombositlerden salınan büyüme faktörleri ve sitokinler, inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine

yönlendirilmesini sağlamaktadır. Takiben başlayan inflamasyon fazında nötrofiller ve makrofajlar yara alanına göç ederek mikroorganizmaların uzaklaştırılması ve hücrel debrislerin temizlenmesinde görev almaktadır. Bu süreç, doku onarımının başlaması için uygun mikroçevrenin oluşmasına katkı sağlamaktadır (Rodrigues vd., 2019).

Proliferasyon fazı, yara iyileşmesinin en aktif dönemlerinden biridir ve fibroblast proliferasyonu, anjiyogenez ve granülasyon dokusu oluşumu ile karakterizedir. Fibroblastlar bu süreçte kollajen ve diğer ECM bileşenlerini sentezleyerek yeni doku oluşumuna katkıda bulunurken, endotelial hücreler yeni damar yapılarının gelişimini desteklemektedir. Aynı zamanda keratinositlerin proliferasyonu ve migrasyonu ile re-epitelizasyon süreci gerçekleşmekte ve epidermal bariyer yeniden oluşturulmaktadır. Bu olayların koordinasyonu, yara kapanmasının etkinliği açısından belirleyici olmaktadır (Totaro vd., 2018).

Remodeling fazı ise yeniden şekillenme olup yara iyileşmesinin son aşamasını oluşturmaktadır. Bu dönemde granülasyon dokusu giderek olgunlaşmakta, kollajen tip III yerini daha dayanıklı olan kollajen tip I'e bırakmaktadır. Miyofibroblastların kontraktıl aktivitesi sonucu yara kontraksiyonu meydana gelirken ECM yeniden düzenlenerek doku mekanik açıdan güç kazanmaktadır. Remodeling sürecinin dengeli ilerlemesi, fonksiyonel ve estetik olarak başarılı bir iyileşme için kritik önem taşımaktadır (Potente vd., 2011).

3. MEKANOTRANSDÜKSİYONUN TEMEL PRENSİPLERİ

Mekanik kuvvetlerin hücrel davranışlar üzerindeki etkisi, hücrelerin fiziksel uyarınları algılama ve bu uyarınları biyokimyasal sinyallere dönüştürme kapasitesine dayanmaktadır.

Mekanotransdüksiyon olarak tanımlanan bu süreç, hücrelerin gerilme, basınç ve shear stress gibi mekanik uyarılara yanıt vermesini sağlamaktadır. Hücre yüzeyinde bulunan reseptörler ve hücre iskeleti elemanları aracılığıyla algılanan mekanik kuvvetler, hücre içi sinyal ağlarına aktarılmakta ve proliferasyon, göç ve farklılaşma gibi temel biyolojik süreçleri düzenlemektedir (Hynes, 2014).

Mekanik sinyallerin algılanmasında integrinler başta olmak üzere çeşitli mekanosensitif yapılar görev almaktadır. Integrinler, hücre ile ECM arasındaki fiziksel bağlantıyı sağlayarak mekanik kuvvetlerin hücre içine iletilmesinde temel rol üstlenmektedir. Bu etkileşimler sonucunda oluşan fokal adezyon kompleksleri, mekanik sinyallerin biyokimyasal sinyallere dönüştürülmesini sağlayan önemli düzenleyici merkezler olarak işlev görmektedir. Böylece hücre-ECM etkileşimi yalnızca yapısal bir bağlantı değil, aynı zamanda aktif bir sinyalizasyon sistemi olarak değerlendirilmektedir (Discher vd.,2005).

Mekanotransdüksiyonun moleküler düzeydeki etkileri, çeşitli mekanosensitif sinyal yolları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Özellikle YAP/TAZ sinyalizasyonu hücrelerin mekanik çevreye verdiği yanıtların düzenlenmesinde merkezi rol oynamaktadır. ECM sertliği ve hücresel gerilim artışı, YAP/TAZ proteinlerinin çekirdeğe taşınmasını sağlayarak proliferasyon ve doku homeostazı ile ilişkili genlerin ekspresyonunu artırır. Bu nedenle mekanosinyalizasyon hem normal fizyolojik süreçlerde hem de kanser ve fibrozis gibi patolojik durumlarda önemli sonuçlar doğurmaktadır (Iskratsch vd., 2014).

