

مروری بر کاربرد پلی ساکاریدها و پپتیدهای ترمیم کننده زخم مستخرج از قارچ‌ها

بهاره نوروزی*

زهره نصیری

زهره عطار

فاطمه قنبرپور

گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

بهاره نوروزی

بزرگراه شهید ستاری، میدان دانشگاه، بلوار شهدای حصارک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات
پست الکترونیک:

bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

کیتین و کیتوزان مستخرج از قارچ‌ها، قادر به التیام زخم‌ها هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در شرایط داخل بدن موجود زنده هستند. در مدل‌های زنده، از جمله حیوانات و انسان‌ها، این متابولیت‌ها با مهار پاتوژن‌ها، فعالیت آنتی اکسیدانی، تعدیل پاسخ التهابی، مرطوب کردن محیط زخم، ترویج تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها، افزایش سنتز کلاژن، اپیتلیال سازی مجدد و رگ‌زایی تأثیر مثبتی بر بهبود زخم دارند. با توجه به اهمیت بالای پپتیدها و پلی ساکاریدهای مشتق شده از قارچ‌ها، هدف از این مقاله مروری این است تا پتانسیل پلی ساکاریدها و پپتیدهای به دست آمده از قارچ‌ها (مخمرها، میکرو قارچ‌ها و قارچ‌های رشته‌ای) در ترمیم زخم در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن به طور جامع بررسی شود. به همین دلیل جست‌وجو از پایگاه‌های علمی مهم و شاخص مانند Web of Science، MDPI و BMC Springer، Taylor and Francis، Elsevier، Wiley، Google Scholar با جست‌وجوی عبارات کلیدی مانند پلی ساکارید، گلوکان، مانان، کیتوزان، پپتید، قارچ‌ها، مخمرها، ماشروما، میکرو قارچ‌های رشته‌ای یا کپک‌ها، ترمیم زخم و پانسمان زخم انجام شد. نتایج نشان داد که پیشرفت‌های مهمی در زمینه پانسمان‌های پیشرفته زخم با استفاده از مشتقات شیمیایی اصلاح شده کیتوزان به دست آمده که بهبود قابل توجهی در حلالیت و فعالیت ضد میکروبی این ترکیبات ایجاد کرده است. از سوی دیگر، تنوع در محتوای کیتین در گونه‌های مختلف قارچ و کشف خواص درمانی پلی ساکاریدهای خارج سلولی نمایانگر آن است که انجام تحقیقات بیشتر برای شناسایی پتانسیل ترمیم زخم این ترکیبات ضروری است بنابراین، با اثبات خواص زیست‌پزشکی و دارویی کیتین و کیتوزان مشتق شده از قارچ‌ها در ارتقای درمان‌های مدرن پزشکی و بهبود زخم‌ها، انجام تحقیقات بیشتر می‌تواند به کاربردهای عملی و پیشرفت پزشکی در این زمینه منجر شود.

کلیدواژه‌ها: پلی ساکارید، پپتید، ترمیم زخم، باکتری، لیپوپپتیدها

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۹/۲۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۰/۱۰

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۳، دوره ۱۵ (۴): ۲۷۶-۲۹۱

مقدمه

ارزیابی مطالب فعلی در مورد پلی ساکاریدها با فعالیت ترمیم زخم که نه تنها از مخمرها و قارچ‌ها بلکه از قارچ‌های رشته‌ای مشتق شده‌اند، متمرکز شد. علاوه بر این، هیچ مقاله مروری در فعالیت زخم پپتیدهای قارچی وجود ندارد. بر این اساس، این کار با هدف ادغام دانش فعلی در مورد پلی ساکاریدها و پپتیدها با فعالیت ترمیم زخم ناشی از قارچ‌ها است^{۱-۴}.

ترمیم زخم یک فرآیند بیولوژیکی پیچیده است که

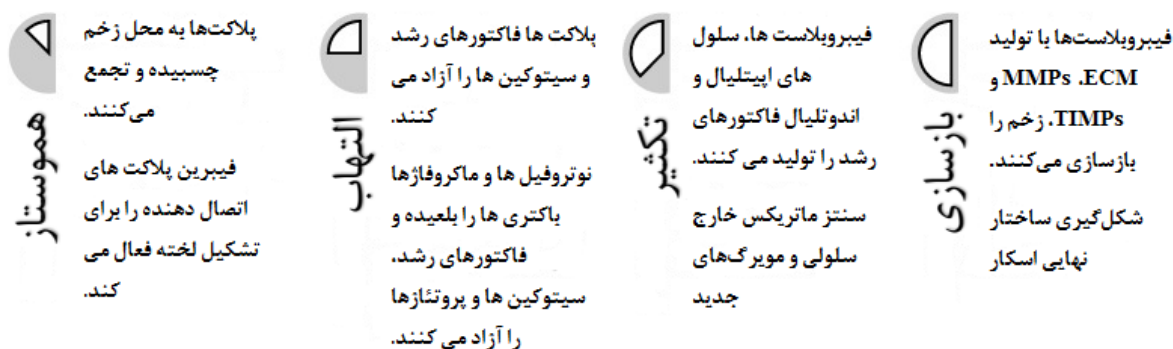
پلی ساکاریدهای سنتز شده از قارچ‌ها (مخمرها، میکرو قارچ‌های رشته‌ای و قارچ‌ها) شامل کیتین، کیتوزان، گلوکان و مانان است. توانایی‌های ترمیم زخم کیتین و کیتوزان یا پلی ساکاریدهای قارچ و مخمر در برخی مقالات مروری ذکر شده‌اند. در مقابل، هیچ مطالعه مروری مفصلی در مورد فعالیت ترمیم زخم پلی ساکاریدهای به دست آمده از میکرو قارچ‌های رشته‌ای وجود ندارد بنابراین، این مطالعه همچنین بر

شامل چهار مرحله می‌شود: هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی (شکل ۱). این مراحل در زمان با هم همپوشانی دارند و از یک برنامه خاص پیروی می‌کنند که توسط انواع مختلف سلولی معرفی و تعدیل می‌شود. معمولاً این مکانیسم به‌خوبی کار می‌کند تا ترمیم سریع پوست آسیب‌دیده را تسهیل کند. با این حال، این مکانیسم قادر به بازسازی کامل پوست آسیب‌دیده نیست و معمولاً تشکیل اسکار و ازدست‌دادن فولیکول‌های مو یا غدد عرق در پوست بهبود یافته رایج است. همچنین اختلال در عملکرد ترمیم زخم و زخم‌های مزمن در برخی بیماران شایع است. یکی از اهداف اصلی فناوری‌های ترمیم زخم، تسهیل بهبود زخم و گرایش به سمت بازسازی زخم است. کیتین و مشتقات آن به‌عنوان اجزای مفید در مواد پانسمان زخم شناخته شده‌اند و ممکن است در توسعه جایگزین‌های پوست با تسهیل بازسازی پوست نقش داشته باشند؛ زیرا به‌نظر می‌رسد بر روند ترمیم زخم در سطح مولکولی تأثیر می‌گذارند.^{۵-۷}

مرحله هموستاز بلافاصله پس از وقوع آسیب شروع می‌شود و با هدف توقف خونریزی از طریق تشکیل لخته فبرین انجام می‌شود که معمولاً به پلاکت‌ها وابسته است. لخته تشکیل شده سدی در برابر دنیای خارج ایجاد و یک ماتریس خارج سلولی موقت را فراهم می‌کند که برای مهاجرت سلولی ضروری است. کیتوزان خواص هموستاتیک دارد و با گلبول‌های قرمز

واکنش داده و لخته‌ای را تشکیل می‌دهد^۹ و مستقل از مکانیسم انعقاد معمولی عمل می‌کند، درحالی که به‌طور معمول، گلبول‌های قرمز فقط نقش حمایتی در تشکیل لخته دارند. این اثر هموستاتیک بهبودیافته همچنین در خون کامل، خون هیپارینه شده و فایبرینه مشاهده شده است؛ به این معنی که کیتوزان می‌تواند به‌طور بالقوه توانایی لخته‌سازی را بهبود بخشد و به هموستاز کمک کند.

