# مروری بر کاربرد پلی‌ساکاریدها و پپتیدهای ترمیم‌کننده زخم مستخرج از باکتری‌ها

بهاره نوروزی*
زهرا نصیری
زهرا 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.

باکتری‌ها منابع طبیعی متابولیت‌هایی هستند که خواص زیست‌فعال متنوعی ازجمله فعالیت‌های بهبود زخم، ضداکسیداتیو، ضدباکتری، ضدقارچ، ضدالتهاب، ضددیابت و ضدسرطان را نشان می‌دهند. دو گروه مهم از باکتری‌ها با پتانسیل ترمیم زخم، پلی‌ساکاریدها و پپتیدها هستند. باکتری‌ها، علاوه‌بر سلولز، پلی‌ساکاریدهای مختلف (مانند اگزوپلی‌ساکاریدها) با پتانسیل التیام زخم تولید می‌کنند. رایج‌ترین پپتیدهای باکتریایی مورداستفاده در مطالعات بهبود زخم، باکتریوسین‌ها و لیپوپپتیدها هستند. هدف این مقاله، مروری بر مقالات اخیر در زمینه پتانسیل ترمیم زخم در شرایط آزمایشگاه و در داخل بدن موجود زنده، توسط پلی‌ساکاریدها و پپتیدهای به‌دست‌آمده از باکتری‌ها (اکتینوباکتری‌ها، باکتریوئیدها، سیانوباکتری‌ها، فیرمیکوت‌ها و پروتئوباکتری‌ها) است. به همین دلیل جست‌وجو در پایگاه‌های تحقیقاتی علمی مانند Web of Science، Google Scholar، Wiley، Elsevier، Taylor and Francis، BMC Springer و MDPI با کلمات کلیدی پلی‌ساکارید، پپتید، باکتریوسین‌ها، لیپوپپتیدها، استرپتومایس‌ها، باکتری‌ها، باکتری‌های تولیدکننده اسید لاکتیک، سیانوباکتری‌ها و ترمیم زخم انجام شد. نتایج کلی نشان داد که پلی‌ساکاریدها و پپتیدها و پپتیدهای مشتق‌شده از باکتری‌ها هم قدرت التیام زخم را در شرایط آزمایشگاهی و هم در شرایط داخل بدن موجود زنده نشان می‌دهند. در مدل‌های زنده، ازجمله حیوانات و انسان‌ها، این متابولیت‌ها با مهار پاتوژن‌ها، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، تعدیل پاسخ التهابی، مرطوب‌کردن محیط زخم، ترویج تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها، افزایش سنتز کلاژن، بازسازی مجدد، اپیتلیال‌شدن و رگزایی تأثیر مثبتی بر بهبود زخم دارند بنابراین، پپتیدها و پلی‌ساکاریدهای مشتق‌شده از باکتری‌ها نقش بسزایی در ترمیم زخم‌ها دارند.

**کلیدواژه‌ها:** پلی‌ساکارید، پپتید، ترمیم زخم، باکتری، لیپوپپتیدها

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۲/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۲/۱۰

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۳، دوره ۱۵ (۴): ۳۳۱-۳۰۹

## مقدمه

پوست، بزرگترین عضو بدن انسان، در فرآیندهای حیاتی مختلف مانند تنظیم حرارتی و محافظت در برابر مواد شیمیایی و عوامل بیماری‌زا و همچنین هیدراتاسیون، سنتز، دفع و جذب ویتامین D شرکت می‌کند. زخم‌های پوستی می‌توانند در اثر آسیب‌های فیزیکی، شیمیایی، حرارتی، میکروبی یا ایمونولوژیکی ایجاد شوند. جراحی، جراحات و سوختگی‌ها یا شرایط پاتولوژیک (دیابت یا بیماری‌های عروقی) از دلایل مهم زخم هستند[1].

ترمیم زخم یک فرآیند بیولوژیکی متشکل از چهار مرحله فیزیولوژیکی اصلی (هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی بافت) است که بازسازی یکپارچگی بافت در ناحیه زخم را تضمین می‌کند. زخم‌های حاد در پایان چهار مرحله می‌توانند یکپارچگی ساختاری خود را داشته باشند، درحالی که زخم‌های مزمن نمی‌توانند این چهار مرحله را با موفقیت به پایان برسانند و بنابراین نمی‌توان به‌طور منظم و به‌موقع ترمیم کرد تا از یکپارچگی آناتومیکی و عملکردی حتی پس از ۳ ماه



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

اطمینان حاصل شود. همه انواع زخم قدرت مزمن‌شدن دارند و عوامل مختلفی (نارسایی وریدی یا شریانی، دیابت، اثرات فشار موضعی، چاقی، سیگارکشیدن، تغذیه نامناسب، عفونت، تغییر وضعیت ایمنی و ...) می‌توانند در تبدیل زخم‌های حاد به زخم‌های مزمن نقش داشته باشند[۲-۴].

ازآنجایی که زخم‌های پوستی به‌ویژه زخم‌های حاد بزرگ و زخم‌های مزمن کیفیت زندگی را کاهش می‌دهند و حتی می‌توانند سلامت انسان را تهدید کنند، درمان آنها برای سلامت انسان بسیار مهم است. گزینه‌های درمانی مختلفی برای بهبود زخم‌ها وجود دارد؛ مانند پانسمان زخم، ترکیبات طبیعی، جایگزین‌های پوستی و کاربرد نانوذرات[۵و۶]. ترکیبات طبیعی با فعالیت ترمیم زخم را می‌توان از گیاهان، حیوانات، جلبک‌ها، قارچ‌ها، باکتری‌ها و گلسنگ‌ها به‌دست‌آورد. پلی‌ساکاریدها و پپتیدها دو نمونه از متابولیت‌های طبیعی با فعالیت ترمیم زخم هستند که از این موجودات به‌دست می‌آیند. تا به امروز، چندین مقاله تحقیقاتی در مورد پتانسیل ترمیم زخم پلی‌ساکاریدهای مشتق‌شده از باکتری، به‌ویژه سلولز باکتریایی (BC) و اسید هیالورونیک (HA) انجام شده است. حتی، برخی مقالات مروری در مورد فعالیت ترمیم زخم سایر پلی‌ساکاریدهای مشتق‌شده از باکتری علاوه‌بر سلولز و اسید هیالورونیک وجود دارد[۷-۱۰].

باکتری‌ها قادر به سنتز پپتیدهای مختلف با فعالیت ترمیم زخم هستند؛ مانند باکتریوسین‌ها، لیپوپپتیدها و ... . تاکنون مقالات تحقیقاتی متعددی در مورد فعالیت‌های ترمیم زخم این پپتیدها منتشر شده است. علاوه‌براین، برخی از مقالات مروری در مورد قدرت التیام زخم باکتریوسین‌ها و لیپوپپتیدها منتشر شده است[۱۱-۱۸]. اما از آنجایی که تاکنون مقاله مروری در زمینه فعالیت بیولوژیکی پپتیدها وجود نداشته، در این مطالعه، به بررسی پتانسیل ترمیم زخم به کمک پپتیدهای مستخرج از باکتری‌ها با فعالیت‌های ضدمیکروبی و ضدسرطانی پرداخته شد.

## زخم‌های پوستی و درمان آن‌ها

پوست که بزرگ‌ترین عضو بدن انسان است و سطح بیرونی بدن را می‌پوشاند، به‌عنوان اولین مانع برای جلوگیری از عوامل مخرب مختلف (کم‌آبی، عوامل شیمیایی، رادیولوژیکی و فیزیکی) و حملات میکروبی عمل می‌کند. پوست عمدتاً از سه لایه تشکیل شده است: اپیدرم، درم و هیپودرم (لایه زیر جلدی). اپیدرم، لایه بیرونی پوست عمدتاً از کراتینوسیت‌ها (حدود ۹۵-۹۰ درصد سلول‌های اپیدرمی) تشکیل شده است. این لایه به‌عنوان مانع اصلی در برابر عوامل محیطی خارجی عمل می‌کند. درم عمدتاً از یک مکان خارج سلولی غنی از کلاژن (ECM) تشکیل شده است که در آن سلول‌های مختلفی قرار دارند. فیبروبلاست‌ها اکثریت تراکم سلولی درم را تشکیل می‌دهند و الاستین و کلاژن را سنتز می‌کنند و به پوست استحکام و انعطاف پذیری می‌دهند. درم همچنین حاوی ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها، غدد چربی و عرق، فولیکول‌های مو، سلول‌های ماهیچه صاف، رگ‌های خونی، اعصاب محیطی و پایانه‌های عصبی است.

هیپودرم عمیق‌ترین لایه پوست است و از چربی تشکیل شده است. این لایه در عایق حرارتی و حفاظت از بدن نقش دارد[۱۹].

زخم به اختلال در یکپارچگی سلولی، آناتومیکی و عملکردی یک بافت در اندامی مانند پوست اشاره دارد. آسیب‌های فیزیکی، شیمیایی، حرارتی، میکروبی یا ایمونولوژیک ممکن است باعث ایجاد زخم شوند. جراحی، جراحات و سوختگی‌ها یا شرایط پاتولوژیک مانند دیابت یا بیماری‌های عروقی از دلایل مهم ایجاد زخم هستند. به عنوان مثال، زخم‌های سوختگی یکی از مخرب‌ترین زخم‌ها هستند و درمان آنها به درمان‌های طولانی‌مدت و روش‌های جراحی متعدد نیاز دارد. زخم‌ها را می‌توان به دو دسته اصلی زخم‌های حاد و مزمن طبقه‌بندی کرد. زخم‌های حاد مراحل



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

ترمیم زخم طبیعی دارند که باعث می‌شود یکپارچگی آناتومیکی و عملکردی در زمان مناسب بازیابی شود. درحالی که یک زخم مزمن روند بهبودی را مختل می‌کند (مرحله التهابی مداوم)، نمی‌تواند یکپارچگی آناتومیکی و عملکردی بهینه را به دست آورد و در عرض ۳ ماه یا بیشتر (چند ماه) بهبود نمی‌یابد[۲۲-۲۰]. زخم‌های مزمن (زخم ساق پا، زخم کف پا، زخم ناشی از فشار و اصطکاک و ...) ناشی از اختلال در تغذیه و تأمین شریانی، اختلال در تخلیه وریدی و برخی بیماری‌های متابولیک مانند دیابت است. زخم مزمن ممکن است با چاقی، سن بالا، سیگارکشیدن، سوءتغذیه، بیماری‌ها (مانند ایدز) و داروها (شیمی‌درمانی یا سرکوب سیستم ایمنی مرتبط با پرتودرمانی) بدتر شود. زخم‌های فشاری یا پوستی از فشار خارجی ثابت پوست، اغلب بر روی باسن، استخوان خاجی و پاشنه پا به‌وجود می‌آیند[۲۳و۴].

ترمیم زخم یک فرآیند بیولوژیکی است که عمدتاً در چهار مرحله به‌نام‌های هموستاز، التهاب، تکثیر (نفوذ سلولی، رگ‌زایی و بازسازی مجدد اپیتلیال) و بلوغ/بازسازی رخ می‌دهد. هنگامی که ترتیب این مراحل مختل می‌شود، برای مثال، هنگامی که التهاب مداوم رخ می‌دهد، بهبود زخم متوقف می‌شود و زخم شروع به مزمن‌شدن می‌کند. نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها/ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و کراتینوسیت‌ها و هم‌چنین اجزای ECM (کلاژن‌ها، فیبرین/فیبرینوژن، فیبرونکتین، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، ویترونکتین و ...) در فرآیند ترمیم زخم شرکت می‌کنند[۲۵و۲۴]. در پاسخ به آسیب، اولین پاسخ فوری در مرحله هموستاز رخ می‌دهد که در آن کلاژن فعال شده و تجمع پلاکت‌ها را تحریک می‌کند و درنتیجه باعث تجمع یک لخته فیبرین در ناحیه آسیب می‌شود. مرحله التهاب بلافاصله پس از آسیب ظاهر می‌شود و تقریباً ۶-۴ روز طول می‌کشد. در طول مرحله التهابی ترمیم زخم، فعال‌شدن سلول‌های ایمنی باعث ترشح سیتوکین‌های التهابی می‌شود که بر مهاجرت سلول‌های فیبروبلاست، اپیتلیال و اندوتلیال تأثیر می‌گذارند. به‌طور همزمان، قطعات آزادشده پس از تخریب کلاژن‌ها باعث تکثیر فیبروبلاست‌ها و سنتز فاکتورهای رشدی می‌شوند که باعث رگ‌زایی و اپیتلیال‌سازی مجدد می‌شوند. آخرین مرحله از فرآیند ترمیم زخم، مرحله بازسازی، همزمان با تشکیل بافت گرانوله ظاهر می‌شود. هدف اصلی این مرحله ایجاد اپیتلیوم جدید و بافت اسکار است و تکمیل آن می‌تواند یک سال یا بیشتر طول بکشد[۲۶].