4. MEKANİK MİKROÇEVRENİN HÜCRE DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİSİ

Hücrelerin bulunduğu mekanik mikroçevre, hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde temel belirleyicilerden biridir. Özellikle ECM'nin sertliği, topografik yapısı ve viskoelastik özellikleri, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşmasını doğrudan etkilemektedir. Sert matriks ortamlarının fibroblast aktivasyonunu artırarak daha kontraktıl bir fenotipe geçişi desteklediği gösterilmiştir. Bu durum, yara iyileşmesi sırasında hücrelerin mekanik çevrede meydana gelen değişikliklere duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır (Rognoni ve Watt, 2018).

Mekanik mikroçevrenin hücre hareketleri üzerindeki etkisi, durotaksi olarak tanımlanan yönlü göç mekanizması ile açıklanmaktadır. Hücreler, farklı sertlikteki yüzeyleri algılayarak daha sert bölgelere doğru göç etme eğilimi göstermektedir. Bu süreç, sitoskeleton organizasyonu ve adezyon dinamikleri ile yakından ilişkilidir. Durotaksi mekanizması, yara kapanması ve doku organizasyonunda önemli rol oynayarak iyileşme sürecinin etkinliğini belirlemektedir (Sunyer vd., 2016).

Mekanik mikroçevre aynı zamanda kök hücre farklılaşmasının yönlendirilmesinde de önemli bir düzenleyici faktördür. Matriks sertliğindeki değişikliklerin, kök hücrelerin belirli hücre soylarına yönelmesini etkilediği ve bu süreçte mekanik sinyallerin gen ekspresyonunu modüle ettiği gösterilmiştir. Bu bilgiler, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp uygulamalarında biyomalzemelerin mekanik özelliklerinin neden kritik olduğunu açıklamaktadır (Chaudhuri vd., 2020).

5. HÜCRE-ECM ETKİLEŞİMİ VE MEKANOSENSÖRLER

Hücreler ile ekstraselüler matriks arasındaki etkileşim, mekanotransdüksiyonun temelini oluşturan önemli bir biyolojik süreçtir. ECM yalnızca hücelere yapısal destek sağlayan pasif bir yapı olmayıp, aynı zamanda mekanik ve biyokimyasal sinyallerin iletiminde aktif rol oynayan dinamik bir mikroçevre bileşenidir. ECM'nin mekanik özellikleri, hücre adezyonu, proliferasyonu ve farklılaşması üzerinde doğrudan etkili olmaktadır (Sun vd., 2016).

Integrinler, hücre-ECM iletişimde görev alan mekanosensörlerdir. Bu transmembran proteinler, ECM ligandlarına bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive etmekte ve mekanik kuvvetlerin hücre içine aktarılmasını sağlamaktadır. Integrin aktivasyonu sonucunda oluşan fokal adezyon kompleksleri hem mekanik stabilitenin korunmasında hem de sinyal iletimine katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizma, hücrelerin çevresel sertlik değişimlerine uyum sağlamasında kritik rol oynamaktadır (Discher vd., 2005).

Integrinlerin yanı sıra iyon kanalları, adezyon molekülleri ve sitoskeleton bağlantılı proteinler de mekanosensitif yapılar arasında yer almaktadır. Bu moleküller, mekanik kuvvetleri algılayarak hücre içi sinyal ağlarını aktive etmekte ve gen ekspresyonunun düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Böylece hücrelerin mekanik çevreye verdiği yanıtlar, yara iyileşmesi ve doku yenilenmesi süreçlerinin yönlendirilmesinde belirleyici olmaktadır (Chaudhuri vd., 2020).

6. SİTOSKELETON VE HÜCRE İÇİ MEKANİK İLETİM

Sitoskeleton, hücrelerin mekanik kuvvetleri algılama ve iletme kapasitesinde merkezi rol oynayan dinamik bir yapısal ağdır. Aktin filamentleri, mikrotübüller ve ara filamentlerden oluşan bu sistem, hücreye yapısal dayanıklılık kazandırmanın yanı sıra mekanik sinyallerin hücre içine aktarılmasını da sağlamaktadır. Aktin-miyozin etkileşimleri sonucu oluşan kontraktıl kuvvetler, hücre içi gerilimin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Pancieri vd., 2017).

