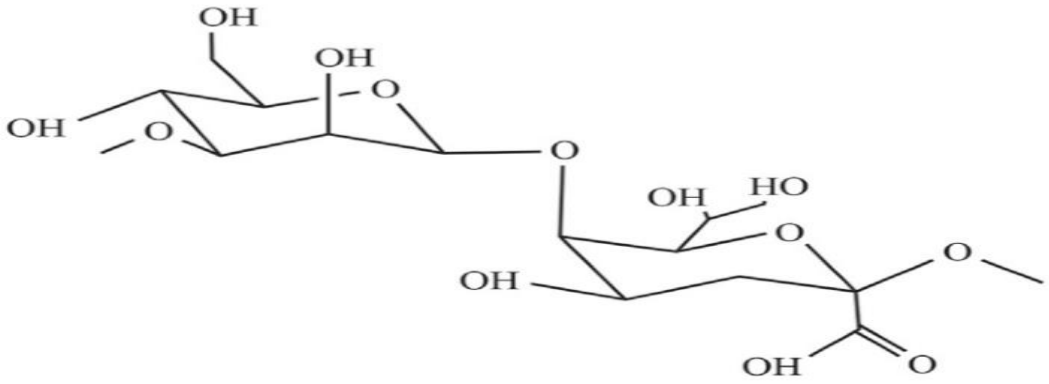
بسم الله الرحمن الرحيم

پلیمر های طبیعی:پلی ساکاریدها و مشتقات آن ها برای کاربردهای زیست پزشکی

ارائه شده توسط : مرضیه پاشایی
9831266

ارائه شده به :دکتر مهدی سادات شجاعی

Introduction



Polysaccharide

پلی ساکاریدها،پروتئین ها و پلی استرهای مشتق شده از گیاهان و حیوانات،دسته ی بزرگی از پلیمرهای طبیعی را شامل می شوند.

این پلیمرها کاربرد گسترده ای در تحریک دارو،انتقال دارو ،اعضای مصنوعی و ... دارند.

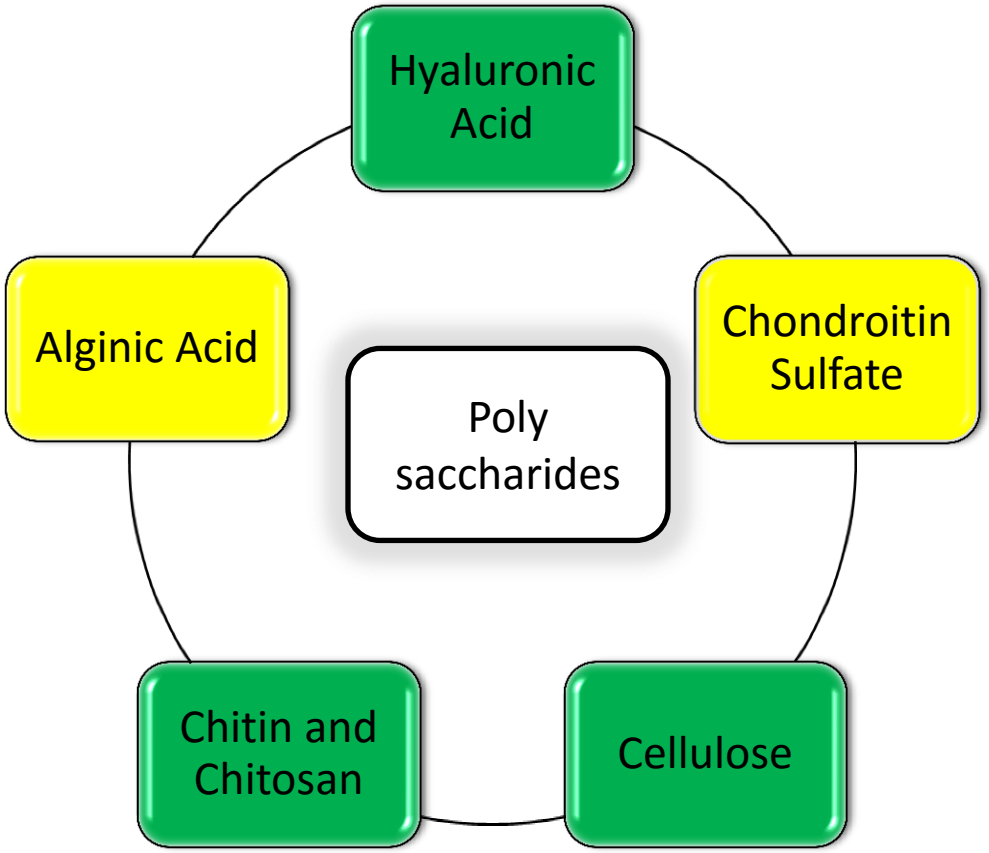
این مواد در extracellular matrix (ECM) کاربرد فراوانی دارند.

پلی ساکاریدها حاوی مونوساکاریدهایی هستند که ازطریق پیوند O-glycosidicبهم متصل شده اند . تفاوت در نوع مونوساکارید ، نوع اتصال ، الگو اتصال و وزن مولکولی سبب تنوع در خواص پلی ساکارید حلالیت ، ویسکوزیته ، نقطه ژلی شدن و خواص سطحی آن می شود.

انواع منابع پلی ساکاریدهای طبیعی	مثال
پلی ساکاریدهای حاصله از گیاهان	نشاسته،سلولوز،صمغ برخی گیاهان مانند صمغ عربی
پلی ساکاریدهای حاصله از حیوانات	کیتین،کیتوسان،هیالورونیک اسید و ...
پلی ساکاریدهای حاصله از جلبک ها	آلژینات ها،گالاکتان ها و ...
پلی ساکارید های حاصله از میکروارگانیسم ها	دکستران،صمغ ژلان،سلولوز باکتریایی و ...

اغلب پلیمرهای طبیعی محدودیت هایی از نظر حلالیت در حوزه صنعتی دارند.

این مواد اکثرا محلول در آب هستند و قابلیت اکسیدشدن در دمای بالاتر از نقطه ذوبشان را دارند.

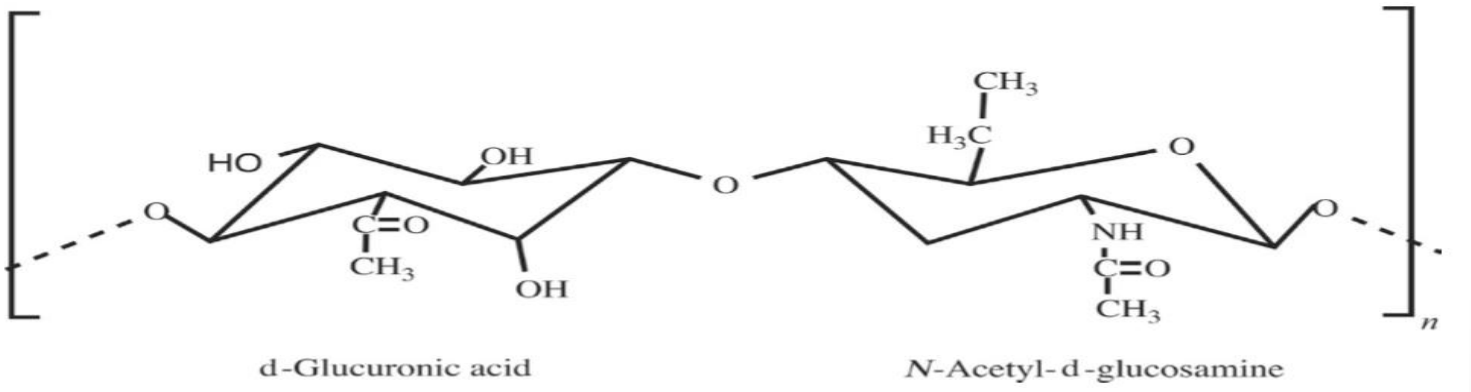


Hyaluronic Acid(HA)

1.Chemical Structure, Properties, and Sources

از نظر شیمیایی، هیالورنیک اسید(HA)یک پلی ساکارید خطی ساخته شده از مونومرهای

D-گلوکورونیک اسید و N-استیل گلوکز آمین است که توسط پیوند β-(1→3) بهم متصل شده اند.

