پلیمرهای طبیعی
در مهندسی پزشکی

با تشکر از سارا زاده گان و هادی حاجی علی

مقدمه

- پلیمر های طبیعی پلیمر هایی هستند که توسط سیستم های بیولوژیکی مانند میکروارگانیسم ها، گیاهان و حیوانات تولید می شوند.
- بشر در طول تاریخ، به طور گسترده از مواد بیولوژیکی مانند پشم، چرم، ابریشم و سلولز استفاده کرده است

- پلیمر های طبیعی مصارف زیادی دارند. به عنوان چسب زخم، ماده جاذب، تهیه لوازم آرایشی، رهایش دارو، داربست های پزشکی و حتی تولیدات نساجی نقش دارند.
- از آنجایی که پلیمر های طبیعی در مقایسه با پلیمر های صنعتی سازگاری محیطی بهتری دارند تلاش های بیشتری برای کاهش قیمت آن ها باید صورت بگیرد، زیرا پلیمر های طبیعی موجود، دو تا پنج برابر گرانتر از پلیمر های مصنوعی هستند

مزایای پلیمر های طبیعی

- مشابهت و یا یکسانی با بافت میزبان و از طرف دیگر توانایی ارتباط داشتن با محیط بیولوژیکی
- سازگاری متابولیکی
- عدم سمی بودن و کاهش واکنش های التهابی
- توانایی تخریب بوسیله آنزیم های طبیعی که در کاربرد های کوتاه مدت بسیار مطلوب می باشد.
- محصولات تخریب شده آن ها در متابولیسم های سلولی مصرف می شوند.
- کنترل نرخ تخریب با کراس لینک نمودن آن ها

معایب پلیمر های طبیعی

- ایمنوجنسیتی: بعضی از پلیمر های طبیعی دارای سایت هایی هستند که می تواند واکنش های ایمنی در بدن را فعال کنند.
- حساسیت دمایی: پلیمر های طبیعی معمولا قبل از اینکه به نقطه ذوب برسند تجزیه شده و تغییر ساختار می دهند و مشابه ترموپلاست ها امکان شکل دهی آن ها در حالت مذاب نیست.
- فرآوری آن ها با توجه به ساختار پیچیده آن ها مشکل است.
- با توجه به اینکه از منابع مختلف حیوانی، گیاهی و ...تهیه می شوند امکان انتقال بیماری از گونه های دیگر به انسان وجود دارد.

روش های موجود برای تولید پلیمر های طبیعی

- استفاده مستقیم از مواد تجزیه شدنی حاصل از گیاه (سلولز)
- مصرف مستقیم پلیمر های تجزیه شدنی حیوانی (کلاژن)
- مهندسی ژنتیک برای تولید پلیمر های طبیعی بهتر
- دستکاری ژنتیکی گیاهان برای تولید پلیمر های طبیعی مثل PHA
- دستکاری ژنتیکی حیوانات برای تولید ابریشم با استفاده از تار عنکبوت
- تخمیر میکروبی و دستیابی به موادی مانند PHA

انواع پلیمر های طبیعی

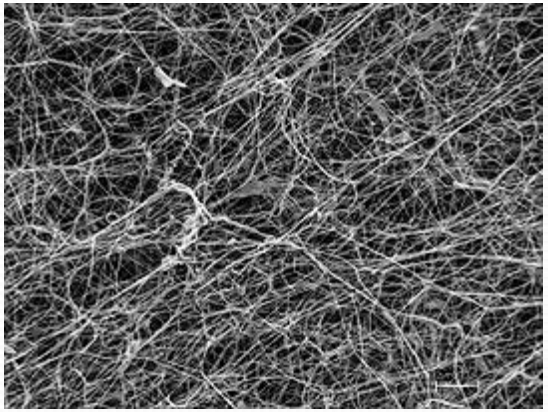
- پلی ساکارید ها (سلولز، کیتین، کیتوسان، آلژینات، دکستران، گزانتان و هیالورونیک اسید)
- پروتئین ها و پلی آمید ها (کلاژن، ژلاتین و ابریشم)
- پلی استر ها (خانواده پلی هیدروکسی آلکانوات :

PHB,PHV,PHBV,P4HB,PHO,PHBHHx)

پلی ساکارید ها

- سلولز
- کیتین
- کیتوسان
- آلژینات
- دکستران
- هیالورونیک اسید
- گزانتان

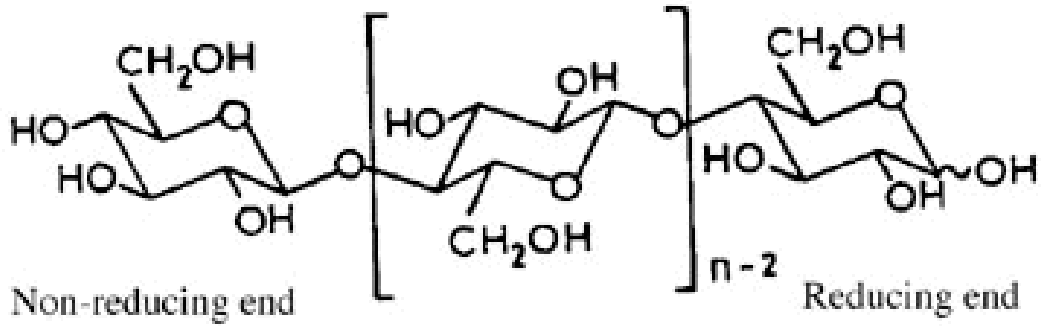
سلولز



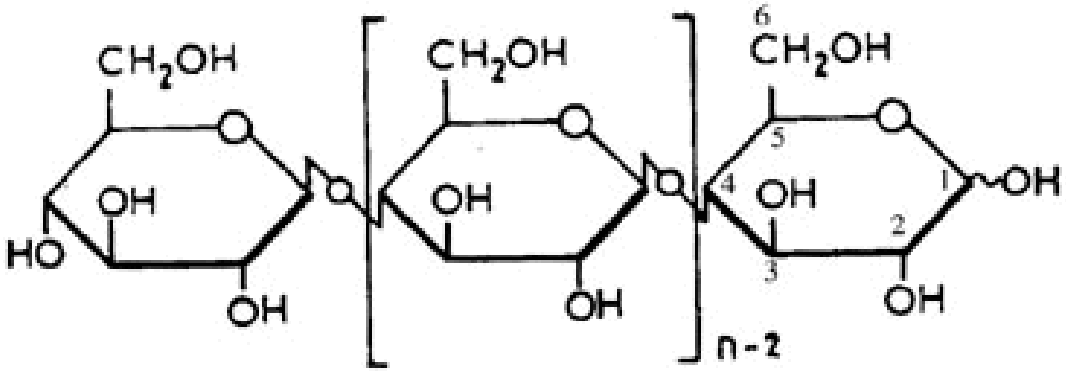
- از فراوانترین ترکیبات موجود در چرخه حیات است.
- درقدیم از بافت گیاهی استخراج می شد، ولی امروزه طی فرایند تخمیر توسط گونه های باکتریایی بدست می آید.

سلولز میکروبی(MC)

- رشته های سلولز تهیه شده از باکتری ها به صورت یک ساختار سه بعدی از نانوفیبریل های سه بعدی است که حدود ۱۰۰ برابر کوچکتر از سلولز گیاهی است
- این نانومورفولوژی ویژه منجر به حفظ مقدار زیادی آب، الاستیسته زیاد و قدرت رطوبت بالا شده و انعطاف پذیری مناسبی را نشان می دهد
- کاربرد: در ترمیم زخم، در تولید ماتریکس جهت مهندسی بافت پوست
- Biofill: فیلم هایی از ترکیب سلولزی برای درمان انواع ضایعات پوستی از جمله سرطانهای پوست، سوختگی ها، لایه برداری صورت، بخیه ها، درمان زخم پوستی و رفع بقایای زخمی

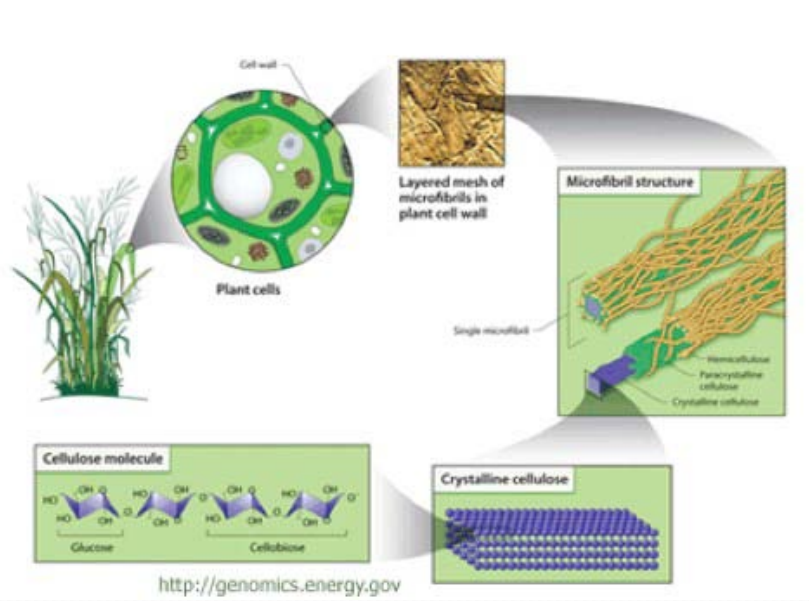


Sometimes shown as



Cellulose

سلولز گیاهی



- از مهمترین اجزای دیواره سلولی گیاهی بوده و ازمیان آن ها می توان به رشته های پنبه اشاره کرد که خالص ترین نوع با ۹۰ درصد سلولز می باشد.
- با افزودن گروه های فعال مختلف، مشتقاتی با قابلیت های بهتر، حاصل می شوند
- کربوکسی متیل سلولز(CMC) در تولید شوینده ها، خمیر دندان و شامپو کاربرد داشته و در بیوتکنولوژی از آن برای جداسازی ملکول ها استفاده می شود.
- فیلم های انعطاف پذیر هیدروکسی پروپیل سلولز(HPC) در ساخت روکش های قرص استفاده می شود.
- هیدروکسی پروپیل متیل سلولز(HPMC) به عنوان عاملی در کاهش سطح کلسترول خون قابل استفاده است.

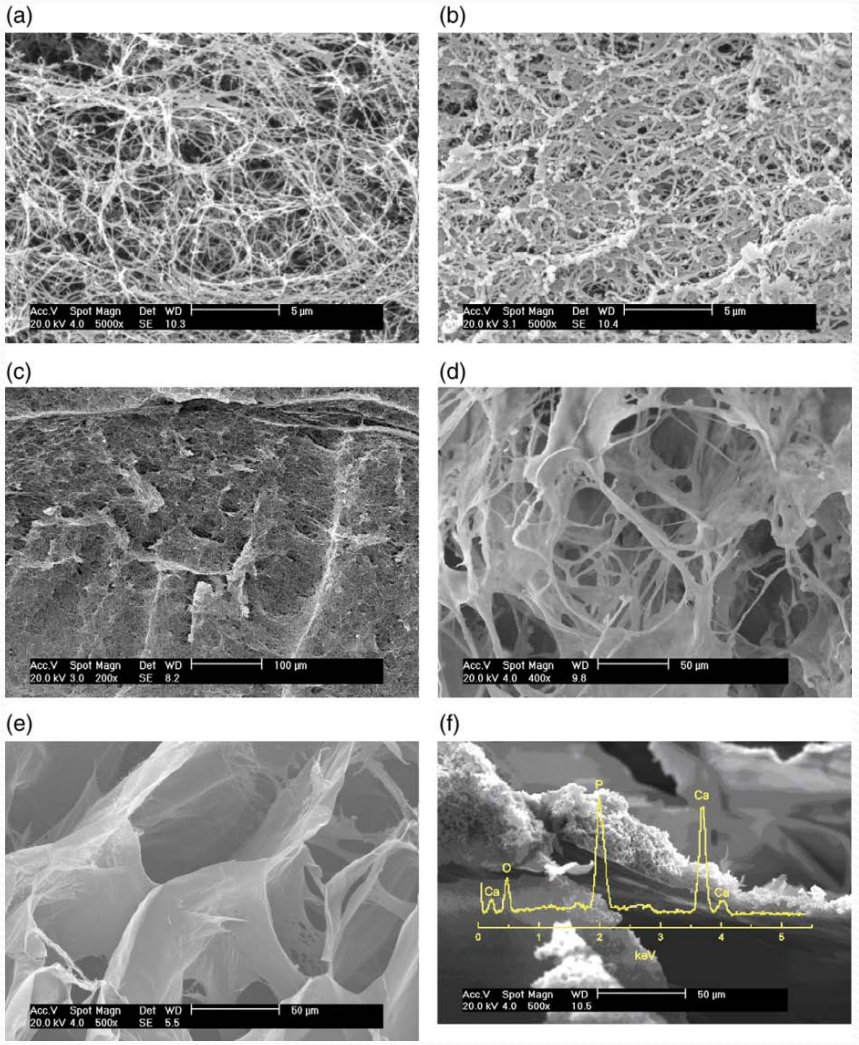
ويژگي‌هاي سلولز

1.غيرسمي است (ريشه‌هاي منومر آن براي سلامتي خطرناك نيست).
2.با تغيير شيميايي ساده قابليت حل شدن و swelling بالايي پيدا مي‌كند.
3.در دما و PHهاي مختلف پايدار است.
4.زیست تخریب‌پذیر است
5.این پلیمرجذب پروتیین وچسبندگی سلولی کمی نشان می دهد (بخصوص برای گلبولهای قرمز) و پاسخ ایمنی ضعیفی نیز نشان میدهد.
6.سرعت تخریب آن کم است وقابل هضم نیست.
7.بیشترین کاربرد آن به عنوان بیوماده در ساختن غشاء های لازم برای پالایش خون (همو دیالیز) است.
8.سلولز اکسیدی در چسب زخم بکار می رود.