همچنین مطالعاتی برای ارزیابی اثربخشی کیتوزان به‌عنوان یک هموستاتیک در محیط‌های جراحی انجام شده است، و زخم‌های درمان‌شده با کیتوزان در مقایسه با زخم‌های کنترل، خونریزی کمتری را نشان می‌دهند. با این حال، اثربخشی هموستاتیک کیتوزان با سایر هموستاتیک‌ها مقایسه نشده است و به‌نظر نمی‌رسد کیتین به‌عنوان یک هموستاتیک مورد بررسی قرار گرفته باشد. پس از توقف خونریزی، لخته فبرین تخریب شده و سلول‌های بافت اطراف با آزاد کردن سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد، مراحل بعدی ترمیم را آغاز می‌کنند و سلول‌ها را به محل زخم جذب می‌کنند.^{۱۰} کیتوزان ممکن است مکانیسم لخته‌سازی متفاوتی را القا کند؛ به این معنی که روند بهبودی ممکن است تغییر کند. این امر ممکن است منجر به یک پاسخ ترمیمی اصلاح‌شده شود که با آزاد شدن فاکتورهای رشد کمتری از پلاکت‌ها تسهیل می‌شود. یکی از اولین سلول‌هایی که پاسخ می‌دهند،



شکل ۱: چهار مرحله ترمیم زخم (هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی) همراه با شرح فعالیت‌های سلولی مرتبط.^۸

ژنتیک اشاره کرد. علاوه بر این، متابولیت‌های قارچ‌ها عمدتاً خارج سلولی سنتز می‌شوند لذا، استخراج متابولیت‌های آن‌ها توسط این موجودات آسان‌تر است. ساختارهای شیمیایی و فعالیت‌های زیستی متابولیت‌های قارچی با سایر موجودات نیز متفاوت است^{۱۵-۱۷}.

پپتیدهای زیست‌فعال مستخرج از قارچ‌ها

تا به امروز، بسیاری از پپتیدهای طبیعی با منشأ قارچی شرح داده و خواص بیولوژیکی متنوع آنها گزارش شده است. با این حال، نقش پپتیدهای قارچی در بهبود زخم تنها در یک مطالعه آزمایش شده است. در مطالعه مذکور، پپتید به‌دست‌آمده از قارچ دریایی آکرمونیوم sp. سویه CNQ-049 مشخص شد و سپس فعالیت ترمیم زخم آن مورد ارزیابی قرار گرفت. با توجه به تجزیه و تحلیل داده‌های طیف سنجی (MS، UV و NMR)، پپتید به‌عنوان یک پنتادپسی پپتید حلقوی شناسایی شد و آکرمونامید نام گرفت. مشخص شد که پپتید اعمال‌شده روی زخم‌های پوستی موش‌ها، با افزایش مهاجرت کراتینوسیت و فیبروبلاست و تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با بهبود زخم، یعنی اکتین آلفا و کلاژن نوع I آلفا، فعالیت ترمیم زخم را نشان می‌دهد^{۱۸}.

یافته‌های مطالعات قبلی نشان می‌دهد که پلی‌ساکاریدها / پپتیدهای قارچ‌ها می‌توانند با القای تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها، افزایش سنتز کلاژن، اپیتلیال‌سازی مجدد، چسبندگی سلولی و رگ‌زایی، فعال کردن ماکروفاژها و مهار پاتوژن‌ها، ایجاد محیط مرطوب، نشان دادن خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، بهبود زخم را تسهیل کنند^{۱۹}.

پپتیدهای مشتق‌شده از قارچ عمدتاً از محیط‌های کشت تخمیرشده قارچ‌ها با استفاده از حلال‌های مناسب، معمولاً اتیل‌استات استخراج شدند. سپس عصاره‌های تهیه شده تا زمان خشک‌شدن تحت خلاء

نوتروفیل‌ها هستند که به‌عنوان نوتروفیل‌های چندهسته‌ای (پلی‌مورفونوکلئرها) یا PMN نیز شناخته می‌شوند. PMN‌ها اجسام خارجی مانند خاک و باکتری را از زخم پاک می‌کنند و سلول‌های آسیب دیده را از بین می‌برند و یکی از انواع اصلی سلول‌های مسئول التهاب هستند. هم‌کیتین و هم‌کیتوزان اثر کموتاکتیک مثبتی بر PMN‌های سگ نشان داده‌اند؛ به این معنی که آن‌ها PMN‌ها را جذب می‌کنند. یک مطالعه آزمایشگاهی نشان داده است که کیتین اثر قوی‌تری نسبت به کیتوزان دارد با این حال، کیتوزان ممکن است به‌طور بالقوه تأثیر بیشتری بر زخم داشته باشد؛ زیرا نسبت به کیتین کندتر تجزیه می‌شود^{۱۱}.

متابولیت‌های زیست‌فعال مستخرج از قارچ‌ها

قارچ‌ها موجودات یوکاریوتی هستند که در محیط‌های خشکی و آبی پراکنده شده‌اند. قلمرو قارچ‌ها از سه گروه عمده تشکیل شده است: مخمرهای تک‌سلولی، میکروقارچ‌های رشته‌ای چندسلولی و قارچ‌های رشته‌ای ماکروسکوپی (ماشروم‌ها). برخی از قارچ‌ها بیماری‌زا هستند؛ درحالی که اکثر آن‌ها برای انسان مفید هستند. به‌عنوان مثال، قارچ‌های مفید قادر به تولید متابولیت‌های طبیعی فعال زیستی مختلف مانند پلی‌ساکاریدها، پپتیدها، رنگدانه‌ها، ارگوئینین، ارگوسترول، فنول‌ها، آلکالوئیدها و پلی‌فنل‌ها هستند^{۱۲}. تولید متابولیت‌های طبیعی از قارچ‌ها توسط تخمیر حالت جامد یا تخمیر غوطه‌ور انجام می‌شود. تخمیرهای حالت جامد در بیوراکتورهای سینی، بستر بسته، بستر هم‌زده، بستر سیال، بستر تکان‌دهنده و هوادهی هم‌زده انجام می‌شود، درحالی که از شیک‌فلاسک یا بیوراکتورها برای تخمیرهای غوطه‌ور استفاده می‌شود^{۱۳و۱۴}.

در تولید متابولیت‌های طبیعی، استفاده از قارچ‌ها مزایایی دارد که از جمله آن‌ها می‌توان به سرعت رشد سریع در محیط‌های ساده و ارزان، دستکاری آسان شرایط رشد و اصلاح آسان با تکنیک‌های مهندسی

در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد تحت تبخیر قرار گرفتند و در نتیجه یک باقیمانده نیمه‌جامد به‌دست آمد.^{۲۰} پپتیدهای قارچی به‌طور طبیعی توسط جنس‌های مختلف قارچی از جمله آکرومیوم، آلترناریا، آسپرژیلوس، آسترومایسس، بووریا، کیتومیوم، یوروتیوم، گلیوکلا دیوم، گرافیم، متاریزیم، پنی‌سیلیوم، سیمپلی‌سیلیوم، استاگونوسپورا، تالاروما یسس و تریکودرما تولید می‌شوند. پپتیدهای قارچی نیز به‌صورت ریبوزومی یا غیرریبوزومی (توسط NRPS) سنتز می‌شوند. پپتیدهای مشتق‌شده از قارچ را می‌توان به سه دسته اصلی گروه‌بندی کرد: خطی (دی‌پپتیدهای خطی، تری‌پپتیدها، تترا و هگزاپپتیدها، اکتاپپتیدها، لیپوپپتیدها، غیرآپتیدها، غیردکاپپتیدها، دودکاپپتیدها، پنتادکاپپتیدها و ...)، حلقوی (پنتا دکاپپتیدها، تپتیدها، تری‌پپتیدها، هگزاپپتیدها، هپتاپپتیدها، ناپتیدها، دکاپتیدها و ...) و دپسی‌پپتیدها (دپسی‌پپتیدهای حلقوی و تری‌پپتیدهای حلقوی).^{۲۰،۲۱}

پپتیدهای مشتق‌شده از قارچ‌ها خواص بیولوژیکی متنوعی از قبیل ضد میکروبی (ضد باکتری و قارچ)، آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب، ترمیم زخم، ضد ویروسی، ضد انگلی، ضد سرطان، ضد چاقی، ضد چربی، ضد فشارخون، ضد ترومبوز و فعالیت‌های ضد دیابت را نشان می‌دهند.^{۲۰،۲۱}

پلی‌ساکاریدهای با فعالیت ترمیم زخم مستخرج از قارچ

کیتین و کیتوزان شناخته‌شده‌ترین نمونه‌های پلی‌ساکارید، با فعالیت ترمیم زخم هستند که توسط قارچ‌ها سنتز می‌شوند. این بیوپلیمرهای طبیعی با ساختار پلی‌ساکاریدی، می‌توانند علاوه بر سخت‌پوستان و حشرات توسط قارچ‌ها نیز سنتز شوند. رده‌های

قارچی بازیدیومیست‌ها، آسکومیست‌ها، زیگومیست‌ها و دوترومیست‌ها شامل کیتین و کیتوزان در دیواره سلولی خود هستند.^{۲۲} کیتین و کیتوزان خواص بیولوژیکی مختلف از جمله فعالیت‌های ضد توموری، ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی دارند. با این حال، کیتوزان برای اهداف بیوتکنولوژیکی و دارویی قابل استفاده‌تر است؛ زیرا حلالیت، فعالیت بیولوژیکی و واکنش‌پذیری بالاتری با سایر مواد دارد. به‌خصوص برخی خواص بیولوژیکی (سمیت کم، زیست‌تخریب‌پذیری، قدرت هموستاتیک و اثر ضد میکروبی)، کیتوزان و مشتقات آن را برای کاربردهای پانسمان زخم مفیدتر می‌کند. تا به امروز، پتانسیل ترمیم زخم کیتوزان مشتق‌شده از سخت‌پوستان یا حشرات در مطالعات متعدد ثبت شده است. به‌طور مشابه، کیتین / کیتوزان حاوی میسلیم قارچ‌ها، یا کیتین / کیتوزان خالص مشتق‌شده از قارچ، به‌عنوان ماده التیام‌دهنده زخم در چندین مطالعه آزمایش شده است (جدول ۱) ^{۲۳-۲۶، ۵۶}.

