

مروری بر کاربرد پلی ساکاریدها و پپتیدهای ترمیم کننده 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 از جمله فعالیت‌های بهبود زخم، ضد اکسیداتیو، ضد باکتری، ضد قارچ، ضد التهاب، ضد دیابت و ضد سرطان را نشان می‌دهند. دو گروه مهم از باکتری‌ها با پتانسیل ترمیم زخم، پلی ساکاریدها و پپتیدها هستند. باکتری‌ها، علاوه بر سلولز، پلی ساکاریدهای مختلف (مانند آگزوپلی ساکاریدها) با پتانسیل التیام زخم تولید می‌کنند. رایج‌ترین پپتیدهای باکتریایی مورد استفاده 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 پلی ساکاریدها و پپتیدهای به دست آمده از باکتری‌ها (اکتینوباکتری‌ها، باکتریوئیدها، سیانوباکتری‌ها، فیرمیکوت‌ها و پروتئوباکتری‌ها) است. به همین دلیل جست‌وجو در پایگاه‌های تحقیقاتی علمی مانند Taylor and Francis, Elsevier, Wiley, Google Scholar, Web of Science, MDPI و BMC Springer با کلمات کلیدی پلی ساکارید، پپتید، باکتریوسین‌ها، لیپوپپتیدها، استرپتومایس‌ها، باکتری‌ها، باکتری‌های تولیدکننده اسید لاکتیک، سیانوباکتری‌ها و ترمیم زخم انجام شد. نتایج کلی نشان داد که پلی ساکاریدها و پپتیدها و پپتیدهای مشتق شده از باکتری‌ها هم قدرت التیام زخم را در شرایط آزمایشگاهی و هم در شرایط داخل بدن موجود زنده نشان می‌دهند. 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، بازسازی مجدد، اپیتلیال شدن و رگ‌زایی تأثیر مثبتی بر بهبود زخم دارند بنابراین، پپتیدها و پلی ساکاریدهای مشتق شده از باکتری‌ها نقش بسزایی در ترمیم زخم‌ها دارند.

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

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

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

مقدمه

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، در حالی 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

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^۱.

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

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

از آنجایی 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^۵. ترکیبات طبیعی با فعالیت ترمیم زخم را می‌توان از گیاهان، حیوانات، جلبک‌ها، قارچ‌ها، باکتری‌ها و گل‌سنگ‌ها به‌دست آورد. 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 مشتق شده از باکتری، به‌ویژه سلولز باکتریایی (BC) و اسید هیالورونیک (HA) انجام شده است. حتی، برخی مقالات مروری در مورد فعالیت ترمیم زخم سایر پلی‌ساکاریدهای مشتق شده از باکتری علاوه بر 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. علاوه بر این، 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

سلول‌های ایمنی باعث ترشح سیتوکین‌های التهابی می‌شود که بر مهاجرت سلول‌های فیبروبلاست، اپیتلیال و اندوتلیال تأثیر می‌گذارند. به‌طور همزمان، قطعات آزاد شده 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، خون‌رسانی 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. علاوه بر این، تشکیل لایه بیوفيلم باکتریایی روی زخم‌های مزمن به تشکیل محیط زخم مزمن کمک می‌کند و اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها و سلول‌های ایمنی را کاهش می‌دهد.^{۲۳ و ۲۷}

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. علاوه بر این، آن‌ها گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و مولکول‌های ضد میکروبی (کاتپسین‌ها، دیفنسین‌ها، لاکتوفرین و لیزوزیم) را برای از بین بردن میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا تولید می‌کنند. اگرچه سطوح کافی از فرآیند التهاب برای بهبود زخم ضروری است، سطوح بیش از

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.^{۲۰-۲۲} 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، سیگار کشیدن، 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.^{۲۳ و ۲۴}

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 مزمن شدن 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.^{۲۴ و ۲۵} 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 در نتیجه باعث تجمع یک لخته فیبرین در ناحیه آسیب می‌شود. مرحله التهاب بلافاصله پس از آسیب ظاهر می‌شود و تقریباً ۴-۶ روز طول می‌کشد. در طول مرحله التهابی ترمیم زخم، فعال شدن

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 غیرحساسیت‌زا بودن 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،

حد آن ممکن است روند بهبود را مختل کند و در نتیجه 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 بازایی 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 در نتیجه 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

عوامل ضد میکروبی (آنتی بیوتیک‌ها، نانوذرات و نقره) را می‌توان به پانسمان زخم اضافه کرد تا از باکتری‌های بیماری‌زا جلوگیری شود^{۳۳،۳۴}. استفاده از محصولات طبیعی گزینه دیگری برای درمان زخم است. محصولات طبیعی می‌توانند از طریق مکانیسم‌های متنوعی مانند فعالیت‌های ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و ضد میکروبی 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 پلی ساکاریدها، 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 به دست آورد^{۳۵-۳۹}.