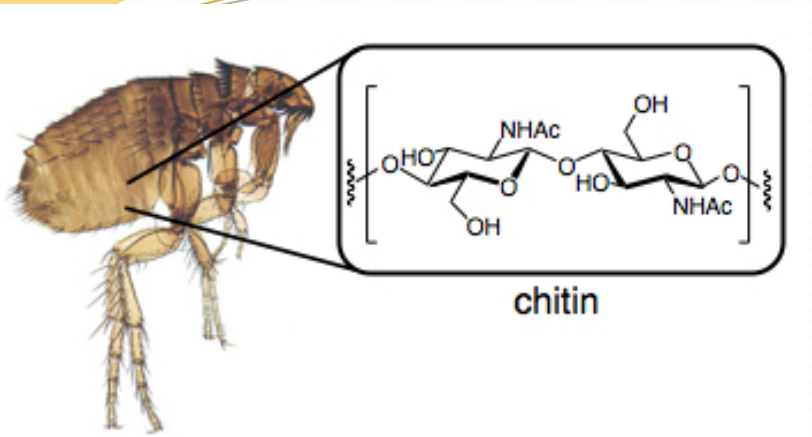
به دلیل ارزانی، خصوصیات مکانیکی مناسب، دانسیته پایین، زیست تخریب پذیری و تجدید شدن آن توسط محیط طبیعی به عنوان تقویت کننده در ماتریکس های ترموپلاست بکار می رود.

Preparation and characterization of 2,3-dialdehyde bacterial cellulose for potential biodegradable tissue engineering scaffolds, Materials Science and Engineering C 29 (2009) 1635–1642

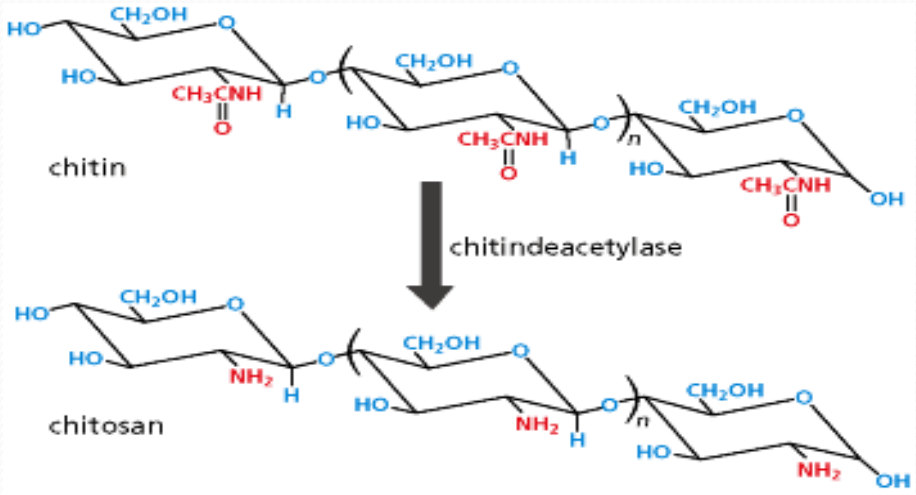
Scanning electron microscopic examination of the cross sections of scaffolds.
(a) Bacteril cellulose(BC), (b) dialdehyde bacterial cellulose (DABC) in high magnified image,
(c) DABC in low magnified image,
(d) degraded DABC in water for 7 days
(e) degraded DABC in PBS for 7 days,
(f) degraded DABC in SBF for 7 days (with EDS spectrum of mineral parts).



کیتین و کیتوسان



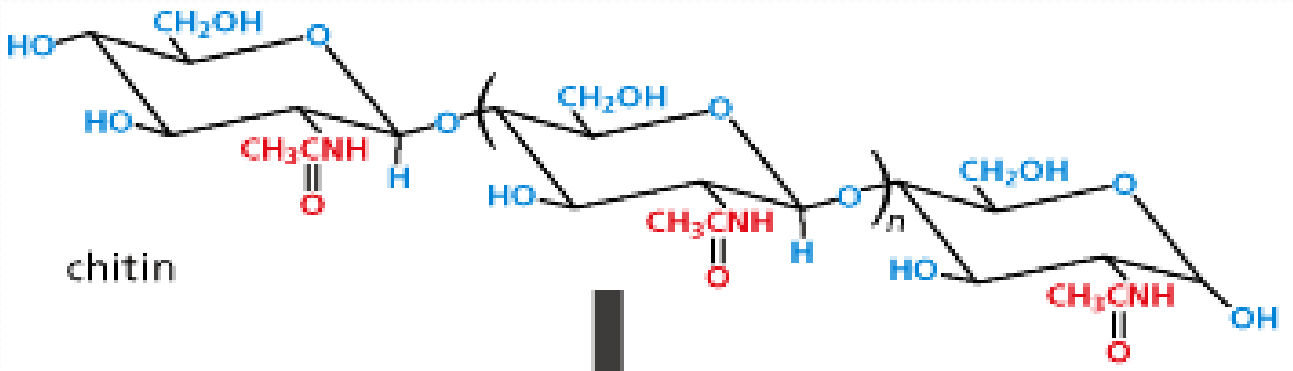
- در بسیاری از صفات ساختاری و شیمیایی با سلولز مطابقت می کنند.
- یک ترکیب ساختاری مهم در اسکلت خارجی بندپایانی مانند حشرات و دیواره سلولی موجودات آبزی مانند ماهی ها می باشند
- کیتین و مشتق آن کیتوسان دارای خصوصیات فیزیکی و شیمیایی از قبیل استحکام زیاد، تجزیه پذیری و غیر سمی بودن، می باشد.
- از نظر بیوشیمیایی، کیتین از واحد های N–استیل گلوکز آمین و کیتوسان از واحد های N–گلوکز آمین تشکیل شده است.
- کیتوسان فرم داستیله کیتین می باشد



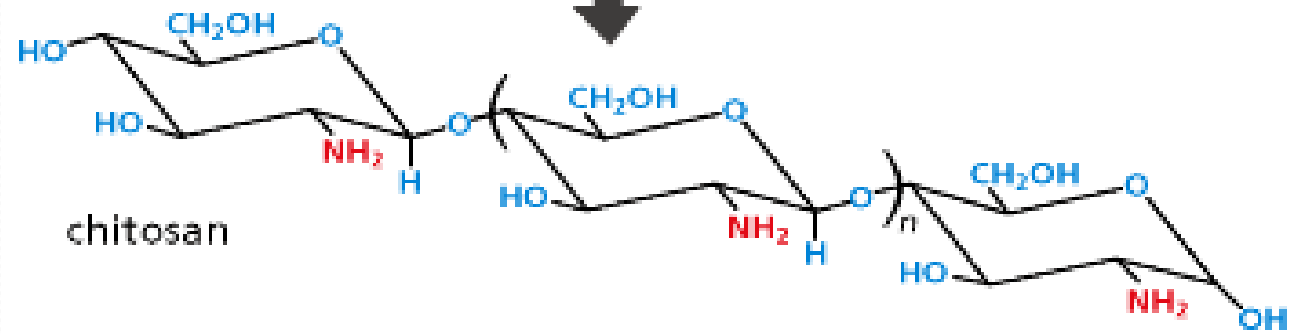
کیتوزان

کیتوزان بایوپلیمري است که در اثر فرایند deacetylation از کیتین بدست مي‌آید و اولین بار در سال 1859 توسط پروفسور C.Rouget کشف شد.

کیتین از باقیمانده خوراکي‌هاي دریایي (ماهي، صدف و میگو) و بخصوص از پوست رده‌ي سخت‌پوستان مانند خرچنگ‌ها بدست مي‌آید.



chitindeacetylase



براي بدست آوردن كيتوزان،

كيتين يعني (Poly-β-1,4-D-N-acetylglucoseamine)

را براي چندين ساعت در محلول NaOH (50% w/v) مي‌جوشانند و

پس از اين عمليات، كيتوزان با درجه‌ي استيله 30-20% بدست مي‌آيد.

گروه‌هاي استيل به طور يكنواخت در طول زنجيره‌ي اصلي پليمر پخش

مي‌شوند.

درجه‌ي N-acetylation (DA)

DA، کسر مولی واحدهای N-استیل گلوکز آمین به تعداد کل واحدها را نشان می دهد. این درجه تفاوت کیتین و کیتوزان را نشان می دهد. در کیتین واحدهای استیله شده غالب هستند.

این درجه توسط روشهای مختلف نظیر IR، UV، FTIR،NMR واسپکتروسکوپي جرمي قابل تعیین است.

درجه‌ي N-acetylation (DA) مهمترین پارامتردر تعیین ویژگي‌هاي آن مي‌باشد.

درجه DA يك پارامتر ساختاري است كه خصوصيات فيزيكوشيميايی مانند وزن مولكولی، درجه كريستالينيتي، ازدياد طول در نقطه شكست و استحكام كششی و همچنين خصوصيات بيولوژيكی نظير زيست تخريب پذيری توسط ليزوزم، التيام زخم ها وافزايش رشد استخوان سازی را تحت تاثير قرار می دهد.

- هرچه ميزان DA بالاتر باشد سرعت تخريب‌پذيري افزايش مي‌يابد.
- درجه DA روي دانسيته شارژ محلول‌هاي كيتوزان در فيلم‌ها و ماتريس‌هاي سه بعدي اثر مي‌گذارد.
- كمتر از 10 درصد اختلاف در درجه DA تأثير بسزايي روي چسبندگي و رشد سلول‌ها دارد.

ويژگي‌هاي كيتوزان

وزن مولكولي كيتوزان 2/1 million- 100000 دالتون است.

در pH كمتر از 6.5 محلول است و به ازاي هر يك واحد گلوكز آمين، يك بار مثبت دارد.

ظرفيت اتصال آب به كيتوزان از 581% تا 1150% است.

با كاهش pH در اسيد استيك، ويسكوزيته آن افزايش مي‌يابد اما با كاهش pH در HCl ويسكوزيته آن كاهش مي‌يابد.

كيتوزان، زيست سازگار، غير سمي و زيست تخريب‌پذير است.

کاربردهاي کيتوزان در صنعت

صنعت	کاربرد
تغذيه	نگهدارنده
	طعم دهنده
	افزودنی غذای حیوانات
	کاهش وزن وکلسترول خون
بيوتکنولوژي	تثبیت آنزیم و سلول
	جداسازی پروتیین
	کروماتوگرافی

ادامه

لوازم بهداشتي و آرايشي	مرطوب كننده بهداشت مو بهداشت پوست بهداشت دهان لوسيون
زدودن آلاينده‌هاي محيطي	حذف باقيمانده‌هاي راديواكتيو
كشاورزي	كود حشره‌كش
صنعت كاغذ	كاغذ فوتوگرافي پوشش و فايبر

ادامه

پزشكي

التيام زخم و سوختگی
التيام شكستگي استخوا ن
بخيه‌هاي جراحي
دندان‌پزشكي
رهايش دارو
لنزهاي تماسي و درون چشمي
داروسازي
عامل انعقادخون
در درمان‌هاي ضدسرطان

Waste water treatment

حذف يون‌هاي فلزي

منعقدكننده
(پروتئين، آمينواسيد، تركيبات آلي)

خصوصیات:

- کیتین سریعتر از کیتوسان تجزیه می شود
- کیتوسان کیفیت و کارایی بهتری داشته، در اسید های رقیق حل می شود
- کیتوسان سازگاری خونی قابل توجهی داشته و ماکروفاژهای کمتری را فعال می کند
- میزان کریستالیته کیتوسان وابسته به درجه N–داستیلاسیون بین ۵۰ تا ۱۰۰ درصد متغیر است.
- ماتریکس های کیتوسانی تحت شرایط فیزیولوژیکی قدرت مکانیکی ضعیفی دارد، در عوض ژل های کیتینی از نظر مکانیکی قوی تر می باشند.
- فیلم های آن ها محکم، جاذب آب، نفوذپذیر به اکسیژن و زیست سازگار می باشند.

