



İpek Serisin ve Potansiyel Uygulama Alanları

Zehra Gün Gök^{1,2*}, Mustafa Yiğitoğlu¹, İbrahim Vargel³

¹ Kırıkkale Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Kırıkkale, Türkiye (ORCID: 0000-0002-6024-9129)

² Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, Ankara, Türkiye (ORCID: 0000-0001-6426-0395)

³ Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye (ORCID: 0000-0002-7657-8170)

(İlk Geliş Tarihi 24 Ocak 2019 ve Kabul Tarihi 18 Mart 2019)

(DOI: 10.31590/ejosat.517226)

ATIF/REFERENCE: Gün Gök, Z., Yiğitoğlu, M. & Vargel, İ. (2019). İpek Serisin ve Potansiyel Uygulama Alanları. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (15), 450-459.

Öz

İpek, fibroin (lifli protein) ve serisin (globüler, zamklama proteini) olarak isimlendirilen iki ana proteinden oluşmaktadır. Fibroin tekstil üretiminde ve çeşitli biyomalzeme uygulamalarında kullanılırken, serisin tekstil endüstrisinde bir atık malzeme olarak kabul edilmektedir. Serisin, belirsiz bir yapıya sahip çok bileşenli bir protein olması nedeniyle, fibroinden daha az dikkat çekmiştir, ancak bu proteinin de biyolojik aktivitesi sahip olduğu ve biyoyumlu olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Serisin değişken amino asit bileşimi ve çeşitli fonksiyonel grupları ile biyomedikal uygulamalar için ilgi çekici biyoaktif özelliklere sahiptir. Antioksidan karakteri, nemlendirme yeteneği ve memeli hücreleri üzerindeki mitojenik etkisi nedeniyle, serisinin hücre kültürü ve doku mühendisliğinde yararlı olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca, keratinositler ve fibroblastlar üzerindeki olumlu etkileri, başta yara bakım malzemeleri olmak üzere deri dokusu onarımı için serisin bazı biyomalzemelerin gelişmesine yol açmıştır. Ek olarak, serisin, kemik benzeri hidroksiapatit nükleasyonunu indüklemeye kabiliyeti nedeniyle kemik doku mühendisliği için kullanılma potansiyeline de sahip olduğu gösterilmiştir. Filmler, süngerler ve hidrojeller gibi kararlı ipek serisin biyomalzemeleri, çapraz bağlama veya diğer polimerler ile karıştırılarak hazırlanmaktadır. Serisin aynı zamanda ilaç salımı için de kullanılma potansiyeline sahiptir, çünkü kimyasal reaktivitesi ve pH yanıtı, serisin bazı nano-mikropartiküllerin, hidrojellerin ve konjuge moleküllerin üretimini kolaylaştırmakta ve ilaçların biyoaktivitesini arttırmaktadır. Bu çalışmada, önemli bir protein olan ipek serisinin özellikleri ve kullanım alanları özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyomalzeme, İpek, Serisin, Fibroin

Silk Sericin and Potential Application Areas

Abstract

Silk consists of two main proteins called fibroin (fibrous protein) and sericin (globular, glued protein). While fibroin is used in textile production and various biomaterial applications, sericin is considered as a waste material in the textile industry. Sericin is a multicomponent protein with an indefinite structure and has received less attention than fibroin, but it has been shown to be biocompatible and has biological activity. Sericin has interesting bioactive properties for biomedical applications with variable amino acid composition and various functional groups. Because of its antioxidant character, its moisturizing ability and its mitogenic effect on mammalian cells, in recent years, it has been shown that sericin is useful in cell culture and tissue engineering. In addition, the positive effects on keratinocytes and fibroblasts have led to the development of sericin-based biomaterials for the repair of skin tissue, especially for wound care materials. In addition, sericin has the potential to be used for bone tissue engineering because of its ability to induce bone-like hydroxyapatite nucleation. Stable silk sericin biomaterials such as films, sponges and hydrogels are prepared by cross-linking or mixing with other polymers. Sericin also has the potential to be used for drug release because its chemical reactivity and pH response facilitate the production of sericin-based nano-microparticles, hydrogels and conjugated molecules, and increase the bioactivity of drugs. In this study, the properties and usage areas of silk sericin, which is an important protein, are summarized.

Keywords: Biomaterials, Silk, Sericin, Fibroin

* Sorumlu Yazar: Kırıkkale Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Kırıkkale, Türkiye, ORCID: 0000-0002-6024-9129, zzehragungok@gmail.com

1. Giriş

Doğada ipek; ipek böceği ve örümcekler tarafından özel epitel hücreleri ile sentezlenen doğal bir polimerdir. En yaygın olarak *Bombyx mori* ipek böceği ile *Araneus diadematus* ve *Nephila calavipes* gibi bazı örümcek türlerinden elde edilmektedir (Hardy vd., 2008; Ak, 2013). İpek böceği kozaları iki ana proteinden oluşmaktadır. İpek fibroin, biyoyuyluluk ve yüksek mekanik özellikleri gibi birçok olumlu özelliğe sahip doğal bir makromoleküldür. Çeşitli uygulamalar için gözenekli sünger, nanolif, membran gibi birçok biyomalzemenin eldesinde yıllardır kullanılmaktadır (Eslah vd., 2015). İpek serisin ise, fibroin fiberlerini saran ve onları koza içinde birbirine yapıştıran, globüler bir proteindir. İpeğin zamklanması sırasında serisin bir atık olarak uzaklaştırılmaktadır (Zhang, 2002). Bu polipeptit, 18 amino asitten (Padamwar ve Pawar, 2004) oluşmakta ve yapısında serin, glisin, lizin vb. gibi çok sayıda hidrofilik amino asit bulunmaktadır (Aramwit vd., 2011). Serisinin yapısında ana amino asit, insan derisinde doğal bir nem faktörü olan serindir (Padamwar vd., 2005). Bundan dolayı serisin, Blossom®, Dr. Temt®, Revital® ve Kristida® gibi çeşitli kozmetik ürünlerinde bir bileşen olarak kullanılmaktadır (Dash vd., 2007; Fan vd, 2009; Ang-atikarnkul vd., 2014). Literatürde ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak serisinin moleküler ağırlığının 24-250 kDa aralığında olduğu bildirilmiştir (Eslah vd., 2015). Serisin, tıbbi ve kozmetik alanlarda kullanılabilen önemli bir biyomalzemedir, çünkü insan dokularına karşı biyoyuyludur, biyolojik bozulmaya ve oksidasyona dirençlidir, antibakteriyel özelliğe ve UV direncine sahiptir. Bütün bunlara ek olarak, serisin nemi kolayca emer ve serbest bırakır, tirozin ve kinazim inhibe edici aktivite gösterir ve bu özelliklerinden dolayı medikal uygulamalarda kullanılma potansiyeline sahiptir (Zhang, 2002; Zhang vd., 2011).