عوامل مهمی بر روند بهبود زخم تأثیر می‌گذارند؛ عفونت، اکسیژن کم، سطح التهاب، خون رسانی ضعیف، سن بالا، تغذیه، سطح رطوبت، سطح گلوکز بالا و ... . به‌عنوان مثال، آلودگی ناحیه زخم توسط باکتری‌های بیماری‌زا مشکل اصلی در فرآیند بهبود زخم است. هم باکتری‌های گرم مثبت و هم باکتری‌های گرم منفی می‌توانند منجر به عفونت در ناحیه زخم شوند؛ به‌خصوص، زخم‌های مزمن طولانی‌مدت عمدتاً حاوی سودوموناس، اسینتوباکتر و استنوتروفوموناس هستند. این باکتری‌ها باعث کاهش فاکتورهای رشد و تخریب فیبرین می‌شوند که به بهبود زخم کمک می‌کند. علاوه‌براین، تشکیل لایه بیوفیلم باکتریایی روی زخم‌های مزمن به تشکیل محیط زخم مزمن کمک می‌کند و اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها و سلول‌های ایمنی را کاهش می‌دهد[۲۷و۲۳].

دو محرک اصلی التهاب عبارتند از آسیب و عفونت. سلول‌های التهابی (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) آنزیم‌هایی مانند کلاژنازها و الاستازها را برای حذف ذرات خارجی و بقایای بافت از ناحیه زخم آزاد می‌کنند. علاوه‌براین، آن‌ها گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و مولکول‌های ضدمیکروبی (کاتپسین‌ها، دیفنسین‌ها، لاکتوفرین و لیزوزیم) را برای ازبین‌بردن میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا تولید می‌کنند. اگرچه سطوح کافی از فرآیند التهاب برای بهبود زخم ضروری است، سطوح بیش از



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

حد آن ممکن است روند بهبود را مختل کند و درنتیجه باعث ایجاد اسکار شود. التهاب مزمن همچنین در زخم‌های التیام‌ناپذیر مرتبط با برخی بیماری‌ها مانند دیابت و اختلالات عروقی رخ می‌دهد. این التهاب مداوم می‌تواند منجر به تخریب غیرطبیعی ECM و تجزیه بیش از حد بافت شود و از پیشرفت بهبودی جلوگیری کند. به عنوان مثال، ROS ناشی از التهاب زمانی که در غلظت‌های کافی وجود داشته باشد، تأثیر مثبتی بر روند بهبود زخم دارد. با این حال، ROS در غلظت‌های بیش از حد می‌تواند برای ترمیم زخم مخرب باشد؛ زیرا استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب سلولی را افزایش می‌دهد[۱۹،۲۸].

عوامل مهم دیگر برای بهبود مؤثر زخم، غلظت اکسیژن، سطح رطوبت و کمبود تغذیه است. اکسیژن برای فرآیندهای مختلف بیولوژیکی ضروری است؛ مانند تکثیر سلولی، رگ‌زایی و سنتز پروتئین، که برای بازیابی عملکرد و یکپارچگی بافت مورد نیاز است. بنابراین، ارائه اکسیژن کافی به محل زخم، پاسخ‌های بهبودی را تحریک می‌کند و بر نتایج درمانی تأثیر مثبت می‌گذارد. درحالی که هیپوکسی تکثیر فیبروبلاست و تولید کلاژن را قطع می‌کند و رشد پاتوژن‌های بی‌هوازی را افزایش می‌دهد و درنتیجه ترمیم زخم را متوقف می‌کند. سطوح مرطوب می‌توانند به‌طور مثبت یا منفی بر بهبود زخم تأثیر بگذارند[۲۹]. اگرچه سطوح با رطوبت کافی با تسریع مراحل التهابی و تکثیر باعث بهبود زخم می‌شود، رطوبت بیش از حد ممکن است باعث خیساندن پوست اطراف شود. کمبود مواد مغذی عامل دیگری است که روند طبیعی بهبود زخم را محدود می‌کند. این می‌تواند با طولانی‌کردن مرحله التهابی، کاهش تکثیر فیبروبلاست و تغییر سنتز کلاژن، اثرات نامطلوبی بر بهبود زخم ایجاد کند. بیمارانی که سوءتغذیه دارند مستعد ایجاد زخم‌های فشاری، عفونت‌ها و زخم‌های مزمن غیرالتیام‌شونده هستند. به‌طور خلاصه می‌توان گفت که جلوگیری از باکتری‌های بیماری‌زا، تأمین جریان خون کافی، دریافت غذای کافی و همچنین حفظ التهاب، ROS و رطوبت در سطوح کافی برای بهبود موثر زخم اهمیت حیاتی دارد[۳۰].

## محصولات طبیعی برای درمان زخم

زخم‌های ساده را می‌توان با مکانیسم‌های طبیعی خود بدن التیام بخشید، درحالی که برای تسریع در بهبود زخم‌های حاد یا برای التیام زخم‌های سخت (زخم‌های بزرگ، زخم‌های مزمن، زخم‌های دیابتی) به برخی درمان‌ها نیاز است. پانسمان‌های زخم، محصولات طبیعی، جایگزین‌های پوست، فاکتورهای رشد برون‌زا، درمان فشار منفی، درمان با اکسیژن ازن، درمان با موج شوک، تعدیل نوری و کاربرد نانوذرات نمونه‌هایی از روش‌های درمانی مورد استفاده در بهبود زخم هستند. این گزینه‌های درمانی به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیبی برای ترمیم زخم استفاده می‌شوند[۵،۳۱،۳۲].

پانسمان‌های زخم بیشترین موادی هستند که برای درمان زخم‌ها استفاده می‌شوند. یک پانسمان ایده‌آل برای زخم محیطی مرطوب را فراهم می‌کند، مهاجرت اپیدرمی به نقطه زخم را افزایش می‌دهد، رگ‌زایی و سنتز بافت همبند را تقویت می‌کند، اجازه تبادل گاز بین بافت آسیب‌دیده و محیط را می‌دهد، دمای مطلوب را برای بهبود جریان خون به بستر زخم حفظ می‌کند، از عفونت باکتریایی جلوگیری می‌کند و عمل دبریدمان را برای مهاجرت لکوسیت‌ها ترویج می‌کند. علاوه‌بر این، باید استریل‌بودن، غیرسمی‌بودن و غیرحساسیت‌زابودن مقرون‌به‌صرفه باشد و به زخم چسبیده نباشد و برداشتن آن آسان باشد. در کاربردهای پانسمان زخم، مواد مختلفی ازجمله گاز، فیلم، گچ، باند، پشم پنبه، هیدروکلوئیدها، هیدروژل‌ها و جایگزین‌های پوست، برای ایجاد یک محیط مرطوب مناسب زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند. علاوه‌بر این،



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

عوامل ضدمیکروبی (آنتی‌بیوتیک‌ها، نانوذرات و نقره) را می‌توان به پانسمان زخم اضافه کرد تا از باکتری‌های بیماری‌زا جلوگیری شود[۳۳و۳۴]. استفاده از محصولات طبیعی گزینه دیگری برای درمان زخم است. محصولات طبیعی می‌توانند ازطریق مکانیسم‌های متنوعی مانند فعالیت‌های ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدمیکروبی و همچنین ترویج تکثیر سلولی و سنتز پروکلاژن از روند بهبود زخم پشتیبانی کنند. تا به امروز، نشان داده شده است که محصولات طبیعی مانند پلی‌ساکاریدها، پپتیدها، اسانس‌ها، آلکالوئیدها، فلاونوئیدها، ترپنوئیدها، ساپونین‌ها و ترکیبات فنلی در درمان زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند. این محصولات طبیعی با فعالیت ترمیم زخم را می‌توان از گیاهان، جلبک‌ها، قارچ‌ها و باکتری‌ها به‌دست‌آورد[۳۵-۳۹].

## متابولیت‌های زیست‌فعال مستخرج از باکتری‌ها

اصطلاح پروکاریوتی برای تعریف سلول‌هایی استفاده می‌شود که مواد هسته‌ای بدون غشای هسته‌ای دارند. به‌عبارت دیگر، ماده ژنتیکی سلول‌های پروکاریوتی در ناحیه ای از سیتوپلاسم به‌نام نوکلوئید وجود دارد و توسط غشایی احاطه نشده است. اطلاعات ژنتیکی آنها در یک مولکول دایره‌ای دو رشته‌ای از DNA کدگذاری می‌شود. برخی از موجودات پروکاریوتی همچنین دارای پلاسمیدهای دایره‌ای کوچکی هستند که حاوی DNA اضافی هستند. علاوه‌براین، موجودات پروکاریوتی فاقد سایر اندامک‌های متصل به غشاء در سیتوپلاسم خود هستند. تنها اندامک موجود در موجودات پروکاریوتی ریبوزوم است، اندامک بدون غشاء که در آن سنتز پروتئین اتفاق می‌افتد.

موجودات پروکاریوتی به دو حوزه مختلف باکتری و آرکی تقسیم می‌شوند و شامل شاخه‌های متعددی است هستند که برخی از آنها مانند اکتینوباکتری‌ها، باکتروئیدها، سیانوباکتری‌ها، فیرمیکوت‌ها (باسیلوتا) و پروتئوباکتری‌ها (سودوموناداوتا)، ازنظر اهداف صنعتی، بیوتکنولوژیکی و دارویی بیشتر شناخته شده‌اند. به‌عنوان مثال، باکتری‌ها قادر به تولید متابولیت‌های طبیعی متنوعی مانند پلی‌ساکاریدها، رنگدانه‌ها، آنزیم‌ها، پپتیدها، فنولیک‌ها، آلکالوئیدها، ترپنوئیدها، اسیدهای چرب، اسیدهای آمینه، اسیدهای آلی و ویتامین‌ها هستند که در مواد غذایی، آرایشی، بهداشتی، نساجی و صنایع بهداشتی کاربرد دارند[۴۰و۴۱].

متابولیت‌های زیست فعال از زیست توده سلولی باکتری‌ها یا رویه کشت آنها با استفاده از حلال‌های آلی مناسب مانند اتانول، متانول، اتیل استات، استون، کلروفرم و DMSO استخراج می‌شوند. علاوه‌بر حلال‌ها، روش‌های مکانیکی و غیرمکانیکی نیز برای استخراج متابولیت‌های انباشته شده درون سلولی روی سلول‌ها اعمال می‌شود، بنابراین غشاء و دیواره‌های سلولی از بین می‌رود و اجازه می‌دهند حلال‌ها راحت‌تر به سلول‌ها نفوذ کنند. سوپرناتانت‌های کشت عمدتاً برای استخراج متابولیت‌های خارج سلولی ترشح می شوند[۱۷،۴۰،۴۲،۵۱]. عصاره‌های به‌دست آمده را می‌توان به‌طور مستقیم در مطالعات زیست‌فعالی استفاده کرد. با این حال، اگر بخواهیم یک مولکول هدف را در عصاره خالص کنیم، عصاره در دستگاه‌هایی مانند کروماتوگرافی ستونی، کروماتوگرافی لایه نازک و کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) تحت فرآیندهای خالص‌سازی قرار می‌گیرد. ساختارهای شیمیایی متابولیت یا متابولیت‌های خالص‌شده با دستگاه‌هایی مانند GC-MS، LC-MS، NMR و FTIR بررسی می‌شوند[۱۷،۴۴،۴۷،۴۱،۵۲،۵۳].

## پلی‌ساکاریدهای زیست‌فعال مستخرج از باکتری‌ها

پلی‌ساکاریدها، بیوپلیمرهایی با وزن مولکولی بالا هستند که از مونومرهایی تشکیل شده‌اند که با پیوندهای گلیکوزیدی به هم متصل شده‌اند. این پلیمرهای زیستی توسط همه موجودات زنده، ازجمله گیاهان، حیوانات، قارچ‌ها، باکتری‌ها و جلبک‌ها (میکرو و ماکرو جلبک‌ها) سنتز می‌شوند[۵۴و۵۵].