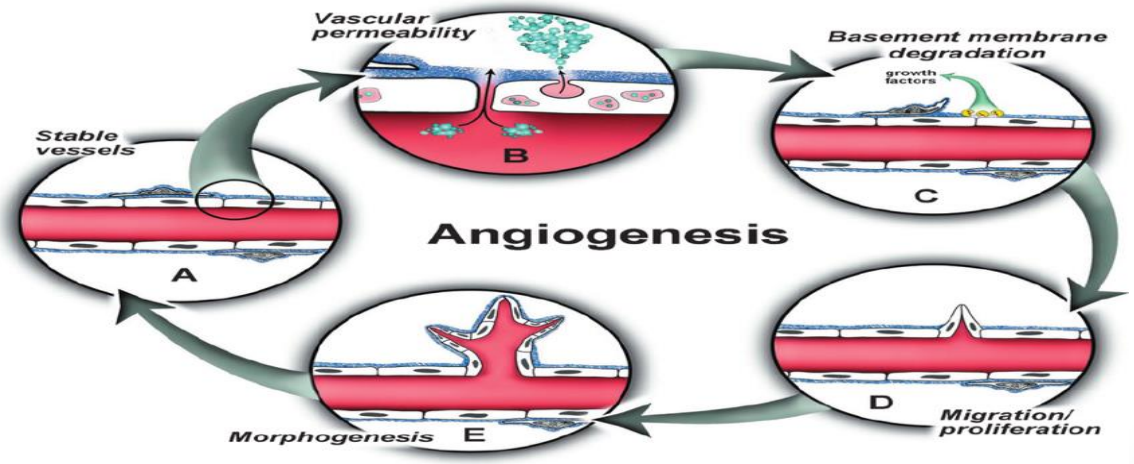


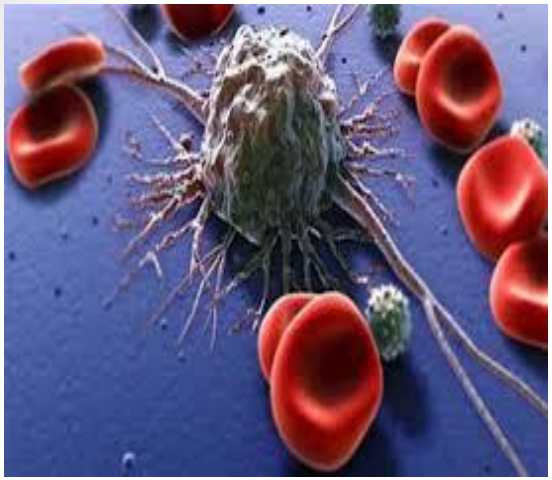
این ترکیب حجم وسیعی را نسبت به وزن خود اشغال کرده و در غلظت های پایین نیز ، تشکیل ژل داده و شدیدا انعطاف پذیر و ویسکوز می باشد .

مهم ترین خصوصیت هیالورنیک اسید، توانایی جذب و نگهداری بالای آب است . این ماده تا حدود 8 برابر وزن خود ،میتواند آب را درون خودش نگه دارد که همین ویژگی سبب کاربرد فراوانی در ساخت کرم های مرطوب کننده دست و صورت دارد.

از نظر بیولوژیکی HA جز مهمی در GAG (گلوکوز آمینوگلیکان) است .این مواد ،نقش کلیدی در ساختمان مولکولی و عملکرد غشا سیتوپلاسمی دارند.

هم چنین این ترکیبات در زمینه angiogenesis(رگ زایی) کاربرد به سزایی دارند.





طول زنجیره مولکولی HA و وزن آن ،نقشی اساسی در عملکرد بیولوژیکی مهندسی بافت دارد.

به عنوان مثال ،HA با وزن مولکولی کم ، در فعالیت سایتوکین نقش دارد که در پاسخ های التهابی دخیل است .

در حالیکه HA با وزن بالا در مهار تکثیر سلولی عمل می کند که به خصوص در بیماران سرطانی امری مفید است.

2.Attempts Made in Tissue Engineering and Drug Delivery

1.HA Alone

استفاده از HA به تنهایی و به فرم طبیعی خود در مهندسی بافت و انتقال دارو ،به علت انحلال پذیری بسیار بالا در آب و سرعت بالا در گردش درون بدن ، محدودیت های فراوانی دارد.

برخی از تکنیک های کراس لینک از قبیل : اتصال عرضی کربودی ایمید محلول در آب،اتصال عرضی دی وینیل سولفات و ... این محدودیت ها را کاهش می دهد.

هم چنین این اتصالات عرضی سبب افزایش خواص مکانیکی HA می شود.

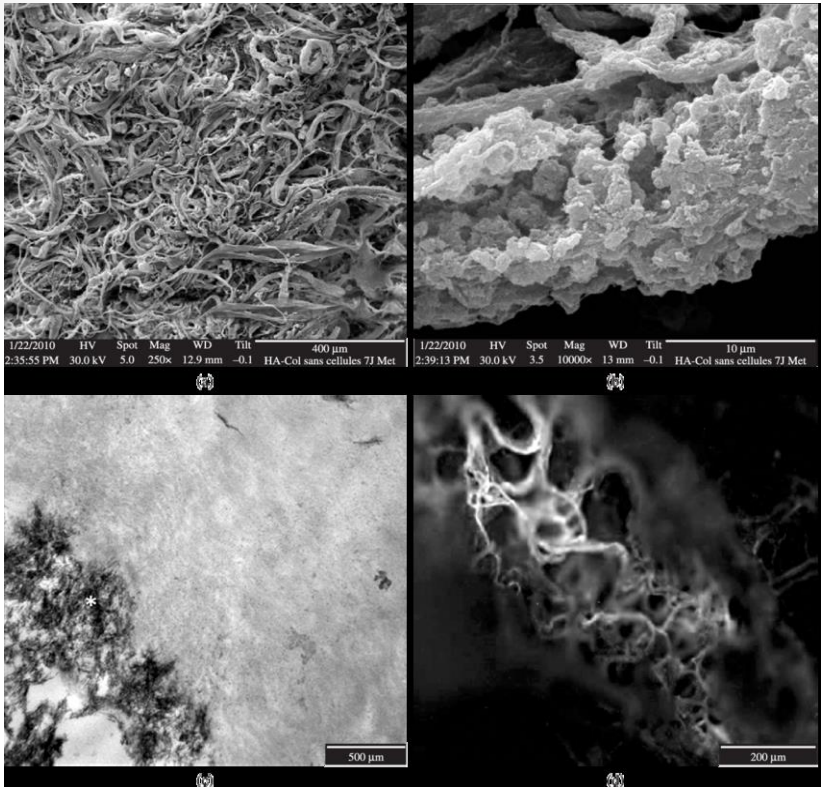
2.HA Derivatives and Combinations with Other Polymers

HAاستری در انتقال داروهای چشمی بسیار موثر عمل می کند.

سدیم بوتیرات به عنوان داروی ضد تکثیر سلول های سرطانی عمل می کند که یکی از محدودیت های آن ، نیمه عمر پایینش (در حدود 5 دقیقه) است که به منظور حذف این محدودیت از ترکیب بوتیریک اسید با HA استفاده می شود.

از دیگر کاربردهای HA اصلاح شده ،در فرمولاسیون داربست در مهندسی بافت است.
HA اصلاح شده با MA(متاکریلیک انهیدرید) طی فوتوپلیمریزاسیون ،هیدروژلی را تولید می کند که در سلول های غضروفی کاربرد دارد.