Serisinin, biyomedikal, ilaç, kozmetik, gıda ve tekstil endüstrilerinde katma değerli ürünlerde kullanılma potansiyeline rağmen, şu anda serisin çoğunlukla ipek işleme tesislerinde atık olarak atılmaktadır (Islam vd., 2013). İpek serisinin kozalardan geri kazanılması, önemli ekonomik ve sosyal faydalar sağlayacaktır. Bu çalışmada, ipek kozalarından elde edilen serisin proteinin kimyasal yapısı, kozalardan ekstraksiyon yöntemleri, kullanım alanları ve gelecekteki yeri tartışılmıştır.

2. İpek Serisinin Yapısı ve İpek Kozalarından Serisin Eldesi

Koza üretimi yaklaşık üç gün sürmekte ve ipek iplikleri serisinin yapıştırıcı özelliği ile bir araya gelerek kozayı oluşturmaktadır (Şekil 1). Koza, boyutu 900 ila 1500 metre arasında değişen uzun bir ipek iplikten oluşmakta ve milyonlarca yıllık evrimi, metamorfoz sırasında, olumsuz çevresel koşullarına, kuşlar, böcekler ve bakteriler gibi biyolojik ajanların saldırılarına karşı ipek güvesine koruma sağlamaktadır. İpek kozasında bulunan ana proteinler olan serisin ve fibroin kozanın yapısının % 98'ini oluştururken, kozada, ipek bezleri tarafından salgılanan ve kozanın mantarlara ve mikroorganizmalara karşı dirençli olmasını sağlayan p25 proteini ve seroin de bulunmaktadır. Ayrıca, koza içerisinde yağ ve balmumu (% 0,4 ila 0,8), inorganik tuzlar (% 0,7) ve pigment (% 0,2) gibi diğer maddeler de bulunmaktadır (Mondal vd., 2007; Chen vd., 2012; Kunz vd., 2016).

Serisin ve fibroin iki ayrı protein familyasıdır. Fibroin lifi, yaklaşık 350 kDa ağırlığında olan ağır zincir (H) ve 27 kDa ağırlığında olan hafif zincir (L) ve kovalent olmayan etkileşimlerle fibroine bağlı olan p25 olarak bilinen ve 25 kDa ağırlığında olan küçük glikoproteinden oluşmaktadır (Çalamak, 2012). *B. mori* ipek böceğinde, L ve H genleri sırasıyla 14 ve 25 numaralı kromozomlar üzerinde bulunmaktadır (Kimura vd., 1985; Kunz vd., 2016).



Şekil 1. İpek kozaları (sol) ve ipek demetlerinin taramalı elektron mikroskop (SEM) görüntüsü (sağ)

Serisin Ser1, Ser2 ve Ser3 olarak isimlendirilen 3 gen tarafından sentezlenen ve kozanın ağırlıkça % 25-30'unu oluşturan bir glikoproteindir. İlk keşfedilen gen, 11. kromozomda bulunan ve yaklaşık 23 kb uzunluğunda, 9 ekzon içeren tek bir kopyadan oluşan ve RNA splicing (uçbirleştirme) mekanizması ile dört ana mRNA'yı (10,5, 9,0, 4,0 ve 2,8 kb) kodlayan, Ser1 genidir (Garel vd., 1997). Michaille vd. (1990), 28 ila 2574 bp arasında değişen, 13 ekson içeren ve iki mRNA'yı (3,1 ve 5,0-6,4 kb) kodlayan Ser2 genini keşfetmiştir. Ser2 geninin, ipek proteinlerini kodladığı bilinen diğer herhangi bir genden daha karmaşık ve değişken olduğu da kanıtlanmıştır. Serisin sentezinde yer alan son gen olan Ser3 geni, Takasu vd. (2007) tarafından keşfedilmiş ve bu genin de 11. kromozomda bulunduğu ve yaklaşık 3,5 kb büyüklüğünde olduğu ve 4,5 kb'lik basit bir transkripti kodladığı bulunmuştur.

Polarizasyon mikroskobu analizleri ile ipek serisinin bir fibroin lifi çevresinde üç katman oluşturduğu gösterilmiştir (Tokutake, 1980). İpek kozalarından elde edilen serisin 18 amino asitten oluşmakta ve serisinin içindeki toplam amino asit içeriğinin yüzde yetmiş esas olarak polar amino asitlerden, özellikle serin ve aspartik asitten oluşmaktadır (Aramwit vd., 2011). Serisinin moleküler konfigürasyonunun esas olarak rastgele kıvrım (düzensiz sarmal) olduğu yapılan dairesel dikroizm spektrumu ve kızılötesi absorpsiyon spektrumu (FTIR) analizleri ile gösterilmiştir (Kweon vd., 2000). X ışını kırınım ve diferansiyel termal analizleri ile serisinin amorf bir yapıya sahip olduğu gösterilmiş, ancak su varlığında serisinin β -yapısına dönüştüğü de keşfedilmiştir (Takasu vd., 2002).

Serisinin sekonder yapısı, nasıl hazırlandığına bağlı olarak değişmektedir (Aramwit vd., 2011). Yapısal olarak, serisin düzensiz sarmal ve β tabakalardan oluşan küresel bir proteindir. Düzensiz sarmal yapıdan β -takabaya dönüşmesi sıcaklık ve nem gibi çevre koşullarına bağlıdır. Serisin sıcak suda, 50-60 °C veya daha yüksek bir sıcaklıkta, çözünmektedir. Düşük sıcaklıklarda, serisinin çözünürlüğü azalmakta ve düzensiz sarmal yapısı β tabakalara dönüştürülmekte, bu da bir jel oluşumu ile sonuçlanmaktadır (Zhu vd., 1998). Serisin yapısında bulundurduğu hidrofilik amino asitlerin fonksiyonel grupları sayesinde diğer moleküller ile çapraz bağlar, kopolimerizasyon ve polimerlerle kombinasyonlar oluşturabilmektedir (Dash vd., 2009). Serisinin organik bileşimi ise % 46,5 karbon, % 31 oksijen, % 16,5 azot ve % 6 hidrojenidir (Rajput ve Kumar, 2015).