دلايل اهميت chitosan به عنوان ماده‌ي زيستي

- زيست سازگار است و خاصيت ضد ميكروبي و ضد قارچي دارد.
- در بدن حساسيت ايجاد نمي‌كند.
- غيرسمي است و محصولات حاصل از تخريب آن سميت ايجاد نمي‌كنند.
- توانايي در بهبود و ترميم زخم يا لخته شدن خون
- توانايي در جذب مايع و تشكيل لايه‌هاي محافظ و پوشش‌ها
- در تسريع رشد بافت در ترميم بافت و در تسريع ترميم زخم و استخوان مناسب است.
- تشكيل مجدد بافت همبند را تسريع مي‌كند و رگـدار شدن بافت را گسترش مي‌دهد.
- به سهولت قابل دسترس است.
- به آساني مي‌تواند به صورت فيلم، اسكفولد سه بعدي و غشاء (membrane) تهيه شود.

غشاء و فيلم كيتوزان

ماتريس‌ها و فيلم‌هاي كيتوزان به عنوان بايومتريالي كه عوامل رشد و يا پروتئين‌هاي اتصالي روي آن تثبيت مي‌شوند بكار مي‌رود.

در کلیه های مصنوعی از غشاء کیتوزان برای حذف اوره ازمحلول های آبی استفاده می شود.

چنانچه این غشاء با هپارین تهیه شود میتواند به عوامل رشد متصل شده و در ترمیم زخم موثر باشد. در صورت تثبیت عوامل ضد انعقادی بر روی آن درپالایش خون نیز بکارمی رود.

تکنیک ساخت فیلم و غشاء کیتوزان

کیتوزان را در یک محلول اسید ضعیف آلی حل می کنند که تشکیل یک محلول ویسکوز مناسب می دهد. این محلول روی یک سطح نرم ریخته گری می شود وسپس آنیونهایی که در مقابل آب مقاومت می کنند زدوده می شوند.

كاربرد كيتوزان در ارتوپدي

تخريب‌پذيري آنزيمي كيتوزان همراه با شباهت ساختاري كه به ماتريس خارج سلولي (گليكوز آمينو گليكان‌ها) دارد باعث مي‌شود كه در ترميم بافت استخوان بسيار با اهميت باشد.

پركننده‌هاي استخواني كه در آنها تركيبي از كيتوزان همراه با كلسيم فسفات بكار رفته است به عنوان بايندر بسيار گسترش يافته‌اند و يا با مولكول‌هايي كه در سيگنا ل‌هاي بيولوژيكي نقش دارند همكاري مي‌كنند.

مزیت کیتوزان نسبت به پلیمر سنتزی

1. آسانی تولید داربستهای متخلخل از کیتوزان

2. کیتوزان به دلیل داشتن گروههای آمینی و هیدروکسیل برای پیوند زدن با گروهها یا مولکولهای بیواکتیو بخوبی عمل می نماید و بدلیل وجود همین گروهها توانایی ایجاد اتصال عرضی با عامل ایجاد کننده اتصال عرضی مانند گلوتار آلدهید را دارد.

نقاط ضعف کیتوزان

- فقط در محيط نيمه آبي در حضور مقدار كمي از اسيد AcOH حل مي‌شود.
- خواص مكانيكي آن براي بعضي كاربردهاي پزشكي مطلوب نيست.
- به منظور بهبود خواص آن با پليمرهاي مختلف مانند PVC، نشاسته و سلولز كامپوزيت مي‌شود.

اهمیت کیتوزان به عنوان داربست

چون کیتوزان مي‌تواند بدون استفاده از محلول‌هاي سمي به شکل قابل تزريق و غشاء تهيه شود در ساخت داربست‌هاي موقتي غيرپروتئيني در مهندسي بافت استخوان اهميت زيادي دارد.
کیتوزان به دلیل داشتن خواصی نظیر زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، داشتن گروههای عاملی فعال و داشتن ساختاری شبیه گلوکز آمینوگلیکانها برای کاربرد مهندسی بافت مناسب است.

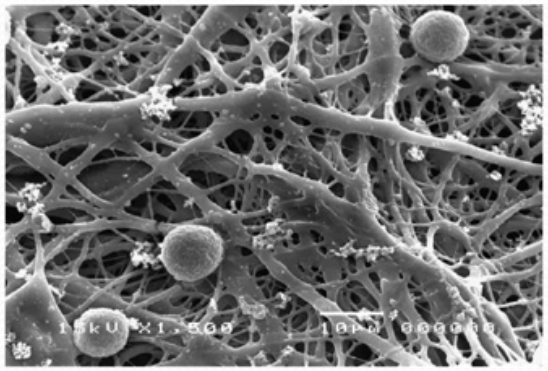
این ماده به آسانی بصورت داربست متخلخل ،هیدروژل، الیاف و میکرواسفر تهیه می شود.از کیتوزان برای مهندسی بافت و بعنوان داربست سلولی انواعی از سلولها نظیر استخوان ، کبد ،غضروف و پوست استفاده شده است.

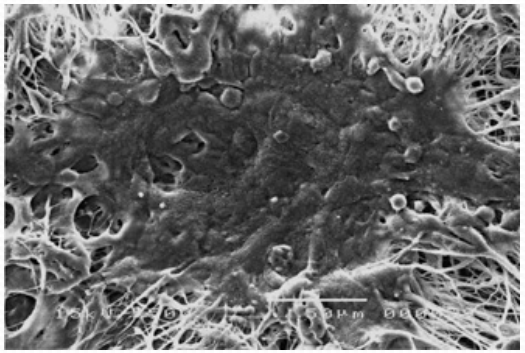
فعالیت تخریب پذیری اسکفولدهای کیتوزان در بدن به پارامترهایی مانند pH، نوع کیتوزان و روش تولید آن بستگی دارد. کیتوزان خالص یعنی 100درصد دی استیله شده نمی تواند توسط لیزوزوم در بدن تخریب شود. تخریب با میزان تبلور یافتگی نسبت عکس دارد.

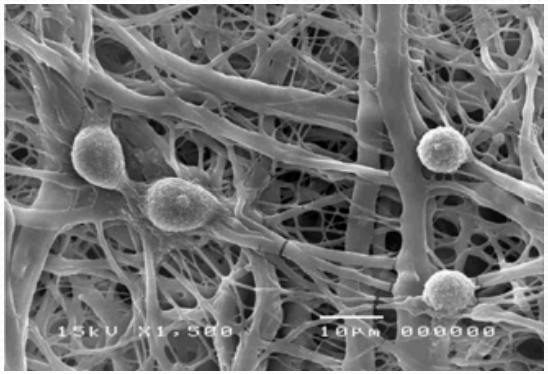
کاربرد:

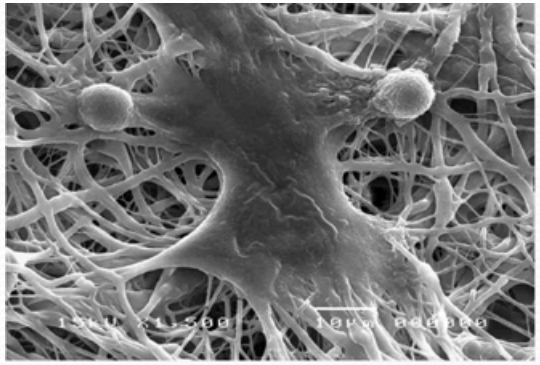
- در تهیه بانداژ و ترمیم زخم ها
- به عنوان یک محلول برای درمان سوختگی
- در ساخت لنز های تماسی و درون چشمی، نقش دارد
- سیستم های رهایش دارو به خصوص در سرطان ها
- مهارکننده ویروس AIDS
- اسپری مو، کرم پوست، شامپو، صابون، لاک ناخن، خمیر دندان و سایر لوازم بهداشتی
- تهیه داربست ها بویژه در مهندسی بافت پوست و استخوان

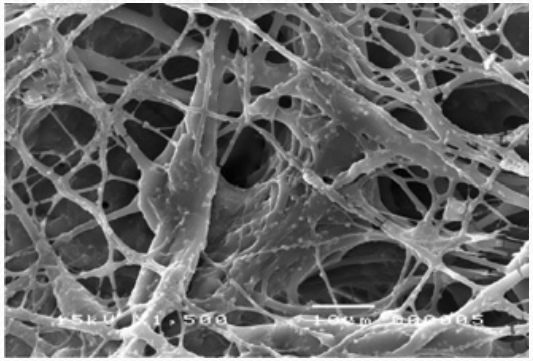
In vitro biocompatibility of electrospun hexanoyl chitosan fibrous scaffolds towards human keratinocytes and fibroblasts, **European Polymer Journal 44 (2008) 2060–2067**











2h

24h

3d

کامپوزیت کیتوزان/استات سلولز

کامپوزیتهای کیتوزان واستات سلولز (CA) که در آنها CA پلیمر ماتریکس و کیتوزان پلیمر عملکردی است ساخته شده اند.

غشاءهای فیبری ساخته شده از این کامپوزیت حتی در حضور مقدار کمی از CA استحکام مکانیکی بالایی دارند .

میزان آبدوستی و آب گریزی آنها قابل تنظیم بوده وحتی ظرفیت جذب یونهای فلزی سنگین یا آلبومین توسط آنها بالا می رود.

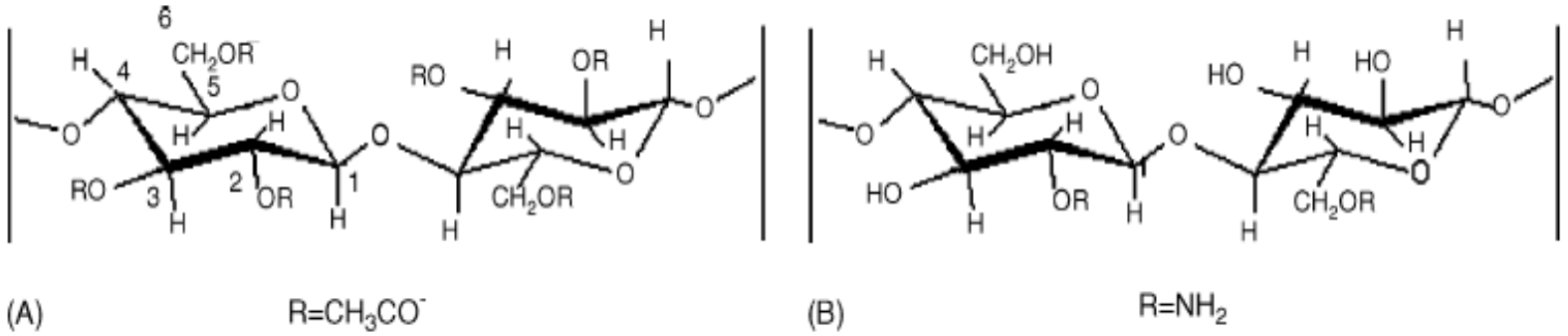


Fig. 1. Structures of cellulose acetate (A) and chitosan (B).

به دو علت سلولز به صورت كامپوزيت همراه با كيتوزان استفاده مي‌شود:

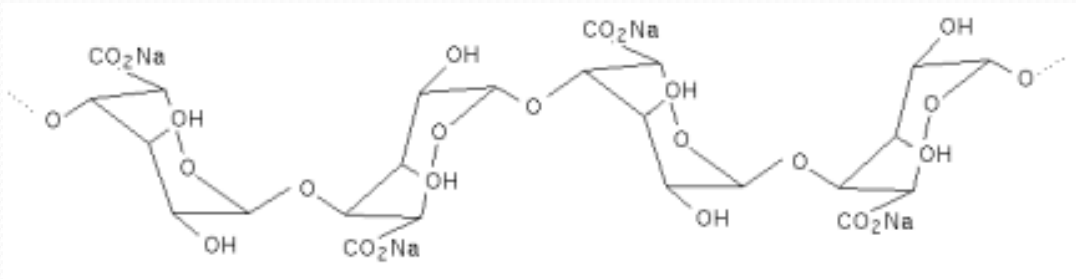
1.سلولز فراوان‌ترين بايوپليمر طبيعي است كه خواص مكانيكي قوي بيشتر از 10000 مگاپاسكال دارد.

2.ساختار شيميايي آن مشابه كيتوزان است كه امكان توليد يك مخلوط هموژن را فراهم مي‌كند كه هم ويژگي‌هاي كيتوزان را دارد و هم سلولز آن براي تهيه هيدروژل‌هاي كيتوزان- سلولز قابل دسترس است.