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

براساس ترکیب مونومر، این پلیمرها به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند؛ گروه اول شامل هموپلی‌ساکاریدهایی است که از واحدهای تکرار شونده تنها یک نوع مونومر تشکیل شده است، درحالی که گروه دوم، یعنی هتروپلی‌ساکاریدها، از واحدهای تکرارشونده دو یا چند نوع مونومر تشکیل شده است. شایع‌ترین مونومر پلی‌ساکاریدها دی‌گلوکز است. قندهایی مانند دی فروکتوز، دی گالاکتوز، ال گالاکتوز، دی‌مانوز، ال‌آرابینوز و دی‌زایلوز مونومرهای رایج پلی‌ساکاریدها هستند. علاوه‌براین، برخی از آن‌ها ممکن است حاوی مونومرهای کمیاب مانند دی‌گلوکوزامین، دی‌گالاکتوزامین، ان استیل نورآمینیک اسید، ان استیل مورامیک اسید، گلوکورونیک و اسیدهای ایدورونیک باشند.

با توجه به بار الکتریکی آنها، پلی‌ساکاریدها ممکن است به‌عنوان کاتیونی، آنیونی، غیریونی و آبگریز طبقه‌بندی شوند. آنها را می‌توان براساس انواع اجزای مونوساکاریدی، طول زنجیره و الگوهای انشعاب طبقه‌بندی کرد. خواص عملکردی و زیست‌فعالی پلی‌ساکاریدها به‌شدت به وزن مولکولی، ترکیب مونومر، درجه انشعاب، ویسکوزیته، پیوند شیمیایی، حلالیت و محتوای سولفات آنها بستگی دارد. پلی‌ساکاریدهای باکتریایی بسته به ترکیب مونومرشان در ساختار هتروپلی‌ساکارید یا هموپلی‌ساکارید قرار دارند.

پلی‌ساکاریدهای باکتریایی با توجه به محل قرار آنها می‌توانند به دو گروه اصلی طبقه‌بندی شوند؛ پلی‌ساکاریدهای ذخیره سیتوپلاسمی و پلی‌ساکاریدهای مرتبط با سطح سلول. پلی‌ساکاریدهای ذخیره‌سازی (به‌عنوان مثال، گلیکوژن و نشاسته باکتریایی) به‌عنوان ذخایر کربن و انرژی در برابر شرایط گرسنگی عمل می‌کنند. پلی‌ساکاریدهای مرتبط با سطح را می‌توان با توجه به محل قرارگیری آن‌ها به دو نوع مختلف طبقه‌بندی کرد؛ اگزوپلی‌ساکاریدهای کپسولی یا سلولی (CPS) و اگزوپلی‌ساکاریدها (EPSs)[۵۶]. CPSها محکم به سطح سلول متصل می‌شوند و یک کپسول در اطراف سلول‌ها تشکیل می‌دهند، درحالی که EPSها به داخل ECM ترشح می‌شوند یا ازطریق فعل و انفعالات الکترواستاتیکی به‌طور ضعیف با سطح سلول مرتبط می‌شوند[۵۷]. CPSها توسط پاتوژن‌های باکتریایی مختلف (پاتوژن‌های انسانی، پاتوژن‌های حیوانی یا پاتوژن‌های گیاهی) مانند اشریشیا کلی، سالمونلا انتریدیت، نایسریا منتژیتیدیس، اکتینوباسیلوس پلوروپنومونیا، سینورهیزوبیوم ملیلوتی، استافیلوکوکوس اورپتوکوزوکوس، استافیلوکوکوس اورپتوکوکوس، استافیلوکوکوس اورپتوکوکوس، پنومونیه، اروینیا استوارتی، اروینیا آمیلورا و زانتوموناس کمپستریس سنتز می‌شوند[۵۷-۵۹].

EPSها توسط اعضایی از جنس‌های باکتریایی مانند ایرباسیلوس، آنوکسی باسیلوس، بروی باسیلوس، ژئوباسیلوس، لاکتوباسیلوس، لاکتو کوکوس، استرپتوکوک، پدیوکوکوس، لوکونوستوک و ویسلا سنتز می‌شوند. شناخته‌شده‌ترین EPSها لوان، اینولین و دکستران هستند[۴۴و۶۰-۶۲]. در باکتری‌ها، پلی‌ساکاریدها عملکردهای حیاتی مانند ذخیره انرژی، سازماندهی ساختاری، چسبندگی سطحی، توسعه بیوفیلم، استعمار میزبان، حدت و نگهداری آب را برعهده دارند و همچنین از آن‌ها در برابر خشک‌شدن سلول، عوامل بیماری‌زا، ایمنی میزبان، عوامل اکسیدکننده، آنتی‌بیوتیک‌ها، اشعه UV، فلزات سنگین و شوری محافظت می‌کنند. علاوه‌بر نقش آن‌ها در باکتری‌ها و قارچ‌ها، پلی‌ساکاریدهای مشتق‌شده از باکتری‌ها یا قارچ‌ها نیز برای انسان مهم هستند. انسان‌ها از پلی‌ساکاریدهای مشتق‌شده از باکتری/قارچ برای اهداف مختلف در صنایع مختلف و همچنین مطالعات کشاورزی و زیست پالایی استفاده می‌کنند. به‌عنوان مثال، پلی‌ساکاریدهای مشتق‌شده از باکتری/قارچ به‌دلیل خواص بیولوژیکی مختلف ازجمله



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

ترمیم زخم، آنتی‌اکسیدان، ضدپیری، ضدالتهاب، ضددیابت، ضدباکتری، ضدقارچ، ضدانگلی، ضدویروسی کاربردهای متنوعی در صنایع دارویی، غذایی، دارویی و آرایشی، ضدسرطان، تعدیل‌کننده ایمنی، ضدچربی و فعالیت‌های محافظ کبدی پیدا می‌کنند[۶۸-۶۳و۴۴].

## پلی‌ساکاریدهایی با فعالیت ترمیم زخم مستخرج از باکتری‌ها

یکی از شناخته‌شده ترین پلی‌ساکاریدهای با منشأ باکتریایی با اهمیت پزشکی یا بیوتکنولوژیکی اسید هیالورونیک است که به شکل کپسول (CPS) توسط استرپتوکوک زئو اپیدرمیکوس و استرپتوکوک اکوئی تولید می‌شود. این پلی‌ساکارید ساختار هتروپلی‌ساکاریدی متشکل از ان استیل گلوکز آمین و گلوکورونیک دارد. مونومرهای اسیدی اسید هیالورونیک در مطالعات مربوط به سرطان، استئوآرتریت، جراحی پلاستیک، ترمیم زخم، انتقال دارو و ژن و مهندسی بافت و پوست به‌دلیل ویژگی‌هایی مانند ویسکوالاستیسیته بالا و آب دوستی و اتصال به گیرنده‌های خاص و همچنین ایمنی‌زایی کم استفاده می‌شود. علاوه‌براین، می‌توان از آن به‌عنوان یک جزء از فرمولاسیون‌های موضعی یا به‌عنوان چارچوب در درمان‌های ترمیم زخم استفاده کرد.

مشخص است که اسید هیالورونیک کراتینوسیت‌ها را فعال و در مراحل تکثیر، مهاجرت و بلوغ بافتی فرآیند ترمیم زخم شرکت می‌کند. به عنوان مثال، یک مطالعه انجام‌شده در داخل بدن موجود زنده، روشن کرد که اسید هیالورونیک از استرپتوکوک زئو اپیدرمیکوس MTCC 3523 در موش‌های صحرایی ویستار در روزهای ۱۲ و ۱۶، فعالیت قابل‌توجهی در ترمیم زخم نشان داد. در یک مطالعه متفاوت، رجب، تقه، و الوطار نشان دادند که هنگامی که از اسید هیالورونیک به‌عنوان یک جزء در فرمولاسیون کرم استفاده می‌شود، با القای تشکیل بافت گرانول و اپیتلیال‌شدن مجدد، سرعت بهتری در بهبود زخم در پوست خرگوش‌ها ایجاد می‌کند.

در مطالعه‌ای، میتال و همکاران تهیه هیدروژل‌های ترکیبی پلیمری با استفاده از ۲- (دی متیل آمینو) اتیل‌متاکریلات (DMAEMA)، اسید هیالورونیک و عصاره گیاهی دیدیموکارپوس پدیسلاتوس (pDPi) را هدف قرار دادند و سپس قدرت ترمیم زخم آن بر روی مدل زخم در موش صحرایی در زخم‌های با ضخامت مختلف ارزیابی شد. اولین هیدروژل (DMAEMA-HA) شامل DMAEMA و اسید هیالورونیک بود، درحالی که DMAEMA و HA با pDPi برای تهیه هیدروژل دوم (DMAEMA-HA-pDPi) اشباع شدند. نتایج نشان داد که هیدروژل DMAEMA-HA-pDPi در مقایسه با فرمول عرضه‌شده به بازار و اولین هیدروژل DMAEMA-HA نرخ بسته‌شدن زخم بهتری را ارائه می‌دهد. بررسی‌های هیستوپاتولوژیک نشان داد که هر دو هیدروژل با افزایش تکثیر فیبروبلاست، تمایز کراتینوسیت‌ها، اپیتلیال‌سازی مجدد، تشکیل بافت گرانولاسیون و رگ‌زایی، ترمیم زخم پوستی را بهبود می‌بخشند[۶۹]. سلولز باکتریایی (BC) یک پلی‌ساکارید است که به‌صورت خارج سلولی توسط اعضای جنس‌های مختلف باکتریایی ازجمله گلوکوناستوباکتر، استوباکتر، آگروباکتریوم، آکروموباکتر، آزوباکتر، ریزوبیوم، آلکالیژنس سنتز می‌شود. BC یک پلیمر زیست‌سازگار است که خاصیت سمی یا سرطان‌زایی از خود نشان نمی‌دهد. BC در طول فرآیند بهبود زخم، خواصی مانند حفظ رطوبت، جذب ترشحات از بافت آسیب‌دیده و تسریع تشکیل بافت گرانولاسیون را نشان می‌دهد. علاوه‌براین، مورفولوژی شبکه نانوفیبریل دارد بنابراین، می‌تواند ECM را تقلید کند. این ویژگی‌ها BC را برای اهداف مختلف زیست‌پزشکی، مانند رساندن دارو، مهندسی بافت استخوان و غضروف، پانسمان زخم و ترمیم پوست مفید می‌سازد. به‌عنوان مثال، BC به پانسمان زخم اضافه می‌شود تا ترشحات



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

زخم را کنترل و یک محیط رطوبت مناسب ایجاد کند. با این حال، مشخص است که BC اثر ضدباکتریایی ندارد بنابراین، با عوامل ضدباکتریایی برای کاربرد پانسمان زخم ترکیب می‌شود.

تا به امروز، برخی از مطالعات برای روشن‌کردن پتانسیل آن در فرآیند بهبود زخم انجام شده است (جدول ۱)[۷۰].