Serisinin çözünürlüğü ve moleküler ağırlığı, bir sınıflandırma standardı olarak kullanılabilir özelliklerdir. Shaw ve Smith (1951), serisini suda çözünürlüğüne göre üç fraksiyonda (A, B ve C) sınıflandırmıştır. Sıcak suda daha fazla çözünen fraksiyon olan Serisin A, kozanın en dış tabakasında bulunmakta ve ana amino asitler olarak serin, treonin, glisin ve aspartik asit ile yaklaşık % 17,2 azot içermektedir. Ara katmanda, % 16,8 azot ve bir triptofan ilavesi içeren serisin B; serisin A ile aynı amino asitlerden oluşmaktadır. Son bölümde olan serisin C, fibroine bitişiktir ve en içteki tabakada bulunmaktadır. Serisin C sıcak suda çözünmez ve daha düşük oranda azot (% 16,6) içermektedir. Serisin A ve B'de bulunan amino asitlere ek olarak, fraksiyon C prolin amino asidini içermektedir (Shaw ve Smith, 1951).

Serisinin ipek kozalarından uzaklaştırılması, tamamen sudaki çözünürlüğüne dayanmaktadır (Padamwar ve Pawar, 2004). Serisinin *B. mori* kozasından ekstrakte edilmesi ve kullanılması amacı ile bir kaç yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde, serisin yüksek sıcaklıkta, yüksek basınç altında otoklavlama, asit kullanımı (çoğunlukla sitrik asit çözeltisi), baz kullanımı (sodyum karbonat çözeltisi) ya da üre gibi bir kimyasal kullanımı ile kozada bulunan diğer bileşenlerden ayrılmaktadır (Kunz vd., 2016). Bütün bu yöntemler sıcaklık, zaman, kullanılan kimyasal, katkı maddesi, çözeltinin konsantrasyonu gibi parametreleri değiştirilerek uygulanabilmektedir. Bununla birlikte, bu yöntemler, genellikle ipek endüstrisinde uygulanmamaktadır, çünkü yöntemlerin uygulanması zor ve uzundur ve ayrıca yüksek sıcaklık ya da basınç fibroin fiberlerine zarar verebilmektedir (Aramwit vd., 2011). Günümüzde neredeyse tüm endüstriyel yöntemlerde, fibroinin bozulmasına neden olmadığından ve enzimler, ısı veya basınçla çıkarılmasından nispeten daha basit bir işlem olduğundan dolayı sabunlar ve deterjanlarla ekstraksiyon yapılmaktadır (Freddi vd., 2003). Ancak, bu yöntemler daha ileri çalışmalar veya uygulamalar için yüksek kalitede serisin elde edilmesini zorlaştırmaktadır. Serisinden alkali, sabun ve deterjan safsızlıklarının ilave uygulamalardan önce giderilmesi gerekmektedir (Aramwit vd., 2011).

Literatürde bulunan ve serisin kullanıma yönelik geliştirilen ekstraksiyon yöntemlerinden bir kaçını Tablo 1'de gösterilmektedir. Tabloda da görüldüğü gibi ekstraksiyon yöntemi ile elde edilen serisin moleküler ağırlığı değişmektedir.

Tablo 1. Serisin ekstraksiyonunda kullanılan çeşitli yöntemler ve elde edilen serisinin moleküler ağırlıkları

Metot	Moleküler ağırlık	Kaynak
LiSCN doygun çözeltisi ile	20-400 kDa	Takasu vd. (2002)
% 0,2 Na ₂ CO ₃ içeren 95°C'deki sıcak su ile	6-67 kDa	Tereda vd. (2003)
Damıtılmış su-bromelain çözeltisi içerisinde 60 dk. 55 °C'de	10-250 kDa	Sonjui vd. (2009)
% 0,5 Na ₂ CO ₃ içeren 80°C ve 120°C'deki sıcak su ile	<100 kDa	Gimenes vd. (2014)
80°C ve 120°C'deki sıcak su ile	20-400 kDa	Gimenes vd. (2014)
120 °C'de 30 dk otoklav ile	12-66 kDa	Yang vd. (2014)

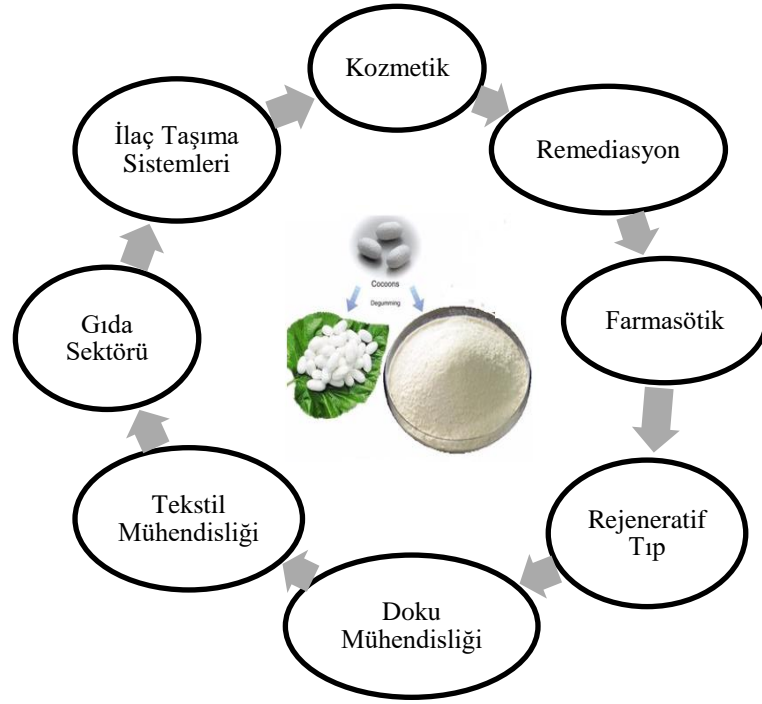
İpek kozalarından serisin eldesinde sık kullanılan bir yöntem olan sodyum karbonat çözeltisi içerisinde kozaların kaynatılması ile serisin eldesi Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2. İpek kozalarından serisin eldesi