همچنین MH-HA ژل،در ساخت دریچه قلب کاربرد دارد.



مشتقات بنزیلی HA ، مانند استرهای بنزیلی HA ، به عنوان داربست پلیمری در مهندسی بافت کاربرد دارند.

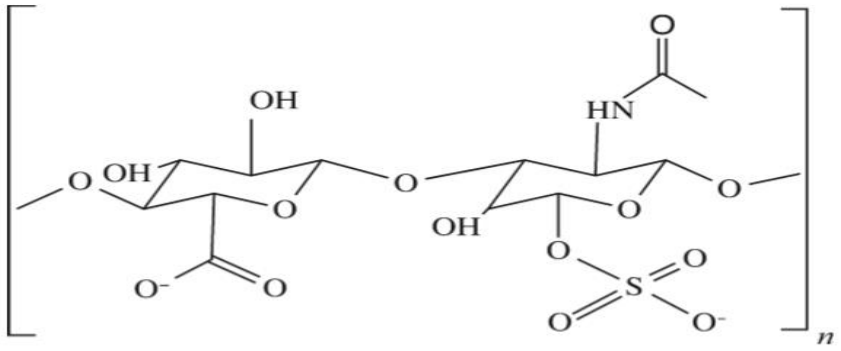
سنتز کلاژن 2 و DNA در حضور HA به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد.

ترکیب HA – DVS و کراس لینک توسط نور فرابنفش ، سطحی مناسب برای چسبندگی سلول به وجود می آورد.

CHONDROITIN SULFATE(CS)

1.Chemical Structure, Properties, and Sources

از نظر شیمیایی ، CS یک گلیکوزآمینوگلیکان سولفاته مهم است که از واحدهای مونومری N-acetylgalactosamine و glucuronic acid تشکیل شده است.



CS در بافت های همبند بدن مثل مفاصل ، تاندون ها ، دیواره عروق بویژه در غضروف ها وجود دارد و باعث استحکام آن ها می شود.
مقاومت غضروف ها در برابر فشار ، به علت گروه های سولفات موجود در CS موجود در غضروف هاست .این گروه ها سبب احتباس آب اسمزی و سوئل شدن سلول های غضروف می شوند که منجر به تحمل وزن و فشار از محیط بیرون خواهد شد.

عملکرد بیولوژیکی و اثرات CS به طور زیادی ، به طول زنجیره پلیمری وابسته است .

برای مثال،CSاستخراج شده از نای معمولا کوتاه تر (ca.20-25KDa)است و از کیفیت پایین تری برخوردار است در حالیکه CS استخراج شده از کوسه ماهی بلندتر (ca.50-80KDa)و زیست فعال تر است و کیفیت بالاتری دارد.

هم چنین CS نقش مهمی در فرایند هایی از قبیل تقسیم سلولی و سیستم عصبی بدن ایفا می کند.

چگونگی اعمال این وظایف به علت اتصال CS به فاکتورهای رشد و سیتوکینز و تنظیم مسیرهای سیگنالی در سلول های عصبی است.

2.Attempts Made in Tissue Engineering and Drug Delivery

1.CS Alone

میزان جذب ، حفظ و خروج از سیستم بیولوژیکی ، وابسته به تعداد گروه های سولفات و طول زنجیره پلیمری CS می باشد .

به عنوان مثال ، CS نای با سرعت حدودا 1-5h جذب می شود و تا رسیدن به اوج غلظت خود در پلاسما 10 ساعت زمان می برد در حالیکه ، CS کوسه ماهی با سرعت کمتر در حدود 8.7h جذب شده و در حدود 16 ساعت به حد غلظتش در پلاسما خواهد رسید.

همچنین مشاهده شده است که CS دسولفاته شده سرعت جذب بالایی دارد (15min) .

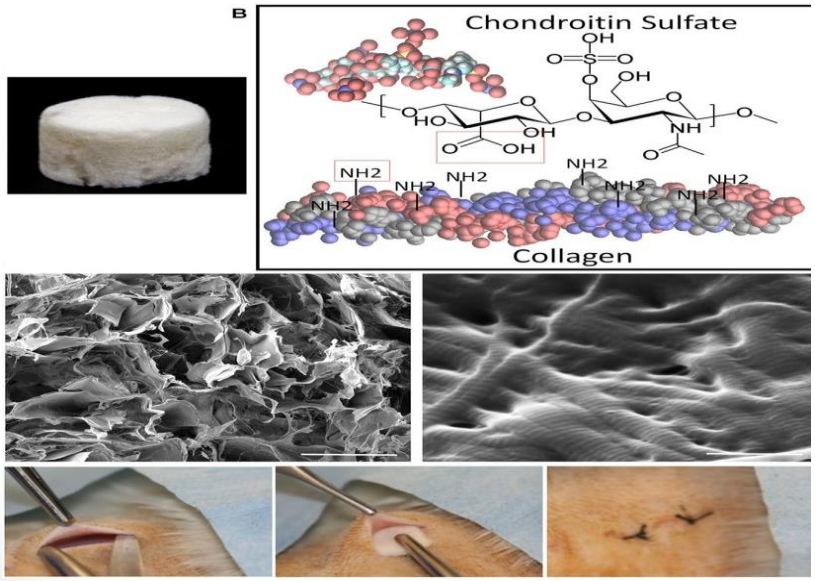
علاوه بر این آزمایشات درون بدن نشان می دهد که رابطه مستقیمی بین اندازه پلیمر و سرعت عبور از دیواره روده وجود دارد که منعکس کننده سرعت جذب و نگهداری پلیمر در سیستم های بیولوژیکی است .

2.CS Derivatives and Combination with Other Polymers

یک رابطه خطی بین درجه کراس لینک شدن CS و سرعت رهایش دارو وجود دارد و طبق آن میتوان سرعت انتقال دارو را به طور سینتیکی کنترل کرد.به علاوه کراس لینک شدن CS یک استراتژی جهت کاهش حلالیت CS محسوب می شود.

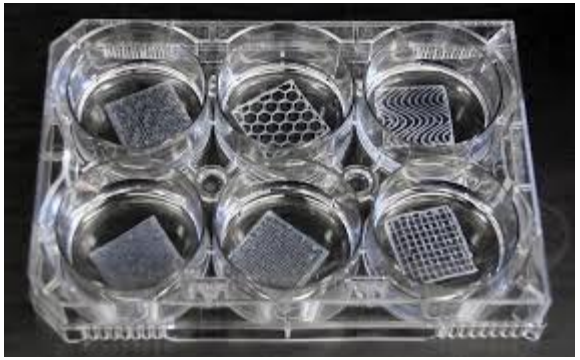
به عنوان مثال CS اصلاح شده با مقادیر مختلفی از تری سدیم تری متافسفات ، درجات متفاوتی از انحلال را نشان خواهد داد .

CS-chitosan متخلخل با هدف بازسازی استخوان،جهت انتقال فاکتورهای رشد مشتق شده از پلاکت (PDGF) استفاده می شود .



CS اصلاح شده با کلاژن و درحضور 1-اتیل-3-(3-دی متیل آمینوپروپیل) کربودی ایمید به عنوان عامل کراس لینک،در فرمولاسیون ساخت داربست های غضروفی کاربرد دارد.

هر دو نوع داربست متخلخل اسفنجی و داربست هیدروژلی، با استفاده از CS اصلاح شده سنتز شده است.