Aktin sitoskeletonunun yeniden organizasyonu, hücrelerin mekanik çevreye adaptasyonunda temel mekanizmalardan biridir. Aktin filamentlerinin dinamik yapısı, hücre şekli, migrasyonu ve proliferasyonu üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Ayrıca mekanik kuvvetlerin çekirdeğe iletilmesi gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu nedenle sitoskeleton, yalnızca yapısal bir ağ değil, aynı zamanda aktif bir sinyal iletim sistemi olarak değerlendirilmektedir (Xue ve Jackson, 2015).

Sitoskeletonun mekanik iletimdeki rolü, YAP/TAZ gibi mekanosensitif sinyal yollarının aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Aktin gerilimindeki değişiklikler bu yolların aktivitesini etkileyerek hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenlemektedir. Sitoskeleton temelli mekanik iletimde meydana gelen bozuklukların fibrozis ve kanser gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Hinz, 2016).

7. MEKANOSENSİTİF SİNYAL YOLAKLARI

Mekanosensitif sinyal yolları arasında en dikkat çekici olanlardan biri YAP/TAZ sinyalizasyonudur. Bu yolak, hücrelerin mekanik çevreye verdiği yanıtların düzenlenmesinde

önemli bir rol oynamaktadır. Hücre içi gerilimin artmasıyla birlikte YAP ve TAZ proteinleri çekirdeğe taşınmakta ve proliferasyon ile büyüme ilişkili genlerin ekspresyonunu aktive etmektedir. ECM sertliği ve hücre yoğunluğu gibi parametreler bu sürecin temel düzenleyicileri arasında yer almaktadır (Iskratsch vd., 2014).

TGF- β sinyal yolu da yara iyileşmesi ve fibrozis süreçlerinde önemli mekanosensitif mekanizmalardan biridir. Mekanik gerilim, TGF- β aktivasyonunu artırarak fibroblastların miyofibroblast fenotipine dönüşümünü desteklemektedir. Bunun sonucunda, ECM sentezi artmakta ve yara kontraksiyonu hızlanmaktadır. Ancak TGF- β yolunun aşırı aktivasyonu, hipertrofik skar ve fibrotik doku oluşumuna neden olabilmektedir (Dupont vd., 2011).

Fokal adezyon kinaz (FAK), mekanik sinyallerin hücre içine aktarılmasında görev alan temel düzenleyici proteinlerden biridir. Integrin-ECM etkileşimi sonucunda aktive olan FAK, tirozin fosforilasyonu yoluyla çeşitli downstream sinyal ağlarını tetiklemektedir. Bu süreç, hücre göçü, proliferasyonu ve adezyon dinamiklerinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Sulzmaier vd., 2014).

8. MEKANOTRANSDÜKSİYONUN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ROLÜ

Mekanotransdüksiyon, yara iyileşmesinin tüm aşamalarında hücresel davranışların düzenlenmesini sağlayan temel biyofiziksel mekanizmalardan biridir. Mekanik sinyaller hücre proliferasyonu, göçü ve farklılaşması üzerinde etkili olarak doku onarımının yönünü belirlemektedir. ECM sertliği ve doku gerilimi gibi mekanik faktörler, hücresel yanıtların şekillenmesinde kritik rol oynamaktadır (Hynes, 2014).

Fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümü, mekanotransdüksiyonun yara iyileşmesindeki en önemli etkilerinden biridir. Mekanik gerilim ve ECM sertliği, α -SMA ekspresyonunu artırarak fibroblastların kontraktıl özellik kazanmasına neden olmaktadır. Miyofibroblastlar, yara kontraksiyonu ve ECM yeniden düzenlenmesinde görev alırken, bu mekanizmanın aşırı aktivasyonu fibrotik skar oluşumuna yol açabilmektedir (Martino vd., 2018).

Mekanik sinyaller ayrıca anjiyogenez sürecinin düzenlenmesinde de önemli bir rol üstlenmektedir. Endotel hücreleri shear stress ve matriks sertliği gibi fiziksel uyarılara yanıt vererek yeni damar oluşumunu yönlendirmektedir. Bu süreç, yara bölgesine oksijen ve besin taşınımının sağlanması açısından kritik öneme sahiptir (Fletcher ve Mullins, 2010).

Re-epitelizasyon sırasında keratinosit göçü ve proliferasyonu da mekanik sinyaller tarafından düzenlenmektedir. Hücre hareketliliğinin sitoskeleton organizasyonu ve adezyon dinamikleriyle kontrol edilmesi, yara kapanmasının hızını ve etkinliğini belirlemektedir. Bu nedenle mekanotransdüksiyon, epitel rejenerasyonunun temel düzenleyicilerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Meng vd., 2016).

