

کیتوزان، بیوپلیمر زیست الگو: منابع، ویژگی ها و کاربردهای آن در زیست پزشکی

مهدی ضرابی^{۱*}، نرگس خسروی^۱، مهران حبیبی رضایی^۲

چکیده

دانش زیست الگو و الهام‌زیستی نه تنها تأمین‌کننده بهبود کیفی محصولات و فرآیندهای فناورانه است، بلکه راه‌حل امیدوار کننده برای برون رفت بشر از مشکلات حاصل از فناوری‌ها و سبک زندگی مدرن است. از جمله دستاوردهای برخورداری از این دانش، جایگزینی کارآمد مواد طبیعی از جمله بیوپلیمرها به جای انواع شیمیایی ساختگی آنهاست. یکی از فراوانترین بیوپلیمرها، کیتین و شکل داستیله آن کیتوزان است. کیتوزان ویژگی‌های منحصربه‌فردی مانند زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، زیست فعالی، خاصیت ضد میکروبی و غیرسمی بودن دارد. این زیست ماده، امروزه در زیست پزشکی از جمله مهندسی بافت، زخم پوشی، دارورسانی، تصویربرداری پزشکی و چشم پزشکی کاربردهای زیست الگویی زیادی پیدا کرده است. کیتین به صورت رایج از پوست دور ریز میگو و خرچنگ استخراج و سپس به کیتوزان تبدیل می‌شود. در سال‌های اخیر پژوهشگران با توجه به محدودیت منابع دریایی به منبع مهم جایگزین دیگر کیتین از جمله حشرات توجه نموده‌اند. این مقاله به مرور منابع، ویژگی های شیمی فیزیکی، زیستی و کاربردهای کیتوزان در زیست پزشکی می‌پردازد.

واژگان کلیدی: زیست الگو، زیست الهام، بیوپلیمر، کیتین، کیتوزان، زیست پزشکی

* عهده‌دار مکاتبات، استادیار، تلفن ۸۶۰۹۳۰۴۲، نمابر ۸۸۴۹۷۳۲۴، آدرس الکترونیکی mzarabi@ut.ac.ir

^۱ گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران

^۲ آزمایشگاه بیوتکنولوژی پروتئین (PBRL)، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه تهران

جدول ۱: منابع کیتین [۵] (با تغییرات نسبت به منبع)

منابع دریایی	حشرات	میکروارگانیسم ها
- میگو و خرجنگ	گونه ها و جنس هایی از راسته های:	- جلبک سبز
- کوالتراتا ^۷	- راست بالان ^{۱۳} (ملخ ها)	- جلبک قهوه ای
- لابستر ^۸	- سخت بالپوشان ^{۱۴}	- مخمر (نوع-β)
- براکیوپودها ^۹	(سوسک ها)	- دیواره سلولی
- پراون ^{۱۰}	- بال غشایان ^{۱۵} (زنبورها و مورچه ها)	قارچها
- کریل ^{۱۱}		- سیلیوم ^{۱۶} پنی
- کراب ^{۱۲}	- بال پولکداران ^{۱۶} (پروانه ها)	سیلیوم

مقدمه

زیست الگو^۱ مطالعه طبیعت و پدیده‌های آن برای ایجاد ساختارها، دستگاه‌ها، مواد یا فرآیندها است تا بتوانیم راه‌حل‌های نوآورانه منطبق با قوانین طبیعت را برای رفع نیازها و حل مشکلات در زمینه علوم مختلف از جمله مهندسی، معماری، شیمی مصنوعی^۲ و پزشکی پیدا کنیم [۱].

پلی‌ساکاریدها، پلیمرهای^۳ خطی یا شاخه‌دار طبیعی متشکل از واحدهای تک قندی با ویژگی‌های منحصربه‌فرد هستند. از آن میان، کیتین پس از سلولز دومین پلی‌ساکارید فراوان و بسیار در دسترس طبیعت است، که کاربرد گسترده‌ای در صنایع دارویی، آرایشی-بهداشتی، غذایی و زیست پزشکی دارد [۲]. کیتین در ۱۸۱۱ کشف شد. اگرچه تا امروز روی آن و مشتق عمده آن؛ کیتوزان، تحقیقات گسترده‌ای صورت گرفته، اما کاربرد و تجاری‌سازی آنها به دلیل پیچیدگی ساختاری و محدودیت‌های سنتزی تا سال ۱۹۷۷ که جنبه‌های زیستی و شیمیایی آن طی برگزاری اولین کنفرانس کیتین و کیتوزان بیشتر مشخص شد، به تعویق افتاد [۳].