مورائس و همکاران قصد داشتند یک هیدروژل (BC/COL) با ترکیب کلاژن (COL) با BC از گلوکوناستوباکتر هانسنی ATCC 23769 تهیه و

**جدول ۱: پلی‌ساکاریدهای مستخرج از باکتری‌ها با فعالیت بهبوددهندگی زخم[۷۰].**

| ترکیب فعال | باکتری و دسته | نوع فرمولاسیون | فعالیت‌ها |
|---|---|---|---|
| اسید هیالورونیک (پلی‌ساکارید کپسولی) | استرپتوکوکوس زواپیدمیکوس (فیرمیکوتس) | جزء کرم | تشکیل بافت گرانوله و بازسازی اپیتلیوم |
| اسید هیالورونیک | استرپتوکوکوس اکویی (فیرمیکوتس) | جزء هیدروژل | افزایش تکثیر فیبروبلاست، تمایز کراتینوسیت، بازسازی اپیتلیوم، تشکیل بافت گرانوله و رگزایی |
| سلولز (برون‌سلولی) | گلوکوناستوباکتر هانسنی (پروتئوباکتریا) | جزء هیدروژل (سلولز + کلاژن) | چسبندگی بالا و حفظ رطوبت و تسریع در بازسازی اپیتلیوم |
| سلولز | استوباکتر زایلینوم (پروتئوباکتریا) | هیدروژل (الکل پلی‌وینیل، سلولز باکتریایی و نانو نقره) | خاصیت ضدباکتری و زیست‌سازگاری خوب |
| EPS-S3 (اکسوپلی‌ساکارید) | پانتوئا sp. YU16-S3 (اکتینوباکتریا) | به‌تنهایی یا به‌عنوان جزئی از پماد | افزایش چسبندگی سلولی، تکثیر سلول‌ها و مهاجرت، فعال‌سازی ماکروفاژها و بازسازی اپیتلیوم (در شرایط زنده و آزمایشگاهی) |
| R-PS18 (اکسوپلی‌ساکارید) | رایزوبیوم sp. PRIM-18 (پروتئوباکتریا) | به‌تنهایی R-PS18 | قابلیت اتصال به آهن، خاصیت آنتی‌اکسیدانی، و تکثیر فیبروبلاست‌های انسانی (در شرایط آزمایشگاهی) |
| EPS-Ca6 (اکسوپلی‌ساکارید) | لاکتوباسیلوس sp. Ca6 | به‌تنهایی EPS-Ca6 | خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد باکتریایی، افزایش سنتز و سازماندهی فیبرهای کلاژن و رگزایی (در شرایط زنده) |
| اکسوپلی‌ساکارید | نوستوک sp. PCC7936 و (سیانوباکتریا) PCC7413 | هیدروژل | مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها (در شرایط آزمایشگاهی) |
| FucoPol (اکسوپلی‌ساکارید) | A47 انتروباکتر (پروتئوباکتریا) | یا ترکیب FucoPol FucoPol/AgNP | مهاجرت کراتینوسیت و خاصیت ضد باکتری (در شرایط آزمایشگاهی) |
| EI6-EPS (اکسوپلی‌ساکارید) | لاکتوپلنتیباسیلوس پلانتاروم | به‌تنهایی EI6-EPS | تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌های پوستی (در شرایط آزمایشگاهی) |
| اکسوپلی‌ساکارید | (فیرمیکوتس) ال پلانتاروم | جزء کرم | خاصیت آنتی‌اکسیدانی، قدرت کاهشی، خاصیت چسبندگی و تکثیر فیبروبلاست‌ها (در شرایط زنده) |
| Levan (اکسوپلی‌ساکارید) | باسیلوس سوبتیلیس (فیرمیکوتس) | جزء کرم | فعالیت ضدباکتری و ضدبیوفیلم، تشکیل بافت همبند و تولید کلاژن (در شرایط زنده) |
| اکسوپلی‌ساکارید | آلترومونا sp. PRIM-28 (پروتئوباکتریا) | به‌تنهایی EPS | تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها (در شرایط آزمایشگاهی) |
| EPS22 (اکسوپلی‌ساکارید) | پسودوموناس استوتزری AS22 (پروتئوباکتریا) | به‌صورت هیدروژل EPS22 | خاصیت آنتی‌اکسیدانی و قابلیت کاهش فلزات (در شرایط آزمایشگاهی) تشکیل، اپیتلیال مجدد و کراتینه‌سازی سریع‌تر |
| اکسوپلی‌ساکارید | باسیلوس لیکنیفورمیس PASS26 (باکتری‌های فیرمیکوت‌ها) | EPS | تکثیر کراتینوسیت‌های پوست انسان (در شرایط آزمایشگاهی) |
| اکسوپلی‌ساکارید | پولاریباکتر SM1127 SP. | محلول فسفات بافر | در شرایط (HDF) مهاجرت سلول‌های فیبروبلاست پوست انسان و همچنین تکثیر فیبروبلاست‌ها، تشکیل بافت گرانوله و بازسازی اپیتلیوم (در شرایط زنده) |



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

سپس کارایی هیدروژل را بر بهبود زخم در موش‌ها ارزیابی کنند. هیدروژل BC/COL خاصیت چسبندگی بالایی از خود نشان داد، محیطی مرطوب را فراهم کرد و باعث اپیتلیال‌شدن مجدد سریع شد و درنتیجه اثربخشی خوبی در بهبود زخم از خود نشان داد[۷۱].

سونگ و همکاران برروی تهیه یک هیدروژل متشکل از پلی‌وینیل الکل (PVA)، BC و نانو نقره (AgNPs) کار و سپس بر بررسی قابلیت استفاده از آن به‌عنوان یک عامل ترمیم‌کننده زخم در مدل‌های موش تمرکز کردند. نتایج نشان داد که هیدروژل PVA/BC/Ag خاصیت مکانیکی بالایی دارد و خاصیت ضدباکتریایی برجسته و زیست‌سازگاری خوبی از خود نشان می‌دهد. علاوه‌بر این، این هیدروژل برای ترویج بهبود زخم در مدل های موش و ایجاد بسته‌شدن زخم ۹۷/۸۹٪ در عرض ۱۵ روز تعیین شد[۷۱]. علاوه‌بر اسید هیالورونیک و سلولز، باکتری‌ها پلی‌ساکاریدهای دیگری نیز با فعالیت ترمیم زخم تولید می‌کنند. به‌عنوان مثال، ساهانا و رخا بر توصیف یک اگزوپلی‌ساکارید (EPS-S3) از یک باکتری دریایی .sp پانتوئا YU16-S3 تمرکز و سپس پتانسیل ترمیم زخم آن را در شرایط شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن موجود زنده بررسی کردند[۷۲]. تجزیه و تحلیل ساختاری نشان داد که EPS-S3 وزن مولکولی $۱/۷۵\times۱۰^{۵}$ دالتون دارد و یک هتروپلی‌ساکارید متشکل از گلوکز، گالاکتوز، ان‌استیل‌گالاکتوزامین و گلوکزامین است. EPS-S3 چسبندگی و پتانسیل تکثیر سلولی را نشان می‌دهد، مهاجرت فیبروبلاست‌ها را تسهیل و همچنین از فعال‌سازی ماکروفاژها پشتیبانی می‌کند. آزمایشات در داخل بدن موجود زنده نشان داد که EPS-S3 با افزایش بیان HB-EGF، FGF، E-کادهرین و بتا ـ کاتنین ازطریق مسیر بتا ـ کانتین /Wnt باعث اپیتلیال‌سازی مجدد بافت آسیب‌دیده می‌شود[۷۳].

یک تیم تحقیقاتی متفاوت درنظر داشت خواص ساختاری و خواص زیست‌فعال (آنتی‌اکسیدانی در شرایط آزمایشگاهی، تکثیر سلولی و ظرفیت التیام زخم EPS (R-PS18) از .sp ریزوبیوم PRIM-18 را بررسی کند. مشخص شد که EPS از گلوکز، گالاکتوز و مانوز تشکیل شده است، توانایی‌های کیلیت آهن و مهار سوپراکسید را نشان می‌دهد و به‌طور قابل‌توجهی تکثیر سلول‌های فیبروبلاست پوستی انسان (HDF) و بهبود زخم را افزایش می‌دهد[۷۴].

در مطالعه قبلی، ترابلسی و همکاران بر ارزیابی خواص ضدباکتریایی و آنتی‌اکسیدانی در شرایط آزمایشگاهی و قدرت التیام زخم در داخل بدن موجود زنده یک EPS جدید (EPS-Ca6) از .sp لاکتوباسیلوس سویه Ca6 متمرکز شدند. محققان دریافتند که EPS-Ca6 خاصیت آنتی‌اکسیدانی، با توجه به روش‌های مهار رادیکال DPPH، قدرت کاهش‌دهنده، مهار پراکسیداسیون لیپیدی و سنجش فعالیت کیلیت فلزی دارد. آنها همچنین دریافتند که EPS-Ca6 خواص ضد باکتری قابل توجهی در برابر سالمونلا انتریکا و میکروکوکوس لوتئوس نشان می‌دهد. در مدل زخم برش موش‌ها، مشخص شد که EPS-Ca6 باعث تشکیل عروق خونی و اپیتلیال‌سازی مجدد، ایجاد رسوب و سازماندهی رشته‌های کلاژن (مرحله بازسازی) و افزایش سطح هیدروکسی پرولین می‌شود و درنتیجه بهبود خوبی در زخم را نشان می‌دهد[۷۵]. در مطالعه‌ای که توسط آلوارز و همکاران انجام شد، EPSهای به‌دست‌آمده از دو سویه مختلف (PCC7936 و PCC7413) از نوستوک مشخص شدند، و سپس قابلیت استفاده از EPSs به‌عنوان یک ماده زیستی در کاربرد پانسمان زخم مورد ارزیابی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل ساختاری ماهیت آنیونی و حضور گروه‌های سولفات و اسیدهای اورونیک را در هر دو EPS تأیید کرد. سنجش زخم در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که هیدروژل‌های تهیه شده از EPS زیست‌سازگار هستند و قدرت افزایش مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست را دارند. به‌طور کلی، این مطالعه



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

نشـان داد کـه EPSهـای نوسـتوک پتانسـیل درمـان آسیب‌های پوستی را دارند[۷۶].

در مطالعـه‌ای کـه توسـط کنکـور دیـو ـ ریـس و همکـاران انجـام شـد، یـک پلـی‌سـاکارید حـاوی فوکوز (FucoPol) از باکتری انتروباکتر A47 بـه‌دسـت آمـد و AgNP سـنتز شـد، کامپوزیـت زیسـتی FucoPol/AgNP تهیه شـد و سـپس ایـن کامپوزیـت زیستی برای کاربرد پانسمان زخم مـورد آزمـایش قـرار گرفـت. هـر دو بیوکمپوزیـت FucoPol و FucoPol/AgNP از مهاجرت کراتینوسـیت در شـرایط آزمایشگاهی پشتیبانی کردند؛ اما هیچ سـمیت سـلولی روی کراتینوسیت‌های پوست انسان و فیبروبلاست‌های موش نشان ندادند. علاوه‌بـراین، FucoPol/AgNP اثـر ضدمیکروبی قدرتمندی را نسبت به دو پاتوژن مشترک پوست؛ یعنـی اسـتافیلوکوک اورئـوس ATCC 6538 و کلبسیلا پنومونیه CECT 8453 نشـان داد[۷۶]. زغلـول و ابراهیم فعالیت التیـام زخـم EPS جداشـده از بـاکتری دریایی لاکتی‌پلانتـی‌باسـیلوس‌پلانتـاروم EI6 را هـدف بررسی قرار دادند. EPS از مونومرهای مختلف (رامنـوز، گالاکتوز، مانوز، گلوکز و آرابینوز) تشکیل شده و باعـث تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست پوست انسان می‌شود[۷۷].

المانسـی و همکـاران مشـخص کـردن EPS از لاکتوباسـیل پلانتـاروم RO30 را هـدف قـرار دادنـد و سپس آزمایش فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ترمیم زخم آن انجام شـد. تـیم تحقیقـاتی دریافـت کـه EPS وزن مولکـولی $۴/۹۶\times۱۰^{۴}$ گـرم بـر مـول دارد و یـک هتروپلی‌ساکارید متشکل از گلوکورونیک اسـید، مـانوز، گلـوکز و مونومرهـای آرابینـوز اسـت. آنهـا همچنـین گـزارش دادنـد کـه EPS ظرفیـت آنتـی‌اکسـیدانی در شرایط آزمایشگاهی براساس سنجش‌های مهار رادیکال DPPH، قدرت کاهش‌دهنـده و فعالیـت کیلیـت آهـن دارد. علاوه‌براین، آن‌ها نشان دادنـد کـه EPS پتانسـیل ترمیم زخم در مدل‌های زخم سوختگی در مـوش‌هـا را دارد[۷۸]. در مطالعه‌ای که توسط هامادا و همکاران انجـام شد، مشخص شـد کـه لـوان از باسـیلوس سـوبتیلیس MZ292983.1 اثر ضدباکتریایی را در برابر دو بـاکتری بیماری زا (اسـتافیلوکوک اورئـوس و اشریشـیا کلـی) و خاصیت آنتی‌بیوفیلمی نشان می‌دهد. علاوه‌بـراین، ایـن مطالعه نشان داد که لوان با افزایش بافت همبند، تولید کـلاژن و سـازمان‌دهـی، بهبـود زخـم‌هـای ناشـی از سوختگی را در موش‌ها تسریع می‌کند[۴۳]. ساهانا و رخـا خواص ساختاری و توانـایی التیـام زخـم EPS را از .sp آلترموناس PRIM-28 هدف بررسی قـرار دادنـد. EPS یک هتروپلـی‌سـاکارید آنیـونی بـا وزن مولکـولی ۷۸۰ کیلودالتون، متشکل از مونومرهـای مانورونیـک اسـید، گلوکز و ان‌استیل گلوکزامین و شامل بـاقی‌مانـده‌هـای سـولفات، فسـفات و اسـید اورونیـک اسـت. EPS زیسـت‌سـازگاری را نشـان داد و از تکثیـر و مهـاجرت فیبروبلاست‌های پوسـتی و کراتینوسـیت‌هـا پشـتیبانی کرد[۷۹].