برای مثال یسربی و همکاران، قدرت ترمیم زخم کیتوزان را از قارچ ترمیتیس ورسیکالر مورد بررسی قرار دادند. بدین‌منظور نانوالیاف کیتوزان و PVA (کیتوزان/PVA) به روش الکتروریسی تهیه و سپس فعالیت ضدباکتریایی، سیتوتوکسیک و ترمیم زخم آنها مورد آزمایش قرار گرفت. الیاف (کیتوزان/PVA) برای نشان‌دادن کارایی آنتی‌باکتریال نسبت به دو پاتوژن (اشریشیا کلی و استافیلوکوک اورئوس) و همچنین افزایش چسبندگی و رشد فیبروبلاست‌ها، با تسهیل تبادل رطوبت و اکسیژن تعیین شد. آزمایش‌های حیوانی نشان داد که الیاف کیتوزان/PVA پتانسیل التیام زخم تا ۹۵٪ را فراهم می‌کنند.^{۲۴}

جدول ۱: پلی‌ساکاریدهای قارچی با فعالیت بهبود زخم^{۶۰}

ترکیب	سویه مورد مطالعه	نوع فرمولاسیون	فعالیت‌ها
کیتوزان	ترامتس و رسیکولور (قارچ)	نانوالیاف کیتوزان / PVA	خاصیت ضدباکتریایی (در شرایط آزمایشگاهی) و افزایش چسبندگی و رشد فیبروبلاست‌ها (در شرایط زنده)
کیتوزان	ریزایوس استولونینفر F6 (قارچ میکروسکوپی رشته‌ای)	ترکیب (کیتوزان + Regenplex)	رها سازی فاکتورهای رشد، تحریک توسعه فولیکول مو، تنظیم مراحل التهاب و بازسازی، کاهش سطح بیان MMP-9 در مراحل اولیه و افزایش سطح بیان MMP-2 در مراحل بعدی فرایند بهبود (در شرایط زنده)
LEP-2b (اکسوپلی‌ساکارید)	لاکنوم YM405 (قارچ میکروسکوپی رشته‌ای)	جزء پماد	افزایش بازسازی اپیتلیوم، سطح هیدروکسی‌پرولین و فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و تنظیم‌کننده ایمنی (در شرایط زنده)
TEPS2 و TEPS1 (اکسوپلی‌ساکاریدها)	تالارومیس پورپورئوژنس (قارچ میکروسکوپی رشته‌ای)	تنها TEPS1 یا تنها TEPS2	خاصیت آنتی‌اکسیدانی (گیرندگی رادیکال‌های DPPH، ABTS و OH) و فعالیت‌های بهبود زخم (در شرایط آزمایشگاهی)
PNPs (PNP-60، PNP-40 و PNP-80) (پلی‌ساکاریدها)	فولیوتا نامکو (قارچ)	هر PNP به‌تنهایی	خاصیت آنتی‌اکسیدانی، فعالیت‌های ضدکالژنازی، تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها (در شرایط آزمایشگاهی)
β - گلوکان (پلی‌ساکارید)	لیگنوسوس راینوسروتی (قارچ)	β - گلوکان به‌تنهایی	مهاجرت و تکثیر سلول‌های اپیتلیال روده و افزایش بیان پروتئین‌های کنترل تقسیم سلولی (در شرایط آزمایشگاهی)
پلی‌ساکارید	فلینوس ایگنیاریوس (قارچ)	هیدروژل حاوی کیتوزان و پلی‌ساکارید	خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدباکتری، بازسازی اپیتلیوم، رسوب کلاژن، کاهش التهاب و افزایش رگ‌زایی (در شرایط زنده)
پلی‌ساکارید	آگاریکوس بلیزئی (قارچ)	لایه‌های نازک (پلی‌ساکارید/آلژینات سدیم/پلی‌وینیل الکل)	کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو و افزایش رسوب کلاژن (در شرایط زنده)
EPS-R و Scl (اکسوپلی‌ساکاریدها)	اسکلروتیوم گلوکانیکوم (قارچ میکروسکوپی رشته‌ای) و رودوسپورییدیوم بابیجوا (مخمر)	EPS-R یا Scl به‌تنهایی	مهاجرت ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها و بیوسنتز کلاژن (در شرایط زنده)
اکسوپلی‌ساکارید	پاپیلیترا ترستریرس (مخمر)	اکسوپلی‌ساکارید به‌تنهایی	تکثیر فیبروبلاست‌ها، خاصیت ضدباکتری و آنتی‌اکسیدانی، کاهش قابل‌توجه محتوای ROS سلولی (در شرایط آزمایشگاهی)
کیتوزان - گلوکان	شیزوفیلوم کامونه (قارچ)	جزیی از پانسمان زخم	افزایش چسبندگی سلولی، جذب مایعات اضافی، خاصیت ضدباکتری و افزایش رگ‌زایی، بازسازی اپیتلیوم، تشکیل بافت گرانوله و مهاجرت سلولی (در شرایط زنده)
کیتوزان - گلوکان	شیزوفیلوم کامونه (قارچ)	نانوالیاف کیتین - گلوکان، پلی‌وینیل الکل و ژلاتین	خاصیت ضدباکتری، تکثیر و چسبندگی فیبروبلاست‌ها (در شرایط آزمایشگاهی و زنده)
کیتوزان - گلوکان	شیزوفیلوم کامونه (قارچ)	β - گلوکان حل شده در بوتیلن گلیکول	مهاجرت کراتینوسیت‌ها، تمایز و تکثیر فیبروبلاست‌های پوستی و بازسازی اپیتلیوم (در شرایط آزمایشگاهی و زنده)
اکسوپلی‌ساکارید	رودوسپورییدیوم موجیلاژینوسا (مخمر)	پلی‌ساکارید، پلی‌کاپرولاکتون و ژلاتین	تکثیر سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها و افزایش رگ‌زایی (در شرایط زنده)
β -D- گلوکان (لاسیودیپلودان)	ازبودیپلودیا تتوبرومه (قارچ میکروسکوپی رشته‌ای)	هیدروژل	خاصیت آنتی‌اکسیدانی، اثر ایمنی مدولاسیون، سنتز کلاژن و بازسازی و تکثیر سلول (در شرایط زنده)

اختصارات: ABTS: آزنو - بیس (۳) اتیل‌بنزوتیازولین - ۶ - سولفونیک اسید؛ DPPH، دی‌فنیل - ۱ - پیکریل هیدرازیل؛ H_2O_2 ، پراکسید هیدروژن؛ HDF فیبروبلاست پوستی انسان؛ MMP-2، ماتریکس متالوپروتئیناز - ۲؛ MMP-9، ماتریکس متالوپروتئیناز - ۹؛ $O_2^{\bullet-}$ ، رادیکال سوپراکسید و $OH^{\bullet}$ ، رادیکال هیدروکسیل.