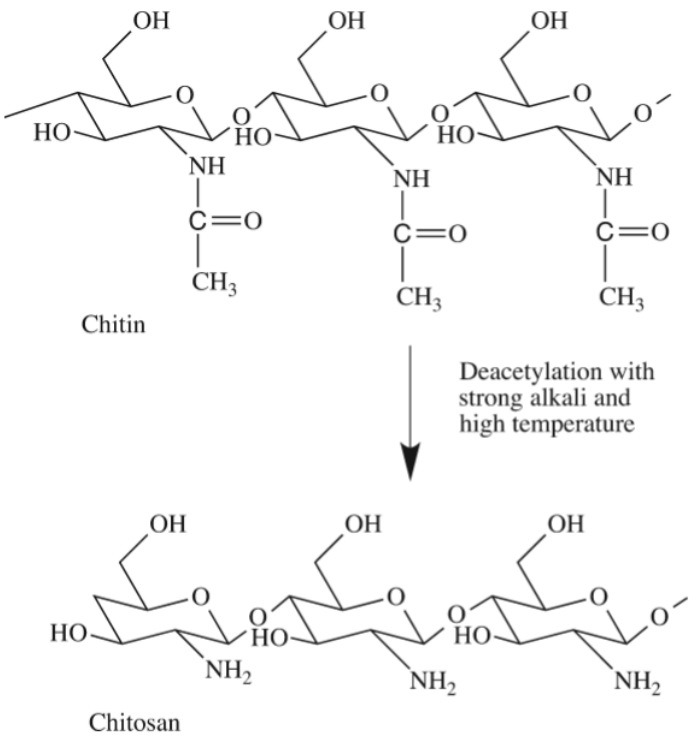
سلول های غضروفی ، مورفولوژی گرد دارند و این مورفولوژی به بهترین وجه در هیدروژل ها حفظ می شود. از این رو،داربست های هیدروژلی گزینه ای مناسب برای ترمیم غضروف ها هستند .

برای فرمولاسیون این دسته از داربست ها ، از CS اصلاح شده با PHB, PEG , PVA و ... استفاده می شود.

زمانیکه هیدروژل CS کلاژنی ، به لایه ای از PHB متصل شود پتانسیل استخوان سازی بسیار بالا خواهد رفت

CHITIN AND CHITOSAN

1.Chemical Structure, Properties, and Sources



کیتین یکی از فراوان ترین بیوپلیمرهای طبیعی است که از واحدهای مونومری 2-acetamido2-deoxy-b-d-glucose ، از طریق پیوند β (1→4) بهم متصل شده اند، تشکیل شده است .

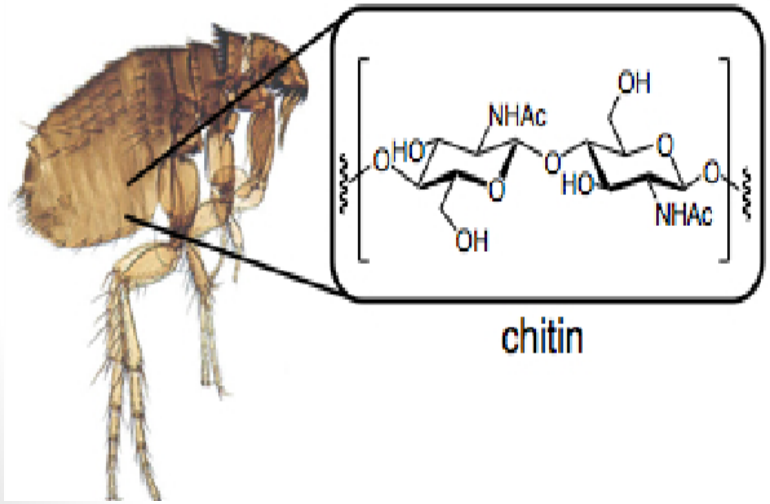
فرایند داستیله شدن از کربن دوم حلقه گلوکز کیتین منجر به تولید کیتوسان خواهد شد.

پارامتر DD (degree of deacetylation) نقش مهمی در تعیین خواص کیتین و کیتوسان دارد.

DD یک پارامتر ساختاری است که خواص فیزیکوشیمیایی مانند وزن مولکولی ، درجه کریستالی شدن ، استحکام کششی و هم چنین خواص بیولوژیکی از قبیل زیست تخریب پذیری توسط لیزوزوم ، التیام زخم ها و افزایش رشد استخوان سازی را تحت تاثیر قرار می دهد.

کیتین به علت خاصیت چربی دوستی بالا در آب و بسیاری از حلال های آبی نامحلول است.
انحلال پذیری کیتوسان به مراتب بیشتر از کیتین است بطوریکه در PH کمتر از 6.5 محلول و به ازای هر یک واحد گلوکوز آمین ، یک بار مثبت دارد.
فرایندپذیری کیتوسان وابسته به ماهیت کاتیونی آن است.
هم چنین این خاصیت کاتیونی منجر به تعامل با مولکول های کوچک منفی و پروتئین ها در سیستم های بیولوژیکی می شود .
کیتوسان با داشتن بار مثبت ، قادر به حمله به دیواره سلولی باکتریایی و تحلیل آن است . به همین دلیل کیتوسان به خواص ضدباکتریایی معروف است .
همچنین اتصال به DNA باکتری و تداخل در رونویسی باکتری ها به کیتوسان نسبت داده می شود .
کیتوسان زیست سازگار ، زیست تخریب پذیر و غیرسمی است.

کیتین منبع مهمی برای کیتوسان است . ماده تشکیل دهنده اسکلت حیواناتی مانند سخت پوستان ، صدف و حشرات کیتین است همچنین این ماده در دیواره سلولی قارچ های خاصی یافت می شود.



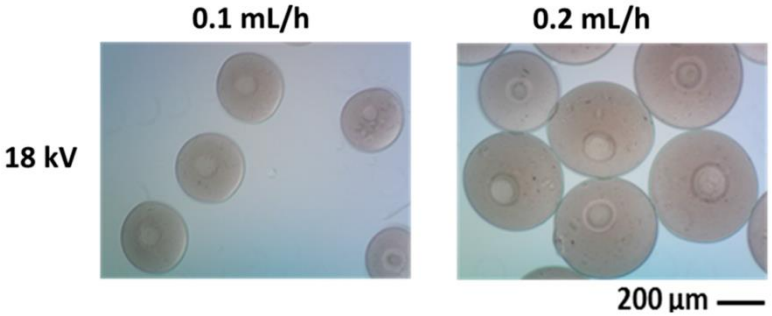
chitin

2.Attempts Made in Tissue Engineering and Drug Delivery

Chitosan Alone

کیتوسان ماده ای غذایی با کلسترول کم و مناسب برای کاهش وزن است.