در مطالعـه قبلـی، معـالج و همکـاران، فعالیـت آنتی‌اکسیدانی در شرایط آزمایشـگاهی و قـدرت التیـام زخم در داخـل بـدن EPS از سـودوموناس اسـتوتزری AS22 را هدف بررسـی قـرار دادنـد. سـنجش فعالیـت آنتی‌اکسیدانی آزمایشگاهی نشان داد که EPS فعالیـت مهار رادیکال DPPH و همچنین توانایی کـاهش فلـز و سنجش‌کردن را دارد. آزمایشات حیوانی در داخل بـدن موجود زنده نشان داد که وقتی EPS بر روی زخم‌هـای برداشته‌شده بـا ضـخامت بیشـتر پوسـتی در مـوش‌هـا اعمال شد، می‌تواند بهبود زخـم را بهبـود بخشـد و در عرض ۱۲ روز بسته شود. یافته‌های بافت‌شناسی نشـان داد که EPS باعث تشکیل یـک لایـه سـازمان‌یافتـه در پوست و اپیدرم می‌شود (اپیتلیال‌سازی مجـدد قـوی و کراتینـه‌سـازی، نئوواسکولاریزاسـیون و رسـوب پروتئوگلیکان‌ها و کلاژن‌ها)، به این معنی که بازسـازی بافت و بهبود زخم را فراهم می‌کند[۸۰].

یک تیم تحقیقاتی متفاوت بر بررسـی ویژگـی‌هـای ساختاری و فعالیت‌هـای بیولـوژیکی EPS از باسـیلوس



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

لیکنیفورمیس PASS26 متمرکز شدند. EPS به‌عنوان یک هتروپلی‌ساکارید با وزن مولکولی کم ۵۶ کیلو دالتون متشکل از گلوکز، گالاکتوز، فروکتوز، مانوز و اسید گالاکتورونیک تعیین شد. آزمایش‌های مربوط به فعالیت بیولوژیکی نشان داد که EPS هم دارای فعالیت ضدتوموری در شرایط آزمایشگاهی و هم پتانسیل التیام زخم در شرایط آزمایشگاهی است[۸۱]. در مطالعه‌ای که توسط سان و همکاران انجام شد، محققان پتانسیل‌های التیام زخم پوست و پیشگیری از آسیب سرمازدگی EPS از باکتری دریایی قطب شمال sp. پلاریباکتر SM1127 را ارزیابی کردند. سنجش آزمایشگاهی نشان داد که EPS مهاجرت HDFها را ترویج می‌کند. آزمایش‌ها در داخل بدن موجود زنده نشان داد که وقتی بر روی زخم‌های پوستی با ضخامت بیشتر در موش‌ها اعمال می‌شود، EPS با افزایش تکثیر فیبروبلاست، تشکیل بافت گرانولاسیون و اپیتلیال‌شدن مجدد، سرعت بهبود زخم را تسریع می‌کند[۸۲].

### پپتیدهای زیست‌فعال مستخرج از باکتری‌ها

پپتیدهای زیست‌فعال، توالی‌های اسید آمینه خاصی هستند که عمدتاً از پروتئین‌های گیاهی و حیوانی توسط هیدرولیز آنزیمی، هیدرولیز قلیایی اسیدی و تخمیر میکروبی ایجاد می‌شوند. علاوه‌براین، آنها همچنین از بیومس غنی از پروتئین جلبک‌ها، مخمرها و قارچ‌ها با استفاده از روش‌های هیدرولیز مناسب تولید می‌شوند. در مقابل، برخی از پپتیدهای فعال زیستی نیز می‌توانند به‌طور طبیعی توسط باکتری‌ها، آرکی‌ها، قارچ‌ها، جلبک‌ها، حیوانات و گیاهان تولید شوند[۶۳].

پپتیدهای طبیعی مشتق‌شده از باکتری را می‌توان با توجه به بیوسنتز آنها به دو گروه اصلی طبقه بندی کرد: پپتیدهای سنتزشده ازطریق ریبوزوم و پپتیدهای سنتزشده ازطریق غیر ریبوزوم. پپتیدهای باکتریایی سنتزشده ازطریق ریبوزوم حاوی مقادیر قابل توجه از تنوع شیمیایی، ساختاری و عملکردی هستند. گروه دوم، یعنی آنهایی که به‌صورت غیرریبوزومی سنتز شده‌اند، توسط یک ژن کدگذاری نمی‌شوند و توسط سنتازهای پپتیدی غیر ریبوزومی (NRPS) سنتز می‌شوند. برخلاف سنتز ریبوزومی که از RNA پیام‌رسان به‌عنوان الگوی توالی اسید آمینه پپتید سنتز شده استفاده می‌کند، NRPS یک اسید آمینه را به زنجیره پپتیدی در حال رشد تحویل می‌دهد[۸۳].

### پپتیدهایی با فعالیت ترمیم زخم مستخرج از باکتری‌ها

باکتریوسین‌ها نمونه‌هایی از پپتیدهای باکتریایی سنتزشده از ریبوزوم در طول ۶۰-۲۰ اسید آمینه هستند. آن‌ها توسط باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت سنتز می‌شوند. باکتری‌های اسیدلاکتیک مانند لاکتوباسیلوس، لاکتوکوکوس، استرپتوکوک، انتروکوک و گونه‌های پدیوکوکوس از شناخته‌شده‌ترین نمونه‌های باکتری مولد باکتریوسین هستند. باکتریوسین‌ها را می‌توان با توجه به ساختار و خواص به سه گروه تقسیم کرد: کلاس I، کلاس II و کلاس III. کلاس I که لانتی‌بیوتیک نیز نامیده می‌شوند، باکتریوسین‌های اصلاح‌شده پس از رونویسی با اندازه کوچک کمتر از ۵ kDa و معمولاً شامل ۵۰-۱۹ اسید آمینه هستند. خاصیت گسترده این گروه وجود اسیدهای آمینه غیر معمول ازجمله اسیدهای آمینه دهیدراته، لانتیونین و ۳ ـ متیل لانتیونین است. نیسین و لاکتوسین نمونه‌هایی از باکتریوسین‌های کلاس I هستند.

باکتریوسین‌های کلاس II شامل پپتیدهای مقاوم در برابر حرارت (بیشتر از ۱۰ kDa) با ساختار مارپیچ آمفی‌فیلیک مانند پلانتاریسین، پدیوسین، لاکتوکوسین و ساکاسین هستند. آنها تغییرات پس از ترجمه در زنجیره پپتیدی خود ندارند. آنها به سه زیرکلاس طبقه‌بندی می‌شوند: زیرکلاس II-A، زیرکلاس II-B و زیرکلاس II-C.

باکتریوسین‌های کلاس III شامل باکتریوسین‌های بزرگ پایدار در برابر حرارت با وزن مولکولی بیش ۳۰



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

kDa می‌باشد. هلوتیسین J، انترولیزین و میلریسین B نمونه‌هایی از باکتریوسین‌های کلاس III هستند[۸۴و۸۵]. باکتریوسین‌ها فعالیت ضدمیکروبی قوی از خود نشان می‌دهند بنابراین، برای تهیه فرمولاسیون دارو و به‌عنوان نگهدارنده مواد غذایی استفاده می‌شوند. آنها همچنین به‌دلیل کارایی ضد باکتریایی خود به‌عنوان عوامل ترمیم‌کننده زخم استفاده می‌شوند (جدول ۲)[۸۶و۸۷].

**جدول ۲: پپتیدهای مشتق‌شده از باکتری‌ها با فعالیت بهبوددهندگی زخم[۸۶و۸۷].**

| ترکیب | باکتری | نوع فرمولاسیون | فعالیت‌ها |
|---|---|---|---|
| انتروکین (پپتید باکتریایی سنتزشده توسط ریبوزوم) | انتروکوکوس فائکالیس (پروتئوباکتری‌ها) | انتروکین به‌تنهایی یا همراه با یوسول | اثر ضدباکتریایی (در شرایط آزمایشگاهی) و اپیتلیزاسیون و تشکیل بافت گرانوله (در شرایط زنده) |
| میکروکوکین P1 | استافیلوکوکوس اکوروم | MP1 + ریفامپیسین | اثر ضدباکتریایی بر زخم (در شرایط زنده) |
| نیزین (پپتید باکتریایی سنتزشده توسط ریبوزوم) | لاکتوکوکوس لاکتیس (فرمیکوت‌ها) | نیزین به تنهایی | مهاجرت سلول‌های ورید بندناف انسان و سلول‌های HaCaT (در شرایط زنده) و بازسازی اپیتلیوم (در شرایط خارج از بدن) |
| نیزین | لاکتوکوکوس لاکتیس (فرمیکوت‌ها) | ژل کربوپل بارگذاری‌شده با نیزین (NLCG) | اثر ضدباکتریایی، اثرات تنظیم ایمنی، استحکام کششی، بازسازی اپیتلیوم و افزایش محتوای هیدروکسی‌پرولین (در شرایط زنده) |
| نیزین | لاکتوکوکوس لاکتیس (فرمیکوت‌ها) | نیزین به تنهایی | افزایش محتوای کلاژن، بازسازی پوست و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی (در شرایط زنده) |
| سورفکتین A | باسیلوس سوبتیلیس (فرمیکوت‌ها) | — | مهاجرت کراتینوسیت، جلوگیری از تشکیل بافت زخم، افزایش بیان HIF-1α و VEGF و تنظیم سطح سیتوکین‌های التهابی (در شرایط زنده) |
| لیپوپپتیدها | باسیلوس سوبتیلیس A21 (فرمیکوت‌ها) | هیدروژل بر پایه لیپوپپتید | فعالیت آنتی‌اکسیدانی مهار رادیکال DPPH، قدرت احیا و مهار پراکسیداسیون چربی (در شرایط آزمایشگاهی) و همچنین بازسازی اپیدرم و بازسازی اپیتلیوم (در شرایط زنده) |
| لیپوپپتید | باسیلوس سوبتیلیس SPB1 (فرمیکوت‌ها) | ژل بر پایه لیپوپپتید | فعالیت آنتی‌اکسیدانی (مهار رادیکال DPPH، قدرت احیا، مهار پراکسیداسیون چربی و پتانسیل کلات آهن) (در شرایط آزمایشگاهی) و همچنین بازسازی اپیدرم و بازسازی کامل اپیتلیوم (در شرایط زنده) |
| باسیلوماسین D | باسیلوس سوبتیلیس | باسیلوماسین به همراه آمفوتریسین | فعالیت ضدبیوفیلم و مهاجرت سلول‌های کراتینوسیت (در شرایط آزمایشگاهی) |
| لیپوپپتید | آسینتوباکتر جونی (پروتئوباکتری‌ها) | فرمولاسیون شامل لیپوپپتید، کاربومر، پلی‌اتیلن گلیکول و اتانولامین | اپیدرمی‌شدن کامل، تشکیل بافت گرانوله، رسوب کلاژن و نفوذ خفیف سلول‌های التهابی (در شرایط زنده) |
| لیپوپپتید | آسینتوباکتر جونی B6 | یک جزء از ژل موضعی | مهار رادیکال DPPH و پتانسیل احیای فرریک (در شرایط آزمایشگاهی) و همچنین کاهش اکسیداسیون و احیا (در شرایط زنده)<br>کاهش استرس اکسیداتیو) سطوح MDA، $H_2O_2$ و (GSH، اندازه ضایعه، التهاب نوتروفیلی، قرمزی و ادم، و افزایش بازسازی اپیتلیوم و رشد فولیکول مو (در شرایط زنده) |

DPPH: 2،2-دی‌فنیل-۱-پیکریل‌هیدرازیل؛ GSH: گلوتاتیون؛ $H_2O_2$: پراکسید هیدروژن؛ HaCaT: کراتینوسیت‌های اپیدرمی انسانی؛ HDF: فیبروبلاست‌های پوست انسان؛ HIF-1α: عامل القاکننده هیپوکسی-α۱؛ HUVECs: سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسان MDA: مالون دی‌آلدئید و VEGF: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی.