متابولیت‌های زیست‌فعال مستخرج از باکتری‌ها

اصطلاح پروکاریوتی برای تعریف سلول‌هایی استفاده می‌شود که مواد هسته‌ای بدون غشای هسته‌ای دارند. به عبارت دیگر، ماده ژنتیکی سلول‌های پروکاریوتی در ناحیه‌ای از سیتوپلاسم به نام نوکلئوئید 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. علاوه بر این، 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، باکترئوئیدها، سیانوباکتری‌ها، فیرمیکوت‌ها (باسیلوتا) و پروتئوباکتری‌ها (سودومونادوتا)، از نظر اهداف صنعتی،

بیوتکنولوژیکی و دارویی بیشتر شناخته شده‌اند. به عنوان مثال، باکتری‌ها قادر به تولید متابولیت‌های طبیعی متنوعی مانند پلی ساکاریدها، 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^{۴۰،۴۱}.

متابولیت‌های زیست‌فعال 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. علاوه بر 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 می‌شوند^{۱۷،۴۰،۴۲،۵۱}. عصاره‌های به دست آمده را می‌توان به طور مستقیم در مطالعات زیست‌فعال 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 خالص شده با دستگاه‌هایی مانند GC-MS، LC-MS، NMR و FTIR بررسی می‌شوند^{۱۷،۴۴،۴۷،۴۱،۵۲،۵۳}.

پلی ساکاریدهای زیست‌فعال مستخرج از باکتری‌ها

پلی ساکاریدها، 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، از جمله گیاهان، حیوانات، قارچ‌ها، باکتری‌ها و جلبک‌ها (میکرو و ماکرو جلبک‌ها) سنتز می‌شوند^{۵۴،۵۵}.

براساس ترکیب مونومر، این پلیمرها به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند؛ گروه اول شامل هموپلی ساکاریدهای است که از واحدهای تکرار شونده تنها یک نوع مونومر تشکیل شده است، درحالی که گروه دوم، یعنی هتروپلی ساکاریدها، از واحدهای تکرار شونده دو یا چند نوع مونومر تشکیل شده است. شایع‌ترین مونومر پلی ساکاریدها دی گلوکز است. قندهایی مانند دی فروکتوز، دی گالاکتوز، ال گالاکتوز، دی مانوز، ال آرابینوز و دی زایلوز مونومرهای رایج پلی ساکاریدها هستند. علاوه بر این، برخی از آن‌ها ممکن است حاوی مونومرهای کمیاب مانند دی گلوکز آمین، دی گالاکتوز آمین، ان استیل نور آمینیک اسید، ان استیل مورامیک اسید، گلوکورونیک و اسیدهای ایدورونیک باشند.

با توجه به بار الکتریکی آنها، پلی ساکاریدها ممکن است به عنوان کاتیونی، آنیونی، غیریونی و آمفیز طبقه‌بندی شوند. آنها را می‌توان براساس انواع اجزای مونوساکاریدی، طول زنجیره و الگوهای انشعاب طبقه‌بندی کرد. خواص عملکردی و زیست‌فعالی پلی ساکاریدها به شدت به وزن مولکولی، ترکیب مونومر، درجه انشعاب، ویسکوزیته، پیوند شیمیایی، حلالیت و محتوای سولفات آنها بستگی دارد. پلی ساکاریدهای باکتریایی بسته به ترکیب مونومرشان در ساختار هتروپلی ساکارید یا هموپلی ساکارید قرار دارند.

پلی ساکاریدهای باکتریایی با توجه به محل قرار آنها می‌توانند به دو گروه اصلی طبقه‌بندی شوند؛ پلی ساکاریدهای ذخیره سیتوپلاسمی و پلی ساکاریدهای مرتبط با سطح سلول. پلی ساکاریدهای ذخیره‌سازی (به عنوان مثال، گلیکوژن و نشاسته باکتریایی) به عنوان ذخایر کربن و انرژی در برابر شرایط گرسنگی عمل می‌کنند. پلی ساکاریدهای مرتبط با سطح را می‌توان با توجه به محل قرارگیری آن‌ها به دو نوع مختلف طبقه‌بندی کرد؛ اگزوپلی ساکاریدهای کپسولی یا سلولی (CPS) و

اگزوپلی ساکاریدها (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 از طریق فعل و انفعالات الکترواستاتیکی به طور 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 مننژیتیدیس، اکتینوباسیلوس پلورپنومونیا، سینورهایزیوم ملیسوتی، استافیلوکوکوس اورپتوکوکوس، استافیلوکوکوس اورپتوکوکوس، پنومونیه، اروینیا استوارتی، اروینیا آمیلورا و زانتوموناس کمپسترین سنتز می‌شوند^{۵۷-۵۹}.