در مطالعه چن و همکاران، تهیه کیتوزان (ریزوکیتوزان) از کیتین (ریزوکیتین) را هدف قرار

دادند که از ریزوپوس استولونفر F6 استخراج شده بود و سپس قدرت ترمیم زخم ریزوکیروزان را مورد ارزیابی قرار دادند. آزمایش‌های انجام‌شده بر روی موش‌هایی با میزان جراحت بیشتر مشخص کرد که پانسمان مرکب (کامپوزیت) متشکل از ریزوکیروزان و ریجنپلکس در مقایسه با هر جزء منفرد و گروه کنترل، قدرت درمانی قوی‌تری از خود نشان می‌دهد. این کامپوزیت با تأثیر بر التهاب و مراحل بازسازی، التیام زخم را بهبود می‌بخشد. مکانیسم عمل کامپوزیت در التیام زخم به کاهش سطح بیان متالوپروتئیناز ماتریکس ۹-MMP در مرحله اولیه و افزایش سطح بیان ۲-MMP در مرحله بعدی فرآیند التیام نسبت داده شده است.^{۲۵}

علاوه بر کیتین / کیتوزان، سایر پلی‌ساکاریدهای مشتق‌شده از قارچ نیز در فعالیت ترمیم زخم گزارش شده است. به‌عنوان مثال، هی و همکاران، توصیف یک اگزوپلی‌ساکارید (LEP-2b) از میکروقارچ رشته‌ای لاکنوم YM405 را هدف قرار دادند و سپس قدرت التیام زخم LEP-2b را در داخل بدن موش‌ها بررسی کردند. تجزیه و تحلیل ساختاری و بیوشیمیایی نشان داد که LEP-2b یک هتروپلی‌ساکارید با وزن مولکولی $2/8 \times 10^4$ دالتون است که از مونومرهای رامنوز، مانوز، گلوکز و گالاکتوز تشکیل شده است. کاربرد LEP-2b باعث ترسیع تخریب بخش‌های آسیب‌دیده پوست، کاهش مدت زمان بهبودی و همچنین افزایش سطح آب و هیدروکسی پرولین در پوست ترمیم شده است. به‌طور کلی، مشخص شد که این EPS واکنش التهابی پوست سوخته را مهار می‌کند، ترمیم بافت و اپیتلیال‌سازی مجدد را سرعت می‌بخشد و در نتیجه از بهبود زخم پشتیبانی می‌کند.^{۲۷}

در مطالعه دیگری که اخیراً انجام شد، خواص ساختاری و پتانسیل ترمیم زخم دو EPS (TEPS1 و TEPS2) از قارچ اندوفیت تالارومایسس پورپوریوجینس مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و

تحلیل مونومر مبتنی بر HPLC نشان داد که TEPS1 یک هتروپلی‌ساکارید متشکل از مانوز، ریبوز، گلوکز و گالاکتوز است درحالی که TEPS2 یک هموپلی‌ساکارید ساخته‌شده از مانوز است. تجزیه و تحلیل آنتی‌اکسیدانی در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که TEPS1 دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالاتری نسبت به TEPS2 بوده است که براساس سنجش‌های DPPH، ABTS و رادیکال هیدروکسیل تعیین شد. علاوه‌براین ثابت شده است که TEPS1 فعالیت آنتی‌اکسیدانی سلولی و بهبود زخم بالاتری در رده سلولی کلیه جنینی انسان (HEK293) دارد.^{۲۸}

در مطالعه‌ای، سانگ و همکاران، خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدکلاژناز و التیام زخم پلی‌ساکاریدهای استخراج‌شده از قارچ خوراکی فولیوتا نامکو را در شرایط آزمایشگاهی هدف بررسی قرار دادند. آزمایش‌ها نشان داد که پلی‌ساکاریدها، به‌ویژه بخش PNP-80، یک فعالیت مهارکنندگی رادیکال هیدروکسیل و فعالیت ضدکلاژنازی از خود نشان دادند و باعث کاهش قابل توجه در محتوای ROS سلولی سلول‌های L929 القایی H_2O_2 شدند. علاوه‌براین، مشخص شد که PNP 80 به‌طور قابل توجهی تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌های L929 را تقویت می‌کند که نشان‌دهنده فعالیت قوی ترمیم زخم آن است.^{۲۹}

یک گروه تحقیقاتی متفاوت، بر مشخص کردن پلی‌ساکارید جداشده از قارچ دارویی لیگنوسوس راینوسروتیس تمرکز کردند و سپس فعالیت ترمیم زخم مخاط روده آن مورد بررسی قرار گرفت. پلی‌ساکارید جداشده به‌عنوان بتا - گلوکان شناسایی شد و وزن مولکولی آن $5/315 \times 10^4$ گرم بر مول تعیین شد. مشخص شد که این بتا - گلوکان با فعال کردن مسیر وابسته به Rho باعث مهاجرت و تکثیر سلول‌های اپیتلیال روده می‌شود. براساس این نتایج، محققان پیشنهاد کردند که بتا - گلوکان می‌تواند به‌عنوان یک ماده التیام‌دهنده زخم برای

اسکلروتیوم گلوکانیکوم DSM 2159 و مخمر رودوسپورییدیوم بیجوی را هدف بررسی قرار دادند. سنجش‌های آزمایشگاهی نشان داد که هر دو EPS روی رده سلولی فیبروبلاست انسانی غیرسیتوتوکسیک هستند و باعث همولیز قابل توجه یا آسیبی به گلبول‌های قرمز خون انسان (سازگاری خونی) نمی‌شوند. سنجش‌های انجام‌شده در داخل بدن موجود زنده مشخص کرد که هر دو EPS پتانسیل بهبود زخم مطلوبی را در موش‌های صحرایی نر ویستار در غلظت ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر نشان دادند. حمیدی و همکاران خواص ساختاری EPS از مخمر پاپیلوترما ترسترس PT22AV را بررسی کردند و سپس خواص ضدباکتریایی، سازگاری سلولی و بهبود زخم آن را مورد ارزیابی قرار دادند. تجزیه و تحلیل ساختاری و بیوشیمیایی نشان داد که EPS یک هتروپلی ساکارید محلول در آب با وزن مولکولی متوسط ۲۰۲ کیلو دالتون است که از مونومرهای مانوز و گلوکز تشکیل شده است. آزمایش‌های انجام‌شده در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که EPS قدرت ضد میکروبی در برابر باکتری‌های بیماری‌زا (اشریشیا کلی، استافیلوکوک اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس) داشته و سازگاری سلولی را نسبت به فیبروبلاست انسانی و رده‌های سلولی ماکروفاژ نشان می‌دهد. آزمایش‌های انجام شده در داخل بدن موجود زنده نشان داد که EPS با افزایش سنتر و بلوغ فیبرهای کلاژن، رشد فولیکول‌های مو و اپیتلیال‌سازی مجدد، به‌ویژه هنگامی که روی موش‌های صحرایی نر در غلظت ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر اعمال می‌شود، قدرت ترمیم زخم را نشان می‌دهد.^{۳۳،۳۴}

در مطالعه‌ای که توسط عبدالمحسن و همکاران انجام شد، سمیت و فعالیت‌های بیولوژیکی (ضد باکتریایی و التیام زخم) مجموعه کیتین / کیتوزان - گلوکان جداشده از یک کمون قارچی اسکیزوفیلوم مورد بررسی قرار گرفت. این محققان دریافتند که این

درمان بیماری‌هایی با آسیب مخاطی دستگاه گوارش مورد استفاده قرار گیرد.^{۳۰}

ژانگ و همکاران، آماده‌سازی یک هیدروژل (PCA) براساس کیتوزان کونژوگه با آل - آرژنین و پلی ساکاریدهای عامل‌دارشده با آلدهید قارچ فلینوس ایگنیاریوس را هدف قرار دادند و سپس قابلیت استفاده از PCA به‌عنوان ماده پانسمان ضدباکتریایی و پیش‌رگ‌زایی در فرآیند بهبود زخم موش‌های دیابتی را بررسی کردند. محققان دریافتند که PCA خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی و ایمنی زیستی خوبی داشته و پتانسیل ترمیم زخم مؤثری را در موش‌های دیابتی نشان می‌دهد. تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی ثابت کرد که PCA از تشکیل اپیتلیال و رسوب کلاژن پشتیبانی می‌کند و تجزیه و تحلیل بیان پروتئین این‌طور مطرح می‌کند که PCA التهاب را از طریق مهار فاکتور هسته‌ای - کاپا B بازدارنده آلفا ($\text{IKB}\alpha$) / مسیر سیگنال‌دهی فاکتور هسته‌ای - $\text{NF-}\kappa\text{B}$ و افزایش رگ‌زایی از طریق تنظیم سطح فاکتور - 1α القا می‌کند.^{۳۱}

در مطالعه دیگری که اخیراً انجام شد، ساریوا و همکاران، بر جداسازی پلی ساکاریدها (PABs) از قارچ آگاریکوس بلزی موریل، تهیه فیلم‌ها (PABs/SA/PVA) براساس سدیم آلزینات و PVA بارگیری‌شده با PABs تمرکز کردند و سپس پتانسیل PABs/SA/PVA در بهبودی زخم‌های پوستی در موش را مورد بررسی قرار دادند. آزمایش‌ها نشان داد که فیلم‌ها باعث تشکیل درم ضخیم‌تر با رسوب کلاژن بیشتر شده و باعث کاهش قابل توجه در نشانگرهای استرس اکسیداتیو (مالون دی‌آلدهید [MDA] و سطوح نیتريت/نیترات) می‌شوند.^{۳۲}

حمیدی و همکاران خواص زیست‌فعال در شرایط آزمایشگاهی و توانایی‌های التیام زخم در داخل بدن موجود زنده EPSها (به‌ترتیب اسکروگلوکان و EPS-R) به‌دست‌آمده از میکرو قارچ رشته‌ای