Son yıllarda mekanotransdüksiyonun yara iyileşmesindeki rolüne ilişkin çalışmalar, bu süreçte görev alan mekanosensitif yapıların terapötik hedefler olabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle Piezo1 adlı mekanosensitif iyon kanalının yara iyileşmesindeki hücre göçünü, inflamasyonu ve doku rejenerasyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Piezo1 aktivitesinin modülasyonu ile yara onarımının optimize edilebileceği ve bu kanalın gelecekte klinik uygulamalarda potansiyel bir hedef olabileceği bildirilmektedir (Zhu vd., 2023).

Mekanik kuvvetlerin, fibroblast ve miyofibroblast davranışları üzerindeki etkileri de güncel araştırmaların önemli odak noktalarından biridir. Özellikle mekanik yüklenmenin hipertrofik skar oluşumunu artırdığı, buna karşılık mekanik stresin azaltılmasının fibronik yanıtı baskılayabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, mekanotransdüksiyon yollarının antifibrotik tedavi stratejilerinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (Yin vd., 2022).

Klinik uygulamalarda, mekanik mikroçevrenin düzenlenmesine yönelik yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Negatif basınçlı yara tedavisi, doku genişleticiler ve deri bantlama teknikleri gibi uygulamalar, mekanik kuvvetleri optimize ederek yara iyileşmesini destekler. Bu yöntemler, temel mekanobiyoloji bilgilerinin klinik pratiğe aktarılmasının başarılı örnekleri arasında gösterilmektedir (Fu vd., 2021).

Ayrıca YAP aracılı mekanosinyalizasyonun, yara iyileşmesinin rejeneratif mi yoksa fibrotik mi ilerleyeceğini belirleyen önemli mekanizmalardan biri olduğu bildirilmiştir. YAP inhibisyonunun skar oluşumunu azaltabileceği ve dokunun fonksiyonunun korunmasına katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir. Bunun yanında FAK-ERK-MCPI ekseninin inflamatuvar hücre yanıtını düzenleyerek fibrozisi artırdığı ifade edilmektedir (Agramunt vd., 2026).

9. SONUÇ VE PERSPEKTİFLER

Yara iyileşmesi, hücresel ve biyofiziksel mekanizmaların koordineli şekilde ilerlediği kompleks bir süreçtir. Güncel çalışmalar, mekanik mikroçevrenin hücre davranışlarını yönlendirerek doku onarımında belirleyici rol oynadığını göstermektedir. Özellikle ECM özellikleri, sitoskeleton organizasyonu ve mekanosensitif sinyal yolları, hücre göçü,

proliferasyonu, anjiyogenez ve skar oluşumu gibi süreçlerin düzenlenmesinde etkili olmaktadır.

Mekanotransdüksiyonun daha ayrıntılı anlaşılması, rejeneratif tıp ve yara tedavilerinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Özellikle mekanik sinyalleri hedef alan biyomalzemeler ve moleküler tedavi stratejileri, kronik yaraların iyileştirilmesi ve fibrotik yanıtın azaltılması açısından gelecekte önemli potansiyel taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Agramunt, J., Kang, Y., & Rinkevich, Y. (2026). Spatiotemporal dynamics of mammalian wound healing. *Cell Discovery*, 12(1), 4.
- 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.
- 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.
- Dupont, S., Morsut, L., Aragona, M., Enzo, E., Giulitti, S., Cordenonsi, M., & Piccolo, S. (2011). Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature*, 474(7350), 179-183.
- Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265), 265sr6-265sr6.
- Fletcher, D. A., & Mullins, R. D. (2010). Cell mechanics and the cytoskeleton. *Nature*, 463(7280), 485-492.
- Fu, S., Panayi, A., Fan, J., Mayer, H. F., Daya, M., Khouri, R. K., & Orgill, D. P. (2021). Mechanotransduction in wound healing: from the cellular and molecular level to the clinic. *Advances in Skin & Wound Care*, 34(2), 67-74.
- Hinz, B. (2016). Myofibroblasts. *Experimental Eye Research*, 142, 56-70.
- Hynes, R. O. (2014). Stretching the boundaries of extracellular matrix research. *Nature reviews. Molecular Cell Biology*, 15(12), 761.