EPSها توسط اعضای از جنس‌های باکتریایی مانند ایرباسیلوس، آنوکسی باسیلوس، بروی باسیلوس، ژئوباسیلوس، لاکتوباسیلوس، لاکتو کوکوس، استرپتوکوک، پدیوکوکوس، لاکونوستوک و ویسلا سنتز می‌شوند. شناخته‌شده‌ترین EPSها لوان، اینولین و دکستران هستند^{۶۰-۶۴}. در باکتری‌ها، پلی ساکاریدها 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 خشک شدن سلول، عوامل بیماری‌زا، ایمنی میزبان، عوامل اکسیدکننده، آنتی بیوتیک‌ها، اشعه UV، فلزات سنگین و شوری محافظت می‌کنند. علاوه بر نقش آن‌ها در باکتری‌ها و قارچ‌ها، پلی ساکاریدهای مشتق شده از باکتری‌ها یا قارچ‌ها نیز برای انسان مهم هستند. انسان‌ها از پلی ساکاریدهای مشتق شده از باکتری/قارچ برای اهداف مختلف در صنایع مختلف و همچنین مطالعات کشاورزی و زیست پالایی استفاده می‌کنند. به عنوان مثال، پلی ساکاریدهای مشتق شده از باکتری/قارچ به دلیل خواص بیولوژیکی مختلف از جمله

ترمیم زخم، آنتی اکسیدان، ضدپیری، ضدالتهاب، ضددیابت، ضدباکتری، ضدقارچ، ضدانگلی، ضدویروسی کاربردهای متنوعی در صنایع دارویی، غذایی، دارویی و آرایشی، ضدسرطان، تعدیل کننده ایمنی، ضدچربی و فعالیت های محافظ کبدی پیدا می کنند^{۴۴-۶۸}.

پلی ساکاریدهایی با فعالیت ترمیم زخم مستخرج از باکتری ها

یکی از شناخته شده ترین پلی ساکاریدهای با منشأ باکتریایی با اهمیت پزشکی یا بیوتکنولوژیکی اسید هیالورونیک است که به شکل کپسول (CPS) توسط استرپتوکوک زئو اپیدرمیکوس و استرپتوکوک اکوئی تولید می شود. این پلی ساکارید ساختار هتروپلی ساکاریدی 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 به دلیل ویژگی هایی مانند ویسکوالاستیسیته بالا و آب دوستی و اتصال به گیرنده های خاص و همچنین ایمنی زایی کم استفاده می شود. علاوه بر این، می توان از آن به عنوان یک جزء از فرمولاسیون های موضعی یا به عنوان چارچوب در درمان های ترمیم زخم استفاده کرد.

مشخص است که اسید هیالورونیک کراتینوسیت ها را فعال و در مراحل تکثیر، مهاجرت و بلوغ بافتی فرآیند ترمیم زخم شرکت می کند. به عنوان مثال، یک مطالعه انجام شده در داخل بدن موجود زنده، روشن کرد که اسید هیالورونیک از استرپتوکوک زئو اپیدرمیکوس MTCC 3523 در موش های صحرایی ویستار در روزهای ۱۲ و ۱۶، فعالیت قابل توجهی در ترمیم زخم نشان داد. در یک مطالعه متفاوت، رجب، تقه، و الوطار نشان دادند که هنگامی که از اسید هیالورونیک به عنوان یک جزء در فرمولاسیون کرم استفاده می شود، با القای تشکیل بافت گرانول و اپیتلیال شدن مجدد، سرعت بهتری در بهبود زخم در

پوست خرگوش ها ایجاد می کند. در مطالعه ای، میتال و همکاران تهیه هیدروژل های ترکیبی پلیمری با استفاده از ۲- (دی متیل آمینو) اتیل متاکریلات (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 زخم های با ضخامت مختلف ارزیابی شد. اولین هیدروژل (DMAEMA-HA) شامل DMAEMA و اسید هیالورونیک بود، در حالی 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 عرضه شده به بازار و اولین هیدروژل DMAEMA-HA نرخ بسته شدن زخم بهتری را ارائه می دهد. بررسی های هیستوپاتولوژیک نشان داد که هر دو هیدروژل با افزایش تکثیر فیبروبلاست، تمایز کراتینوسیت ها، اپیتلیال سازی مجدد، تشکیل بافت گرانولاسیون و رگ زایی، ترمیم زخم پوستی را بهبود می بخشد^{۶۹}. سلولز باکتریایی (BC) یک پلی ساکارید است که به صورت خارج سلولی توسط اعضای جنس های مختلف باکتریایی از جمله گلوکوناستوباکتر، استوباکتر، آگروباکتریوم، آکروموباکتر، آزوباکتر، ریزوبیوم، آکالیژنس سنتز می شود. BC یک پلیمر زیست سازگار است که خاصیت سمی یا سرطان زایی از خود نشان نمی دهد. BC در طول فرآیند بهبود زخم، خواصی مانند حفظ رطوبت، جذب ترشحات از بافت آسیب دیده و تسریع تشکیل بافت گرانولاسیون را نشان می دهد. علاوه بر این، مورفولوژی شبکه نانوفیبریل دارد بنابراین، می تواند ECM را تقلید کند. این ویژگی ها BC را برای اهداف مختلف زیست پزشکی، مانند رساندن دارو، مهندسی بافت استخوان و غضروف، پانسمان زخم و ترمیم پوست مفید می سازد. به عنوان مثال، BC به پانسمان زخم اضافه می شود تا ترشحات