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

در یک مطالعه، خواص ضدباکتریایی و التیام زخم انتروسین از انتروکوکوس فکالیس مورد بررسی قرار گرفت. مشخص شد که انتروسین در برابر باکتری‌های پاتوژن (استافیلوکوک اورئوس، کلبسیلا پنومونیه، انتروباکترکلوکا، لیستریا مونوسیتوژنز و پروتئوس ولگاریس) کارآمد است. علاوه‌براین، آزمایشات نشان داد که انتروسین با افزایش اپیتلیال‌سازی و تشکیل بافت گرانولاسیون، روند بهبود زخم را تسریع می‌کند. در یک مطالعه متفاوت، اوچینیکوف و همکاران، یک ماده ضدمیکروبی از استافیلوکوک اکوئوروم را هدف تشخیص قرار دادند و سپس بررسی اثر ضدمیکروبی آن در عفونت زخم پوست موش مدل انجام شد. متابولیت ضدمیکروبی به‌عنوان تیوپپتید باکتریوسین میکروکوکسین P1 (MP1) شناسایی شد. مشخص شد که این باکتریوسین اثر ضدمیکروبی در برابر بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت، ازجمله استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) دارد؛ به‌ویژه هنگامی که با ریفامپیسین ترکیب شود. ترکیب (ریفامپین-MP1) قادر به ریشه‌کن‌کردن و جلوگیری از عود عفونت Xen31 (سویه MRSA Xen31 با ضمیمه لوسیفراز مقاوم به چند دارو) بر روی زخم است. یک تیم تحقیقاتی متفاوت، درنظر داشت تا قدرت ترمیم زخم نیستین A از لاکتوکوکوس لاکتیس را بررسی کند[۸۸و۸۹]. آزمایش‌ها نشان داد که نیستین A مهاجرت سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسان (HUVECs) و کراتینوسیت‌های اپیدرمی انسان (HaCaT) را به‌طور قابل‌توجهی افزایش داده، اپیتلیزه‌شدن مجدد پوست خوک را فراهم کرده و رشد اشریشیا کلی را مهار می‌کند. به طور کلی، تیم تحقیقاتی استفاده از نیستین A را به‌عنوان یک عامل ترمیم‌کننده زخم پیشنهاد کردند؛ زیرا تحرک سلول‌های پوست را افزایش، تأثیر لیپوپلی‌ساکارید و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را تعدیل می‌دهد و رشد باکتری‌ها را می‌کاهد[۵۲].

مطالعه‌ای که توسط پریت، کائور و رضا انجام شد، بر ایجاد یک فرمولاسیون ژل کربوپل حاوی نیسین (NLCG) متمرکز شد و سپس کارایی درمانی آن در برابر زخم‌های سوختگی عفونی سودوموناس آئروژینوزا را مورد بررسی قرار داد. محققان دریافتند که NLCG به‌طور قابل توجهی سودوموناس را در پوست مهار می‌کند؛ اما هیچ‌گونه سمیت سلولی بر روی گلبول‌های قرمز و ماکروفاژهای صفاقی در شرایط آزمایشگاهی ندارد. براساس نتایج حاصل از درصد بسته‌شدن زخم، استحکام کششی، بافت‌شناسی و مطالعات میکروسکوپی الکترونی روبشی، NLCG برای افزایش ترمیم اپیتلیوم پوست و نشان‌دادن فعالیت ترمیم زخم تعیین شد[۹۰]. همچنین ثابت شده است که NLCG باعث تعدیل قابل‌توجهی در محتوای هیدروکسی پرولین، سطوح میلوپراکسیداز و سطوح سرمی اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۱۰ و فاکتور نکروز توموری آلفا می‌شود.

به‌طورکلی، محققان گزارش دادند که NLCG اثر ضدسودوموناس، بهبود زخم و اثربخشی تعدیل‌کننده سیستم ایمنی دارد. در یک کار متفاوت از پریت و همکاران، تأثیر نیستین بر بهبود زخم‌های دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین در موش‌ها مورد بررسی قرار گرفت. آزمایش‌ها نشان داد که درمان نیسین باعث افزایش محتوای کلاژن و بازسازی پوست و همچنین بازسازی لایه‌های مختلف بافت پوست می‌شود. همچنین درمان با نیسین برای کاهش استرس اکسیداتیو در ریزمحیط اطراف زخم با افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و ازبین‌بردن رادیکال‌های آزاد تعیین شد[۹۱].

به‌غیر از باکتریوسین‌ها، پپتیدهای دیگر سنتزشده ازطریق ریبوزومی پتانسیل التیام زخم دارند (جدول ۳). لیپوپپتیدها، سورفکتانت‌های میکروبی هستند که به‌صورت خارج سلولی یا به‌عنوان بخشی از غشای سلولی توسط چندین گونه باکتری و قارچ سنتز می‌شوند. در باکتری‌ها، سنتز آن‌ها به روشی مستقل از ریبوزوم توسط NRPS انجام می‌شود. اعضای باسیلوس



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

و سودوموناس تولیدکنندگان بالقوه لیپوپپتیدها هستند. نمونه‌هایی از لیپوپپتیدهای مشتق‌شده از گونه‌های باسیلوس عبارتند از سورفاکتین‌ها (سورفاکتین، لیکنیسین) فنزیسین‌ها (فنزیسین و پلی‌پاستاتین) ایتورین‌ها (ایتورین A و B، باسیلومایسین L و مایکوسوبتیلین) آنتی‌آدهزین، فوساریسیدین و ... هستند. شناخته‌شده‌ترین لیپوپپتیدهای تولیدشده توسط گونه‌های سودوموناس عبارتند از وینکوزین، سیرنگومایسین، آمفیزین، پوتیزولوین، تولاسین، سیرنگوپپتین و ... هستند. لیپوپپتیدها اثر ضدمیکروبی قوی دارند. علاوه‌براین، فعالیت قوی ترمیم زخم را نشان می‌دهند[۹۲و۹۳]. به‌عنوان مثال، یان و همکاران، روشن کردند که سورفاکتین A، یک لیپوپپتید حلقوی آمفی پاتیک از باسیلوس سوبتیلیس است که باعث بسته‌شدن زخم تا ۶۵٪ می‌شود[۸۰].

در مکانیسم ترمیم زخم، مشخص شد که این پپتید، بیان HIF-1α و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را تنظیم و مهاجرت کراتینوسیت‌ها را ازطریق پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) تسریع می‌کند، مسیرهای سیگنالینگ NF-kB را سرعت می‌بخشد و ترشح سیتوکین‌های التهابی و تعویض فنوتیپی ماکروفاژ را تنظیم می‌کند. علاوه‌براین، سورفاکتین A با تأثیر بر سطح بیان اکتین آلفا ماهیچه صاف (α-SMA) و فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF-β) ظرفیت خوبی برای جلوگیری از تشکیل بافت اسکار دارد[۹۴]. در تحقیقات قبلی، آید و همکاران، فعالیت آنتی‌اکسیدانی در شرایط آزمایشگاهی و پتانسیل التیام زخم لیپوپپتیدهای به‌دست‌آمده توسط باسیلوس موجاونسیس A21 در داخل بدن را هدف ارزیابی قرار دادند. سنجش فعالیت آنتی‌اکسیدانی در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که لیپوپپتیدها خواص مهار رادیکال DPPH، قدرت کاهش‌دهنده و مهار پراکسیداسیون لیپیدی دارند. زمانی که لیپوپپتیدها روی محل زخم در موش‌ها اعمال می‌شوند، برای تسریع در بهبود زخم، اپیتلیال‌سازی مجدد به‌طور کامل انجام شده و منجر به بسته‌شدن کامل زخم پس از ۱۳ روز می‌شوند[۹۳].

در یک مطالعه متفاوت، فعالیت آنتی‌اکسیدانی در شرایط آزمایشگاهی و ظرفیت التیام زخم بیوسورفکتانت لیپوپپتیدی باسیلوس سوبتیلیس SPB1 در داخل بدن مورد بررسی قرار گرفت. مشخص شد که این لیپوپپتید فعالیت مهارکننده DPPH و همچنین کاهش قدرت، مهار پراکسیداسیون لیپیدی و پتانسیل کیلیت آهن دارد. استفاده موضعی از ژل مبتنی‌بر لیپوپپتید به‌طور قابل‌توجهی سرعت بسته‌شدن زخم را پس از یک دوره ۱۳ روزه افزایش داد. تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی نشان داد که لیپوپپتید امکان بازسازی کامل اپیدرم و اپیتلیال‌سازی مجدد زخم را به‌طور کامل فراهم می‌کند[۹۵].

براساس نتایج حاصل از مهار رادیکال DPPH و سنجش قدرت کاهش آهن، محققان گزارش کردند که پپتید پتانسیل آنتی‌اکسیدانی دارد. به‌طور مشابه، سنجش فعالیت آنتی‌اکسیدانی در داخل بدن نشان داد که این پپتید می‌تواند استرس اکسیداتیو (سطوح MDA، H2O2 و GSH) را هنگام اعمال بر روی زخم‌های موش کاهش دهد. آنالیزها همچنین نشان داد که LBS اندازه ضایعه، التهاب نوتروفیل، اریتم و ادم را کاهش می‌دهد؛ اما اپیتلیال‌سازی مجدد و رشد فولیکول مو را افزایش می‌دهد[۹۶]. افشاری‌پور و همکاران، یک فرمول نانو لیپوپپتیدی بیوسورفکتانت (NLPB) متشکل از لیپوپپتید (از اسینتوباکتر جونی)، کربومر، پلی‌اتیلن‌گلیکول و اتانول آمین را هدف تهیه قرار دادند و سپس قابلیت استفاده از این فرمول به‌عنوان یک عامل ترمیم زخم در داخل بدن را بررسی کردند. آزمایش‌ها نشان داد که هیدروژل‌های NLPB میزان بسته‌شدن زخم را به ترتیب تا ۸۰٪ و ۱۰۰٪ در روزهای ۷ و ۱۵ فراهم می‌کنند. این فرمول برای ایجاد



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

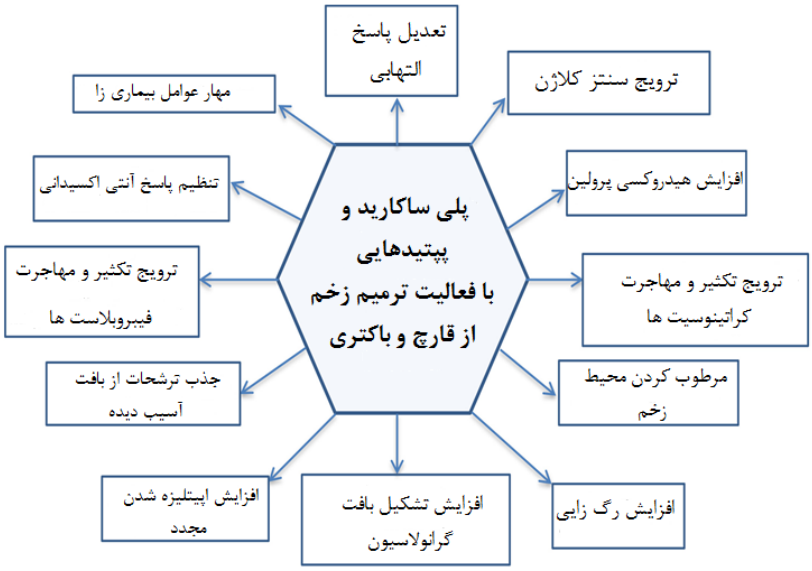
بستر زخم با اپیدرمیزاسیون کامل، تشکیل بافت گرانولاسیون با بلوغ کامل، رسوب کلاژن و انفیلتراسیون سلولی التهابی خفیف تعیین شد[۹۷].