منابع کیتین

کیتین ماده اصلی اسکلت خارجی اعضا شاخه بندپایان^۴ (شامل سخت‌پوستان، حشرات، عنکبوتیان و عقرب‌ها) است. به مقدار کمتر در نرم تنان^۵، کرم‌های بند بند^۶ و دیواره سلولی قارچ‌ها نیز وجود دارد. به دلیل این فراوانی، سالیانه بیش از ۱۰۰۰ تن (کیتین و طبعاً کیتوزان) تولید می‌شود که ۷۰٪ آن از میگو و خرجنگ است [۴، ۵].

اسکلت خارجی میگو که به عنوان ضایعات دور ریخته می‌شود، به دلیل مقدار کیتین بالا، منبع اصلی تولید تجاری کیتین (و کیتوزان) در دنیاست که تأمین آن از طریق صید و یا پرورش میگو محدودیت‌هایی دارد. به طوری‌که صید تابع قوانینی سخت‌گیرانه و پرورش آنها نیز محدود به فصل بهار (زمان بعد تخم‌ریزی) است. به همین دلیل محققین اخیراً برای تولید تجاری کیتین به سایر منابع مانند حشرات توجه نموده‌اند.

حشرات با حدود ۹۰۰ هزار گونه شناخته شده (معادل ۸۰٪ کل گونه‌های موجودات زنده) به عنوان متنوع‌ترین منبع جانوری، برای تولید کیتین هستند (۱). حشرات همچنین به دلیل امکان پرورش آسان، کم‌هزینه، بدون وابستگی به فصل و نیز قدرت باروری و ازدیاد بالا که در زمان کوتاهی زیست توده متراکم تولید می‌کنند، می‌توانند جایگزین مناسب برای میگو به‌شمار آیند. با توجه به این موضوع از سال ۲۰۰۰ در دنیا بیش از ۱۸ گونه حشره به منظور استخراج کیتین مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

¹ Biomimetics

^۲ Synthetic chemistry: شیمی مصنوعی در حوزه‌های علوم آلی، معدنی، مواد و حتی زیستی از واکنش عناصر برای معماری‌های مولکولی پیچیده از طریق اجرای هدفمند واکنش‌های شیمیایی استفاده می‌کند.
^۳ در فرهنگ لغت بسیار معادل‌سازی شده است و لذا به بیوپلیمر، زیست بسپار می‌گویند.

⁴ Arthropoda

⁵ Mollusca

^۶ Annelida: کرم‌های بند بند (خاکی).

^۷ Coelenterata: آب‌زبانی که به صخره‌های ساحلی می‌چسبند.

^۸ Lobster: خانواده‌ای از سخت‌پوستان بزرگ دریایی.

^۹ Brachiopods: بازوپایان، بی‌مهرگان دریایی که با یک پایه به بستر دریا متصلند و یک دریچه بازویی پشتی دارند.

¹³ Orthoptera

^{۱۰} Prawn: اصطلاح رایج برای انواعی از میگوهای بزرگ که در اروپا اهمیت تجاری دارند

¹⁴ Coleoptera

^{۱۱} Krill: سخت‌پوستان کوچک شبیه میگو

¹⁵ Hymenoptera

^{۱۲} Crab: گروهی از سخت‌پوستان.