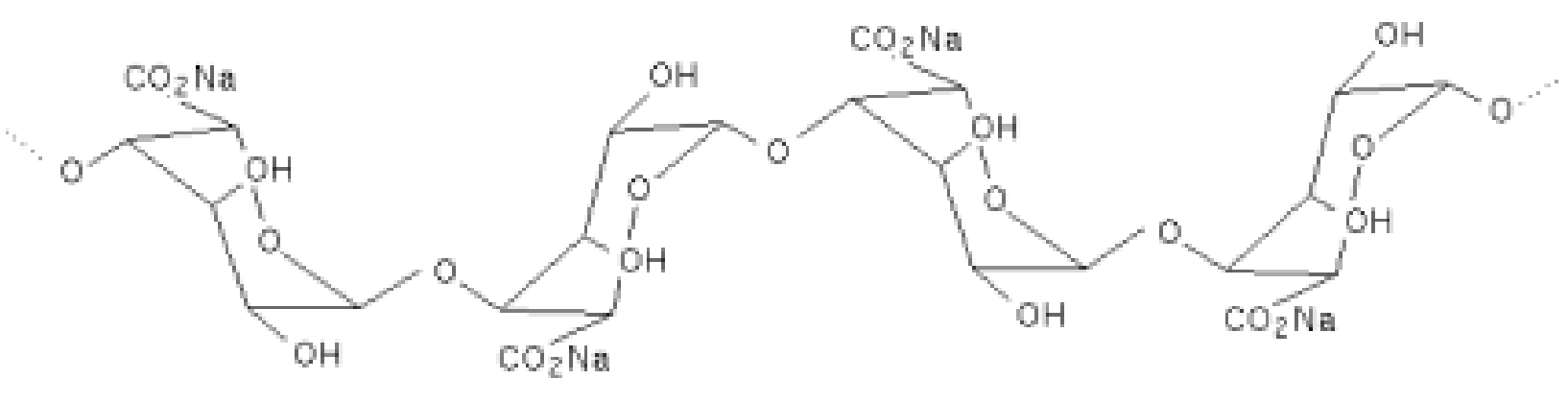
آلژینات

- این پلیمر سابقه یک صد ساله دارد، پلی ساکاریدی است طبیعی که از جلبک دریایی استخراج می شود

- معمولا به شکل نمک سدیم آن در دسترس است



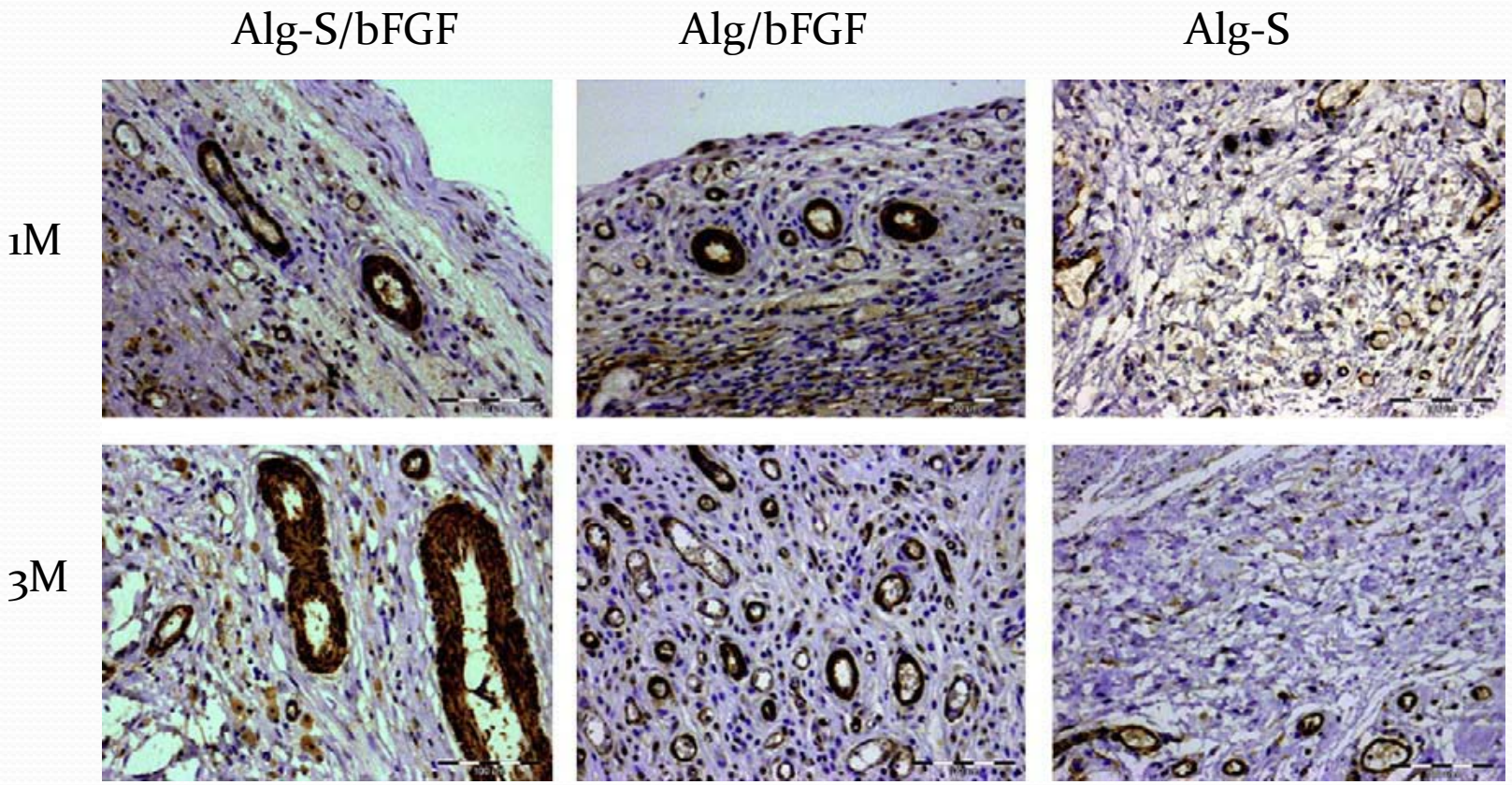
- در اثر افزایش نمک های کاتیون های چند ظرفیتی مانند نمک های کلسیم و منیزیم که باعث ایجاد اتصال یونی میان گروه های کربوکسیل زنجیر های پلیمر می شود، به صورت ژل در می آید.


CO2Na
OH
O
OH
O
O
OH
CO2Na
O
CO2Na
OH
O
OH
O
OH
O
OH
O
CO2Na

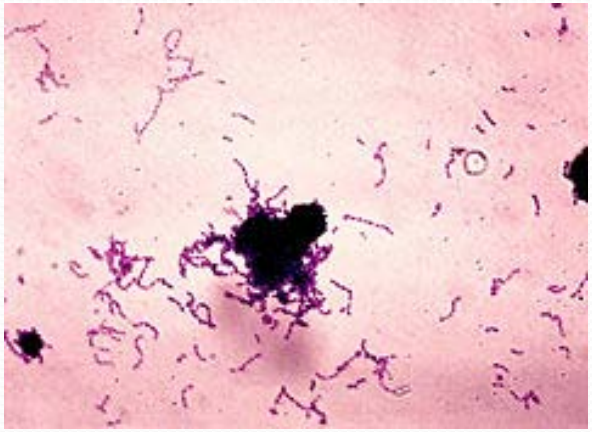
کاربرد:

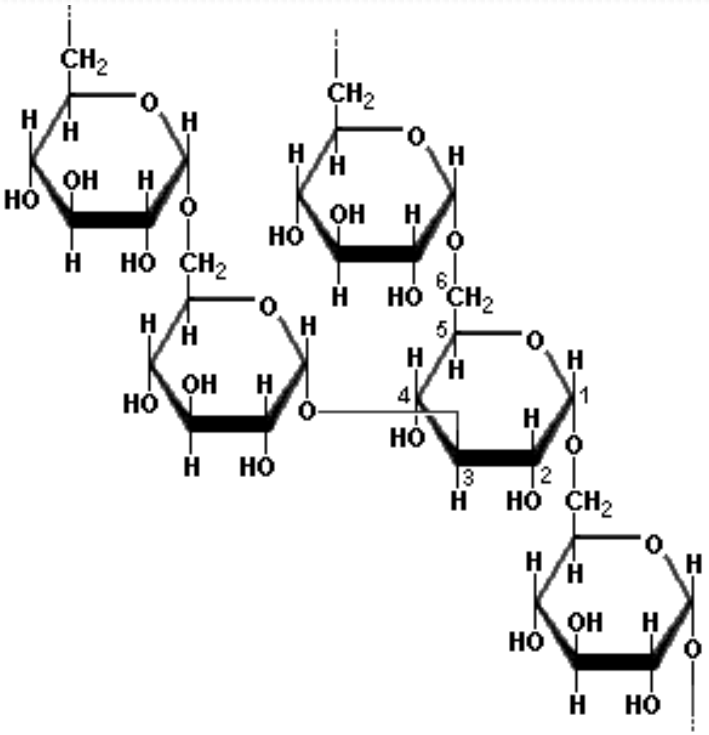
- به عنوان دتوکسیفایر در خون جهت جذب فلزات سمی
- در فرآوری بسیاری از داروها نقش دارد
- به عنوان مواد قالب سازی در دندانپزشکی و پروتزها و قالب گیری های زیستی کاربرد دارد
- جهت تثبیت سلول ها و انکپسوله کردن آن ها استفاده می شود.
- کلسیم آلژینات در بانداژ سوختگی ها استفاده شده در ترمیم پوست و کاهش درد بسیار موثر است
- ژله های آلژینات به عنوان داربست در مهندسی بافت به کار می روند.

The influence of the sequential delivery of angiogenic factors from affinity binding alginate scaffolds on vascularization, **Biomaterials 30 (2009) 2122–2131**



دکستران





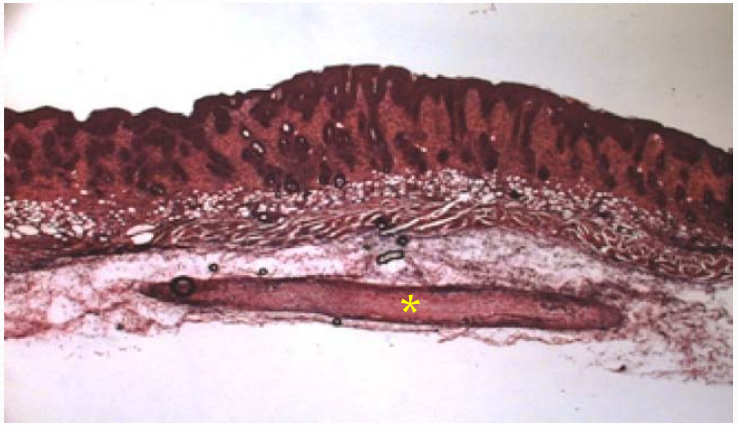
- گروه بزرگی از پلی ساکارید های میکروبی که در خارج سلول با کمک آنزیم هایی به نام دکستران سوکراز، پلیمریزه می شوند. این گروه از مونومر های ساده گلوکزی تشکیل شده و به صورت انرژی سوختی در مخمر و باکتری ذخیره می شوند.
- دکستران از ساکروز به همراه باکتری های لاکتیک اسید سنتز می شود.
- تنظیم شرایط برای کنترل وزن ملکولی محصول از اهمیت زیادی برخوردار است.