3. Serisinin Kullanım Alanları

Birkaç çalışmada, ipek proteinlerinin bağışıklık sistemini aktive ettiğini gösterilmiş, ancak aşırı duyarlılık reaksiyonlarının serisin ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir. Çünkü ipek fibroinin biyuyumlu olduğu bilinmekte ve bu özelliğinden dolayı birçok biyomedikal uygulamada fibroin kullanılmaktadır (Altman vd., 2003). Ancak, yapılan sonraki çalışmalarda, ipek kozalarından kaynaklanan immünojenik reaksiyonların serisinden dolayı olmadığı kanıtlanmıştır. İpeğe karşı immünojenik cevaplarla ilgili ilginç bir bulgu Panilaitis vd. (2003) tarafından bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada, ipek liflerinin ve in-vitro özütlerinin enflamatuar potansiyelleri incelenmiştir. Yazarlar ipek liflerinin ve çözünmüş formdaki serisinin makrofaj hücrelerinin kültüründe immünojenik olarak etkisiz olduğunu bulmuşlar ve çözünmemiş fibroin partiküllerinin ise, TNF- α (tümör nekroz faktörü- α) salımında belirgin bir artışa sebep olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle yazarlar, ipek liflerinin düşük enflamatuar potansiyelini doğrulayarak, biyomedikal uygulamalar için umut verici adaylar olduğunu doğrulamışlardır. Yine yapılan başka çalışmalar ile, serisinin çözünmüş formda sitotoksik etkisinin olmadığı gösterilmiş ve bunun yanı sıra çözünmüş serisin proteinin hücre büyümesini artırdığı da tespit edilmiştir (Aramwit vd., 2009). Biyoyumluluk, antioksidan etki, antibakteriyel özellik, nemi absorp ve salma yeteneği, UV koruyucu özelliği gibi eşsiz özellikleri sayesinde serisin proteini doku mühendisliği uygulamalarında, yara örtü materyali eldesinde, ilaç salım sistemlerinde, remediasyon işlemlerinde, tekstil mühendisliği gibi birçok biyoteknolojik alanda kullanılma potansiyeline sahip doğal bir polimerdir (Aramwit vd., 2011; Kuns vd., 2016). Şekil 3'te ipek serisinin uygulama alanları gösterilmiş ve bu başlık altında ipek serisinin kullanım alanına yönelik literatürde bulunan çalışmalar özetlenmiştir.



Şekil 3. İpek serisin kullanım alanları

Zhaorigetu vd. (2001), % 30 serisin takviyesinin, bir kolon tümörüne hayvan modelinin diyetindeki etkisini araştırmışlardır. Araştırmanın sonucuna göre, 115 gün boyunca serisin tüketimi vücut ağırlığını ve yiyecek tüketimini etkilememiş ve hayvanlarda kolon adenomu insidansında bir azalma olmuştur. Serisinin antitümör etkisi, düşük hücre proliferasyon hızına, onkogen ekspresyonunda azalmaya ve oksidatif stresin azalmasına neden olmuştur. Sasaki vd. (2000) aynı zamanda kolon tümör modelinde de serisin desteği ile benzer etkiler bulmuşlardır. Yapılan bu çalışma ile, 5 hafta boyunca farelerin yemlerine yapılan % 3 serisin takviyesinin anormal kript odaklarının sayısını azalttığı görülmüş ve serisinin antitümör etkisi ortaya koyulmuştur.

Terada vd. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, ipek kozalarından elde edilen serisin tek başına ve BSA (bovine serum albümin) ile birlikte memeli hücre kültürü ortamına eklenmiştir. Serisin eklenmiş besiyerlerinde murin hibridomas 2E3-0, insan hepatoblastoma HepG2, insan epitel HeLa hücreleri ve insan embriyonal böbrek 293 hücreleri ayrı ayrı kültür edilmiş ve hücrelerin gelişimi takip edilmiştir. Moleküler ağırlığı 6 ila 67 kDa aralığında olan serisin ilaveli besiyerlerinde serisinin derişimi % 0,01 ile 0,1 aralığında olduğunda 4 hücre hattında da hücre canlılığının arttığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışma ile serisinin, otoklavlanmanın ardından yapısının değişmediği ve hücre çoğalmasını uyarmak için kültür ortamında bir destek olarak kullanılabilceği görülmüştür.

Padamwar vd. (2005) serisinin insan derisi üzerinde nemlendirici etkisini *in vivo* çalışmalarla incelemiş ve serisinin hidroksiprolin ve epidermal hücrelerin hidrasyon seviyesini artırma eylemini bulmuşlardır. Hidrasyondaki artış, serisinin nem adsorbe yeteneği ile cilt kuruluğundan sorumlu olan transepidermal su kaybını önlemesine bağlanmıştır. Ayrıca, yazarlar, serisinin cildin stratum korneumunda bulunan ve cildin doğal hidrasyonunda rol oynayan filagrinle aynı amino asit yapısına sahip olduğunu ve bu nedenle serisinin önemli bir nemlendirici madde olduğunu belirtmişlerdir.

Aktürk vd. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, ipek serisin/kollojen membranlar sentezlenmiş ve çeşitli karakterizasyon yöntemleri ile karakterize edilen membranların yara immünolojik etkileri Wistar sıçanlar üzerinde test edilmiştir. Çalışmanın sonunda, serisin/kollajen membranların biyoyumlu olduğu bulunmuş ve serisinli membranların serisin içermeyen kollajen membranlara göre sıçanlarda akut enflamatuar ve hücrese cevapta anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür.

Nishida vd. (2011) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, farklı derişimlerde serisin ile hazırlan film, jel ve sünger malzemelerinden flüoresan izotiyosiyano-albümin proteininin salınım özellikleri test edilmiştir. Yapılan bu çalışmada, kullanılan serisin derişimin salını önemli ölçüde etkilediği ve en iyi salınım film formdaki malzemedden olduğu görülmüştür. Sonrasında sıçanlarda yapılan *in-vivo* çalışmalarla, serisin filmlerinin sıçanlarda kollajen benzeri malzemeyle kapsüllendiği ve ağırlıklarının zamanla azaldığı görülmüştür. Yapılan bu *in-vivo* çalışmada, ilaç, serisin filminde 6 haftadan fazla bir zaman kalmış ve serisin filminin implantasyonundan sonra sıçanlarda herhangi bir imflamatuar ya da alerjik reaksiyon görülmemiştir. Yapılan bu çalışma ile, serisinin değişik formlarda ilaç salım malzemesi olarak kullanılabilceği kanıtlanmıştır.

Aramwit vd. (2013) tarafından yapılan klinik bir çalışmada, ikinci derece yanıklardan kaynaklanan açık yaraların tedavisinde % 8 serisin içeren standart antibiyotik kremi (gümüş sülfadiazin) kullanılmıştır. Yapılan bu çalışmada, 29 hastanın yanıkları serisinin topikal uygulamasıyla tedavi edilmiş ve kontrol gruplarına göre serisin uygulanan gruplarda yara iyileşmesinin hızlandığı görülmüştür. Ayrıca serisin uygulanan hastalarda, hastanede kalış sürelerinde ve hastaların ağrılarında bir azalma ve yaşam kalitesinde bir artış olmuştur. Bu çalışmadan önce, Aramwit vd. (2009) sıçanların sırt bölgesinde açmış oldukları yaralarda % 8'lik bir serisin

kreminin kullanılmasını araştırmış ve tedavi edilen hayvanlarda doku enflamatuar sitokinlerinde bir azalma gözlemlenmiş ve genel yara iyileşmesinin hızlandığı belirlenmiştir.