رودوسپوریدیوم موسیلاژینوزا sp. سویه GUMS16 برای تأثیر آن بر بهبود زخم‌های با ضخامت بیشتر در موش‌ها، مورد ارزیابی قرار گرفت. برای این کار، نانوالیافی که از EPS خالص‌شده، پلی‌کاپرولاکتون (PCL) و ژلاتین تهیه شده بودند، روی زخم‌ها اعمال شدند. فرمول‌های مبتنی بر EPS (PCL/Gel/2% EPS و PCL/Gel/1% EPS) بالاترین کارایی بسته‌شدن زخم و کمترین علائم اسکار را ارائه کردند و باعث سنتز بیشتر سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها در ناحیه زخم شدند. علاوه‌براین، فرمول‌های مبتنی بر EPS برای تسریع رگ‌زایی و حمایت از تشکیل ضمیمه‌های پوستی (فولیکول‌های مو و غدد عرق) در مقایسه با PCL/Gel و گروه‌های کنترل تعیین شدند.^{۳۸}

در مطالعه دیگری، محققان تهیه هیدروژل $(\beta\text{-D-(1}\rightarrow\text{6)-گلوکان (لاسیودیلودان) مشتق شده از یک میکروقارچ رشته‌ای لازیودیپلودیا تیوبرومی به صورت خارج سلولی را مورد هدف قرار دادند و سپس خواص فیزیکوشیمیایی و فعالیت ترمیم زخم هیدروژل تهیه شده را بررسی کردند. نتایج نشان داد که هیدروژل دارای pH مناسب برای کاربرد موضعی و پایداری فیزیکوشیمیایی است و پتانسیل آنتی‌اکسیدانی برای از بین بردن رادیکال‌های هیدروکسیل را از خود نشان می‌دهد. آزمایش‌های انجام شده در داخل بدن موجود زنده نشان داد که هیدروژل فعالیت تعدیل‌کننده ایمنی از خود نشان می‌دهد و باعث افزایش اپیتلیال‌سازی مجدد و تکثیر سلولی و همچنین سنتز رشته‌های کلاژن می‌شود؛ در نتیجه پتانسیل بهبود زخم قوی ایجاد می‌کند.^{۳۹}$

پانسمان‌های زخم بر پایه کیتین و کیتوزان مشتق شده از قارچ

کاربردهای پزشکی قارچ‌ها به دوران باستان برمی‌گردد؛ جایی که از آن به عنوان ماده‌ای برای بند آوردن خون و به عنوان پیش‌ساز ابتدایی

مجموعه کارایی ضدباکتریایی قوی در برابر باکتری‌های بیماری‌زای مختلف نشان می‌دهد؛ اما هیچ سمیت سلولی در برابر سلول‌های فیبروبلاست موش ندارد. آنها همچنین اطلاع دادند که این مجموعه پتانسیل عالی برای بهبود زخم جراحی در مدل‌های موش دارد.^{۴۰}

در کارهای زینعلی و همکاران، تهیه نانوالیاف کمپلکس کیتین - گلوکان ژلاتین / PVA / CGC (از شیزوفیلوم کومینه)، PVA و ژلاتین با استفاده از فرآیند الکتروریسی را مورد هدف قرار دادند و سپس مشخصات سمیت و فعالیت‌های بیولوژیکی (پتانسیل آنتی‌باکتریایی و التیام زخم) نانوالیاف PVA / CGC / ژلاتین را مورد بررسی قرار دادند. آزمایش‌ها نشان داد که نانوالیاف PVA / CGC / ژلاتین اثر بازدارندگی در برابر اشیریشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس داشته، اثرات سمی روی فیبروبلاست‌ها ایجاد نمی‌کنند و همچنین تکثیر و چسبندگی فیبروبلاست‌ها را بهبود می‌بخشند. علاوه‌بر این، نانوالیاف PVA / CGC / ژلاتین پتانسیل التیام زخم را تا ۸۶٪ هنگام اعمال بر روی زخم‌های سوختگی درجه ۲ در موش‌ها فراهم کردند.^{۴۱}

در مطالعه‌ای که توسط سئو و همکاران انجام شد، بتا گلوکان‌های قارچ (شیزوفیلوم کومینه)، جو، مخمر، و اوگلنا برای پتانسیل ترمیم زخم آزمایش شدند. تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی نشان داد که تمام بتاگلوکان‌ها تأثیر قابل توجهی بر مهاجرت کراتینوسیت در ۲۰ میکرومولار دارند و هیچ سمیت سلولی روی فیبروبلاست‌ها نشان نمی‌دهند. از آزمایش‌های انجام شده در داخل بدن موجود زنده این نتیجه حاصل شد که بتاگلوکان از مهاجرت کراتینوسیت‌های ناشی از قارچ از طریق القای فسفوریلاسیون FAK/Src و تمایز فیبروبلاست پوستی از طریق NADPH اکسیداز به دست می‌آید و در نتیجه بسته‌شدن زخم را تسریع می‌کند.^{۴۲} در تحقیق انجام شده توسط هیوچی و همکاران، EPS از مخمر سازگار با سرما

آنتی‌بیوتیک‌های مدرن در درمان عفونت‌ها استفاده می‌شد. با این حال، علاقه جدی علمی به مواد پزشکی مشتق شده از قارچ‌ها تا دهه ۱۹۷۰ آغاز نشد؛ زمانی که میسلیوم‌های چندین گونه قارچی به‌عنوان تسریع‌کننده‌های التیام زخم موردبررسی قرار گرفتند^{۴۰-۴۳}.

پروودن و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر موضعی میسلیوم پودر شده گونه‌های قارچی فیکومیست موکور، پنی‌سیلیوم نوتاتوم و آسپرژیلوس نیجر بر روی زخم‌های موش پرداختند. هدف آن‌ها تأیید خواص بهبودبخشی گلوکوزامین (واحد‌های پلیمری کیتوزان) بود که به‌عنوان عامل اصلی، در پتانسیل بهبودی مواد غضروفی مورد استفاده در درمان سنتی زخم‌ها، شناخته می‌شد. پوست زخم‌خورده موش‌هایی که با میسلیوم پودر شده قارچ‌ها درمان شده بودند، طی فرایند بهبود، استحکام کششی بالاتری نسبت به زخم‌های درمان نشده یا درمان شده با پودر غضروف از خود نشان داد. در میان گونه‌های قارچی مورد مطالعه، گونه فیکومیست موکور بیشترین افزایش در استحکام کششی پوست را ایجاد کرد^{۴۴}.

در مطالعات دیگری، یک پودر کیتین - بتا - گلوکان نیز از طریق تیمار همان میسلیوم با سدیم هیدروکسید (NaOH) و اسید هیدروکلریک (HCl) تولید و با کیتین خالص استخراج شده از سخت‌پوستان مقایسه شد. هدف از این مقایسه، ارزیابی توانایی هر یک از این مواد به‌عنوان تسریع‌کننده بهبود زخم به‌صورت موضعی بر روی زخم‌های موش بود. کیتین استخراج شده از خرچنگ دریایی و شاه‌میگو نسبت به پودر میسلیوم قارچی خالص، عملکرد بهتری در بهبود زخم از خود نشان داد. با این حال، تمامی گونه‌های قارچی مورد مطالعه به‌جز آسپرژیلوس نیجر، استحکام کششی پوست را به میزان قابل توجهی نسبت به عوامل بهبود زخم حاوی کیتین سخت‌پوستان و غضروف افزایش دادند^{۴۵}.

در پی موفقیت‌های اولیه، کیتین به‌سرعت به‌عنوان یک شتاب‌دهنده بهبود زخم در عرصه آکادمیک مورد توجه قرار گرفت. اغلب مطالعات بعدی، بر روی پتانسیل ترمیم‌کنندگی کیتین استخراج شده از سخت‌پوستان متمرکز شد. با این حال، به‌دلیل هزینه کمتر و روش ساده‌تر تصفیه، کیتین قارچی نیز مورد توجه پژوهشگران قرار گرفت. مطالعات گسترده‌تر با استفاده از میسلیوم قارچ‌های آسپرژیلوس اوریزا، موکور موسدو و فیکومیست بلکسلیانوس که با سدیم هیدروکسید و اسید استیک تصفیه شده بودند، نشان داد که این قارچ‌ها در غلظت‌های پایین، تکثیر سلول‌های فیبروبلاست را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهند^{۲۶}.