- Iskratsch, T., Wolfenson, H., & Sheetz, M. P. (2014). Appreciating force and shape- the rise of mechanotransduction in cell biology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(12), 825-833.
- Martino, F., Perestrelo, A. R., Vinarský, V., Pagliari, S., & Forte, G. (2018). Cellular mechanotransduction: from tension to function. *Frontiers in Physiology*, 9, 824.
- Meng, X. M., Nikolic-Paterson, D. J., & Lan, H. Y. (2016). TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, 12(6), 325-338.
- Pancieri, T., Azzolin, L., Cordenonsi, M., & Piccolo, S. (2017). Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(12), 758-770.
- Potente, M., Gerhardt, H., & Carmeliet, P. (2011). Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*, 146(6), 873-887.
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2018). Wound healing: a cellular perspective. *Physiological reviews*.
- Rognoni, E., & Watt, F. M. (2018). Skin cell heterogeneity in development, wound healing, and cancer. *Trends in Cell Biology*, 28(9), 709-722.
- Sulzmaier, F. J., Jean, C., & Schlaepfer, D. D. (2014). FAK in cancer: mechanistic findings and clinical applications. *Nature Reviews Cancer*, 14(9), 598-610.
- 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., & Trepate, X. (2016). Collective cell durotaxis emerges from long-range intercellular force transmission. *Science*, 353(6304), 1157-1161.
- Totaro, A., Panciera, T., & Piccolo, S. (2018). YAP/TAZ upstream signals and downstream responses. *Nature Cell Biology*, 20(8), 888-899.
- Xue, M., & Jackson, C. J. (2015). Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Advances in Wound Care*, 4(3), 119-136.
- 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.
- 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 (Memic 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).

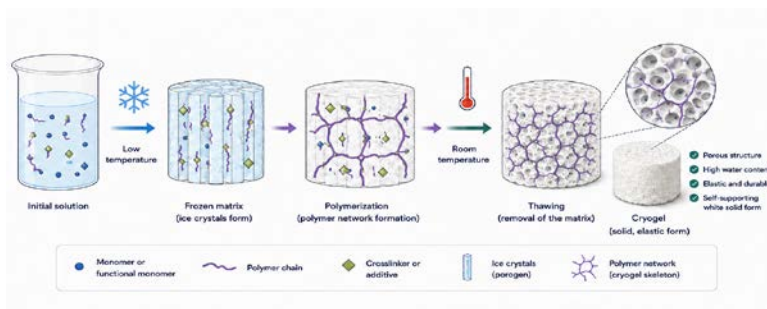


Figure 1. Illustration of the sequential steps in cryogel synthesis.

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.

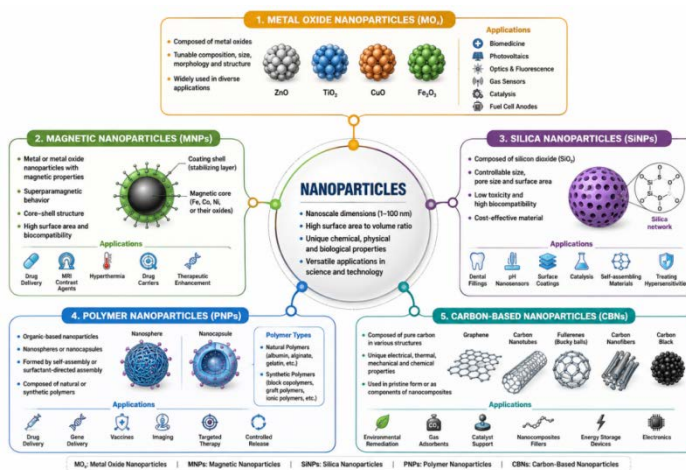


Figure 2. Schematic representation of different types of nanoparticles

3.1. Metal Oxide Nanoparticles

Many metallic elements react with oxygen to form metal oxides on the nanoscale. Metal oxide nanoparticles (MO_x) are the significant of nanomaterial's. MO_x 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 MO_x 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 MO_x with magnetic properties (Nguyen et al., 2025).

3.2. Magnetic Nanoparticles

Magnetic nanoparticles (MNPs) are a type of metal oxide (MO_x) 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).