Yine yapılan başka bir çalışmada selüloz nanofiber (CLNF), kitin ve ipek serisin içeren bionano kompozit sünger geliştirilmiştir. Farklı oranlarda selüloz, kitin ve ipek serisin içeren süngerler, dondurarak kurutma işlemi ile üretilmiş ve daha sonra yapısal kararlılık elde etmek için glutaraldehit buharı ile muamele edilmiştir. Elde edilen malzemenin potansiyel bir yara bakım ürünü olma olasılığını açıklığa kavuşturmak için, bionano-kompozit süngerlerden ipek serisin salımı araştırılmıştır (Ang-atikarnkul vd., 2014).

Nayak ve Kundu (2014) ipek serisin/karboksümetil selüloz gözenekli hidrojel matrisleri yara örtüsü uygulamalarında kullanılmak üzere sentezlemişlerdir. Sentezlenen hidrojel matrisler glutaraldehit ve alüminyum klorür ile çapraz bağlanmıştır. Çapraz bağlı matrislere fare rekombinant transforme büyüme faktörü b1 (TGFb1) immobilize edilmiş ve TGFb1'in matrislerden salınımı araştırılmıştır. TGF-b1'in saf karboksümetil selüloz matrislerinden salınması, glutaraldehit çapraz bağlı ipek serisin/karboksümetil selüloz matrislerinden salınmasından önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmada elde edilen serisin/karboksümetil selüloz matrislerinin sitotoksik etkisinin olmadığı yapılan MTT analizi ile de gösterilmiştir.

Eslah vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada doku mühendisliği uygulamaları için PVA (polivinil alkol)-serisin nanofiberleri sentezlenmiştir. Bu araştırmada, organik bir çözücü olarak dimetil sülfoksiti (DMSO) kullanarak elektroçizme yöntemi ile farklı oranlarda PVA-ipek serisin içeren nanofiberler elde edilmiştir. Ayrıca, X-ışını difraktometresi ve diferensiyel tarama kalorimetrisi incelemeleri ile PVA ve ipek serisin arasında herhangi bir reaksiyon olmadığını da gösterilmiştir.

Pankaew vd. (2015) tarafından yapılan başka bir çalışmada, yara örtü materyali olarak kullanılmaya potansiyeline sahip ipek serisin-kitosan kompozit filmler sentezlenmiştir. Sentezlenen filmler FTIR ve SEM ile analiz edilmiş ve ipek serisin/kitosan kompozit filmleri UV koruyucu kabiliyeti açısından araştırılmıştır. Farklı oranlarda serisin-kitosan içeren tüm filmlerin 280 nm dalga boyunda güçlü absorpsiyon gösterdiği görülmüş ve sentezlenen filmlerin UVB koruma uygulamaları için kullanılabileceği gösterilmiştir.

Serisinin antioksidan potansiyeli ve serbest radikalleri yok etme kabiliyeti göz önüne alındığında, Kumar vd. (2015) yapmış oldukları bir çalışmada farklı serisin konsantrasyonları (% 0,25-0,5-1,5- 2) kullanarak serisinin bufalo spermatozoaları üzerindeki kriyoprotektif etkisini test etmişlerdir. Serisin'in % 0,25, 0,5 ve 1'lik takviyesi ile, spermatic motilitenin arttığı, % 0,25 ve 0,5 derişimlerinde ise, spermatozoanın plazma membranının bütünlüğünün korunmasında ve bir antioksidan enzim olan SOD'un (süperoksit dismutaz) aktivitesinde bir artışın olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile düşük doz serisin takviyesinin, semen kalitesini koruduğu ve oksidatif stresi önlediği görülmüştür.

Tao vd. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, serisin jelleri içerisine immobilize edilmiş gümüş iyonları UV altında gümüş nanopartiküllere (AgNPs) indirgenmiştir. Serisin jeli yüzeyinde immobilize edilen AgNPs'lerin miktarı ışınlama süresi ile düzenlenebilir olduğu görülmüş ve AgNPs'lerin serisin jellerinin gözenekli ve kimyasal yapısını bozmadığı yapılan SEM, X-ışını difraktometrisi ve FTIR analizleri ile kanıtlanmıştır. AgNPs immobilize edilen serisin hidrojelilerin hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Ersel vd. (2016) tarafından yapılan başka bir çalışmada, Wistar-Albino sıçanların sırtlarında 9×3 cm boyutlarında sırt flebi açılmış ve açılan sırt fleplerine periyodik olarak karboksümetil selüloz ve % 1 oranında ipek serisin içeren karboksümetil selüloz jeli uygulanmıştır. Hiçbir uygulama yapılmayan kontrol grubuna ve sadece karboksümetil selüloz uygulanan gruba göre, serisin uygulanan grupta, epidermal kalınlık ve vaskülarizasyon artmış, saç kökü dejenerasyonu, ödem, hücresel infiltrasyon, kollajen renk değişikliği ve nekroz azalmıştır. Yapılan bu çalışma ile ipek serisinin, yara iyileşmesi üzerinde önemli olumlu etkileri olduğu ve serisin bazı formülasyonların, insizyon yaralarının iyileşmesini hızlandıracağı görülmüştür.

Lamboni vd. (2016) tarafından yapılan başka bir çalışmada, *Acetobacter xylinum* bakterisi tarafından sentezlenen bakteriyel selüloz membranlara farklı oranlarda ipek serisin immobilize edilmiş ve elde edilen kompozit malzemeden *in-vitro* serisin salımı araştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, yapıya serisin eklenmesi ile bakteriyel selüloz membranların termal ve mekanik kararlılığında önemli bir değişiklik gözlenmemiş ve membranlardan salınan serisinin yapısında bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bunlara ek olarak, hem bakteriyel selüloz hem de normal hücre kültürü ortamı ile karşılaştırıldığında, serisin katkılı membranların ekstrakt solüsyonları fibroblast hücrelerinin canlılığını önemli ölçüde arttırmıştır. Bu çalışmada elde edilen kompozit malzeme doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmaya potansiyeli bulabilir.

Karahaliloglu vd. (2017) tarafından yapılan başka bir çalışmada, yara örtü materyali olarak kullanılmaya üzere biyoyumlu, laurik asit (LA) ve çinko oksit nanotanicikler (nZnO) içeren kitosan-serisin iskeleleri dondurarak kurutma yöntemi ile sentezlenmiştir. Sentezlenen iskelelerin hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu görülmüş ve hücre iskelesi olarak kullanıldığında HaCaT hücrelerinin proliferasyonunu ve canlılığını arttırdığı gözlemlenmiştir.