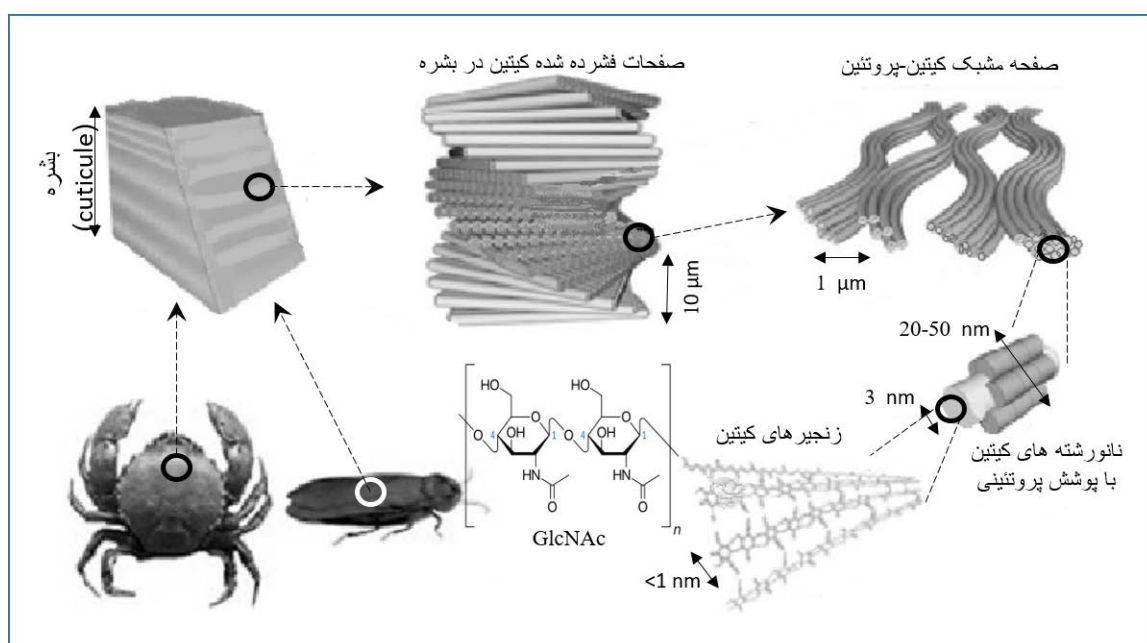
¹⁶ Lepidoptera

^{۱۳} Mycelium: رشته‌های قارچ‌ها

ساختار کیتین و کیتوزان

کیتین هموبیوپلیمری^۲ متشکل از واحدهای تک قندی N-استیل گلوکز آمین (GlcNAc)^۳ است که دستجات ۳-۵ نانومتری آنها با پوششی از پروتئین، به صورت نانو رشته‌های منظم به قطر ۲۰ الی ۵۰ نانومتر آرایش می‌یابند. نانورشته‌های مزبور نیز تشکیل صفحات شبکه‌ای مشبک را می‌دهند که به صورت دسته‌جات فشرده شده، جزء اصلی اسکلت خارجی محکم بسیاری از بندپایان را تشکیل می‌دهند (شکل ۱) [۱۰، ۱۱]

علاوه بر این، با توجه به اینکه برخی حشرات را برای «فرآوری زیستی پسماندهای آلی» و یا تولید «پروتئین مکمل خوراک طیور و آبزیان» پرورش می‌دهند، عملاً مقادیر زیاد پوست یا بدن آنها برای تولید تجاری کیتین در دسترس است [۶، ۷]. همچنین، از آنجایی که لازم است دولت‌ها در قالب برنامه مدیریت جامع کنترل آفات (IPM)^۱ با حشرات آفت کشاورزی و بهداشتی مبارزه کنند، از این رو، به سهولت می‌توان از اجساد آنها به عنوان منبع استخراج کیتین استفاده کرده، یک تهدید بزرگ را به ثروت تبدیل نمود [۸، ۹].



شکل ۱: آرایش کیتین در اسکلت خارجی شاخه بندپایان

تبدیل می‌کنند که پلیمر ناهمگنی متشکل از واحدهای ان-استیل-دی-گلوکز آمین^۴ و دی-گلوکز آمین^۵ است و درجه-های استیله شدن مختلفی دارد [۱۰].

استخراج و تولید کیتین و کیتوزان

استخراج کیتین به دو روش شیمیایی و زیستی (میکروبی) صورت می‌پذیرد. روش شیمیایی شامل مراحل: حذف اسیدی

زنجیرهای اصلی کیتین به گونه‌های ناهمسو (نوع فراوان α) و یا همسو (نوع β) با پیوندهای هیدروژنی بین زنجیر به موازات هم قرار گرفته، دستجات برخوردار از تحمل حرارتی بالا و عدم حلالیت را تشکیل می‌دهند [۵، ۱۲].