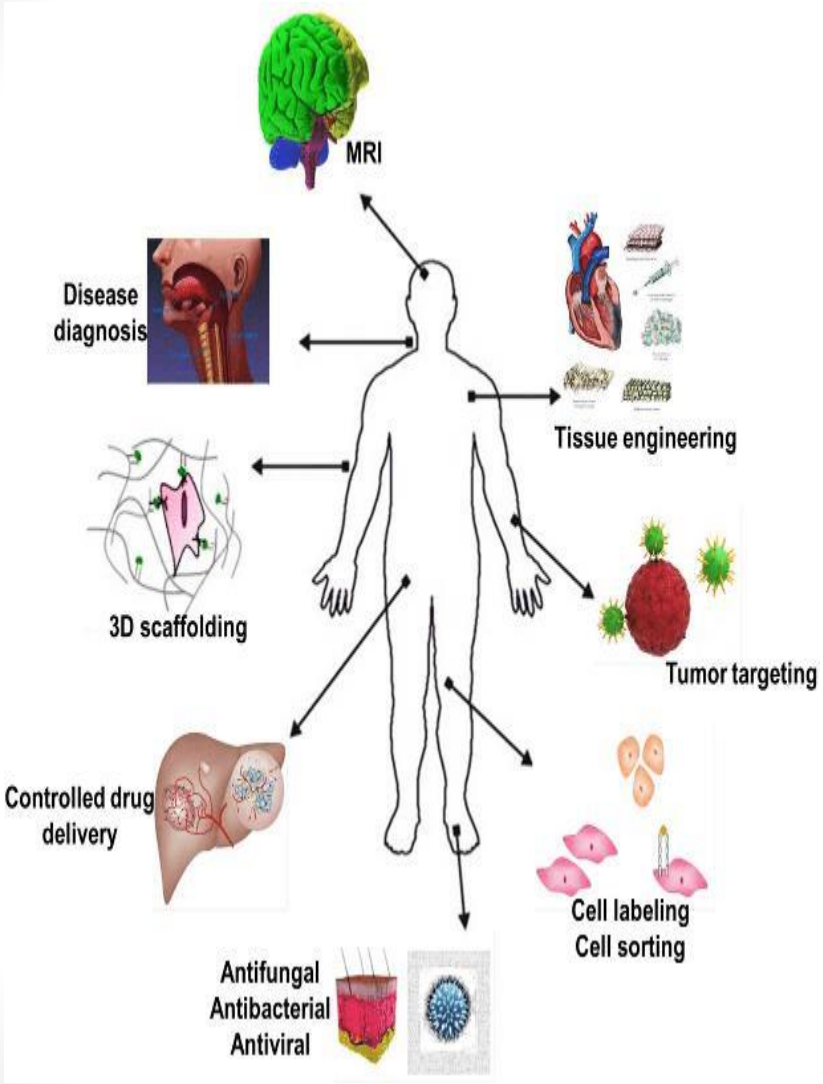
همچنین کیتوسان در فرمولاسیون دارویی انواع مختلفی از مواد مانند میکروذرات ، لیپوزوم ها ، گرانول ها و ژل ها ، چه به صورت خوراکی و چه به صورت تزریقی تجویز می شود.



در بیشتر این کاربردها ، کیتوسان به یک عامل فیزیکی یا شیمیایی جهت پایداری بالاتر کراس لینک شده است .

در حال حاضر ، جهت استفاده از کیتوسان در فرمولاسیون داربست ها ، آنرا با سایر پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی ترکیب می کنند تا به داربست پایدارتری دست یابند.

Chitosan Derivatives and Combination with Other Polymers



عدم حلالیت کیتوسان در PH طبیعی ، یکی از محدودیت های کیتوسان است .

بیشتر اصلاحات انجام شده روی کیتوسان بر روی گروه آمین و هیدروکسیل در واحدهای گلوکوزآمین کیتوسان است.

سیستم انتقال داروئی در کیتوسان به صورت قرص و ژل است که به علت خواص بیولوژیکی مطلوب در دندان پزشکی ، buccal ، دستگاه گوارش ، روده بزرگ و انتقال ژن کاربرد دارد.

بیشتر اصلاحات شیمیایی برای رسیدن به یک فرم مطلوب کیتوسان جهت بازسازی بافت های بدن به شرح زیر است :

Introduction of Sugars

کیتوسان اصلاح شده با شکر ، کاربرد فراوانی در مهندسی بافت و انتقال دارو دارد زیرا سلول ها ، ویروس ها و باکتری ها قسمت هایی از شکر را شناسایی میکنند و از این رو، این نوع کیتوسان معرف مناسبی برای اهداف مهندسی بافت است.

به عنوان مثال گالاکتوتوسیلات کیتوسان به عنوان یک ECM خوب در هپاتوسیت ها عمل می کند .

همچنین آنتی ژن اختصاصی لنفوسیت B توسط mannosylated chitosan تشخیص داده می شود.

Graft Polymerization

معرف Fenton ، تابش گاما ، رادیکال های متعدد و واکنش های حلقه گشایی مسیرهای متنوعی هستند که برای دست یابی به graft polymerization کیتوسان استفاده می شوند.

مورفولوژی سلول و عملکرد آن با تکنیک graft polymerization کیتوسان و پلی (L-لاکتید) (PLA) کنترل می شود .

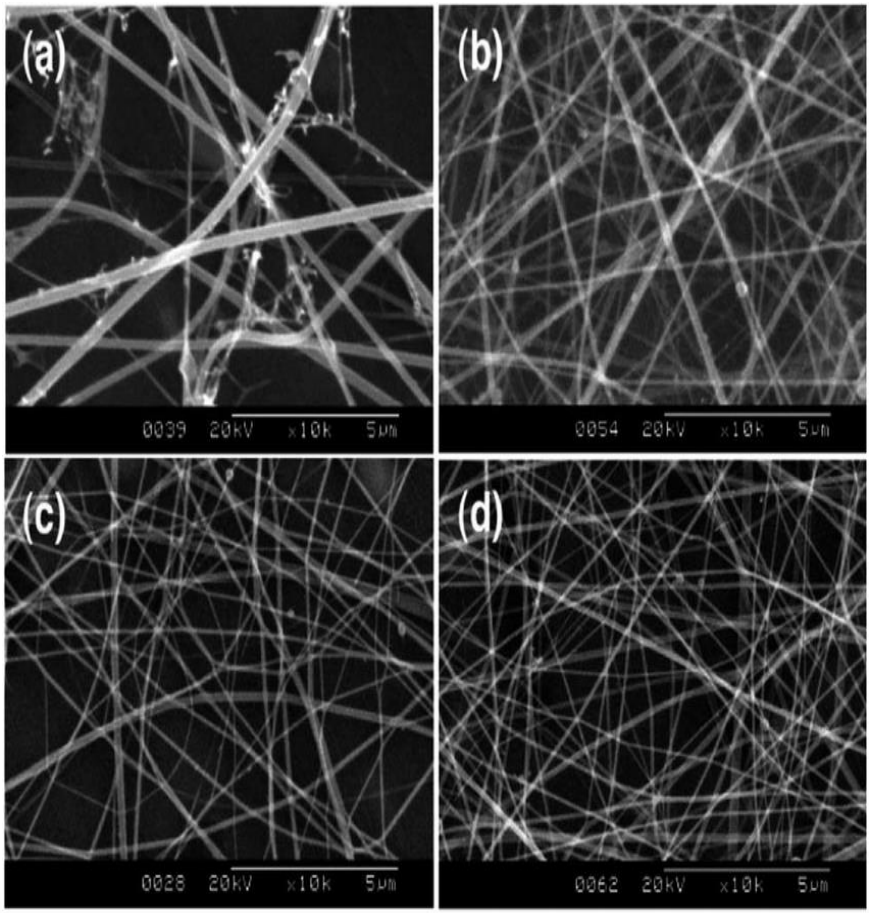
هم چنین graft polymerization می تواند به مدوله کردن خواص کیتوسان جهت پاسخ سلولی مطلوب کمک کند.

Immobilization of Specific Sequences

توالی اسیدآمینه های خاص سبب چسبندگی سلول می شود .
فوتوکراس لینک پپتیدهای RGD به کیتوسان ، چسبندگی سلول های آندوتلیال انسان را بهبود می بخشد که با داربست های غیراصلاح شده کیتوسان مقایسه می شود .

از طرفی دیگر ، گروه COOH– آمینواسیدهایی از قبیل : lysine , arginine , aspartate با گروه NH2– کیتوسان واکنش می دهند .
این پلیمرهای کیتوسان در سطح PLA به دام افتاده و پاسخ های سلولی را بهبود می بخشند.