He vd. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, ipek serisin/PVA karışım filmini hazırlamak için yeşil, kolay ve ekonomik bir yaklaşım geliştirilmiştir. Ayrıca, AgNPs'ler, UV ışığı altında yeşil bir sentez yöntemi ile serisin/PVA filminin yüzeyinde sentezlenmiştir. Yapılan mekanik, şişme, kütle kaybı ve su tutma testleri, hazırlanan filmlerin iyi mekanik performans, su tutma kapasitesi ve düşük kütle kaybı oranına sahip olduğunu göstermiştir. Yapılan TEM (Transmisyon Elektron Mikroskopu), FTIR ve XRD (X-ışını Difraktometresi) incelemeleriyle, ipek serisin ve PVA arasında hidrojen bağ ağının oluşumu tespit edilmiş ve yapıya AgNPs eklenmesinin, serisin/PVA filminin iç kristal yapısını etkilemediği görülmüştür. Oluşan inhibisyon zonları ve bakteri büyüme eğrisi testi ile, AgNPs-serisin/PVA filminin gram negatif ve gram pozitif bakteriler üzerinde iyi antibakteriyel etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen AgNPs-serisin/PVA filmi, yara pansumanı ve cilt doku mühendisliği gibi biyomedikal malzemelerde kullanılmaya potansiyeline sahiptir.

Ampawong ve Aramwit (2017) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, dondurarak kurutma ve tuz-süzme teknikleri ile üretilen serisin/PVA/gliserin iskelelerinin yara örtüsü olarak performansının ticari ürünle (Allevyn®) kıyaslanarak değerlendirilmesini amaçlayan *in-vivo* çalışmalar, ortalama ağırlıkları 250 g olan Sprague-Dawley cinsi 48 adet erkek sıçan kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan irritasyon testleri ile her iki yöntemle sentezlenen ve ipek serisin içeren malzemelerin tahriş edici etkisi olmadığı kanıtlanmıştır. Dondurarak kurutulan serisin/PVA/gliserin iskelesinin, muhtemelen kimyasal olmayan bir işlemle sentezlediği için doku ile daha uyumlu olduğu görülmüş ve ayrıca *in-vivo* çalışmalarda, tam kalınlıkta yara iyileşmesini en iyi hızlandıran malzeme olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile üretim sürecinin elde edilen biyomalzemenin özelliklerine etki ettiği ve sonuç olarak farklı yara iyileştirme potansiyellerine sahip oldukları görülmüştür. Bu nedenle, yara iyileştirme uygulamasında, biyomalzeme sentez sürecinin seçimi, malzeme seçimi kadar önemli olduğu vurgulanmıştır.

He vd. (2018) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, ipek serisine hidrojen peroksit ve peroksidaz (HRP) enzimi kullanarak serbest radikal polimerizasyon yöntemi ile hidrofobik bir vinil monomeri olan metil metakrilat (MMA) aşılantısıdır. Elde edilen serisin aşılı kopolimeri (SS-g-PMMA) FTIR, SDS-PAGE (SDS Poliakrilamid Jel Elektrofrezisi) ve SEC (Büyükölçek Ayırma Kromatografisi) ile incelenmiştir. Yapılan analizler, MMA'nın serisin zincirlerindeki reaktif bölgelere başarılı bir şekilde kopolimerize edildiğini ve sentezlenen kopolimerin molekül ağırlığında bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Daha sonra elde edilen aşılı kopolimeri dondurarak kurutma yöntemi ile membran haline getirilmiş ve elde edilen membranın biyoyuurluluğu, ISO 10993-5-2009'a göre CKK-8 testi ve NIH/3T3 hücreleri kullanılarak test edilmiş ve elde edilen SS-g-PMMA membranların hücreler üzerinde bir toksik etkiye sahip olmadığı görülmüştür. Mevcut çalışmada serisin gibi endüstriyel atıkların yeniden kullanımı için çevre dostu bir teknik geliştirmekte ve ayrıca serisin bazlı biyomalzemelerin hazırlanması için yeni bir yöntem sunulmaktadır.

Kwak ve Lee (2018) tarafından yapılan başka bir çalışmada, polietilenimin (PEI) ile modifiye edilmiş ipek serisin küreleri üretilmiştir. PEI modifikasyon işlemi FTIR, SEM ve X-ışını spektroskopisi analizleri ile doğrulanmıştır. PEI ile modifiye edilmiş serisin küreleri, Cr (VI) iyonunu uzaklaştırmada kullanılmıştır. Adsorpsiyon çalışmalarının sonuçları, PEI ile modifiye edilmiş serisin kürelerinin Cr (VI) uzaklaştırma kapasitesinin 365,3 mg/g olduğunu ve bunun, saf serisin kürelerinin kapasitesine (34,56 mg/g) göre önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, PEI ile modifiye edilmiş serisin kürelerinin, Cr (VI) iyonunun adsorpsiyonu ve detoksifikasyonu için umut verici bir malzeme olduğunu ortaya koymaktadır.

Gilotra vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, ipek serisin içeren PVA nanofiberler elektroçizme yöntemi ile sentezlenmiştir. Elde edilen materyalin serbest radikal süpürme kapasitesi, antibakteriyel aktivitesi, şişme kapasitesi ve biyoyuurluluk analizleri yapılmıştır. İpek serisin içeren PVA nanofiberleri üzerinde, murin fibroblastları (L929) ve insan keratinositleri serisin içermeyen PVA iskelelerine kıyasla daha yüksek proliferasyon göstermiştir. Buna ek olarak, serisin içeren PVA nanofiberlerinde, H₂O₂ kaynaklı oksidatif stres altında bile hücre canlılığını engellenmemiş ve serisin mükemmel antioksidan potansiyel sergilemiştir. Ayrıca, farelere nanofiber matların deri altı implantasyonunun, konakçı dokuda herhangi bir enflamatuvar reaksiyon meydana getirmediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Literatürde, ipek kozalarından elde edilen serisinin biyomedikal, eczacılık, kozmetik, gıda ve tekstil endüstrisi gibi önemli endüstriyel alanlarda kullanıma potansiyeli olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen, ipek serisin çoğunlukla ipek işleme tesislerinde atık olarak atılmaktadır. Birçok alanda uygulama potansiyeli bulunan ipek serisinin kozalardan geri kazanılması, önemli ekonomik ve sosyal faydalar sağlayacaktır. Ancak literatürde, serisin ve serisin ile modifiye edilmiş malzemeler hakkında yapılan iddiaların çoğunu destekleyen az sayıda spesifik ve nesnel araştırma çalışmaları bulunmaktadır.