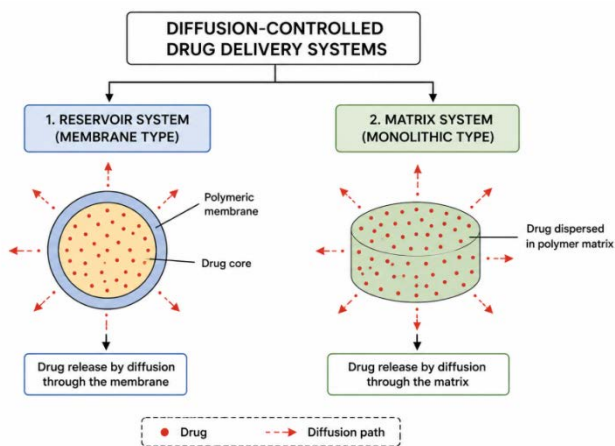


Figure 3. Schematic of diffusion-controlled drug delivery systems

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).

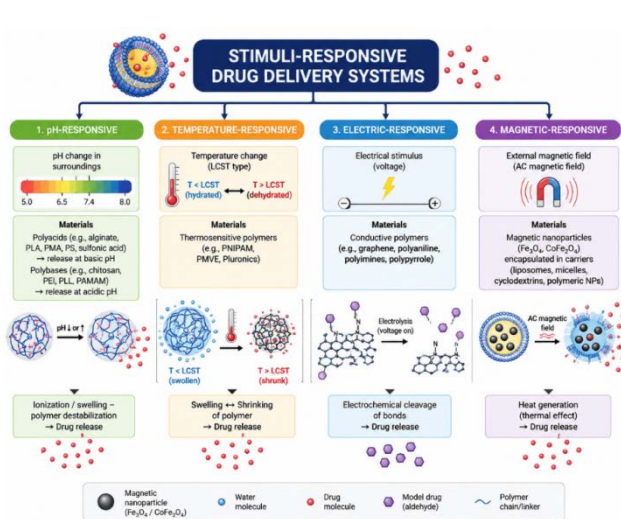


Figure 4. Schematic illustration of stimuli-responsive drug delivery systems triggered by pH, temperature, electric, and magnetic signals

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).

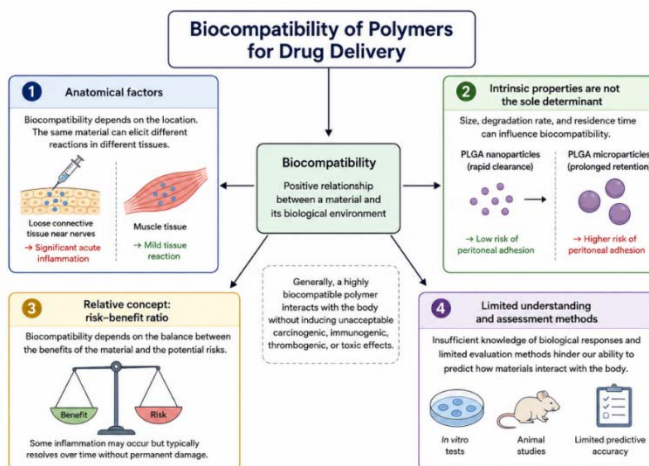


Figure 5. Schematic of essential factors affecting the biocompatibility of polymers in drug delivery systems

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 Mg-Fe₃O₄-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.
- Memic, 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 hücreyel 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

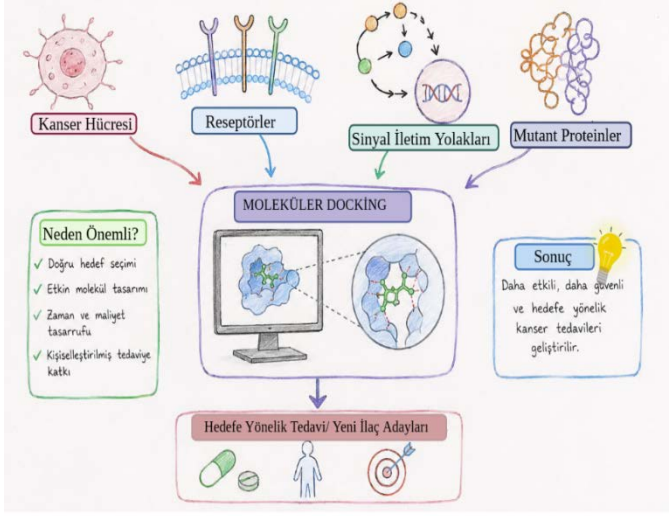
⁴ Doktor Araştırma Görevlisi, Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, ORCID: 0000-0001-5444-1459

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 hücelere 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 profileme 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

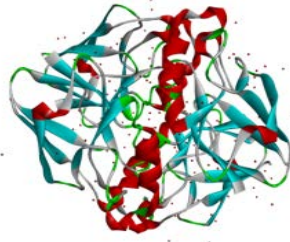
3. DOĞAL VE BİYOLOJİK AJANLAR: AZURİN VE FLAVONOİDLER

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 hücrel 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-κB 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.