از آنجا که کیتین در حلال‌های معمولی، آب و اسید رقیق و قلیای غلیظ نامحلول است نمی‌توان از آن در صنعت و پزشکی استفاده کرد. برای رفع این مشکل آن را استیل‌زدایی کرده و به کیتوزان

¹ Integrated Pest Management

³ N-Acetylglucosamine

⁴ N-acetyl-d-glucosamine

⁵ D-glucosamine

^۲ زیست-جور بسیار

ویژگی‌های شیمیایی کیتوزان

از بین آمینو پلی ساکاریدها، ویژگی شیمیایی مهم کیتوزان داشتن ۷ درصد نیتروژن است که در مقایسه با پلیمرهای طبیعی مانند سلولز (با ۱ درصد نیتروژن)، ارزش تجاری بیشتری پیدا می‌کند [۱۹]. ماهیت کاتیونی آن برعکس اکثر پلی ساکاریدها که در محیط اسیدی، خنثی یا منفی هستند، اجازه می‌دهد تا با پلیمرهای مصنوعی یا طبیعی با بار منفی، کمپلکس‌های الکترواستاتیک یا ساختارهای چند لایه‌ای تشکیل دهد [۴]. همچنین گروه‌های آمین واکنشی و ساختار پلی آمین خطی آن می‌تواند با گروه‌های هیدروکسیل واکنش داده و به راحتی بسیاری از یون‌های فلزی را شلاته^۲ کند [۲۰].

ویژگی‌های زیستی کیتوزان

ویژگی‌هایی که کیتوزان و مشتقات آن را برای کاربردهای مختلف زیست پزشکی جذاب‌تر می‌کند، خصوصیات زیستی آنها است که در ادامه به تشریح برخی از آنها می‌پردازیم [۲۱].

• **سمیت و ایمنی‌زائی:** از ویژگی‌های عمومی کیتوزان غیرسمی و غیر ایمنی‌زا بودن است. با این حال، برای برخی از انواع کیتوزان با درجات استیل‌زدایی بیشتر از ۷۵٪، سمیت بسیار جزئی گزارش شده است [۱۷].

• **زیست تخریب پذیری^۳:** کیتوزان در انسان، به صورت غیر آنزیمی یا آنزیمی توسط لیپاز و آنزیم‌های باکتریایی روده بزرگ به N-استیل گلوکز و N-گلوکز آمین هیدرولیز می‌شود [۱۷، ۲۲]. از این رو، در مقایسه با انواع پلیمرهای دیگر، برای مقاصد دارورسانی و ساخت داربست از کاربری بیشتری برخوردار است.

• **اثرات ضد میکروبی:** اثرات ضد میکروبی کیتوزان عمدتاً به ماهیت کاتیونی آن نسبت داده می‌شود، با این حال، چگونگی عملکرد آن هنوز به خوبی روشن نشده است. از جمله به صورت وابسته به وزن مولکولی، در مقابله با باکتری‌ها دو عملکرد متفاوت دارد. در وزن‌های پایین پس از نفوذ از دیواره باکتری، به DNA باکتریایی متصل شده و موجب بازدارندگی

مواد معدنی، حذف قلیائی پروتئین‌ها و رنگبری مبتنی بر استفاده از حلال‌های آلی است. در روش زیستی، حذف مواد معدنی با استفاده از فعالیت باکتری‌های تولید کننده لاکتیک اسید و پروتئین‌ها با باکتری‌های تولید کننده پروتئاز انجام می‌شود. برای داستیل‌اسیون کیتین و تبدیل آن به کیتوزان نیز از روش شیمیائی مبتنی بر شرایط قلیائی قوی و یا آنزیمی مبتنی بر استفاده از آنزیم کیتین داستیل‌از، استفاده می‌شود [۱۳].

برای اهداف تجاری، علیرغم مشکلات زیست محیطی روش شیمیائی، نظر به محدودیت تولید و هزینه‌های بالاتر روش‌های زیستی، به طور رایج از روش شیمیایی استفاده می‌شود.