Production of Nanofibers



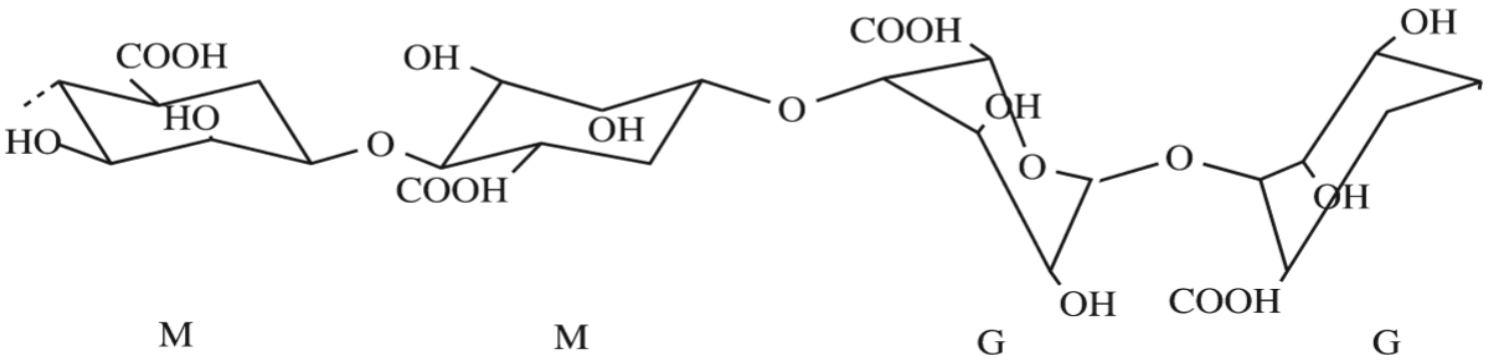
ساختار نانوفیبرها بسیار به ECM طبیعی شبیه است.

نانوفیبرهای کیتوسان تا حدود چند نانومتر بوسیله تکنیک electrospinning تولید شده است .

ALGINIC ACID

1.Chemical Structure, Properties, and Sources

آلژینیک اسید یک کوپلیمر آنیونی به شدت خطی است که شامل بلاک های mannuronic acid (M block) و guluronic acid (G block) است که در یک الگو نامنظم چیده شده اند. (MM , GG , MG)

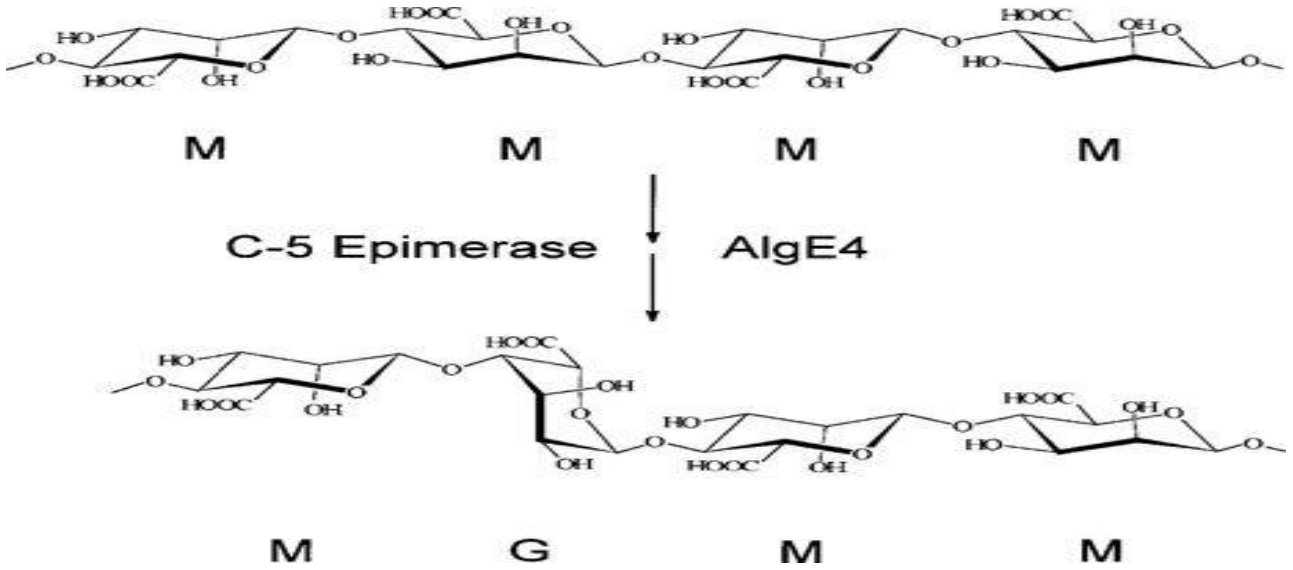


نسبت بلاک M به بلاک G در زنجیره پلیمری ، تعیین کننده خواص و کاربردهای آلژینات خواهد بود .

به عنوان مثال ، آلژینات هایی با میزان بلاک G بالا ، به علت فرایندپذیری بالا و ایمنی زایی کم جهت کاربردهای زیست پزشکی مناسب اند.

آلژینات ها،پلی ساکاریدهایی هستند که به طور وسیعی از جلبک های دریایی قهوه ای تولید می شوند.
(laminaria sp. , macrocystis , ...)
هم چنین برخی از باکتری ها نیز قادر به تولید آلژینات ها هستند.

یک خانواده از آنزیم ها که mannuronan-C5-epimerase نامیده می شوند در سطح پلیمر M را به G تبدیل می کند:

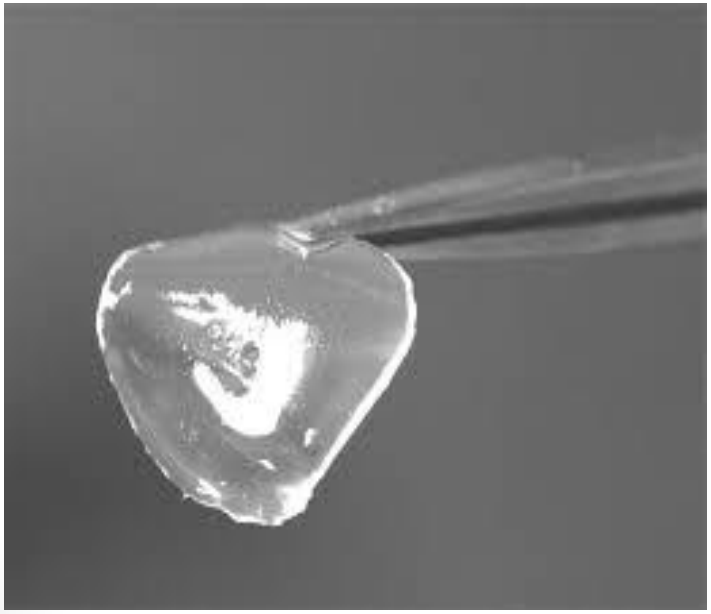


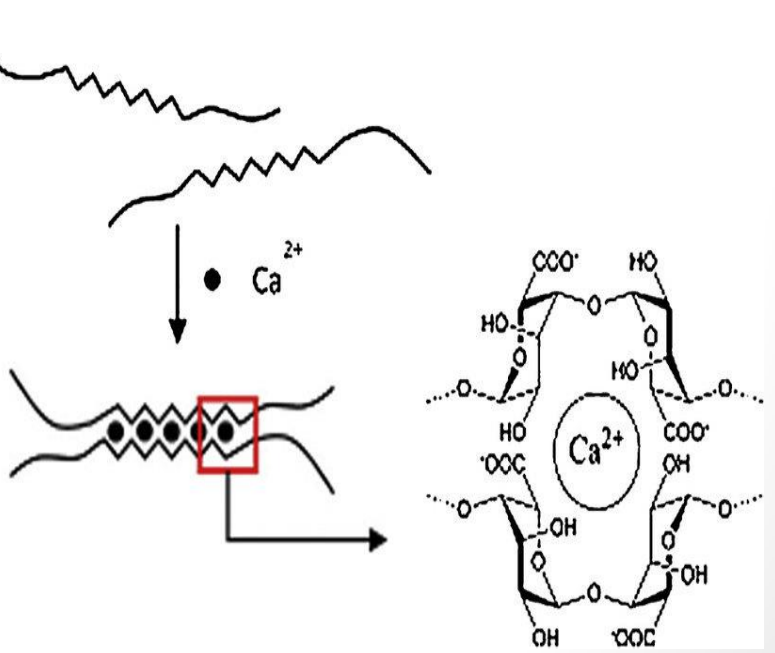
با انتخاب ژنتیکی و مهندسی گونه پزودوموناس که تنها شامل یک اپیمراز است می توان آلژینات حاوی حدودا 90% بلاک G تولید کرد.