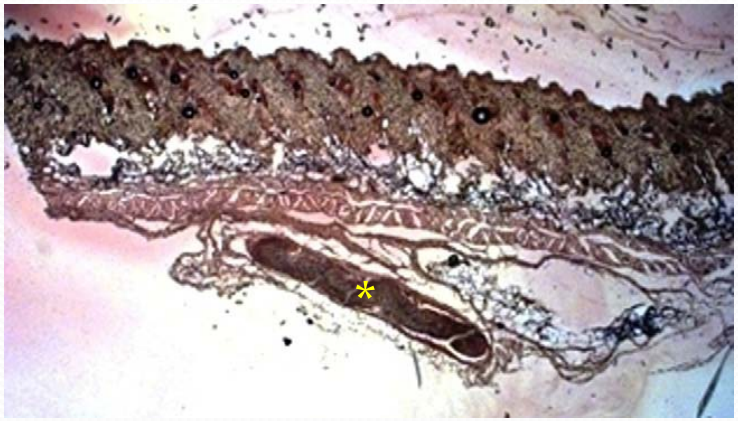
کاربرد های دکستران:

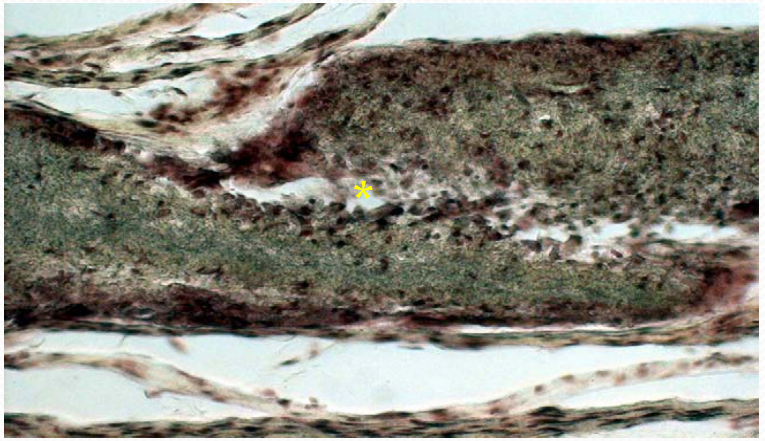
- برای پوشش زخم و بخیه های جراحی
- افزایش حجم خون و جریان خون در مویرگ ها برای درمان آنمی فقر آهن و در حالاتی که خون زیادی در شرایط اورژانسی از بدن خارج شده باشد
- ترکیب دکستران–هموگلوبین به عنوان جایگزین خون عمل کرده زیرا قدرت حمل اکسیژن را داشته و می تواند نقش پلاسما را ایفا کند
- دکستران سولفات خاصیت ضد انعقادی دارد
- به عنوان روانساز در بیماری افتادگی چشم استفاده می شود
- امکان استفاده از آن در سیستم های رهایش دارو و به عنوان داربست در مهندسی بافت وجود دارد

The biodegradability of electrospun Dextran/PLGA scaffold in a fibroblast/macrophage co-culture,

Biomaterials 29 (2008) 1583e1592

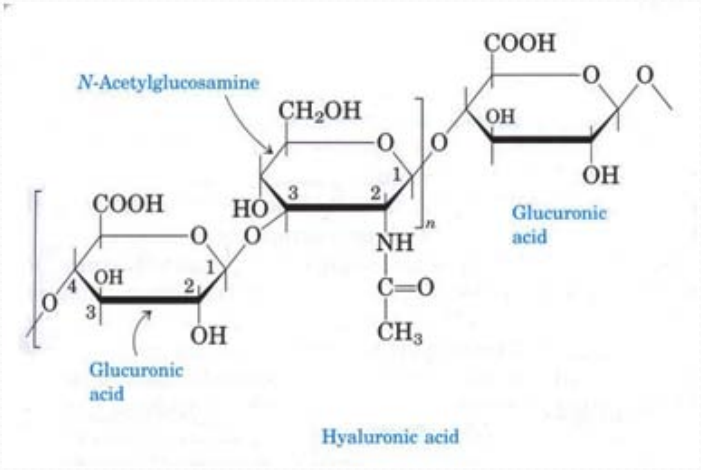


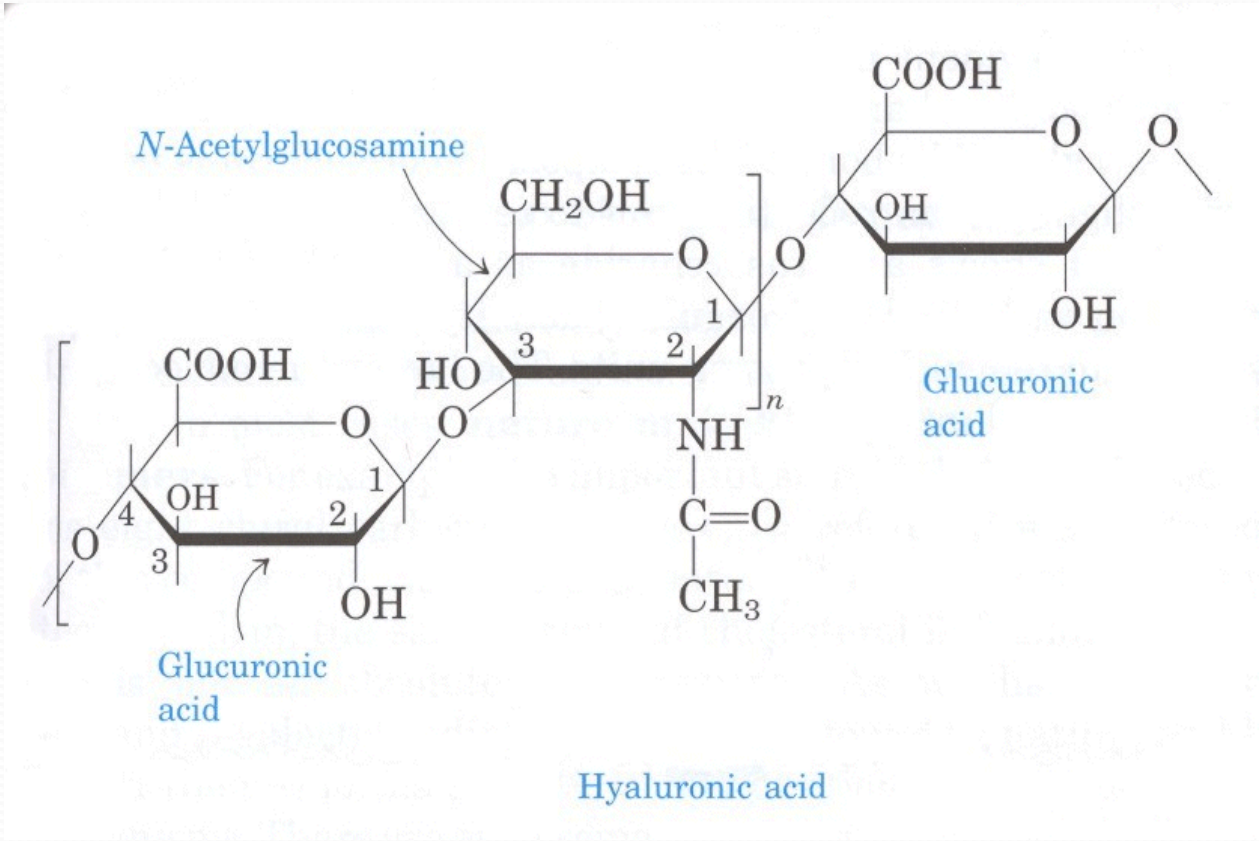




هیالورنیک اسید

- یک ماکروملکول قندی که به صورت طبیعی در مهره داران و حتی گیاهان یافت می شود
- محصولات تجاری آن از تاج خروس، چشم گاو و گوسفند و یا باکتری هایی که مهندسی ژنتیک شده اند به دست می آید.
- ترکیبی از N–استیل گلوکز آمین و اسید گلوکورونیک می باشد. تعداد این دی ساکارید ها در طول یک زنجیره می تواند به ۲۵۰۰۰ عدد برسد
- به دلیل چگالی زیاد بار منفی به شدت هیدروفیل می باشد.
- این ترکیب حجم وسیعی را نسبت به وزن خود اشغال کرده و در غلظت های پایین نیز، تشکیل ژل داده، شدیدا انعطاف پذیر و ویسکوز می باشد.

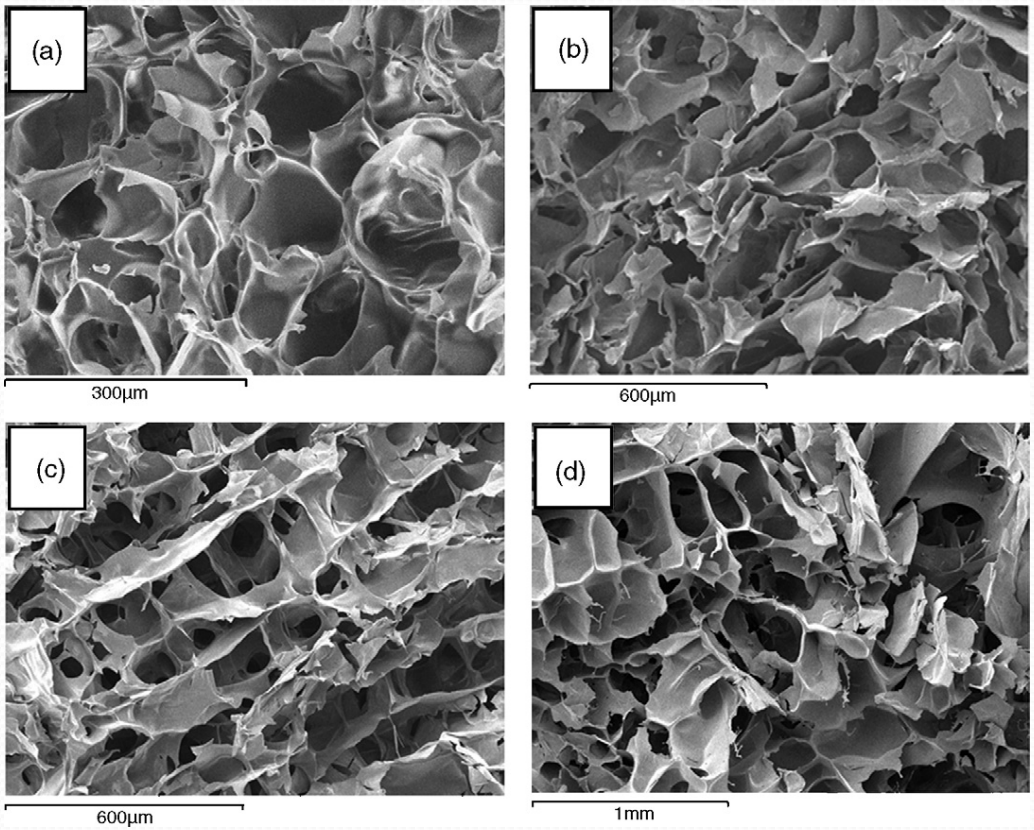



N-Acetylglucosamine
CH2OH
COOH
O
O
OH
OH
O
1
3
2
HO
O
n
NH
C=O
CH3
COOH
O
4
OH
1
2
O
3
OH
Glucuronic acid
Glucuronic acid
Hyaluronic acid

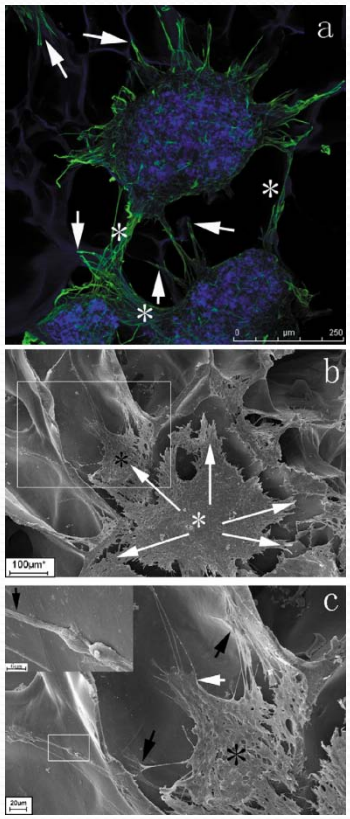
کاربرد های هیالورونیک اسید:

- نقش فیزیولوژیکی مهمی در بسیاری از ارگانیسم ها بر عهده دارد.
- تامین ماتریکس نگهدارنده سلول ها به عنوان داربست
- تنظیم سیستم لنفاوی
- سهولت حرکت مایع در مفاصل
- جذب آب و حفاظت از پوست
- درمان استئوآرتریت
- جراحی چشم
- تهیه وسایل و مواد آرایشی و زیبایی

Preparation and characterization of fibroin/hyaluronic acid composite scaffold, **International Journal of Biological Macromolecules 44 (2009) 372–378**



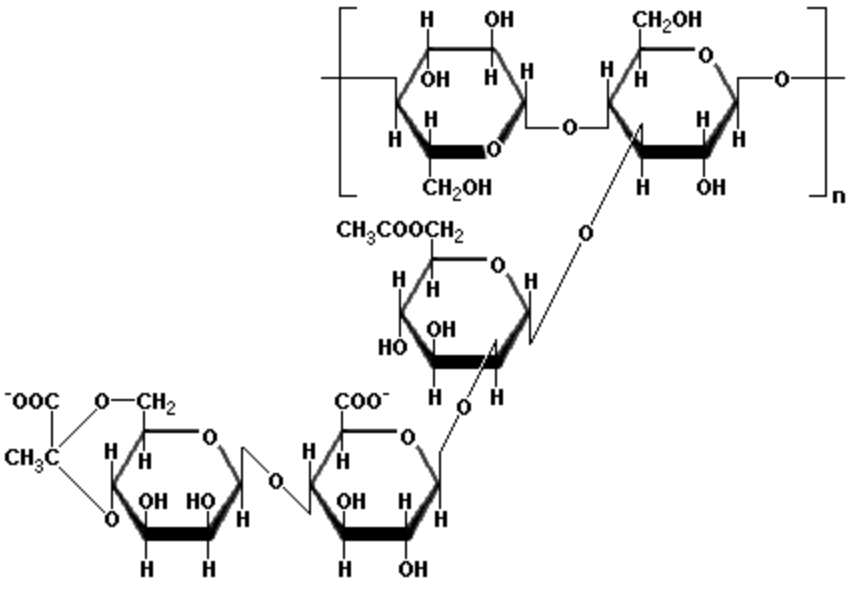
SEM images of fibroin-based scaffolds: (a) PF, (b) fibroin/3%HA, (c) fibroin/6%HA and (d) fibroin/10%HA