زخم را کنترل و یک محیط رطوبت مناسب ایجاد کند. پتانسیل آن در فرآیند بهبود زخم انجام شده است (جدول ۱) ^{۷۰}. 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 روشن کردن

پتانسیل آن در فرآیند بهبود زخم انجام شده است (جدول ۱) ^{۷۰}. مורائس 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 (برون سلولی)	گلوکوناستوباکتر هانسنی (پروتئوباکتريا)	جزء هیدروژل (سلولز + کلاژن)	چسبندگی بالا و حفظ رطوبت و تسريع در بازسازی اپیتلیوم
سلولز	استوباکتر زایلینوم (پروتئوباکتريا)	هیدروژل (الکل پلی‌وینیل، سلولز باکتریایی و نانو نقره)	خاصیت ضدباکتری و زیست‌سازگاری خوب
EPS-S3 (اکسوپلی‌ساکارید)	sp. YU16-S3 پانتوئا (اکتینوباکتريا)	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)	sp. PRIM-18 رایزوبیوم (پروتئوباکتريا)	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 (سیانوباکتريا) PCC7413	هیدروژل	مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها (در شرایط آزمایشگاهی)
FucoPol (اکسوپلی‌ساکارید)	A47 انتروباکتر (پروتئوباکتريا)	یا ترکیب FucoPol/FucoPol/AgNP	مهاجرت کراتینوسیت و خاصیت ضد باکتری (در شرایط آزمایشگاهی)
EI6-EPS (اکسوپلی‌ساکارید)	لاکتولنتیباسیلوس 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	sp. PRIM-28 آلتروموناس (پروتئوباکتريا)	به‌تنهایی EPS	تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها (در شرایط آزمایشگاهی)
EPS22 (اکسوپلی‌ساکارید)	پسودوموناس استوتزری AS22 (پروتئوباکتريا)	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)

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 قابل توجهی 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 در نتیجه بهبود خوبی در زخم را نشان می‌دهد.^{۷۵} در مطالعه‌ای که توسط آوارز و همکاران انجام شد، EPS‌های به‌دست آمده 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

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 در نتیجه اثربخشی خوبی در بهبود زخم از خود نشان داد.^{۷۱}

سونگ و همکاران بر روی 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. علاوه بر این، این هیدروژل برای ترویج بهبود زخم در مدل‌های موش و ایجاد بسته‌شدن زخم ۹۷/۸۹٪ در عرض ۱۵ روز تعیین شد.^{۷۱} علاوه بر 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. پانتوتا 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 1.75×10^5 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 EGF-HB، FGF، E-کاده‌رین و بتا - کاتنین از طریق مسیر بتا - کاتنین Wnt/ باعث اپیتلیال‌سازی مجدد بافت آسیب‌دیده می‌شود.^{۷۳}

یک تیم تحقیقاتی متفاوت در نظر داشت خواص ساختاری و خواص زیست‌فعال (آنتی‌اکسیدانی در

نشان داد که EPS های نوستوک پتانسیل درمان آسیب‌های پوستی را دارند.^{۷۶}

در مطالعه‌ای که توسط کنکور دیو - ریس و همکاران انجام شد، یک پلی‌ساکارید حاوی فوکوز (FucoPol) از باکتری انتروباکتر A47 به‌دست آمد و AgNP سنتز شد، کامپوزیت زیستی FucoPol/AgNP تهیه شد و سپس این کامپوزیت زیستی برای کاربرد پانسمان زخم مورد آزمایش قرار گرفت. هر دو بیوکمپوزیت FucoPol و FucoPol/AgNP از مهاجرت کراتینوسیت در شرایط آزمایشگاهی پشتیبانی کردند؛ اما هیچ سمیت سلولی روی کراتینوسیت‌های پوست انسان و فیبروبلاست‌های موش نشان ندادند. علاوه‌براین، FucoPol/AgNP اثر ضد میکروبی قدرتمندی را نسبت به دو پاتوژن مشترک پوست، یعنی استافیلوکوک اورئوس ATCC 6538 و کلبسیلا پنومونیه CECT 8453 نشان داد.^{۷۶} زغلول و ابراهیم فعالیت التیام زخم EPS جداشده از باکتری دریایی لاکتی‌پلانته‌ی باسیلوس پلانتاروم EI6 را هدف بررسی قرار دادند. EPS از مونومرهای مختلف (رامنوز، گالاکتوز، مانوز، گلوکز و آرابینوز) تشکیل شده و باعث تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست پوست انسان می‌شود.^{۷۷}