مهربانی و همکاران، بر بررسی اثر لیپوپپتید به‌دست‌آمده توسط اسینتوباکتر جونی B6 بر پتانسیل رگ‌زایی HUVECs متمرکز شدند. LPB منجر به افزایش قابل توجهی در مهاجرت و تشکیل لوله‌های HUVEC در غلظت ۳۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر شد. علاوه‌براین، LPB برای ایجاد بیان ژن‌های مرتبط با رگ‌زایی (HIF-1α و VEGF) تعیین شد[۹۸]. به‌طور کلی، نویسندگان پیشنهاد کردند که لیپوپپتید ممکن است پتانسیل استفاده به‌عنوان یک عامل بالقوه ترمیم زخم را داشته باشد. چِفی و همکاران، لیپوپپتیدهای بیوسورفکتانت (بیو PHKT) را از سویه دریایی هالوتورانت PHKT از هالوموناس ونوستا بررسی کردند. لیپوپپتیدهای Bios-PHKT پتانسیل ضدچسبندگی و ضد بیوفیلم و همچنین فعالیت ضدتکثیری علیه رده سلولی ملانوما B16 دارند. آزمایش التیام زخم اسکارچ در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که Bios PHKT تکثیر و مهاجرت سلولی را تقویت کرده و باعث بسته‌شدن قابل توجه زخم می‌شود[۴۲]. آزمایش‌های انجام‌شده در داخل بدن موجود زنده نشان داد که وقتی Bios-PHKT بر روی مدل‌های زخم برش دایره‌ای در موش‌های ماده آزمایش شد، غلظت‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر آن باعث بسته‌شدن زخم تا ۹۳/۶٪ و ۹۸/۱٪ پس از ۱۳ روز درمان شد. Bios-PHKT برای ترویج مهاجرت فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها، تشکیل بافت همبند متراکم، بازسازی کلاژن و اپیتلیال‌سازی مناسب تعیین شد. به‌طورکلی، گزارش شده است که Bios PHKT توانایی‌های عالی در التیام زخم در شرایط آزمایشگاهی و در داخل بدن موجود زنده دارد[۴۲].

سیمونتی و همکاران، کارایی داپتومایسین که یک آنتی‌بیوتیک لیپوپپتیدی حلقوی با منشأ غیرریبوزومی، در درمان عفونت زخم سوختگی ناشی از MRSA بود را در داخل بدن هدف بررسی قرار داد. آن‌ها دریافتند که گروهی که از داپتومایسین استفاده کرده بودند، بالاترین پتانسیل را برای مهار عفونت داشتند. علاوه‌بر این، گروهی که از داپتومایسین استفاده کردند، نمرات اپیتلیال‌سازی و کلاژن بالاتر و درنتیجه ظرفیت بهبود زخم بهتری داشتند[۹۹]. پپتیدهای غیرریبوزومی دیگری با فعالیت ترمیم زخم وجود دارند (جدول ۳). برای مثال، ژانگ و همکاران، تهیه یک هیدروژل نانوکامپوزیتی جدید (ODPA) متشکل از اسید آلژینیک اکسیدشده، دوپامین، ε ـ پلی‌زین (یک پپتید ضدمیکروبی غیرریبوزومی از استرپتومایسس) و آکریل آمید مورد هدف قرار دادند و سپس بررسی فعالیت ترمیم زخم آن در موش‌ها انجام شد. هیدروژل ODPA برای نشان‌دادن اثر ضدمیکروبی، کاهش التهاب، ترویج رگ زایی و رسوب کلاژن تعیین شد و درنتیجه بهبود زخم‌های با ضخامت عفونی بیشتر را تسریع می‌کند. در یک مطالعه اخیر، یک پپتید ضدمیکروبی، اکتینومایسین X2 (Ac.X2)، جداشده از محیط تخمیر استرپتومایسس ساینوفیسکوتوس بر روی الیاف فیبروئین ابریشم (SF) و فیلم تهیه شده (ASF) (ساکن Ac. X2 SF) ثبیت شد و سپس ازنظر پتانسیل ضدباکتریایی و التیام زخم مورد بررسی قرار گرفت[۱۰۰]. فیلم ASF یک اثر ضدمیکروبی قوی نسبت به استافیلوکوکوس اورئوس و MRSA اعمال کرد و همچنین میزان تخریب مناسب، سازگاری خونی خوب و زیست‌سازگاری را نشان داد. علاوه‌براین، این فیلم برای حمایت از بازسازی پوست و عروقی‌شدن زخم و بازیابی عملکرد پوست زمانی که روی زخم با ضخامت بیشتر در موش‌ها اعمال می‌شود، تعیین شد. به‌طور کلی، پیشنهاد شد که فیلم ASF ممکن است به‌عنوان یک عامل پانسمان زخم برای کاربرد بالینی استفاده شود[۱۰۱].



[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]




**شکل ۱: مکانیسم‌های اثر پلی‌ساکاریدها و پپتیدهای قارچ‌ها و باکتری‌ها بر بهبود زخم[۱۰۲].**

زخم‌های پوستی یک مشکل مهم بهداشتی است که کیفیت زندگی را کاهش می‌دهد، مشکلات روانی ایجاد می‌کند و حتی می‌تواند زندگی انسان را تهدید کند. محصولات طبیعی به‌دست‌آمده از موجودات زنده مانند گیاهان، حیوانات، قارچ‌ها، باکتری‌ها و جلبک‌ها پتانسیل استفاده در درمان زخم‌های پوستی، به‌ویژه زخم‌های بزرگ یا مزمن را دارند. پلی‌ساکاریدها و پپتیدها نمونه‌هایی از محصولات طبیعی هستند که در درمان زخم استفاده می‌شوند. علاوه‌بر سلولز مشتق‌شده از باکتری و اسید هیالورونیک (HA)، پلی‌ساکاریدهای دیگر از باکتری‌ها، به‌ویژه پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی آن‌ها، در شرایط آزمایشگاهی و درون‌تنی فعالیت ترمیم زخم را نشان می‌دهند. به‌طور مشابه، پپتیدهای مشتق‌شده از باکتری، به‌ویژه باکتریوسین‌ها و لیپوپپتیدها، فعالیت قوی ترمیم زخم را نشان می‌دهند. به‌طور کلی، این کار مروری نشان می‌دهد که پلی‌ساکاریدها و پپتیدهای باکتری‌ها قدرت التیام زخم دارند. با این حال، این مطالعه مروری همچنین شکاف‌هایی را در موارد مربوط به پلی‌ساکاریدها یا پپتیدهای آنها نشان داد. اولین مورد این است که پلی‌ساکاریدهای هر دو باکتری نسبت به گیاهان برای پتانسیل ترمیم زخم کمتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، به‌استثنای سلولز و اسید هیالورونیک برای باکتری‌ها بنابراین، ما توصیه می‌کنیم برای کشف پلی‌ساکاریدهای جدید با پتانسیل ترمیم زخم، برروی پلی‌ساکاریدهای باکتریایی، به‌ویژه EPSهای آنها تمرکز کنید.

## References


1. Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, et al. The role of antioxidants on wound healing: A review of the current evidence. J Clin Med 2021;10:3558.
2. Werdin F, Tenenhaus M, Rennekampff HO. Chronic wound care. Lancet 2008;372:1860-2.
3. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. J Int Med Res 2009;37:1528-542.
4. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev 2001;14:244-69.




[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

5. Oliveira A, Simões S, Ascenso A, et al. Therapeutic advances in wound healing. J Dermatolog Treat 2022;33:2-22.
6. Croitoru AM, Ficai D, Ficai A, et al. Nanostructured fibers containing natural or synthetic bioactive compounds in wound dressing applications. Materials 2020;13:2407.
7. Bodea IM, Muste A, Cătunescu GM, et al. Bacterial biofilms as wound healing dressing-A review. Sci Works, Ser C Vet Med 2017;63:55-64.
8. Sahana TG, Rekha PD. Biopolymers: Applications in wound healing and skin tissue engineering. Mol Biol Rep 2018;45:2857-867.
9. Shen S, Chen X, Shen Z, et al. Marine polysaccharides for wound dressings application: An overview. Pharmaceutics 2021;13:1666.
10. Khan R, Shah MD, Shah L, et al. Bacterial polysaccharides-A big source for prebiotics and therapeutics. Front Nutr 2022;9:1031935.
11. Arthur TD, Cavera VL, Chikindas ML. On bacteriocin delivery systems and potential applications. Future Microbiol 2014;9:235-48.
12. Ng ZJ, Zarin MA, Lee CK, et al. Application of bacteriocins in food preservation and infectious disease treatment for humans and livestock: A review. RSC Adv 2020;10:38937-8964.
13. Huang F, Teng K, Liu Y. Bacteriocins: Potential for human health. Oxid Med Cell Longev 2021;2021:5518825.
14. Goswami C, Das H, Gogoi SM, et al. A comprehensive review on bacteriocin: Potential applications and nano based delivery systems. Pharm Innov 2021;10:993.
15. de Souza GS, de Jesus Sonego L, Santos Mundim AC, et al. Antimicrobial-wound healing peptides: Dual-function molecules for the treatment of skin injuries. Peptides 2022;148:170707.
16. Ghoreishi FS, Roghanian R, Emtiazi G. Novel chronic wound healing by anti-biofilm peptides and protease. Adv Pharm Bull 2022;12:424-36.
17. Ali N, Pang Z, Wang F, et al. Lipopeptide biosurfactants from Bacillus spp.: types, production, biological activities, and applications in food. J Food Qual 2022;2022:1-19.
18. Wan C, Fan X, Lou Z, et al. Iturin: Cyclic lipopeptide with multifunction biological potential. Crit Rev Food Sci Nutr 2022;62:7976-988.
19. Moeini A, Pedram P, Makvandi P, et al. Wound healing and antimicrobial effect of active secondary metabolites in chitosan-based wound dressings: A review. Carbohydr Polym 2020;233:115839.
20. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, et al. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. Pharmaceutics 2020;12:735.
21. Karimi K, Odhav A, Kollipara R, et al. Acute cutaneous necrosis: A guide to early diagnosis and treatment. J Cutan Med Surg 2017;21:425-37.
22. Atkin L, Bućko Z, Conde Montero E. Implementing TIMERS: The race against hard-to-heal wounds. J Wound Care 2019;23:S1-S50.
23. Okur ME, Karantas ID, Şenyiğit Z, et al. Recent trends on wound management: New therapeutic choices based on polymeric carriers. Asian J Pharm Sci 2020;15:661-84.
24. Linares HA. From wound to scar. Burns 1996;22:339-52.
25. Olczyk P, Mencner L, Komosinska-Vassev K. The Role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. Biomed Res Int 2014;2014:747584.


[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

26. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing. Bioengineering 2021;8:63.
27. Omar A, Wright JB, Schultz G, et al. Microbial biofilms and chronic wounds. Microorganisms 2017;5:9.
28. Bryan N, Ahswin H, Smart N, et al. Reactive oxygen species (ROS)--A family of fate deciding molecules pivotal in constructive inflammation and wound healing. Eur Cell Mater 2012;24:249-65.
29. Korting HC, Schöllmann C, White RJ. Management of minor acute cutaneous wounds: Importance of wound healing in a moist environment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:130-7.
30. Xu R, Xia H, He W. Controlled water vapor transmission rate promotes wound-healing via wound re-epithelialization and contraction enhancement. Sci Rep 2016;6:24596.
31. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, et al. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Technol Ther 2011;13:1255-60.
32. Silva V, Peirone C, Capita R. Topical application of ozonated oils for the treatment of MRSA skin infection in an animal model of infected ulcer. Biology 2021;10:372.
33. Simons A, Alhanout K, Duval RE. Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: Overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria. Microorganisms 2020;8:639.
34. Homaeigohar S, Boccaccini AR. Antibacterial biohybrid nanofibers for wound dressings. Acta Biomater 2020;107:25-49.
35. Sharma A, Khanna S, Kaur G, et al. Medicinal plants and their components for wound healing applications. Future J Pharm Sci 2021;7:53.
36. Hillman PF, Lee C, Nam SJ. Microbial natural products with wound-healing properties. Processes 2023;11:30.
37. Gomes A, Teixeira C, Ferraz R, et al. Wound-healing peptides for treatment of chronic diabetic foot ulcers and other infected skin injuries. Molecules 2017;22:1743.
38. Yazarlu O, Iranshahi M, Kashani HRK. Perspective on the application of medicinal plants and natural products in wound healing: A mechanistic review. Pharmacol Res 2021;174:105841.
39. Raina N, Rani R, Pahwa R, et al. Biopolymers and treatment strategies for wound healing: An insight view. Int J Polym Mater 2022;71:359-75.
40. Venil CK, Zakaria ZA, Ahmad WA. Bacterial pigments and their applications. Process Biochem 2013;48:1065-79.
41. Guerrero R, Berlanga M. The hidden side of the prokaryotic cell: Rediscovering the microbial world. Int Microbiol 2007;10:157-68.
42. Cheffi M, Maalej A, Mahmoudi A. Lipopeptides production by a newly halomonas venusta strain: Characterization and biotechnological properties. Bioorg Chem 2021;109:104724.
43. Hamada MA, Hassan RA, Abdou AM. Bio_fabricated levan polymer from Bacillus subtilis MZ292983. 1 with antibacterial, antibiofilm, and burn healing properties. Appl Sci 2022;12:6413.
44. Rani R, Arora S, Kaur J, et al. Phenolic compounds as antioxidants and chemopreventive drugs from Streptomyces cellulosae strain TES17 isolated from rhizosphere of Camellia sinensis. BMC Complement Altern Med 2018;18:82.
45. Karadayi YI, Aykutoglu G, Arslan NP, et al. Production of water-soluble sulfated exopolysaccharide with anticancer activity from Anoxybacillus gonensis YK25. J Chem Technol Biotechnol 2021;96:1258-266.