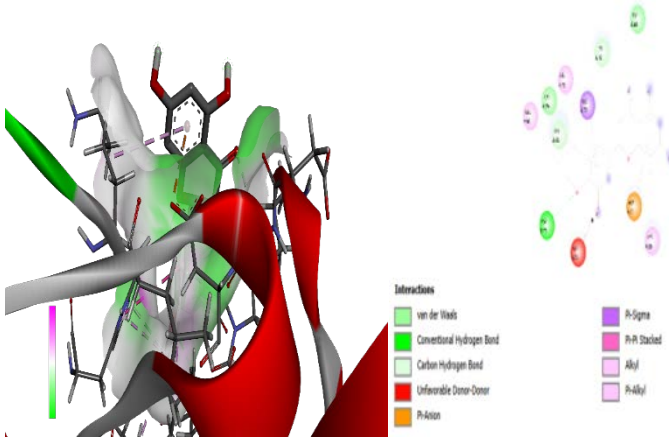
7. MOLEKÜLER DOCKING

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

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 özgülüğünü 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).



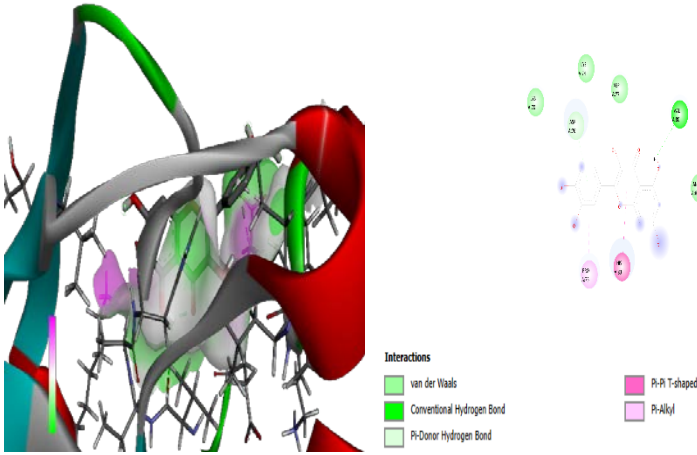
Şekil 4. Hesperidin'in, Azurin bağlanma bölgesindeki üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) bağlanma pozisyonları.

Bu çalışma, hesperidin ile hedef proteini arasındaki moleküler düzeydeki etkileşimi aydınlatarak hesperidin bağlanma özelliklerini detaylandırmaktadır. Sonuçlar, ligandın proteine bağlanma afinitesinin $-5,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ olduğunu ve $1,543 \text{ Å}$ 'lik 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).



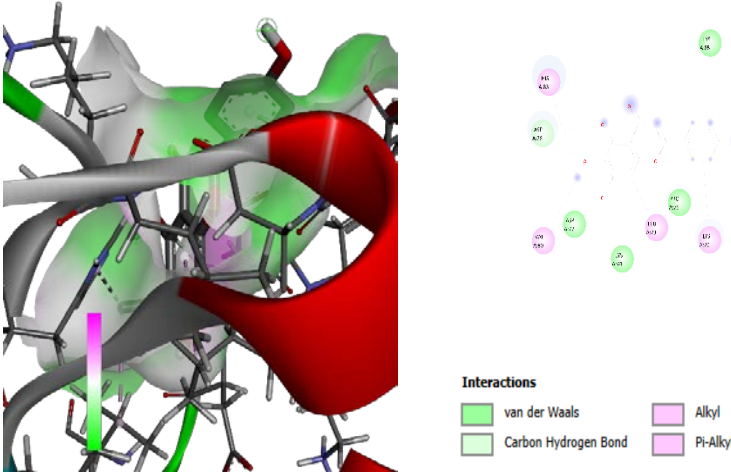
Şekil 5. Kuersetin'in, Azurin bağlanma bölgesindeki üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) bağlanma pozisyonları.

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

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, A77
	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