المانسی و همکاران مشخص کردن EPS از لاکتوباسیل پلانتاروم RO30 را هدف قرار دادند و سپس آزمایش فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ترمیم زخم آن انجام شد. تیم تحقیقاتی دریافت که EPS وزن مولکولی $4/96 \times 10^4$ گرم بر مول دارد و یک هتروپلی‌ساکارید متشکل از گلوکورونیک اسید، مانوز، گلوکز و مونومرهای آرابینوز است. آنها همچنین گزارش دادند که EPS ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در شرایط آزمایشگاهی براساس سنجش‌های مهار رادیکال DPPH، قدرت کاهش‌دهنده و فعالیت کیلیت آهن دارد. علاوه‌براین، آن‌ها نشان دادند که EPS پتانسیل ترمیم زخم در مدل‌های زخم سوختگی در موش‌ها را دارد.^{۷۸} در مطالعه‌ای که توسط هامادا و همکاران انجام

شد، مشخص شد که لوان از باسیلوس سوبتیلیس MZ292983.1 اثر ضدباکتریایی را در برابر دو باکتری بیماری‌زا (استافیلوکوک اورئوس و اش‌ریشیا کلی) و خاصیت آنتی‌بیوفیلیمی نشان می‌دهد. علاوه‌براین، این مطالعه نشان داد که لوان با افزایش بافت همبند، تولید کلاژن و سازمان‌دهی، بهبود زخم‌های ناشی از سوختگی را در موش‌ها تسریع می‌کند.^{۴۳} ساها‌نا و رخا خواص ساختاری و توانایی التیام زخم EPS را از sp. آترموناس PRIM-28 هدف بررسی قرار دادند. EPS یک هتروپلی‌ساکارید آنیونی با وزن مولکولی ۷۸۰ کیلودالتون، متشکل از مونومرهای مانورونیک اسید، گلوکز و ان‌استیل گلوکزآمین و شامل باقی‌مانده‌های سولفات، فسفات و اسید اورونیک است. EPS زیست‌سازگاری را نشان داد و از تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌های پوستی و کراتینوسیت‌ها پشتیبانی کرد.^{۷۹}

در مطالعه قبلی، معالج و همکاران، فعالیت آنتی‌اکسیدانی در شرایط آزمایشگاهی و قدرت التیام زخم در داخل بدن EPS از سودوموناس استوتزری AS22 را هدف بررسی قرار دادند. سنجش فعالیت آنتی‌اکسیدانی آزمایشگاهی نشان داد که EPS فعالیت مهار رادیکال DPPH و همچنین توانایی کاهش فلز و سنجش کردن را دارد. آزمایشات حیوانی در داخل بدن موجود زنده نشان داد که وقتی EPS بر روی زخم‌های برداشته‌شده با ضخامت بیشتر پوستی در موش‌ها اعمال شد، می‌تواند بهبود زخم را بهبود بخشد و در عرض ۱۲ روز بسته شود. یافته‌های بافت‌شناسی نشان داد که EPS باعث تشکیل یک لایه سازمان‌یافته در پوست و اپیدرم می‌شود (اپیتلیال‌سازی مجدد قوی و کراتینه‌سازی، نئواسکولاریزاسیون و رسوب پروتئوگلیکان‌ها و کلاژن‌ها)، به این معنی که بازسازی بافت و بهبود زخم را فراهم می‌کند.^{۸۰}

یک تیم تحقیقاتی متفاوت بر بررسی ویژگی‌های ساختاری و فعالیت‌های بیولوژیکی EPS از باسیلوس

دوم، یعنی آنهایی که به صورت غیر ریبوزومی سنتز شده اند، توسط یک ژن کدگذاری نمی شوند و توسط سنتزهای پپتیدی غیر ریبوزومی (NRPS) سنتز می شوند. برخلاف سنتز ریبوزومی که از RNA پیام رسان به عنوان الگوی توالی اسید آمینه پپتید سنتز شده استفاده می کند، NRPS یک اسید آمینه را به زنجیره پپتیدی در حال رشد تحویل می دهد.^{۸۳}

پپتیدهای با فعالیت ترمیم زخم مستخرج از باکتری ها

باکتریوسین ها نمونه هایی از پپتیدهای باکتریایی سنتز شده از ریبوزوم در طول ۶۰-۲۰ اسید آمینه هستند. آن ها توسط باکتری های گرم منفی و گرم مثبت سنتز می شوند. باکتری های اسید لاکتیک مانند لاکتوباسیلوس، لاکتوکوکوس، استرپتوکوک، انتروکوک و گونه های پدیوکوکوس از شناخته شده ترین نمونه های باکتری مولد باکتریوسین هستند. باکتریوسین ها را می توان با توجه به ساختار و خواص به سه گروه تقسیم کرد: کلاس I، کلاس II و کلاس III. کلاس I که لانتی بیوتیک نیز نامیده می شوند، باکتریوسین های اصلاح شده 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 از جمله اسیدهای آمینه دهیدراته، لانتیونین و ۳ - متیل لانتیونین است. نیسین و لاکتوسین نمونه هایی از باکتریوسین های کلاس I هستند.