اثرات تحریک‌کنندگی تکثیر سلولی ناشی از مواد قارچی مورد مطالعه، رابطه مستقیمی با محتوای کیتین یا کیتوزان این مواد داشت. گونه فیکومیست بلکسلیانوس در غلظت‌های ۰/۰۱٪ و ۰/۵٪ وزنی - حجمی بیشترین میزان تحریک تکثیر سلولی را نشان داد. علاوه‌براین، گونه‌های موکور موسدو و فیکومیست بلکسلیانوس خواص جذب سلولی نیز از خود نشان دادند که این امر می‌تواند در تسریع روند بهبود زخم مؤثر باشد. در سال ۱۹۹۷، گروهی از پژوهشگران تایوانی با استخراج مخلوطی از کیتین و پلی‌ساکارید از قارچ گانودرما تسوگا، گامی مهم در تجاری‌سازی مواد درمانی زخم برداشتند. این مخلوط حاوی ۱-۳ - بتا - گلوکان (تقریباً ۶۰٪) و آن - استیل گلوکزامین (تقریباً ۴۰٪) بود و برای تولید جایگزینی بافتی قابل بافت به‌نام ساکاجیتین به‌کار رفت. این پانسمان زخم نوین ابتدا در مطالعات پیش‌بالینی بر روی موش‌ها و خوکچه‌های هندی ارزیابی شد^{۲۳و۶}.

سپس در سال ۲۰۰۵، در یک کارآزمایی بالینی اولیه بر روی دو بیمار انسانی مبتلا به زخم‌های مزمن مورد استفاده و کارایی آن به‌صورت مقدماتی مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات حیوانی نشان داد که ساکاجیتین به‌طور قابل توجهی بهبود زخم را در

مقایسه با گازهای معمولی بهبود می‌بخشد و عملکرد قابل مقایسه با بشیتین، یک پانسمان زخم تجاری موجود از کیتین سخت‌پوستان، که در سال ۱۹۸۸ ساخته شد، داشت. در مطالعات بالینی بر روی زخم‌های مزمن که به مدت هفت ماه یا بیشتر باز مانده بودند، بهبود قابل توجهی مشاهده شد. مکانیسم‌های زیربنایی این بهبود عبارت بودند از تکثیر فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها و فعالیت متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) در سلول‌های انسانی.^۵

یک نوع جدید از ساکچیتین به نام نانوزل، برای درمان سوختگی‌های قرنیه در خرگوش‌ها ساخته شد. این ماده جدید نشان داد که می‌تواند به‌طور قابل توجهی به رشد سلول‌های قرنیه کمک کند و باعث بهبود سریع‌تر زخم‌ها شود. همچنین، این نانوزل از تجزیه شدن پروتئین‌های مهم در قرنیه جلوگیری می‌کند که این امر نیز به بهبود سریع‌تر زخم کمک می‌کند. با افزایش توجه پژوهشگران به پتانسیل درمانی مشتقات خالص کیتین به‌دست‌آمده از سخت‌پوستان، در بهبود زخم‌ها، تمرکز مطالعات علمی از روی کاربردهای پزشکی مواد حاصل از قارچ‌ها، به سمت بررسی پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی قارچ (EPS) معطوف شد. پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی (EPS) جزء ماتریکس بین سلولی یا دیواره سلولی قارچ‌ها نیستند که معمولاً حاوی کیتین هستند؛ در عوض، این پلی‌ساکاریدها بر روی سطح سلول یا در ماتریکس خارج سلولی قارچ قرار می‌گیرند.^{۴۶}

در مقایسه با سایر پلی‌ساکاریدهای قارچی، تولید انبوه این ترکیبات در مدت زمان کوتاه‌تری امکان‌پذیر بوده و مراحل استخراج و خالص‌سازی آن‌ها به مراتب ساده‌تر است. در مطالعاتی که در تایلند بر روی پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی (EPS) شانزده سویه قارچ بومی انجام شد، سه سویه شناسایی گردید که با سلول‌های ورو (نوعی سلول پریمات که شباهت زیادی

به فیبروبلاست‌ها دارد) سازگاری زیستی نشان داده و منجر به افزایش تولید اینترلوکین - ۸ (IL-8) در فیبروبلاست‌ها و در نتیجه بهبود روند ترمیم زخم شدند. پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی (EPS) همچنین با عوامل ضدباکتریایی سنتی مانند سیپروفلوکساسین ترکیب شده‌اند تا پانسمان‌های زخمی فعال ایجاد کنند که در آن‌ها، عامل دارویی از قارچ‌ها استخراج می‌شود.^{۴۷} بتا - گلوکان‌های قارچی، نظیر لنتینان از قارچ شیتاکه (لنتینولا ادودس)، شیزوفیلان از قارچ گیل شکاف‌دار (شیزوفیلوم کمون)، زیموزان از مخمر نان (ساکارومایسس سرویزیه)، پلوران از قارچ صدف (پلوروتوس آتریاتوس) و گانودران از قارچ گانودرما لوسیدوم، به دلیل قابلیت شناسایی توسط سیستم ایمنی بدن انسان، به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این پلی‌ساکاریدها، به دلیل داشتن خواص تحریک‌کنندگی سیستم ایمنی، ضدباکتریایی، ضدتومور، ضدسرطان و آنتی‌اکسیدانی، اهمیت ویژه‌ای دارند.^{۴۸-۵۱} یافته‌های به‌دست‌آمده در کنار تنوع گسترده پروفایل‌های کیتین، کیتوزان و پلی‌ساکارید در بیش از ۵/۱ میلیون گونه قارچ موجود و پیشرفت‌های اخیر در فناوری مواد قارچی، نشان می‌دهد که درمان‌های زخم مشتق‌شده از قارچ‌ها مستحق بررسی‌های دقیق‌تر هستند. به‌طور خاص، ساختار کامپوزیتی ذاتی کیتین - بتا - گلوکان در کیتین قارچی می‌تواند برای ایجاد داربست‌هایی با عملکرد مکانیکی فراتر از کیتین سخت‌پوستان مورد استفاده قرار گیرد. همچنین، خواص ضد میکروبی نوین ناشی از پانسمان‌های کامپوزیتی حاوی مجتمع‌های طبیعی کیتین، کیتوزان، بتا - گلوکان‌ها و اگزوپلی‌ساکاریدهای قارچی می‌تواند راه را برای توسعه فناوری‌های جدید پانسمان زخم با هزینه پایین، مواد طبیعی و با قابلیت تولید انبوه هموار کند.^{۵۲}

مطالعات بالینی انسانی بر روی کیتین و کیتوزان برای درمان زخم‌ها

تجاری‌سازی محصولات درمان زخم مبتنی بر کیتین و کیتوزان، مانند آکسیو استات®، بش کیتین® دبلیو، بکسیدنت® پست، سلوکس®، چیتوهم®، هم‌کن®، مدی‌زورب® آر، سرجی شیلد®، سیکوآ® سان کیتوزان، در کنار درمان‌های سفارشی، موجب انجام چندین مطالعه بالینی انسانی بر روی کاربردهای درمانی این ترکیبات شده است. این مطالعات به‌طور عمده بر روی کیتوزان و مشتقات آن به‌عنوان پوشش‌های زخم، ژل‌ها، پودرها، فیلم‌ها، غشاها و حتی دهان‌شویه برای کاربردهای دهانی، بینی، گوش و پوست، علاوه بر درمان زخم‌های مزمن و خونریزی‌های شدید متمرکز هستند.^۸

این درمان‌های زخم در کارآزمایی‌های بالینی دهانی موفقیت قابل توجهی داشته‌اند که در آن‌ها برای درمان آفت دهان، زخم‌های پس از عمل و زخم‌های ناشی از کشیدن دندان مورد استفاده قرار گرفته‌اند.^۸

دهان‌شویه کیتوزان ۰/۵٪ درد ناشی از آفت دهان و اندازه زخم را کاهش داد که عملکردی مشابه تریامسینولون - یک داروی کورتیکواستروئیدی - از خود نشان داد. نتایج مشابهی نیز می‌توان با استفاده از یک فیلم چسبنده به مخاط (چسب مخاطی) حاصل کرد. مطالعات بالینی متعدد نشان داده‌اند که کیتوزان در بهبود طیف وسیعی از زخم‌ها بسیار موثر است. این مطالعات بهبود چسبندگی سلولی، هموستاز و اپی‌تلیالیزاسیون، کاهش خارش و حساسیت، کاهش ترشحات و بوی بد و کاهش زمان بهبود زخم، خونریزی پس از همودیالیز و خونریزی مجدد را در زخم‌های دیابتی، زخم حاصل از سوراخ‌شدگی، زخم‌های سطحی، زخم حاصل از پیوند پوستی و زخم‌های پس از جراحی سینوس را نشان داده‌اند.^{۵۸-۵۳}

کیتوزان همچنین در کارآزمایی‌های بالینی برای درمان زخم‌ها، به‌ویژه زخم‌های اولسراتیو، مورد استفاده