تکنیک هایی از قبیل :جز به جز کردن ، رسوب کردن در کلسیم و ... به جداسازی بلاک های G و M در آلژینات کمک می کند.

وزن مولکولی آلژینات فاکتور مهمی است که بر ویسکوزیته و غلظت پلیمر اثر می گذارد.

مهم ترین ویژگی آلژینات ، توانایی ژل شدنش در حضور کاتیون هایی مانند Ca^{2+} و Ba^{2+} است.
طی این فرایند گروه های کربوکسیلیک اسید قندهای بلاک G زنجیره های پلیمری مجاور با کاتیون های چند عاملی کراس لینک می شوند .





2.Attempts Made in Tissue Engineering and Drug Delivery

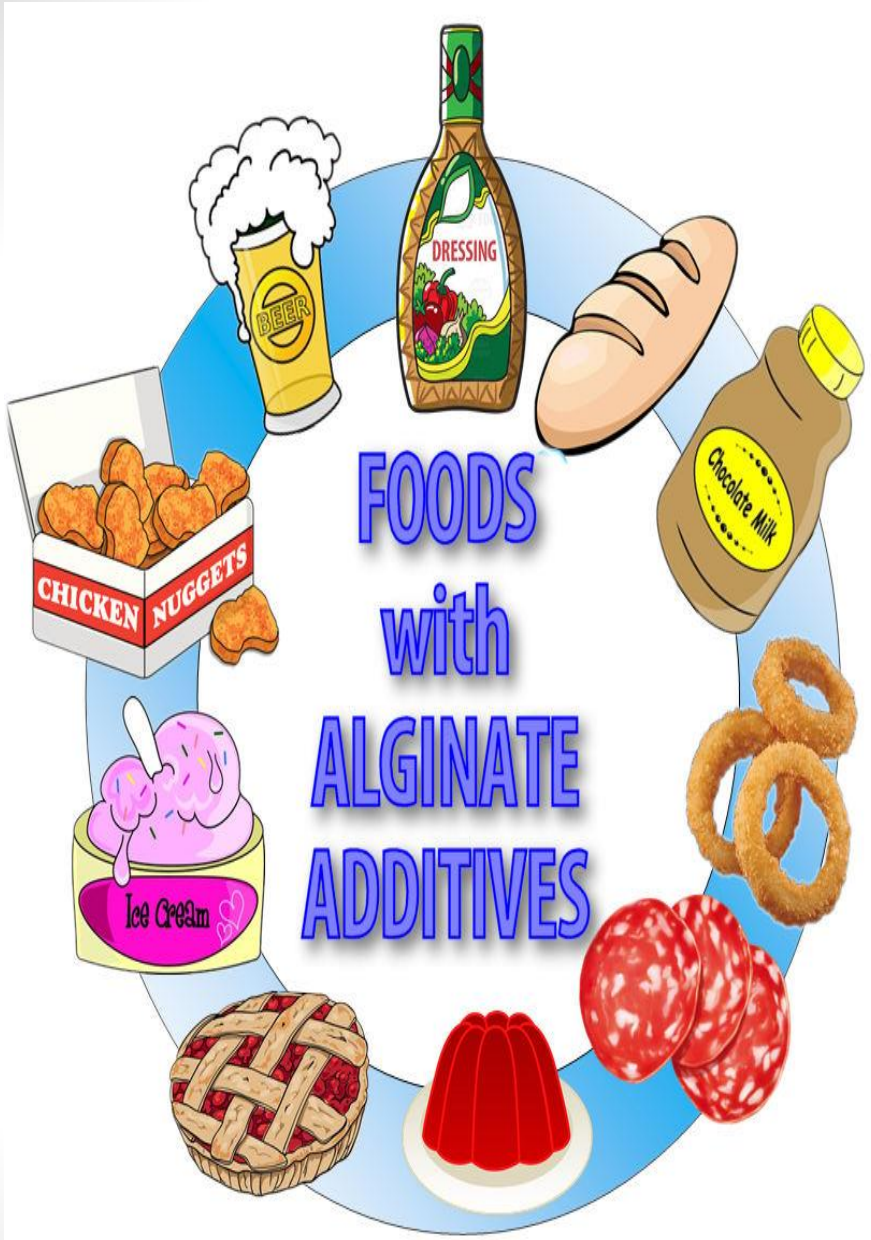
Alginate Alone

تعدادی از آنزیم های درون بدن قادر به تجزیه آلژینات هستند .
مکانیسم تجزیه آلژینات به صورت های زیر ممکن است :

1. تجزیه آلژینات با جابجایی یون کلسیم ژلی با سدیم

2. هیدرولیز اسیدی و هیدرولیز قلیایی
در PH:7.4 فیزیولوژیکی ، حذف – β خواهیم داشت (هیدرولیز قلیایی)
اکسیداسیون ژل ها توسط معرف هایی مانند پراکسیدها نیز، هم به افزایش سرعت هیدرولیز کمک می کند و هم ژل را به محیطی جهت واکنش های حلقه گشایی تبدیل خواهد کرد.

3. تجزیه توسط گونه هایی با اکسیژن فعال
بیشتر پلیمرهای آلژینات ، تحت فرایند دپلیمریزاسیون رادیکال آزاد و دپلیمریزاسیون اکسایشی-کاهشی قرار می گیرند



آلژینات به تنهایی در بسیاری از صنایع کاربرد دارد .

به عنوان مثال آلژینات به عنوان stabilizer و emulsifier در صنایع غذایی استفاده فراوانی دارد .

همچنین آلژینات با پروتئین ها ، چربی ها و فیبرها برهمکنش دارد .

هم چنین آلژینات در غذاهای کم کالری استفاده می شود .

آب دوستی بالای این ترکیب ، در زیست پزشکی و انتقال دارو کاربرد دارد.

Alginate Derivatives and Combinations with Other Polymers

خواص مکانیکی ژل آلژینات مانند استحکام ، توسط فاکتورهای فیزیکی کنترل می شود.

غلظت و وزن مولکولی پلیمر ، دو عامل مهم جهت فرموله کردن ژل آلژینات می باشد.افزایش یافتن این دو منجر به افزایش ویسکوزیته محلول پلیمری و تقویت خواص ژل خواهد شد .

همچنین افزودن پلی (اتیلن ایمین) (PEI) نیز خواص مکانیکی ژل آلژینات را بهبود می بخشد.

شرایطی مانند:دما ، نوع و غلظت عامل کراس لینک بر روی خواص مکانیکی ژل اثر خواهد گذاشت.

از آنجایی که آلژینات منجر به چسبندگی سلول نمی شود ; اصلاحات کووالانسی پلیمر مانند اتصال همه (مانند فیبرونکتین و کلاژن) یا بخشی از مولکول های چسبنده سلولی (مانند پپتیدهای RGD) یک استراتژی مناسب برای افزایش پاسخ های سلولی است.