Embryonic rat cerebral cortical neurospheres were cultured into fibroin/6%HA scaffolds in the serum-free medium

زانتان

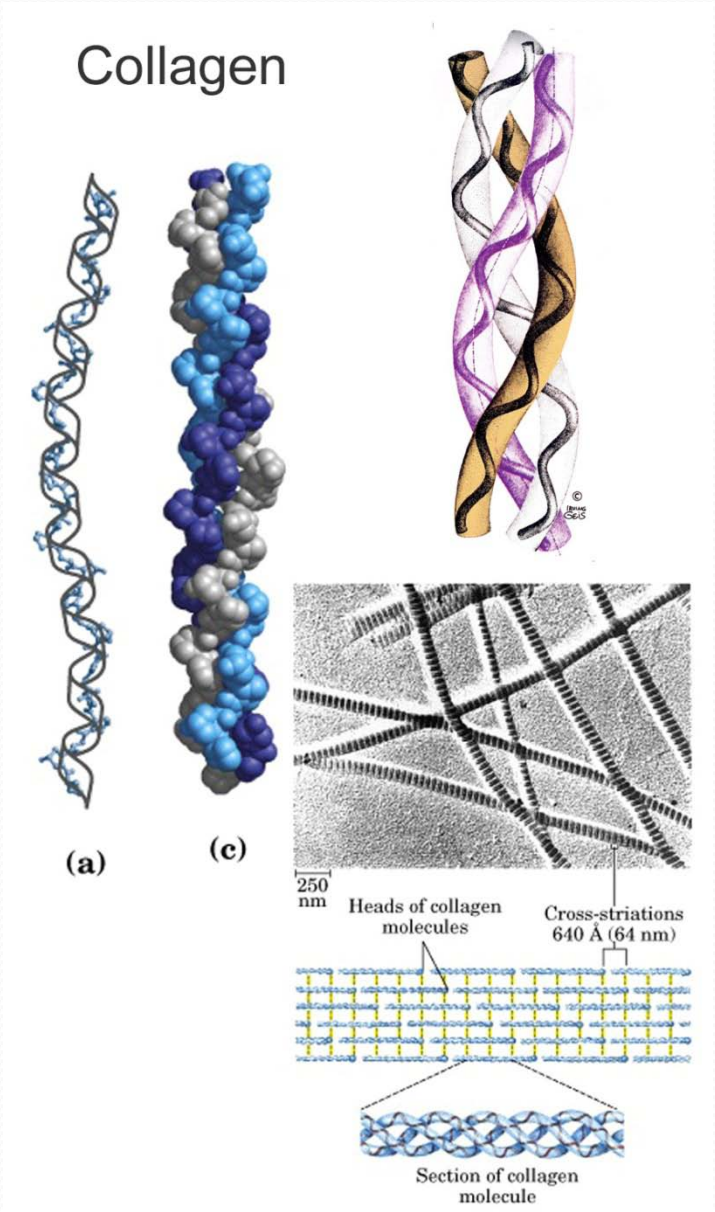
- یک کوپلیمر حاصل از باکتری است که در فرایند تخمیر به میزان زیادی تولید می شود.
- واحد های تولید کننده این پلی ساکارید شامل پنج گروه قندی است
- باکتری تولید کننده این پلی ساکارید زانتوموناس کامپستریس است که در اثر تغییر ژنتیکی باکتری سرعت تولید آن ۵۰ درصد افزایش می یابد
- مواد اولیه این باکتری برای تولید صمغ زانتان، شیره ذرت است
- در صنایع داروسازی و تهیه لوازم بهداشتی از آن استفاده می شود



پلی آمیدها (پروتئین)

- کلاژن
- ژلاتین
- ابریشم

کلاژن



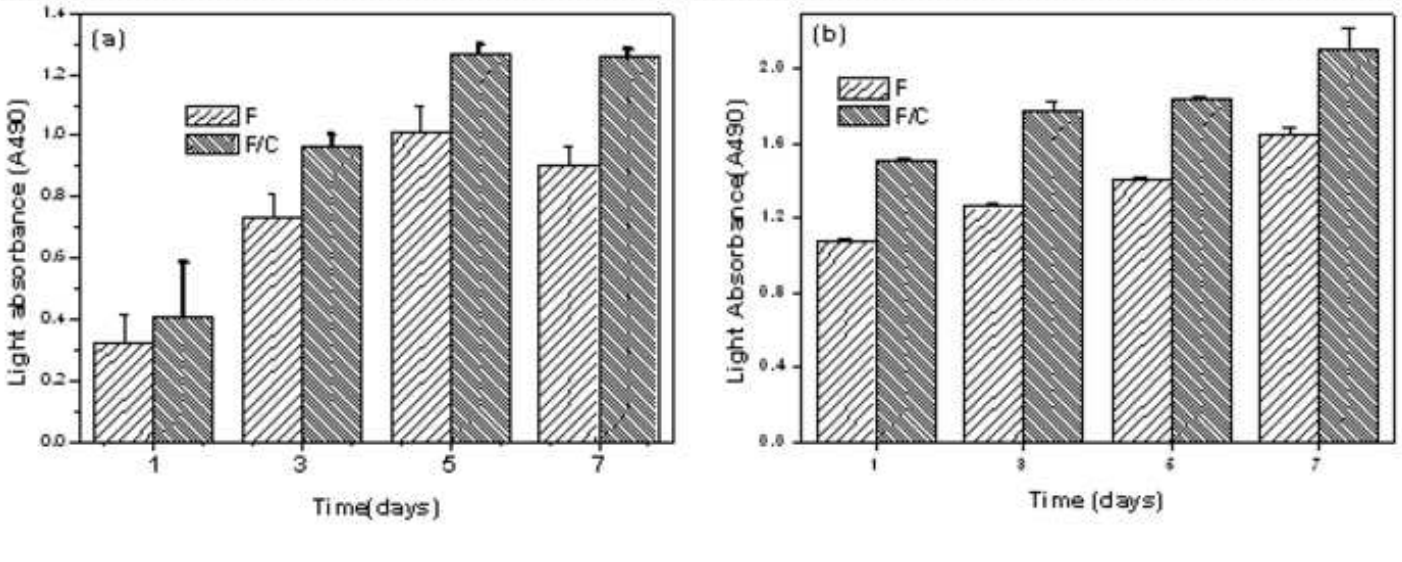
- از پروتئین های اصلی ECM بوده،
- از سه زنجیره پلی پپتیدی آلفا با یک یا چندین دومین مارپیچ سه تایی تشکیل شده است.
- از پوست، زردپی، غضروف و استخوان حیوانات استخراج می شود
- تجزیه پذیر بوده، این ماده ظرف یک هفته تا یک ماه در بدن فرو می پاشد.
- سازگاری زیستی بالایی داشته و ایمنوجنسیته نمی باشد
- دارای صفات مکانیکی و هموستاتیکی بوده،
- قدرت اتصال سلولی بالایی دارد.

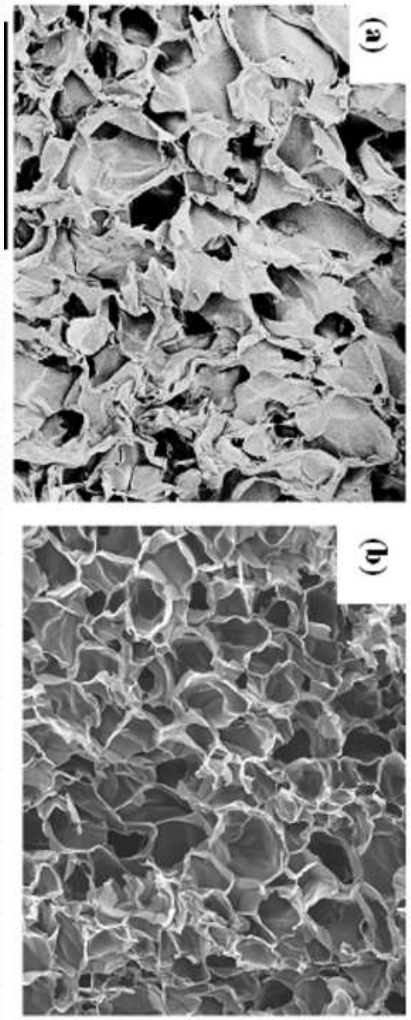
کاربرد های کلاژن:

- به عنوان یکی از کاربردی ترین ترکیبات در پزشکی مورد توجه قرار گرفته است.
- تهیه داربست های مهندسی بافت
- سیستم های رهایش دارو
- اسفنج های ترمیم کننده زخم و سوختگی
- قرص های حمل کننده پروتئین
- در مهندسی بافت برای جایگزینی پوست، استخوان، رگ های خونی، دریچه های قلب و ... استفاده شده است.

Growth of fibroblast and vascular smooth muscle cells in fibroin/collagen scaffold,

Materials Science & Engineering C, **Accepted date: 14 May 2009**

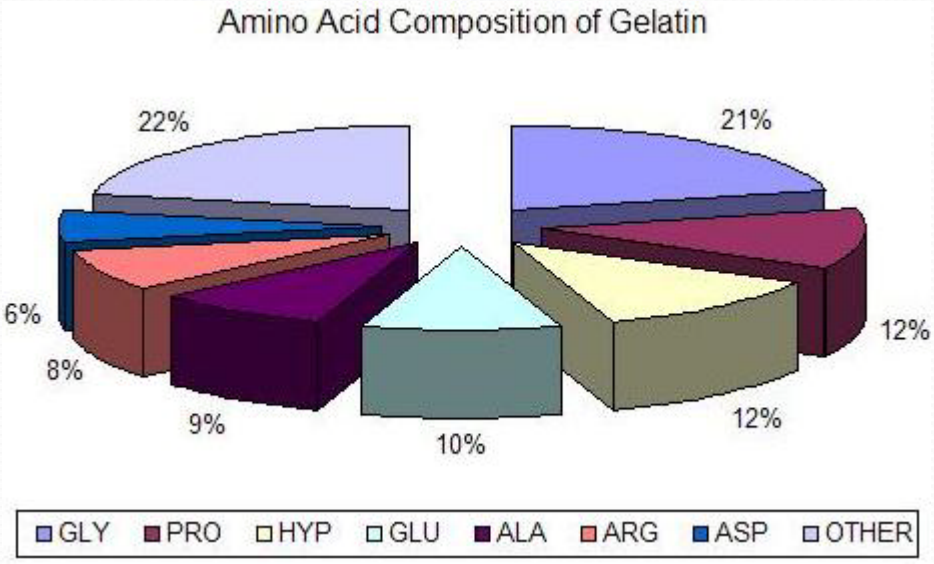


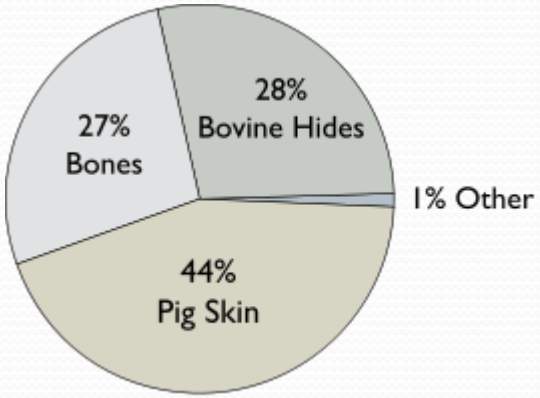


MTT assays of (a) fibroblasts and (b) vascular smooth muscle cells (VSMCs) cultured in fibroin scaffold and fibroin/collagen scaffold (F means fibroin scaffold and F/C means fibroin/collagen scaffold)

ژلاتین

- مخلوطی از پروتئین ها است که از هیدرولیز کلاژن در اثر جوشاندن پوست خوک، گاو و گوسفند، استخوان، زردپی، غضروف و... به دست می آید.
- ژلاتین در آب حالت کلوئیدی و ژله ای دارد
- بسیاری از خصوصیات شیمیایی آن مشابه کلاژن می باشد
- خصوصیات مکانیکی آن بسیار وابسته به دما می باشد
- ۹۸ تا ۹۹ درصد وزن خشک آن را پروتئین تشکیل داده که شامل اسید آمینه هایی از جمله ۲۱ درصد گلیسین، ۱۲ درصد پرولین، ۱۲ درصد هیدروکسی پرولین، ۱۰ درصد گلوتامیک اسید، ۹ درصد آلانین، ۸ درصد آرژنین، ۶ درصد آسپارتیک اسید و ۲۲ درصد بقیه موارد