قرار گرفته است. این مطالعات نشان داده‌اند که کیتوزان می‌تواند میزان ترشحات، درد هنگام تعویض پانسمان، اندازه و عمق زخم را نسبت به پانسمان‌های سنتی مانند گاز وازلین کاهش دهد. علاوه بر این، محصولات درمانی زخم مبتنی بر کیتوزان با کیفیت نظامی، مانند سلوکس®، به‌عنوان جایگزین‌های کم‌هزینه برای اکسی‌توسین، پروستاگلاندین و بالون‌های رحمی در درمان خونریزی‌های شدید زنان باردار استفاده شده‌اند و توانسته‌اند خونریزی‌های شدید را ظرف چند ثانیه تا چند دقیقه متوقف کنند. اگرچه در اکثر آزمایش‌های بالینی از کیتوزان استفاده شده است؛ اما شایان ذکر است که غشاها کیتینی نیز برای کمک به ترمیم پارگی‌های مزمن پرده صماغ گوش به کار رفته‌اند.^{۵۹}

کیتین و مشتقات آن مانند کیتوزان از دهه ۱۹۷۰ به‌دلیل توانایی در تسریع روند بهبود زخم‌ها و کاهش ایجاد اسکار، توجه علمی زیادی را برای کاربردهای پانسمان زخم به خود جلب کرده‌اند. درحالی که کیتین به‌دلیل خواص زیست‌پزشکی‌اش به‌طور سنتی مورد توجه بوده، مشتق دایستیل‌شده آن یعنی کیتوزان، به‌دلیل خواص برجسته‌تر در ترمیم زخم، محور اصلی تحقیقات علمی جدید قرار گرفته است. خواص سودمند کیتین و کیتوزان شامل عدم سمیت، سازگاری زیستی، قابلیت تجزیه‌پذیری و فعالیت ضد میکروبی می‌باشد. این خواص از طریق مکانیزم‌های مختلفی از جمله فعالیت هموستاتیک (ایجاد لخته)، تکثیر سلولی و تسهیل چسبندگی سلول‌ها حاصل می‌شوند. کیتوزان به‌دست‌آمده از سخت‌پوستان به‌دلیل بازده بالا و خلوص زیاد، به‌طور گسترده در تحقیقات مرتبط با ترمیم زخم مورد استفاده قرار گرفته است.

پیشرفت‌های مهمی در زمینه پانسمان‌های پیشرفته زخم با استفاده از مشتقات شیمیایی اصلاح‌شده کیتوزان به‌دست‌آمده که بهبود قابل توجهی در حلالیت و فعالیت ضد میکروبی این ترکیبات ایجاد

مختلف قارچ و کشف خواص درمانی پلی ساکاریدهای خارج سلولی نمایانگر آن است که انجام تحقیقات بیشتر برای شناسایی پتانسیل ترمیم زخم این ترکیبات ضروری است. با اثبات خواص زیست پزشکی کیتین و کیتوزان مشتق شده از قارچ ها و سخت پوستان، این مواد به عنوان عوامل دارویی طبیعی قدرتمند شناسایی می شوند. ترکیبات حاصل از قارچ ها و سخت پوستان، پتانسیل بالایی برای ارتقای درمان های مدرن پزشکی و بهبود زخم ها دارند و تحقیقات بیشتر می تواند به کاربردهای عملی و پیشرفت پزشکی در این زمینه منجر شود.

کرده است. همچنین، ترکیبات کیتوزان که شامل افزودنی های زیست سازگار مانند پلی ساکاریدهای طبیعی، پلیمرهای مصنوعی، رس های معدنی و نانوذرات فلزی هستند، برای تولید پانسمان های زخم پیشرفته با خواص مکانیکی و زیست پزشکی فوق العاده به کار گرفته شده اند. از سوی دیگر، قارچ ها به دلیل دارابودن محتوای کیتین کمتر، توجه علمی کمتری را دریافت کرده اند. در قارچ ها، کیتین به صورت کووالانسی به بتا - گلوکان متصل است. با این وجود، پتانسیل تولید انبوه و فرآیندهای استخراج ساده از کیتین قارچی، همراه با پیشرفت های اخیر در فناوری های مرتبط با مواد قارچی، نشان دهنده امکان بهره برداری از این منابع است. تنوع در محتوای کیتین در گونه های

References

1. Jiang X, Meng W, Li L, et al. Adjuvant therapy with mushroom polysaccharides for diabetic complications. *Front Pharmacol* 2020;11:168.
2. Maity P, Sen IK, Chakraborty I, et al. Biologically active polysaccharide from edible mushrooms: A review. *Int J Biol Macromol* 2021;172:408-17.
3. Rao KM, Sudhakar K, Suneetha M, et al. Fungal-derived carboxymethyl chitosan blended with polyvinyl alcohol as membranes for wound dressings. *Int J Biol Macromol* 2021;190:792-800.
4. Hamada MA, Hassan RA, Abdou AM, et al. Bio_fabricated levan polymer from *Bacillus subtilis* MZ292983. 1 with antibacterial, antibiofilm, and burn healing properties. *Appl Sci* 2022;12:6413.
5. Su CH, Liu SH, Yu SY, et al. Development of fungal mycelia as a skin substitute: Characterization of keratinocyte proliferation and matrix metalloproteinase expression during improvement in the wound-healing process. *J Biomed Mater Res A* 2005;72:220-7.
6. Su CH, Sun CS, Juan SW, et al. Fungal mycelia as the source of chitin and polysaccharides and their applications as skin substitutes. *Biomaterials* 1997;18:1169-74.
7. Ohshima Y, Nishino K, Yonekura Y, et al. Clinical application of chitin non-woven fabric as wound dressing. *Eur J Plast Surg* 1987;10:66-9.
8. Jones M, Kujundzic M, John S, et al. Crab vs. mushroom: A review of crustacean and fungal chitin in wound treatment. *Mar Drugs* 2020;18:64.
9. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89:219-29.
10. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341:738-46.
11. Usami Y, Minami S, Okamoto Y, et al. Influence of chain length of N-acetyl-D-glucosamine and D-glucosamine residues on direct and complement-mediated chemotactic activities for canine polymorphonuclear cells. *Carbohydr Polym* 1997;32:115-22.
12. Arslan NP, Dawar P, Albayrak S, et al. Fungi-derived natural antioxidants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023;29:1-24.

13. Ling HH. Batch submerged fermentation in shake flask culture and bioreactor: Influence of different agricultural residuals as the substrate on the optimization of xylanase production by *Bacillus subtilis* and *Aspergillus brasiliensis*. *J Appl Biotechnol Bioeng* 2016;1:96-104.
14. Lübeck M, Lübeck PS. Fungal cell factories for efficient and sustainable production of proteins and peptides. *Microorganisms* 2022;10:753.
15. Pinu FR, Villas-Boas SG. Extracellular microbial metabolomics: The state of the art. *Metabolites* 2017;7:43.
16. Dholakiya RN, Kumar R, Mishra A, et al. Antibacterial and antioxidant activities of novel Actinobacteria strain isolated from gulf of Khambhat, Gujarat. *Front Microbiol.* 2017;8:2420.
17. López GD, Álvarez-Rivera G, Carazzone C, et al. Bacterial carotenoids: extraction, characterization, and applications. *Crit Rev Anal Chem* 2023;53:1239-62.
18. Kim S, Lee CW, Park SY, et al. Acremonamide, a cyclic pentadepsipeptide with wound-healing properties isolated from a marine-derived fungus of the genus *Acremonium*. *J Nat Prod* 2021;84:2249-55.
19. Ibrahim N, Wong SK, Mohamed IN, et al. wound healing properties of selected natural products. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:2360.
20. Youssef FS, Ashour ML, Singab ANB, et al. A comprehensive review of bioactive peptides from marine fungi and their biological significance. *Mar Drugs* 2019;17:559.
21. Hafez Ghoran S, Taktaz F, Sousa E, et al. Peptides from marine-derived fungi: Chemistry and biological activities. *Mar Drugs* 2023;21:510.
22. Abo Elsoud MM, El Kady EM. Current trends in fungal biosynthesis of chitin and chitosan. *Bull Natl Res Cent* 2019;43:59.
23. Chung LY, Schmidt RJ, Hamlyn PF, et al. Biocompatibility of potential wound management products: hydrogen peroxide generation by fungal chitin/chitosans and their effects on the proliferation of murine L929 fibroblasts in culture. *J Biomed Mater Res* 1998;39:300-7.
24. Yasrebi N, Zarimi AH, Larypoor M. In vivo and in vitro evaluation of the wound healing properties of chitosan extracted from *Trametes versicolor*. *J Polym Res* 2021;28:399.
25. Chen LC, Lin SY, Sheu MT, et al. Fabrication and characterization of rhizochitosan and its incorporation with platelet concentrates to promote wound healing. *Carbohydr Polym* 2021;268:118239.
26. Chung LY, Schmidt RJ, Hamlyn PF, et al. Biocompatibility of potential wound management products: Fungal mycelia as a source of chitin/chitosan and their effect on the proliferation of human F1000 fibroblasts in culture. *J Biomed Mater Res* 1994;28:463-9.
27. He Y, Ye M, Du Z, et al. Purification, characterization and promoting effect on wound healing of an exopolysaccharide from *Lachnum YM405*. *Carbohydr Polym* 2014;105:169-76.
28. Hu X, Saravanakumar K, Park S, et al. Isolation, characterization, antioxidant, and wound healing activities of extracellular polysaccharide from endophytic fungus *Talaromyces purpureogenus*. *Appl Biochem Biotechnol* 2023;195:3822-39.
29. Sung TJ, Wang YY, Liu KL, et al. *Pholiota nameko* polysaccharides promotes cell proliferation and migration and reduces ROS content in H₂O₂-induced L929 cells. *Antioxidants* 2020;9:65.
30. Veeraperumal S, Qiu HM, Tan CS, et al. Restitution of epithelial cells during intestinal mucosal wound healing: The effect of a polysaccharide from the sclerotium of *Lignosus rhinocerotis* (cooke) Ryvarden. *J Ethnopharmacol* 2021;274:114024.