[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

46. 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 biol 2016;1:96-104.
47. Pinu F, Villas-Boas SG. Extracellular microbial metabolomics: The state of the art. Metabolites 2017;7:43.
48. 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.
49. Zainuddin MF, Fai CK, Ariff AB, et al. Current pretreatment/cell disruption and extraction methods used to improve intracellular lipid recovery from oleaginous yeasts. Microorganisms 2021;9:251.
50. Seo J, Shin YH, Jo SJ. Cystargamides C and D, new cyclic lipopeptides from a tidal mudflat-derived Streptomyces sp. JMS132. Front Microbiol 2022;13:904954.
51. Rajendran P, Somasundaram P, Dufossé L. Microbial pigments: Eco-friendly extraction techniques and some industrial applications. J Mol Struct 2023;1290:135958.
52. Mouritzen MV, Andrea A, Qvist K, et al. Immunomodulatory potential of Nisin A with application in wound healing. Wound Repair Regen 2019;27:650-60.
53. Soni N, Dhandhukia P, Thakker JN. Carotenoid from marine Bacillus infantis: Production, extraction, partial characterization, and its biological activity. Arch Microbiol 2023;205:161.
54. Okur ME, Karantas ID, Şenyiğit Z, et al. Recent trends on wound management: New therapeutic choices based on polymeric carriers. Asian J Pharm Sci 2020;15:661-84.
55. Esim N, Dawar P, Arslan NP. Natural metabolites with antioxidant activity from micro- and macro-algae. Food Biosci 2024;62:105089.
56. Zeidan AA, Poulsen VK, Janzen T. Polysaccharide production by lactic acid bacteria: From genes to industrial applications. FEMS Microbiol Rev 2017;41:S168-S200.
57. Nachtigall C, Vogel C, Rohm H, et al. How capsular exopolysaccharides affect cell surface properties of lactic acid bacteria. Microorganisms 2020;8:1904.
58. Arslan NP, Aydogan MN. Evaluation of sheep wool protein hydrolysate and molasses as low-cost fermentation substrates for hyaluronic acid production by Streptococcus zooepidemicus ATCC 35246. Waste Biomass Valorization 2021;12:925-35.
59. Whitfield C, Wear SS, Sande C. Assembly of bacterial capsular polysaccharides and exopolysaccharides. Annu Rev Microbiol 2020;74:521-43.
60. Zikmanis P, Kolesovs S, Semjonovs P. Production of biodegradable microbial polymers from whey. Bioresour Bioprocess 2020;7:36.
61. López-Ortega MA, Chavarría-Hernández N, López-Cuellar MDR, et al. A review of extracellular polysaccharides from extreme niches: An emerging natural source for the biotechnology. From the Adverse to diverse! Int J Biol Macromol 2021;177:559-77.
62. Pramudito TE, Desai K, Voigt C, et al. Dextran and levan exopolysaccharides from tempeh-associated lactic acid bacteria with bioactivity against enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC). Carbohydr Polym 2024;328:121700.
63. Arslan NP, Dawar P, Albayrak S. Fungi-derived natural antioxidants. Crit Rev Food Sci Nutr 2023;29:1-24.
64. Ullah S, Khalil AA, Shaukat F, et al. Sources, extraction and biomedical properties of polysaccharides. Foods 2019;8:304.


[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

65. Mamede M, Cotas J, Bahcevandziev K, et al. Seaweed polysaccharides in agriculture: A next step towards sustainability. Appl Sci 2023;13:6594.

66. Ayyash M, Abu-Jdayil B, Olaimat A. Physicochemical, bioactive and rheological properties of an exopolysaccharide produced by a probiotic Pediococcus pentosaceus M41. Carbohydr Polym 2020;229:115462.

67. Wang W, Tan J, Nima L, et al. Polysaccharides from fungi: A review on their extraction, purification, structural features, and biological activities. Food Chem X 2022;15:100414.

68. Song Y, Li S, Gong H, et al. Biopharmaceutical applications of microbial polysaccharides as materials: A review. Int J Biol Macromol 2023;239:124259.

69. Mittal AK, Bhardwaj R, Arora R, et al. Acceleration of wound healing in diabetic rats through poly dimethylaminoethyl acrylate-hyaluronic acid polymeric hydrogel impregnated with a Didymocarpus pedicellatus plant extract. ACS Omega 2020;5:24239-4246.

70. Wen X, Zheng Y, Wu J. In vitro and in vivo investigation of bacterial cellulose dressing containing uniform silver sulfadiazine nanoparticles for burn wound healing. Prog Nat Sci: Mater Int 2015;25:197-203.

71. Song S, Liu Z, Abubaker MA. Antibacterial polyvinyl alcohol/bacterial cellulose/nano-silver hydrogels that effectively promote wound healing. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2021;126:112171.

72. Sahana TG, Rekha PD. A novel exopolysaccharide from marine bacterium Pantoea sp. YU16-S3 accelerates cutaneous wound healing through Wnt/β-catenin pathway. Carbohydr Polym 2020;238:116191.

73. Priyanka P, Arun AB, Ashwini P, et al. Versatile properties of an exopolysaccharide R-PS18 produced by Rhizobium sp. PRIM-18. Carbohydr Polym 2015;126:215-21.

74. Trabelsi I, Ktari N, Ben Slima S. Evaluation of dermal wound healing activity and in vitro antibacterial and antioxidant activities of a new exopolysaccharide produced by Lactobacillus sp. Ca6, Int J Biol Macromol 2017;103:194-201.

75. Alvarez X, Alves A, Ribeiro MP, et al. Biochemical characterization of Nostoc sp. exopolysaccharides and evaluation of potential use in wound healing. Carbohydr Polym 2021;254:117303.

76. Concórdio-Reis P, Pereira CV, Batista MP. Silver nanocomposites based on the bacterial fucose-rich polysaccharide secreted by Enterobacter A47 for wound dressing applications: Synthesis, characterization and in vitro bioactivity. Int J Biol Macromol 2020;163:959-69.

77. Zaghloul EH, Ibrahim MIA. Production and characterization of exopolysaccharide from newly isolated marine probiotic Lactiplantibacillus plantarum EI6 with in vitro wound healing activity. Front Microbiol 2022;13:903363.

78. Elmansy EA, Elkady EM, Asker MS, et al. Exopolysaccharide produced by Lactiplantibacillus plantarum RO30 isolated from Romi cheese: Characterization, antioxidant and burn healing activity. World J Microbiol Biotechnol 2022;38:245.

79. Sahana TG, Rekha PD. A bioactive exopolysaccharide from marine bacteria Alteromonas sp. PRIM-28 and its role in cell proliferation and wound healing in vitro. Int J Biol Macromol 2019;131:10-18.

80. Maalej H, Moalla D, Boisset C. Rhelogical, dermal wound healing and in vitro antioxidant properties of exopolysaccharide hydrogel from Pseudomonas stutzeri AS22. Colloids Surf B Biointerfaces 2014;123:814-24.

[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

81. Insulkar P, Kerkar S, Lele SS. Purification and structural-functional characterization of an exopolysaccharide from Bacillus licheniformis PASS26 with in-vitro antitumor and wound healing activities. Int J Biol Macromol 2018;120:1441-50.

82. Sun ML, Zhao F, Chen XL. Promotion of wound healing and prevention of frostbite injury in rat skin by exopolysaccharide from the arctic marine bacterium Polaribacter sp. SM1127. Mar Drugs 2020;18:48.

83. Garcia-Gonzalez E, Müller S, Ensle P, et al. Elucidation of sevadicin, a novel non-ribosomal peptide secondary metabolite produced by the honey bee pathogenic bacterium paenibacillus larvae. Environ Microbiol 2014;16:1297-309.

84. Lahiri D, Nag M, Dutta B. Bacteriocin: A natural approach for food safety and food security. Front Bioeng Biotechnol 2022;10:1005918.

85. Saravanan P, R P, Balachander N, et al. Anti-inflammatory and wound healing properties of lactic acid bacteria and its peptides. Folia Microbiol 2023;68:337-53.

86. Parada JL, Caron CR, Medeiros ABP, et al. Bacteriocins from lactic acid bacteria: Purification, properties and use as biopreservatives. Braz Arch Biol Technol 2007;50:512-42.

87. Daba GM, Elkhateeb WA. Bacteriocins of lactic acid bacteria as biotechnological tools in food and pharmaceuticals: Current applications and future prospects. Biocatal Agric Biotechnol 2020;28:101750.

88. Ovchinnikov KV, Kranjec C, Telke A. A strong synergy between the thiopeptide bacteriocin micrococcin P1 and rifampicin against MRSA in a murine skin infection model. Front Immunol 2021;12:676534.

89. David OM, Alese MO, Komolafe DM, et al. In vitro and in vivo antimicrobial activity of partially purified enterocin produced by Enterococcus faecalis and its application in wound healing. African Journal of Clinical and Experimental Microbiology (AJCEM) 2017;18:1-10.

90. Preet S, Kaur J, Raza K. Nisin loaded carbopol gel against Pseudomonas aeruginosa infected third-degree burns: A therapeutic intervention. Wound Repair Regen 2021;29:711-24.

91. Preet S, Sharma S, Panjeta A. Accelerated wound healing potential of nisin in streptozotocin induced diabetes mellitus in Wistar rats. Int J Pept Res Ther 2022;28:147.

92. Tabbene O, Azaiez S, Di Grazia A. Bacillomycin D and its combination with amphotericin B: Promising antifungal compounds with powerful antibiofilm activity and wound-healing potency. J Appl Microbiol 2016;120:289-300.

93. Ayed HB, Bardaa S, Moalla D. Wound healing and in vitro antioxidant activities of lipopeptides mixture produced by Bacillus mojavensis A21. Process Biochem 2015;50:1023-30.

94. Yan L, Liu G, Zhao B. Novel biomedical functions of surfactin A from Bacillus subtilis in wound healing promotion and scar inhibition. J Agric Food Chem 2020;68:6987-97.

95. Zouari R, Moalla-Rekik D, Sahnoun Z, et al. Evaluation of dermal wound healing and in vitro antioxidant efficiency of Bacillus subtilis SPB1 biosurfactant. Biomed Pharmacother 2016;84:878-91.

96. Ohadi M, Forootanfar H, Rahimi HR. Antioxidant potential and wound healing activity of biosurfactant produced by Acinetobacter junii B6. Curr Pharm Biotechnol 2018;18:900-8.

97. Afsharipour S, Asadi A, Ohadi M. Preparation and characterization of nano-lipopeptide biosurfactant hydrogel and evaluation of wound-healing properties. Bionanoscience 2021;11:1061-9.

[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]

98. Mehrabani M, Esmaeili-Tarzi M, Forootanfar H. Lipopeptide biosurfactant from Acinetobacter junii B6: A promising natural surfactant for promoting angiogenesis. Int J Pept Res Ther 2021;27:1197-203.

99. Simonetti O, Lucarini G, Orlando F. Role of daptomycin on burn wound healing in an animal methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection model. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00606-17

100. Zhang M, Zhang Q, Chen X. Mussel-inspired nanocomposite hydrogel based on alginate and antimicrobial peptide for infected wound repair. Int J Biol Macromol 2022;219:1087-99.

101. Si R, Chen W, Chen J. Green chemistry fabrication of durable antimicrobial peptide-immobilized silk fibroin films for accelerated full-thickness wound healing. Mater Today Chem 2023;29:101468.

102. 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.

[ Downloaded from jdc.tums.ac.ir on 2025-04-18 ]