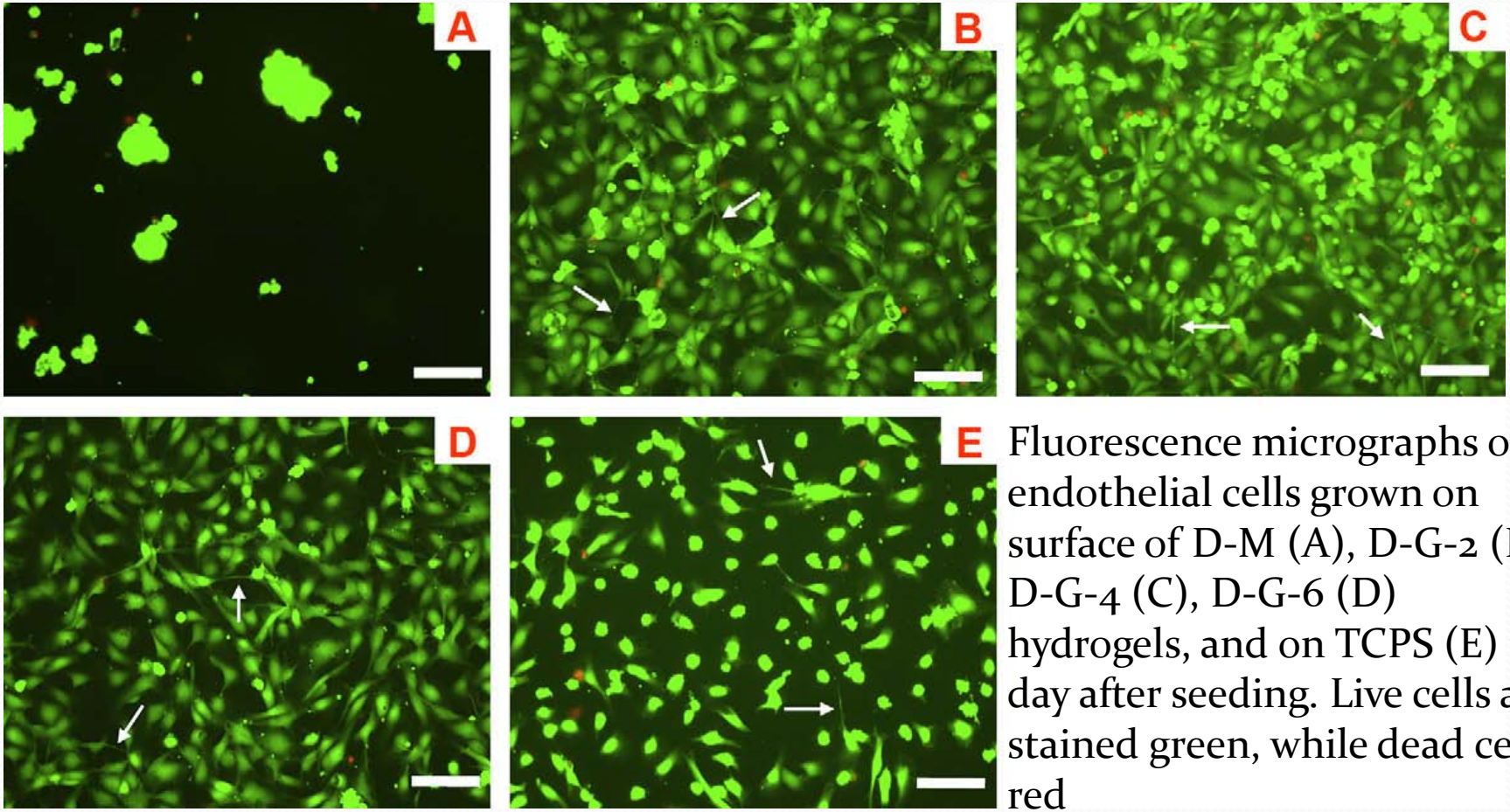
Materials Used in Gelatin Production

کاربرد های ژلاتین:

- پوکه کپسول های دارویی
- کشت سلولی
- ریز دانه ها برای تثبیت آنزیم ها
- تهیه داربست های مهندسی بافت
- سیستم های رهایش دارو

Hydrogel based on interpenetrating polymer networks of dextran and gelatin for vascular tissue engineering,

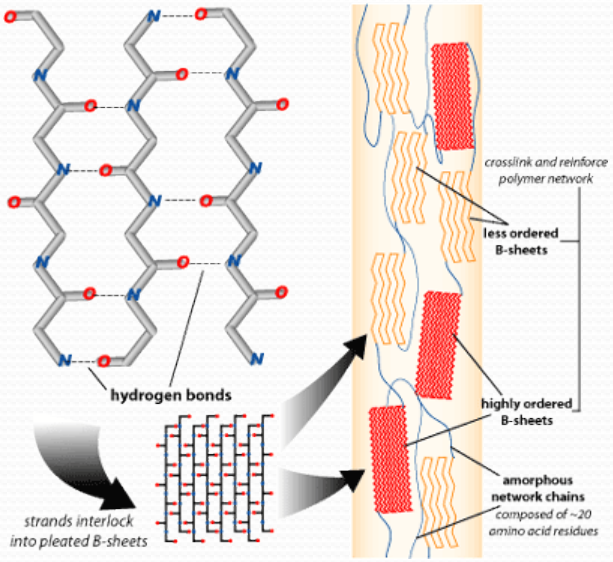
Biomaterials 30 (2009) 196–207

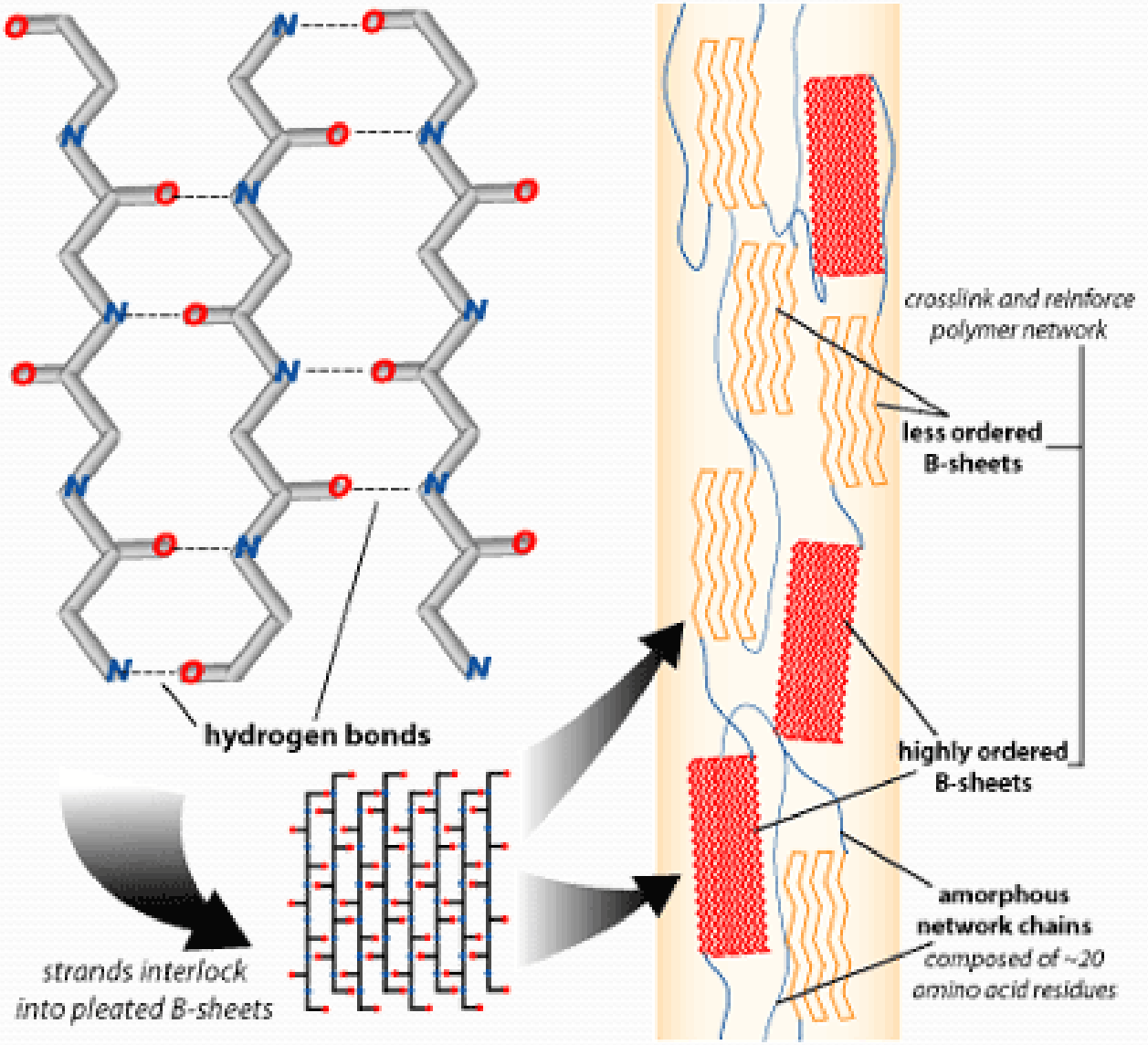


Fluorescence micrographs of endothelial cells grown on surface of D-M (A), D-G-2 (B), D-G-4 (C), D-G-6 (D) hydrogels, and on TCPS (E) 1 day after seeding. Live cells are stained green, while dead cells red

ابریشم

- نخ طبیعی است که از پیله کرم ابریشم گرفته می‌شود. عمده تشکیل دهنده آن پروتئین است.
- از لایه های بتا در کنار الیاف پلی آمیدی تشکیل شده است
- حالت نرمی، داشتن خاصیت ارتجاعی، استحکام فوق العاده و از ویژگی های ابریشم است
- توانایی جذب رطوبت تا ۳۰ درصد وزن طبیعی وتحمل دما تا ۱۱۰ درجه سانتی گراد را دارا می باشد.
- ابریشم شامل یازده واحد آمینواسید است که دو نوع از آنها (آلانین و گلسین) تا حدود شصت درصد از پروتئین الیاف ابریشم را تشکیل می دهد.
- نسبت به نور و اشعه ماورای بنفش حساس بوده و اسیدهای غلیظ مانند اسید سولفوریک، اسیدنیتریک و اسید هیدرو-کلریک نیز بر روی الیاف ابریشم اثر گذار هستند.




hydrogen bonds
strands interlock
into pleated B-sheets
crosslink and reinforce
polymer network
less ordered
B-sheets
highly ordered
B-sheets
amorphous
network chains
composed of ~20
amino acid residues

کاربرد های ابریشم:

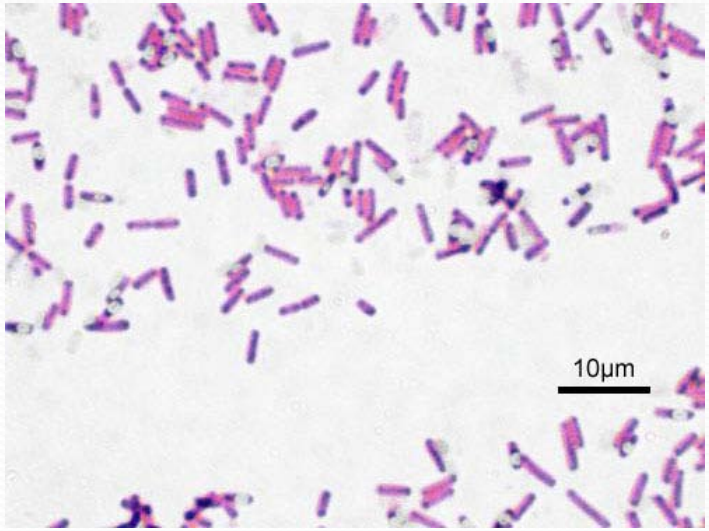
- به عنوان پوشش درتسریع ترمیم زخم ها
- در یک تحقیق جهت ایجاد چسبندگی سلولی در داربست ها توانسته جایگزین کلاژن شود.
- در دانشگاه کوئین مری لندن، در تحقیق دیگری مشاهده نمودند الیاف ابریشم مانند یک داربست عمل می کند و سلول های عصب می تواند بر روی آن رشد کنند. گروه تحقیقاتی دانشگاه کوئین مری لندن الیاف ابریشم را در نسجی کشت داده و همچنین در حیوانات آزمایش کرده اند و در دو مورد نتیجه موفقیت آمیز بوده است.