31. Zhang L, Yang J, Liu W, et al. A phellinus igniarius polysaccharide/chitosan-arginine hydrogel for promoting diabetic wound healing. *Int J Biol Macromol* 2023;249:126014.
32. Saraiva MM, Campelo MDS, Câmara Neto JF, et al. Agaricus blazei murill polysaccharides/alginate/poly(vinyl alcohol) blend as dressings for wound healing. *Int J Biol Macromol* 2023;244:125278.
33. Hamidi M, Okoro OV, Rashidi K, et al. Evaluation of two fungal exopolysaccharides as potential biomaterials for wound healing applications. *World J Microbiol Biotechnol* 2023;39:49.
34. Hamidi M, Okoro OV, Ianiri G, et al. Exopolysaccharide from the yeast *Papiliotrema terrestris* PT22AV for skin wound healing. *J Adv Res* 2023;46:61-74.
35. Abdel-Mohsen AM, Jancar J, Massoud D, et al. Novel chitin/chitosan-glucan wound dressing: Isolation, characterization, antibacterial activity and wound healing properties. *Int J Pharm* 2016;510:86-99.
36. Zeynali M, Alvandi H, Hatamian Zarmi A. Schizophyllum commune-derived chitin glucan complex wound dressing: Antibacterial activity and wound healing properties in a second degree burn animal model. *J Nat Fibers* 2022;19:12870-82.
37. Seo G, Hyun C, Choi S, et al. The wound healing effect of four types of beta-glucan. *Appl Biol Chem* 2019;62:20.
38. Hivechi A, Milan PB, Modabberi K, et al. Synthesis and characterization of exopolysaccharide encapsulated PCL/gelatin skin substitute for full-thickness wound regeneration. *Polymers* 2021;13:854.
39. Nissola C, Marchioro MLK, de Souza Leite Mello EV, et al. Hydrogel containing (1 → 6)-β-D-glucan (lasiodiplodan) effectively promotes dermal wound healing. *Int J Biol Macromol* 2021;183:316-30.
40. Wainwright M, Rally L, Ali TA. The scientific basis of mould therapy. *Mycologist* 1992;6:108-10.
41. Wainwright M. Moulds in folk medicine. *Folklore* 1989;100:162-6.
42. Baker T. Fungal styptics. *Mycologist* 1989;3:19-20.
43. Wainwright M. Moulds in ancient and more recent medicine. *Mycologist* 1989;3:21-3.
44. Prudden JF, Migel P, Hanson P, et al. The discovery of a potent pure chemical wound-healing accelerator. *Am J Surg* 1970;119:560-4.
45. Jones M, Mautner A, Luenco S, et al. Engineered mycelium composite construction materials from fungal biorefineries: A critical review. *Mater Des* 2019;187:108397.
46. Mahapatra S, Banerjee D. Fungal exopolysaccharide: Production, composition and applications. *Microbiol Insights* 2013;6:1-16.
47. Üzere YÖMOK, Polimer AAYF. Antibacterial agent loaded fungal polymer for use as a wound dressing. *J Biol Chem* 2011;39:297-303.
48. Stalhberger T, Simenel C, Clavaud C, et al. Chemical organization of the cell wall polysaccharide core of *Malassezia restricta*. *J Biol Chem* 2014;289:12647-56.
49. Synytsya A, Novák M. Structural diversity of fungal glucans. *Carbohydr Polym* 2013;92:792-809.
50. Goodridge HS, Wolf AJ, Underhill DM. Beta-glucan recognition by the innate immune system. *Immunol Rev* 2009;230:38-50.

51. Wasser SP. Medicinal mushroom science: Current perspectives, advances, evidences, and challenges. *Biomed J* 2014;37:345-56.
52. Nawawi W, Lee KY, Kontturi E, et al. Chitin nanopaper from mushroom extract: Natural composite of nanofibres and glucan from a single bio-based source. *ACS Sustain Chem Eng* 2019;7:6492-6.
53. Chung YJ, An SY, Yeon JY, et al. Effect of a chitosan gel on hemostasis and prevention of adhesion after endoscopic sinus surgery. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016;9:143-9.
54. Latańska I, Kozera-Żywczyk A, Paluchowska EB, et al. Characteristic features of wound dressings based on butyric-acetic chitin copolyesters-results of clinical trials. *Materials* 2019;12:4170.
55. Azad AK, Sermsintham N, Chandkrachang S, et al. Chitosan membrane as a wound-healing dressing: Characterization and clinical application. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;69:216-22.
56. Bachtell N, Goodell T, Grunkemeier G, et al. Treatment of dialysis access puncture wound bleeding with chitosan dressings. *Dial Transplant* 2006;35:672-81.
57. Ketan P, Anjali P, Rignesh P, et al. Assessing the efficacy of haemostatic dressing Axiostat® in trauma care at a tertiary care hospital in india: A comparison with conventional cotton gauze. *Indian Journal of Emergency Medicine (IJEM)* 2016;2:93-9.
58. Halim AS, Nor FM, Mat Saad AZ, et al. Efficacy of chitosan derivative films versus hydrocolloid dressing on superficial wounds. *J Taibah Univ Med Sci* 2018;13:512-20.
59. Kakehata S, Hirose Y, Kitani R, et al. Autologous serum eardrops therapy with a chitin membrane for closing tympanic membrane perforations. *Otol Neurotol* 2008;29:791-5.
60. Arslan NP, Orak T, Ozdemir A, et al. Polysaccharides and peptides with wound healing activity from bacteria and fungi. *J Basic Microbiol* 2024;64:e2400510.

Polysaccharides and peptides with wound healing activity from fungi

Bahareh Nowruzi, PhD*
Zahra Nasiri, MSc
Zahra Atar, MSc
Fateme Ganbarpour, MSc

Department of Biotechnology, Faculty of
Converging Sciences and Technologies,
Islamic Azad University, Science and
Research Branch, Tehran, Iran

Received: Dec 19, 2024
Accepted: Dec 30, 2024
Pages: 276-291

Corresponding Author:
Bahareh Nowruzi

Shohaday-e- Hesarak Blvd., Daneshgah
Sq., Sattari Hiwghway, Islamic Azad
University, Science and Research Branch,
Tehran, Iran
Email: bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Bacteria are natural sources of metabolites that exhibit diverse bioactive properties, including wound healing, antioxidative, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, antidiabetic, and anticancer activities. Two important groups of bacteria with wound healing potential are polysaccharides and peptides. In addition to cellulose, bacteria produce various polysaccharides (such as exopolysaccharides) with wound healing potential. The most common bacterial peptides used in wound healing studies are bacteriocins and lipopeptides. The aim of this article is to review recent literature on the potential of wound healing in vitro and in vivo by polysaccharides and peptides derived from bacteria (Actinobacteria, Bacteroides, Cyanobacteria, Firmicutes, and Proteobacteria). For this reason, a search was conducted in scientific research databases such as Web of Science, Google Scholar, Wiley, Elsevier, Taylor and Francis, BMC Springer and MDPI with the keywords polysaccharide, peptide, bacteriocins, lipopeptides, streptomyces, bacteria, lactic acid bacteria, cyanobacteria and wound healing. The overall results showed that polysaccharides and peptides and peptides derived from bacteria show wound healing power both in vitro and in vivo. In living models, including animals and humans, these metabolites have a positive effect on wound healing by inhibiting pathogens, antioxidant activity, modulating the inflammatory response, moisturizing the wound environment, promoting the proliferation and migration of fibroblasts and keratinocytes, increasing collagen synthesis, remodeling, epithelialization and angiogenesis. Therefore, peptides and polysaccharides derived from bacteria play a significant role in wound healing.

Keywords: polysaccharide, peptide, wound healing, bacteria, lipopeptides