باکتریوسین های کلاس II شامل پپتیدهای مقاوم در برابر حرارت (بیشتر از ۱۰ kDa) با ساختار مارپیچ آلفی فلیک مانند پلاتناریسین، پدیوسین، لاکتوکوسین و ساکاسین هستند. آنها تغییرات پس از ترجمه در زنجیره پپتیدی خود ندارند. آنها به سه زیرکلاس II-A، II-B و II-C زیرکلاس III شامل باکتریوسین های بزرگ پایدار در برابر حرارت با وزن مولکولی بیش از ۳۰

لیکنیفورمیس PASS26 متمرکز شدند. EPS به عنوان یک هتروپلی ساکارید با وزن مولکولی کم ۵۶ کیلو دالتون متشکل از گلوکز، گالاکتوز، فروکتوز، مانوز و اسید گالاکتورونیک تعیین شد. آزمایش های مربوط به فعالیت بیولوژیکی نشان داد که EPS هم دارای فعالیت ضد توموری در شرایط آزمایشگاهی و هم پتانسیل التیام زخم در شرایط آزمایشگاهی است.^{۸۱} در مطالعه ای که توسط سان و همکاران انجام شد، محققان پتانسیل های 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 HDF ها را ترویج می کند. آزمایش ها در داخل بدن موجود زنده نشان داد که وقتی بر روی زخم های پوستی با ضخامت بیشتر در موش ها اعمال می شود، EPS با افزایش تکثیر فیبروبلاست، تشکیل بافت گرانولاسیون و اپیتلیال شدن مجدد، سرعت بهبود زخم را تسریع می کند.^{۸۲}

پپتیدهای زیست فعال مستخرج از باکتری ها

پپتیدهای زیست فعال، توالی های اسید آمینه خاصی هستند که عمدتاً از پروتئین های گیاهی و حیوانی توسط هیدرولیز آنزیمی، هیدرولیز قلیایی اسیدی و تخمیر میکروبی ایجاد می شوند. علاوه بر این، آنها همچنین از بیومس غنی از پروتئین جلبک ها، مخمرها و قارچ ها با استفاده از روش های هیدرولیز مناسب تولید می شوند. در مقابل، برخی از پپتیدهای فعال زیستی نیز می توانند به طور طبیعی توسط باکتری ها، آرکی ها، قارچ ها، جلبک ها، حیوانات و گیاهان تولید شوند.^{۶۳}

پپتیدهای طبیعی مشتق شده از باکتری را می توان با توجه به بیوسنتز آنها به دو گروه اصلی طبقه بندی کرد: پپتیدهای سنتز شده از طریق ریبوزوم و پپتیدهای سنتز شده از طریق غیر ریبوزوم. پپتیدهای باکتریایی سنتز شده از طریق ریبوزوم مقادیر قابل توجه از تنوع شیمیایی، ساختاری و عملکردی هستند. گروه

kDa می‌باشد. هلو تیسین J، انترولیزین و میلر یسین B نمونه‌هایی از باکتریوسین‌های کلاس III هستند^{۸۴و۸۵}. باکتریوسین‌ها فعالیت ضد میکروبی قوی از خود نشان می‌دهند بنابراین، برای تهیه فرمولاسیون دارو و

به‌عنوان نگهدارنده مواد غذایی استفاده می‌شوند. آنها همچنین به دلیل 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 سنتز شده توسط ریبوزوم میکروکوکین P1)	انتروکوکوس فائکالیز (پروتئوباکتری‌ها)	انتروکین به تنهایی یا همراه با یوسول	اثر ضد باکتریایی (در شرایط آزمایشگاهی) و اپیتلیزاسیون و تشکیل بافت گرانوله (در شرایط زنده)
نیزین (پپتید باکتریایی سنتز شده توسط ریبوزوم)	لاکتوکوکوس لاکتیس (فرمیکوت‌ها)	MP1 + ریفامپیسین	اثر ضد باکتریایی بر زخم (در شرایط زنده)
نیزین	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 بارگذاری شده با نیزین (NLCG)	اثر ضد باکتریایی، اثرات تنظیم ایمنی، استحکام کششی، بازسازی اپیتلیوم و افزایش محتوای هیدروکسی‌پروлін (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-1 α 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 ضد بیوفیلم و مهاجرت سلول‌های کراتینوسیت (در شرایط آزمایشگاهی)
لیپوپپتید	آسینتوباکتر جونی (پروتئوباکتری‌ها)	فرمولاسیون شامل لیپوپپتید، کاربومر، پلی‌اتیلن گلیکول و اتانولامین	اپیدرمی شدن 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)
لیپوپپتید	آسینتوباکتر جونی B6	یک جزء از ژل موضعی	کاهش استرس اکسیداتیو سطوح MDA، H ₂ O 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؛ H₂O₂: پراکسید هیدروژن؛ HaCaT: کراتینوسیت‌های اپیدرمی انسانی؛ HDF: فیبروبلاست‌های پوست انسان؛ HIF-1 α : عامل القاکننده هیپوکسی-1 α ؛ HUVECs: سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسان MDA: مالون دی‌آلدید و VEGF: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی.