پلی استر ها

خانواده پلی هیدروکسی آلکانوات PHA

- پلی ۳–هیدروکسی بوتیراتPHB
- پلی هیدروکسی والراتPHV
- پلی هیدروکسی بوتیرات کو والراتPHBV
- پلی ۴ –هیدروکسی بوتیراتPH4B
- پلی ۳ –هیدروکسی هگزانواتPHHx
- پلی ۳–هیدروکسی اکتانواتPHO
- پلی هیدروکسی بوتیرات کو هگزانواتPHBHHx

خانواده پلی هیدروکسی آلکانوات



- پلی استر های طبیعی و ترموپلاستیک بوده و ذخیره کننده انرژی به صورت گرانول درون سیتوپلاسم سلول میکروبی می باشد.
- تحت شرایط فقر غذایی در حضور مقادیر اضافی کربن توسط بعضی باکتری ها از جمله باسیلوس سابتیلیس تولید می شود.
- ممکن است تا ۹۰درصد وزن خشک سلول باکتری را در برگیرد و به صورت گرانول رسوب کند
- از مزایای استفاده آن در پزشکی قابلیت تجزیه زیستی، خصوصیات مکانیکی یا سطحی، فیزیکی و شیمیایی مطلوب و زیست سازگاری این پلیمرها می باشد.

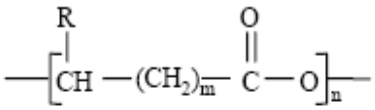


Fig. 1. General molecular structure of polyhydroxyalkanoates. $m = 1$, 2, 3, yet $m = 1$ is most common, n can range from 100 to several thousands. R is variable. When $m = 1$, $R = CH_3$, the monomer structure is 3-hydroxybutyrate, while $m = 1$ and $R = C_3H_7$, it is a 3-hydroxyhexanoate monomer.

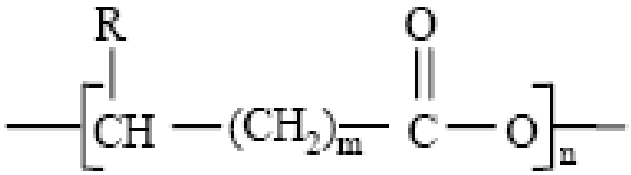
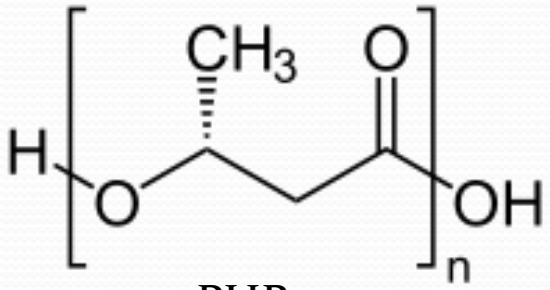
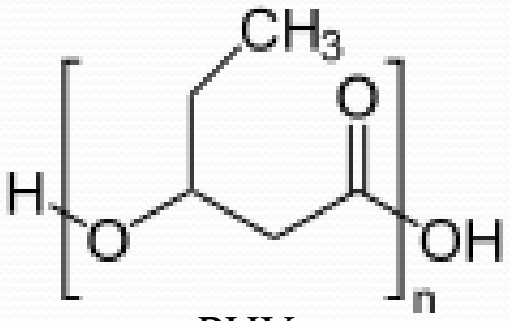


Fig. 1. General molecular structure of polyhydroxyalkanoates. $m = 1$, 2, 3, yet $m = 1$ is most common, n can range from 100 to several thousands. R is variable. When $m = 1$, $R = CH_3$, the monomer structure is 3-hydroxybutyrate, while $m = 1$ and $R = C_3H_7$, it is a 3-hydroxyhexanoate monomer.

PHB,PHV



PHB



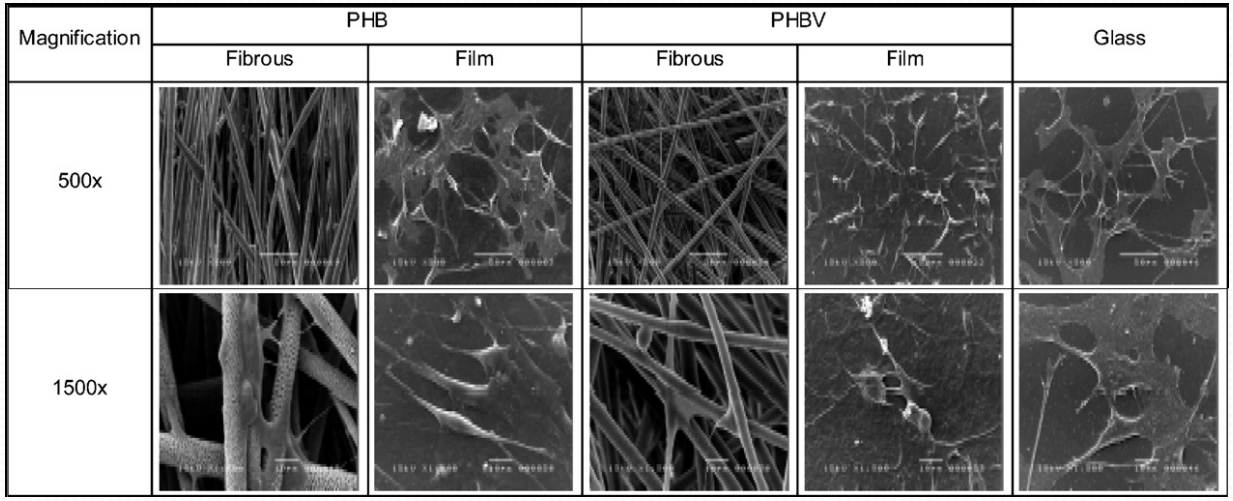
PHV

- در حال حاضر بیشترین نوع PHA در دسترس PHB , PHV می باشد
- استحکام کششی آن ها بین ۲۰ تا ۴۰ مگا پاسکال می باشد.
- PHB نقش ماتریکسی برای سلول های استئوبلاست و در نتیجه مهندسی بافت استخوان دارد
- PHB هوموپلیمری ظریف و شکننده بوده به منظور بالابردن قابلیت انعطاف پذیری با PHV کوپلیمر می نمایند.
- کارایی این مواد برای ساخت داربست نگهدارنده سلول های در حال رشد اثبات شده است
- مشخص شده است استفاده از این پلیمر ها در بدن برهمکنش حاد عروقی، پاسخ بافتی، نکروز و کلسیفیکاسیون را به همراه ندارد.

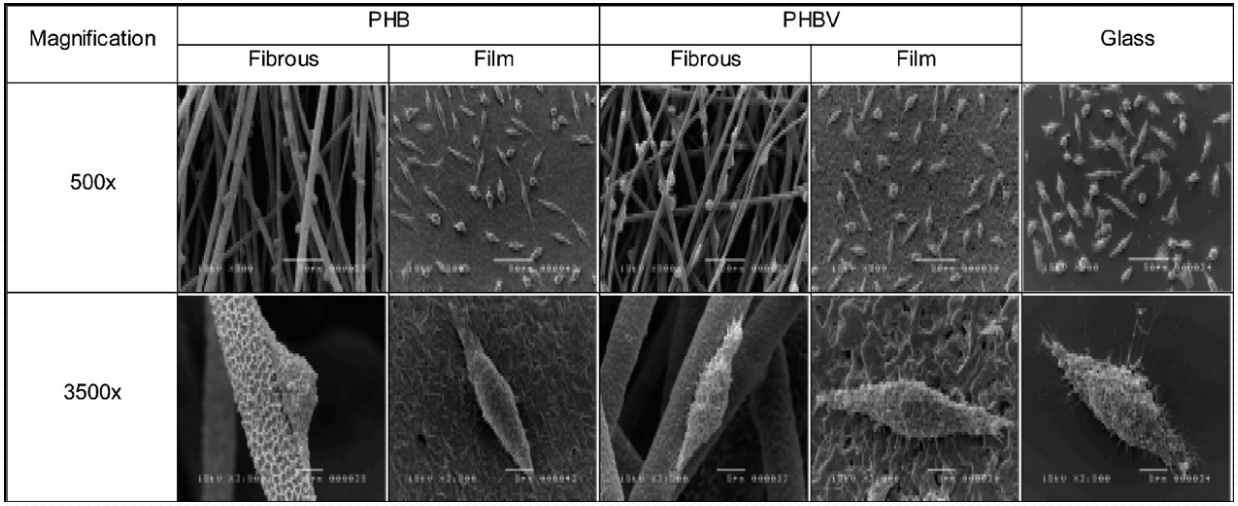
In vitro biocompatibility of electrospun poly(3-hydroxybutyrate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) fiber mats,

International Journal of Biological Macromolecules 40 (2007) 217–223

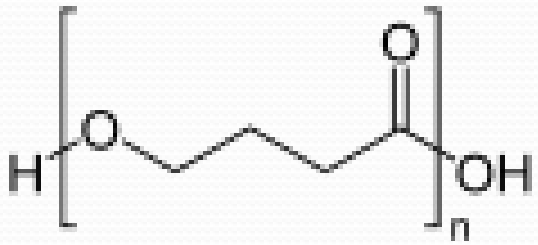
Schwann cells (RT4-D6P2T)



Mouse connective tissue, fibroblast-like cells (L929)



P4HB



- به خاطر قابلیت های زیست سازگاری ، باز جذب خوب و خواص مکانیکی مطلوب یکی از بهترین ترکیب های شناخته شده از این خانواده است
- استحکام کششی آن در حدود ۱۰۴ تا ۱۵۰ مگاپاسکال که تقریبا بیش از ۳ برابر دو پلیمر قبلی است.
- این ترکیب در زمینه های پزشکی از قبیل ترمیم بافت قلبی عروقی، ترمیم و التیام زخم، ارتوپدی، رهایش دارو و مهندسی بافت نقش دارد
- از کاربردهای دیگر آن استفاده در نخ های بخیه قابل جذب به علت استحکام کششی خوب آن و سرعت تخریب مناسب می باشد.

PHBHHx

- کوپلیمری از هیدروکسی بوتیرات و هیدروکسی هگزانوات می باشد.
- الاستیسته بهتری نسبت به PHB , PHBV داشته و مقاومت بیشتری در برابر نیرو های مختلف از خود نشان می دهد
- خواص زیست سازگاری و نرخ تخریب آن قابل کنترل می باشد
- می تواند کنترل نرخ تخریب آن تحت تاثیر اشعه UV باشد که تابش آن باعث تخریب سریعتر پلیمر می گردد.
- زیست سازگاری بالایی، با رده سلول های فیبروبلاستی، کندروسیت های غضروف خرگوشی دارد.

Samples	T_m (°C)	T_g (°C)	Tensile strength (Mpa)	Elongation at break (%)
PHB	177	4	43	5
P(HB-*co*-10% HV)	150	—	25	20
P(HB-*co*-20% HV)	135	—	20	100
P(HB-*co*-10% HHx)	127	−1	21	400
P(HB-*co*-17% HHx)	120	−2	20	850
Polypropylene	170	—	34	400
Polystyrene	110	—	50	—

HB: 3-hydroxybutyrate; HV: 3-hydroxyvalerate; HHx: 3-hydroxyhexanoate

منابع

- Handbook of Biodegradable Polymers, Abraham J.,1997
- www. *en.wikipedia.org*
- Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone, Carbohydrate Polymers 76 (2009) 167–182
- Applications of natural silk protein sericin in biomaterials, Biotechnology Advances 20 (2002) 91–100
- The application of polyhydroxyalkanoates as tissueengineering materials, Biomaterials 26 (2005) 6565–6578
- Preparation and characterization of 2,3 dialdehyde bacterial cellulose for potential biodegradable tissue engineering scaffolds, Materials Science and Engineering C 29 (2009) 1635–1642
- In vitro biocompatibility of electrospun hexanoyl chitosan fibrous scaffolds towards human keratinocytes and fibroblasts, European Polymer Journal 44 (2008) 2060–2067
- The influence of the sequential delivery of angiogenic factors from affinitybinding alginate scaffolds on vascularization, Biomaterials 30 (2009) 2122–2131
- The biodegradability of electrospun Dextran/PLGA scaffold in a fibroblast/macrophage co-culture,
  Biomaterials 29 (2008) 1583e1592
- Preparation and characterization of fibroin/hyaluronic acid composite scaffold, International Journal of Biological Macromolecules 44 (2009) 372–378
- Growth of fibroblast and vascular smooth muscle cells in fibroin/collagen scaffold, *Materials Science & Engineering C,* Accepted date: 14 May 2009
- Hydrogel based on interpenetrating polymer networks of dextran and gelatin for vascular tissue engineering,
  Biomaterials 30 (2009) 196–207
- In vitro biocompatibility of electrospun poly(3-hydroxybutyrate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) fiber mats, International Journal of Biological Macromolecules 40 (2007) 217–223

با تشکر از
توجه شما