4. Sonuç

İpek serisin, ipek böceği *B. mori* tarafından üretilen ve salgılanan doğal bir polimerdir. Serisin suda çözünebilen bir glikoproteindir ve koza ağırlığının % 25 ila 30'unu oluşturmaktadır. Serisin yapısında güçlü polar yan grupları (hidroksil, karboksil ve amino grupları) bulunan 18 amino asitten oluşmaktadır. Serisin, kozalardan elde edilme yöntemine göre 20-400 kDa ağırlığı arasında bulunan ve Ser1, Ser2 ve Ser3 genleri tarafından sentezlenen yüksek moleküler bir heterojeniteye sahip bir proteindir. Serisinin fiziksel ve kimyasal özellikleri ekstraksiyon yöntemine göre değişse de, serisin birçok biyoteknolojik uygulamada avantaj sağlayan biyoyuurluluk, antioksidan özellik, antibakteriyel aktivite gibi eşsiz özelliklere sahip doğal bir proteindir. Ancak günümüzde serisin, ipek işleme tesislerinde yan ürün olarak uzaklaştırılmakta ve bir atık olarak kabul görmektedir. Bu denli eşsiz özelliklere sahip bir protein olan serisinin atık olarak doğaya atılması bir kayıptır. Son yıllarda, ipekten kaynaklanan immünolojik reaksiyonların serisinden kaynaklanmadığı ve çözünmüş formdaki serisinin immünolojik reaksiyonlara sebep olmadığı birçok araştırmacı tarafından kanıtlanmış ve serisin üzerine literatürde bulunan çalışmaların sayısında ciddi bir artış olmuştur. Yapılmış olan ve ileride yapılacak olan araştırma çalışmaları ile, serisinin biyoteknolojik alanda kullanımı yaygınlaşacak ve ipek serisin tabanlı ürünlerin ticarileşmesi için işleme tesislerinde atılan serisin için daha verimli ve daha ucuz yöntemlerin geliştirilmesi gerekecektir.

Kaynakça

- Ak, F. 2013. İpek Fibroin Kriyojellerinin Sentezi ve Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 93s, İstanbul.
- Akturk, O., Tezcaner, A., Bilgili, H., Deveci, M.S., Gecit, M.R., Keskin, D. 2011. Evaluation of sericin/collagen membranes as prospective wound dressing biomaterial. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 112(3), 279-288.
- Altman, G.H., Diaz, F., Jakuba C., Calabro, T., Horan, R.L., Chen, J., Lu, H., Richmond, J., Kaplan, D.L. 2003. Silk-based biomaterials. *Biomaterials* 24(3), 401-416.
- Ampawong, S., Aramwit. P. 2017. In vivo safety and efficacy of sericin/poly(vinyl alcohol)/glycerin scaffolds fabricated by freeze-drying and salt-leaching techniques for wound dressing applications. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 1-14. <https://doi.org/10.1177/0883911517694398>
- Ang-atikarnkul, P., Watthanaphanit, A., Rujiravanit R. 2014. Fabrication of cellulose nanofiber/chitin whisker/silk sericin bionanocomposite sponges and characterizations of their physical and biological properties.. *Composites Science and Technology* 96, 88-96.
- Aramwit, P., Kanokpanont, S., De-Eknankul, W., Srichana, T. 2009. Monitoring of inflammatory mediators induced by silk sericin. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 107, 556-561.
- Aramwit, P., Palapinyo, S., Srichana, T., Chottanapund, S., Muangman, P. 2013. Silk sericin ameliorates wound healing and its clinical efficacy in burn wounds. *Archives of Dermatological Research* 305, 585-594.
- Aramwit, P., Siritientong, T., Srichana, T. 2011. Potential applications of silk sericin, a natural protein from textile industry by-products. *Waste Management & Research* 30(3), 217-224. DOI: 10.1177/0734242X11404733
- Chen, F., Porter, D., Vollrath, F. 2012. Structure and physical properties of silkworm cocoons. *Journal of the Royal Society Interface* 9, 2299-2308.
- Çalamak, S. 2012. Yara Örtüsü Olarak İpek Bazlı Antibakteriyel Biyonanotekstillerin Üretimi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 104s, Ankara.
- Dash, B.C., Mandal, B.B., Kundu, S.C. 2009. Silk gland sericin proteinmembranes: fabrication and characterization for potential biotechnological applications. *Journal of Biotechnology* 144(4), 321-329.
- Dash, R., Acharya, C., Bindu, P.C., Kundu, S.C. 2007. Antioxidant potential of silk protein sericin against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in skin fibroblasts. *BMB Reports* 41, 236-41.
- Ersel, M., Uyanikgil, Y., Karbek Akarca, F., Ozcete, E., Altunci, Y.A., Karabey, F., Cavusoglu, T., Meral, A., Yigitturk, G., Cetin, E.O. 2016. Effects of Silk Sericin on Incision Wound Healing in a Dorsal Skin Flap Wound Healing Rat Model. *Medical Science Monitor*, 22, 1064-1078. DOI: 10.12659/MSM.897981
- Eslah, S., Tavanai, H., Morshed, M. 2016. Electrospinning and characterization of poly (vinyl alcohol)-sericin nanofibers as a potential for tissue engineering applications,. *The Journal of The Textile Institute* 107, 949-957. <http://dx.doi.org/10.1080/00405000.2015.1072328>
- Fan, J.B., Wu, L.P., Chen, L.S., Mao, X.Y., Ren, F.Z. 2009. Antioxidant activities of silk sericin from silkworm *Bombyx mori*. *Journal of Food Biochemistry* 33, 74-88.
- Freddi, G., Mossotti, R., Innocenti, R. 2003. Degumming of silk fabric with several proteases. *Journal of Biotechnology* 106, 101-112.
- Garel, A., Deleage, G., Prudhomme, J.C. 1997. Structure and organization of the *Bombyx mori* sericin 1 gene and of the sericins 1 deduced from the sequence of the Ser 1B C_{dn}. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 27(5), 469-477.
- Gilotra, S., Chouhan, D., Bhardwaj, N., Nandi, S.K., Mandal, B.B. 2018. Potential of silk sericin based nanofibrous mats for wound dressing applications. *Materials Science & Engineering C* 90, 420-432. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.077>
- Gimenes, M.L., Silva, V.R., Vieira, M.G.A, Da Silva, M.G.C., Scheer, A.P. 2014. High molecular sericin from *Bombyx mori* cocoons: extraction and recovering by ultrafiltration. *International Journal of Chemical Engineering and Applications* 5(3), 266-271.
- Hardy, J.G., Römer, L.M., Scheibel, T.R. 2008. Polymeric materials based on silk proteins. *Polymer* 49, 4309-4327.
- He, H., Cai, R., Wang, Y., Tao, G., Guo, P., Zuo, H., Chen, L., Liu, X., Zhao, P., Xia, Q. 2017. Preparation and characterization of silk sericin/PVA blend film with silver nanoparticles for potential antimicrobial application. *International Journal of Biological Macromolecules* 104, 457-464.
- He, M., Hu, H., Wang, P., Fu, H., Yuan, J., Wang, Q., Fan, X. 2018. Preparation of a bio-composite of sericin-g-PMMA via HRP-mediated graft copolymerization. *International Journal of Biological Macromolecules* 117, 323-330.