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 قابل توجهی در محتوای هیدروکسی پرولین، سطوح میلوپراکسیداز و سطوح سرمی اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۱۰ و فاکتور نکروز توموری آلفا می‌شود.

به‌طور کلی، 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 استرپتوتوسین 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 از بین بردن رادیکال‌های آزاد تعیین شد.^{۹۱}

به‌غیر از باکتریوسین‌ها، پپتیدهای دیگر سنتز شده از طریق 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

در یک مطالعه، خواص ضدباکتریایی و التیام زخم انتروسین از انتروکوکوس فکاليس مورد بررسی قرار گرفت. مشخص شد که انتروسین در برابر باکتری‌های پاتوژن (استافیلوکوک اورئوس، کلبسیلا پنومونیه، انتروباکتر کلوکا، لیستریا مونوسیتوز 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 ضد میکروبی از استافیلوکوک اکئوروم را هدف تشخیص قرار دادند و سپس بررسی اثر ضد میکروبی آن در عفونت زخم پوست موش مدل انجام شد. متابولیت ضد میکروبی به‌عنوان تیوپتید باکتریوسین میکروکوکسین (MP1) شناسایی شد. مشخص شد که این باکتریوسین اثر ضد میکروبی در برابر بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت، از جمله استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) دارد؛ به‌ویژه هنگامی که با ریفامپیسین ترکیب شود. ترکیب (ریفامپین-MP1) قادر به ریشه‌کن کردن و جلوگیری از عود عفونت Xen31 (سویه MRSA Xen31 با ضمیمه لوسیفراز مقاوم به چند دارو) بر روی زخم است. یک تیم تحقیقاتی متفاوت، در نظر داشت تا قدرت ترمیم زخم نیستین A از لاکتوکوکوس لاکتیس را بررسی کند.^{۸۸، ۸۹} آزمایش‌ها نشان داد که نیستین A مهاجرت سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسان (HUVECs) و کراتینوسیت‌های اپیدرمی انسان (HaCaT) را به‌طور قابل توجهی افزایش داده، اپیتلیزه‌شدن مجدد پوست خوک را فراهم کرده و رشد اشريشيا کلي را مهار می‌کند. به‌طور 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،

و سودوموناس تولیدکنندگان بالقوه لیپوپپتیدها هستند. نمونه‌هایی از لیپوپپتیدهای مشتق‌شده از گونه‌های باسیلوس عبارتند از سورفاکتین‌ها (سورفاکتین، لیکنیسین) فنژی‌سین‌ها (فنژی‌سین و پلی‌پاستاتین) ایتورین‌ها (ایتورین A و B، باسیلومایسین L و میکوسوبتیلین) آنتی‌آدهزین، فوساریسیدین و ... هستند. شناخته‌شده‌ترین لیپوپپتیدهای تولیدشده توسط گونه‌های سودوموناس عبارتند از وینکوزین، سیرنگومایسین، آمفی‌زین، پوتیزولون، تولاسین، سیرنگوپتین و ... هستند. لیپوپپتیدها اثر ضد میکروبی قوی دارند. علاوه بر این، فعالیت قوی ترمیم زخم را نشان می‌دهند.^{۹۲،۹۳} 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-1 α و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را تنظیم و مهاجرت کراتینوسیت‌ها را از طریق پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) تسریع می‌کند، مسیرهای سیگنالینگ NF-kB را سرعت می‌بخشد و ترشح سیتوکین‌های التهابی و تعویض فنوتیپی ماکروفاژ را تنظیم می‌کند. علاوه بر این، سورفاکتین A با تأثیر بر سطح بیان اکتین آلفا ماهیچه صاف (α -SMA) و فاکتور رشد تغییردهنده بتا ($TGF-\beta$) 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 مبتنی بر لیپوپپتید به‌طور قابل توجهی 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}