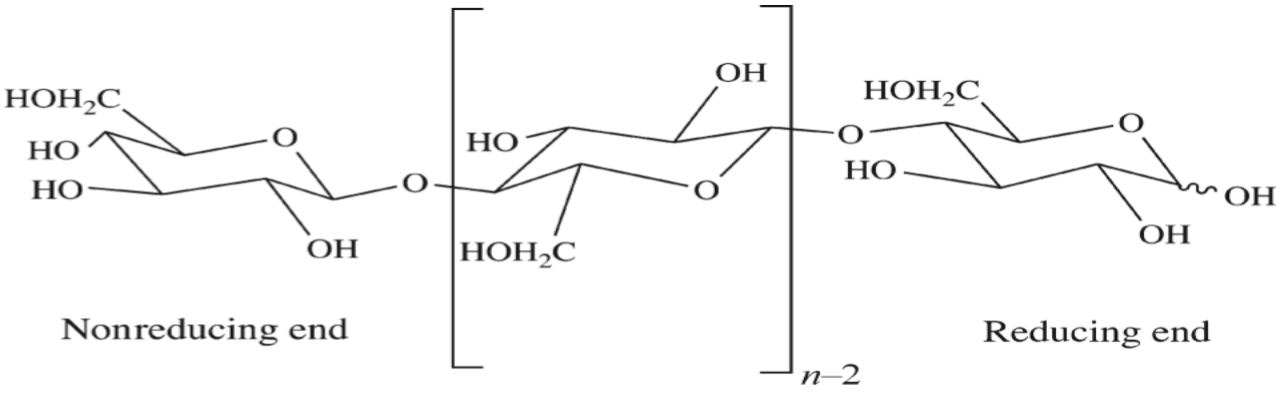
غلظت مولکول های چسبنده و نسبت $\frac{M}{G}$ تعیین کننده اثر ژل بر چسبندگی سلول است.

CELLULOSE

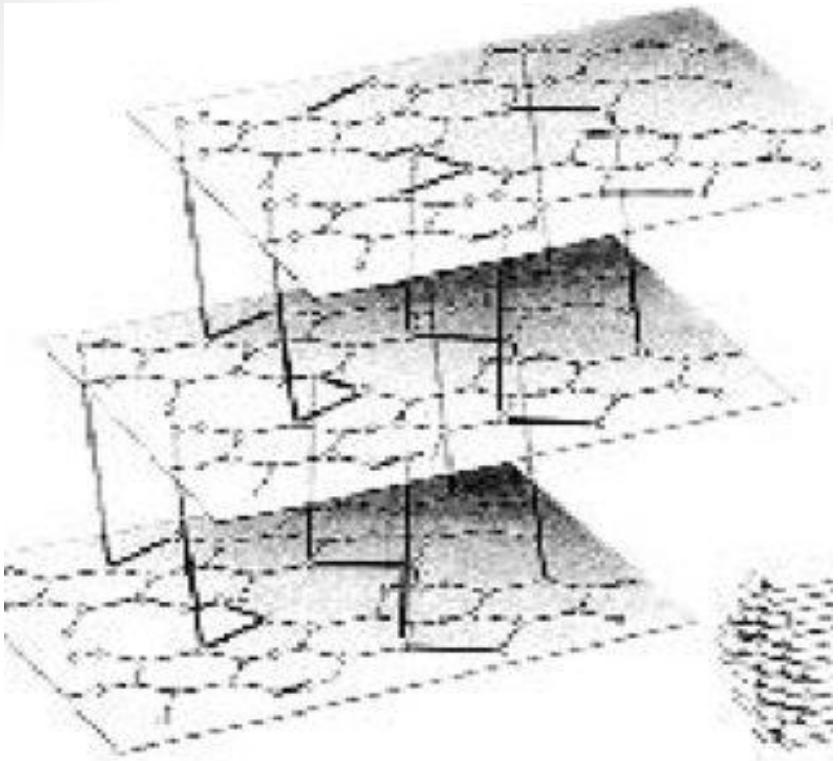
1.Chemical Structure, Properties, and Sources

سلولز ، فراوان ترین بیوپلیمر موجود در زیست کره است. سلولز از مونومر β-D-anhydroglucopyranose تشکیل شده است.

سلولز، پلیمری خطی با تعداد زیادی گروه های هیدروکسیل است.



به علت حضور سه گروه OH– به ازای هر واحد AGU بی آب ، سلولز ماده ای شیمیایی فعال است.



درجه خطی بودن و حضور گسترده گروه های OH– منجر به تشکیل پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی در سرتاسر زنجیره پلیمری می شود.
این زنجیره های سلولزی سبب یک چینش موازی درون کریستال ها و رشته های کریستالی شده که عنصر اصلی ساختار سوپر مولکولی در فیبریل سلولز و فیبر سلولز است.
این ترتیب چینش فیبرها در پلیمر به ساختار سوپرمولکول معروف است که بر خواص فیزیکی و شیمیایی اثر می گذارد.

سلولز محدودیت هایی از قبیل انحلال کم در حلال های متداول ، پایداری ابعادی ضعیف ، عدم ترموپلاست بودن ، آب دوستی بالا و خواص ضد میکروبی ضعیف را داراست.
جهت غلبه بر این مشکلات یک سری اصلاحات فیزیکی و شیمیایی بر ساختار سلولز ضروریست.
جدا از منابع گیاهی معمول ، سلولز در برخی از باکتری ها (سلولز باکتریایی) وجود دارد.

2.Attempts Made in Tissue Engineering and Drug Delivery

Cellulose Alone

فرایند پذیری سلولز به علت تعداد زیاد پیوند های هیدروژنی ، کم است.

اسفنج های سلولزی ویسکوز ایمپلنت ها ، منجر به افزایش تشکیل بافت گرانول خواهد شد که منفذ ساختار داربست می تواند بر نفوذ سلولی در یک قسمت خاص ، تاثیر بگذارد.

در سال های اخیر ، سلولز میکروبی (MC) توسط گونه های باکتریایی مانند Acetobacter xylinum سنتز می شود که به عنوان ماده ای پرکاربرد در زیست پزشکی است.

Cellulose Derivatives and Combination with Other Polymers

به علت ساختار سوپرمولکولی سلولز و پیوندهای هیدروژنی بالا ، سبب می شود سلولز در آب و بیشتر ترکیبات آلی نامحلول باشد .
به همین دلیل اکثر واکنش های سلولز در محیطی ناهمگن پیش می رود.

استر سلولز

استر سلولز با خواصی از قبیل فعالیت زیستی،حرارتی و انحلال پذیری می تواند از طریق استری شدن سلولز در حضور نیتریک اسید سنتز شود.

استرسلولز در سنتز غشاهای همودیالیز جهت تصفیه خون ، کاربرد دارد.

همچنین استات سلولز و ماتریکس های فیبری سلولز در رشد میوسیت های قلبی و ارائه یک بستر داربستی مناسب برای بازسازی قلب مناسب است.

اتر سلولز

کربوکسی متیل سلولز (CMC) مهم ترین اتر سلولز است.
آزاد سازی آپومورفین،دارو تنظیم کننده پاسخ های حرکتی در بیماری پارکینسون ، توسط پودر CMC انجام می شود.

CMC سدیم در انتقال دارو در سیستم گوارشی مفید است.

هیدروژل های CMC به تغیرات PH حساس هستند که آنها را قادر می سازد دارو را درون بدن در جایگاهی مناسب رها کنند.

سولفونات سلولز

سولفونات های سلولزی مانند توسیلات ، مسیلات ، تریفلات و ... که از طریق استری شدن گروه های OH– سلولز با سولفونیک اسید کلریدها یا آنهیدریدها سنتز می شوند .

با تغییر حلال و شرایط واکنش ، DS پلیمر قابل کنترل است.
هم چنین DS سوفونات سلولز توسط نسبت مولی توسیل کلرید به واحدهای گلوکز سلولزی ، کنترل می شود.

آمینوسلولز

آمینوسلولز یک مشتق آمینودئوکسی است.
آمینوسلولز برای ثبات آنزیم ها و سایر پروتئین ها ، با داشتن طراحی خاص روی سلولز توسیلات ، مناسب است.
نوع حلال و شرایط واکنش ، می تواند شیمی واکنش و DS را تعیین کند.

رزینی شدن سلولز

واکنش سلولز با ترکیبات دو یا چندعاملی منجر به کراس لینک شدن سلولز میشود که رزینی شدن سلولز نامیده می شود.

رزینی شدن سلولز به سیستم خاصیت durable press می دهد.

پایان