- Islam, S., Shahid, M., and Mohammad, F. 2013. Green Chemistry Approaches to Develop Antimicrobial Textiles Based on Sustainable Biopolymers A Review. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 52, 5245-5260. dx.doi.org/10.1021/ie303627x
- Karahaliloglu, Z., Kilicay, E., Denkbaz, E.B. 2017. Antibacterial chitosan/silk sericin 3D porous scaffolds as a wound dressing material. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 45, 1172-1185.
- Kimura, K., Oyama, F., Ueda, H., Mizuno, S., Shimura, K. 1985. Molecular cloning of the fibroin light chain complementary DNA and its use in the study of the expression of the light chain gene in the posterior silk gland of *Bombyx mori*. *Experientia* 41(9), 1167-1171.
- Kumar, P., Kumar, D., Sikka, P., Singh, P. 2015. Sericin supplementation improves semen freezability of buffalo bulls by minimizing oxidative stress during cryopreservation. *Animal Reproduction Science* 152, 26-31.
- Kunz, R.I., Brancalhão, R.M.S., Ribeiro, L.F.C., Natali, M.R.M. 2016. Silk worm Sericin: Properties and Biomedical Applications. *BioMed Research International* 2016, Article ID 8175701, 19 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8175701>
- Kwak, H.W., Lee, K.H. 2018. Polyethylenimine-functionalized silk sericin beads for highperformance remediation of hexavalent chromium from aqueous solution. *Chemosphere* 207, 507-516. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.04.158>
- Kweon, H.Y., Yeo, J.H., Lee, K.G., Lee, Y.W., Park, Y.H., Nahm, J.H., Cho, C.S. 2000. Effects of poloxamer on the gelation of silk sericin. *Macromolecular Rapid Communications* 21, 1302-1305.
- Lamboni, L., Li, Y., Liu, J., Yang, G. 2016. Silk Sericin-Functionalized Bacterial Cellulose as a Potential Wound-Healing Biomaterial. *Biomacromolecules* 17, 3076-3084. DOI: 10.1021/acs.biomac.6b00995
- Michaille, J.J., Garel, A., Prudhomme, J.C. 1990. Cloning and characterization of the highly polymorphic Ser2 gene of *Bombyx mori*. *Gene* 86(2), 177-84.
- Mondal, M., Trivedy, K. Kumar, S.N. 2007. The silk proteins, sericin and fibroin in silkworm, *Bombyx mori* Linn.-a review. *Caspian Journal of Environmental Sciences* 5(2), 63-76.
- Nayak, S., Kundu, S.C. 2014. Sericin-carboxymethyl cellulose porous matrices as cellular wound dressing material. *Journal of Biomedical Material Research Part A* 2014:102A, 1928-1940.
- Nishida, A., Yamada, M., Kanazawa, T., Takashima, Y., Ouchi, K., Okada, H. 2011. Sustained-release of protein from biodegradable sericin film, gel and sponge," *International Journal of Pharmaceutics* 407, 44-52.
- Padamwar, M.N., Pawar, A.P. 2004. Silk sericin and its applications: A review. *Journal of Scientific and Industrial Research* 63, 323-329.
- Padamwar, M.N., Pawar, A.P., Daithankar, A.V., Mahadik, K.R. 2005. Silk sericin as a moisturizer: an *in vivo* study. *Journal of Cosmetic Dermatology* 4, 250-257.
- Panilaitis, B., Altman, G.H., Chen, J., Jin, H.J., Karageorgiou, V., Kaplan, D.L. 2003. Macrophage responses to silk. *Biomaterials* 24(18), 3079-3085.
- Pankaew, P., Klumdong, P., Naemchanthara, K. 2015. A Study of the Preparation of Silk Sericin/Chitosan Composite Film for Future Wound Dressing Applications. *Applied Mechanics and Materials* 804, 179-182.
- Rajput S.K., Kumar, M. 2015. Sericin-a unique biomaterial. *IOSR Journal of Polymer and Textile Engineering* 2(3), 29-35.
- Sasaki, M., Kato, N., Watanabe, H., Yamada, H. 2000. Silk protein, sericin, suppresses colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in mice. *Oncology Reports* 7(5), 1049-1052.
- Shaw, J.T.B., Smith, S.G. 1951. Amino-acids of silk sericin. *Nature* 168 (4278), 745.
- Sonjui, T., Noomhorm, C., Promboon, A. 2009. Sericin recovery from silk cocoon degumming wastewater by a membrane process. *Kasetsart Journal-Natural Science* 43(3), 538-549.
- Takasu, Y., Yamada, H., Tsubouchi, K. 2002. Isolation of three main sericin components from the cocoon of the silkworm, *Bombyx mori*. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 66, 2715-2718.
- Takasu, Y., Yamada, H., Tamura, T., Sezutsu, H., Mita, K., Tsubouchi, K. 2007. Identification and characterization of a novel sericin gene expressed in the anterior middle silk gland of the silkworm *Bombyx mori*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 37(11), 1234-1240.
- Tao, G., Liu, L., Wang, Y., Chang, H., Zhao, P., Zuo, H., He, H. 2016. Characterization of Silver Nanoparticle In Situ Synthesis on Porous Sericin Gel for Antibacterial Application. *Journal of Nanomaterials*, Article ID 9505704, 8 pages.
- Terada, S., Nishimura, T., Sasaki, M., Yamada, H., Miki, M. 2003. Sericin, a protein derived from silkworms, accelerates the proliferation of several mammalian cell lines including a hybridoma. *Cytotechnology* 40, 3-12.
- Tokutake, S. 1980. Isolation of the smallest component of silk protein. *Biochemistry Journal* 187, 413-417.

- Yang, M., Shuai, Y., Zhou, G., Mandal, N., Zhu, L., Mao, C. 2014. Tuning molecular weights of *Bombyx mori* (*B. mori*) silk sericin to modify its assembly structures and materials formation. *ACS Applied Materials & Interfaces* 6(16), 13782-13789.
- Zhang, X., Tsukada, M., Morikawa, H., Aojima, K., Zhang, G., Miura, M. 2011. Production of silk sericin/silk fibroin blend Nanofibers. *Nanoscale Research Letters* 6 (1), 510.
- Zhang, Y.Q. 2002. Applications of natural silk protein sericin in biomaterials. *Biotechnology Advances* 20, 91-100. doi:10.1016/S0734-9750(02)00003-4
- Zhaorigetu, S., Sasaki, M., Watanabe, H., Kato, N. 2001. Supplemental silk protein, sericin, suppresses colon tumorigenesis in 1,2-dimethylhydrazine-treated mice by reducing oxidative stress and cell proliferation. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 65(10), 2181-2186.
- Zhu, L.J., Yao, J., Youlu, L. 1998. Structural transformation of sericina dissolved from cocoon layer in hot water. *Zhejiang Nongye Daxue Xuebao* 24(3), 268-272.