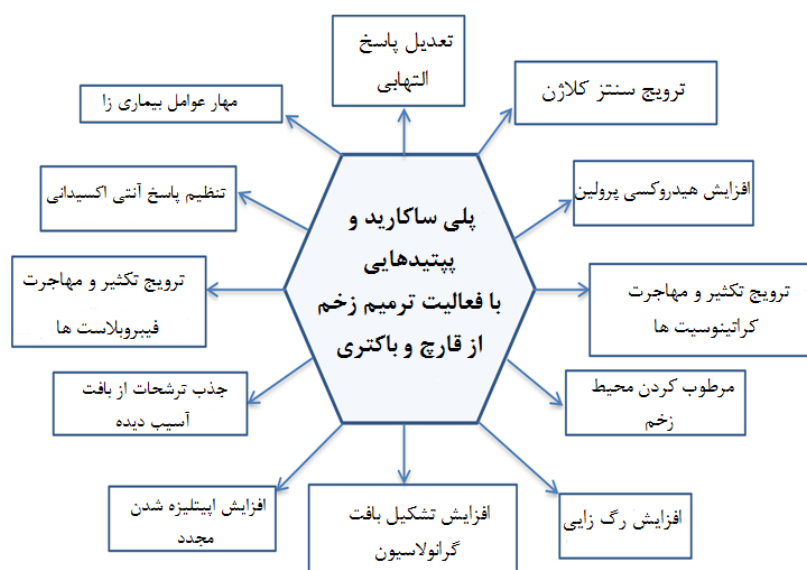
براساس نتایج حاصل از مهار رادیکال DPPH و سنجش قدرت کاهش آهن، محققان گزارش کردند که پپتید پتانسیل آنتی‌اکسیدانی دارد. به‌طور مشابه، سنجش فعالیت آنتی‌اکسیدانی در داخل بدن نشان داد که این پپتید می‌تواند استرس اکسیداتیو (سطوح MDA، H2O2 و GSH) را هنگام اعمال بر روی زخم‌های موش کاهش دهد. آنالیزها همچنین نشان 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

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 به دست آمده 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. علاوه بر این، LPB برای ایجاد بیان ژن‌های مرتبط با رگ‌زایی (HIF-1 α 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. چفی و همکاران، لیپوپپتیدهای بیوسورفکتانت (بیو PHKT) را از سویه دریایی هالوتورانت PHKT از هالوموناس ونوستا بررسی کردند. لیپوپپتیدهای Bios-PHKT پتانسیل ضدچسبندگی و ضد بیوفیلیم 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.^{۹۹} 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. به‌طور کلی، 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. علاوه بر این، گروهی که از داپتومایسین استفاده کردند، نمرات اپیتلیال‌سازی و کلاژن بالاتر و در نتیجه 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 آلزینیک اکسیدشده، دوپامین، ϵ - پلی‌زین (یک پپتید ضد میکروبی غیرریبوزومی از استرپتومایسین) و آکریل امید مورد هدف قرار دادند و سپس بررسی فعالیت ترمیم زخم آن در موش‌ها انجام شد. هیدروژل ODPA برای نشان دادن اثر ضد میکروبی، کاهش التهاب، ترویج رگ‌زایی و رسوب کلاژن تعیین شد و در نتیجه بهبود زخم‌های با ضخامت عفونی بیشتر را تسریع می‌کند. در یک مطالعه اخیر، یک پپتید ضد میکروبی، اکتینومایسین X2 (Ac.X2)، جداشده از محیط تخمیر استرپتومایسین ساینوفیسکوتوس بر روی الیاف فیبروئین ابریشم (SF) و فیلم تهیه شده (ASF) (ساکن Ac. X2 SF) ثبت شد و سپس از نظر پتانسیل ضدباکتریایی و التیام زخم مورد بررسی قرار گرفت.^{۱۰۰} فیلم ASF یک اثر ضد میکروبی قوی نسبت به استافیلوکوکوس اورئوس و MRSA اعمال کرد و همچنین میزان تخریب مناسب، سازگاری خونی خوب و زیست‌سازگاری را نشان داد. علاوه بر این، 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}



شکل ۱: مکانیسم‌های اثر پلی‌ساکاریدها و پپتیدهای قارچ‌ها و باکتری‌ها بر بهبود زخم^{۱۰۲}.

لیوپپتیدها، 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، بررسی پلی‌ساکاریدهای باکتریایی، به‌ویژه EPSهای آنها تمرکز کنید.

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. علاوه بر 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

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.

5. Oliveira A, Simões S, Ascenso A, et al. Therapeutic advances in wound healing. *J Dermatolog Treat* 2022;33:2-22.
6. Croitoru AM, Fikai D, Fikai 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 Sonogo 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, Bučko 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.

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, Ahswini 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 cellulosa* 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.

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.

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. Rheological, dermal wound healing and in vitro antioxidant properties of exopolysaccharide hydrogel from *Pseudomonas stutzeri* AS22. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014;123:814-24.

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.

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.