انواع کیتوزان و مشخصه‌یابی

عملکرد کیتوزان تجاری تابع درجه استیل‌زدایی آن (بین ۶۰٪ تا ۹۸٪) است. این درجات با روش‌هایی مانند طیف‌سنجی مادون قرمز، طیف‌سنجی رزونانس مغناطیس هسته‌ای (1H-NMR و 13CNMR)، طیف‌سنجی مرئی-فرابنفش، تیتراسیون کلوئیدی، تیتراسیون پتانسیل‌سنجی، تیتراسیون هدایت‌سنجی، آنالیز عنصری، آنالیز HPLC و آنالیز گرمایی با استفاده از DSC مشخصه‌یابی می‌شود [۱۴]. انواع کیتوزان بر اساس تنوع جرم مولکولی آنها از ۵۰ تا ۲۰۰۰ کیلو دالتون تولید می‌شوند [۱۵، ۱۶] که هر کدام خصوصیات بیوشیمیایی و زیست دارویی^۱ متفاوتی دارند [۳].

مشتقات کیتوزان

از آنجا که کیتوزان دارای گروه‌های هیدروکسیل و آمین فعال است، می‌تواند تحت واکنش‌های مختلفی مانند هیدروکسیله شدن، کربوکسیله شدن، آلکیل‌شدن، آسیله شدن، استری شدن و تیوله شدن قرار گیرد. نتیجه این واکنش‌ها ساخت مشتقات متنوع آن از جمله کیتوزان‌های آلکیل، آسیله، کربوکسیله، استری، تیوله و یا دارای آمونیم نوع چهارم با خواص فیزیکوشیمیایی مختلف است که هر کدام به عنوان حامل برای اهداف زیست پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۷، ۱۸].

¹ Biopharmacological

^۲ Chelating agent: ترکیبات شیمیایی که با اتصال به یون‌های فلزی یک کمپلکس پایدار تشکیل می‌دهد.

³ Biodegradability

⁴ Lysozyme

پس از مناسبترین زیست‌موادها برای کاربردهای زیست پزشکی محسوب می‌شود [۲۳، ۲۴].

• **مهار تومورها:** کیتوزان و مشتقات آن، با افزایش ترشح اینترلوکین ۱ و ۲ سبب بلوغ و نفوذ لنفوسیت‌های T^9 سیتولیتیک و در نتیجه مهار تومور می‌شوند [۴].

• **فعالیت آنتی‌اکسیدانی:** کیتوزان و مشتقات آن دارای قابلیت مقابله با رادیکال‌های اکسیژن بوده و به عنوان آنتی‌اکسیدان‌هایی مؤثر، مانع بروز اثرات مخرب گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^{۱۰} فعال بر سلول‌ها از طریق آسیب اکسیداتیو به لیپیدهای غشایی، پروتئین و DNA می‌شوند [۴، ۲۵].

کاربردهای کیتین و کیتوزان

ویژگی‌های منحصر به فرد کیتین و کیتوزان، توجه‌کننده کاربرد وسیع آنها در کشاورزی (تولید پوشش بذر، مواد محافظ گیاهان در برابر آفات و حشره‌کش‌ها)، صنایع نساجی (تولید الیاف ضد میکروب)، سلولزی (تولید انواع کاغذ و کارتن زیست تخریب‌پذیر) و به‌ویژه در عرصه‌های زیست‌پزشکی است. از این‌رو آنها در تولید فراورده‌های تجاری مانند؛ انواع داروها، لوازم آرایشی-بهداشتی، پوشش‌های زیستی (بیوفیلم‌های)^{۱۱} نگهدارنده مواد غذایی، پروبیوتیک‌ها^{۱۲}، تثبیت‌کننده آنزیم‌ها، زیست‌حسگرهای تشخیصی، و اندام‌های مصنوعی رونق دارند [۱۳].

کاربردهای کیتوزان در زیست پزشکی

ساختارهای شیمیایی و زیستی کیتوزان آن را به یک ماده ایده‌آل چند عملکردی در زیست‌پزشکی تبدیل کرده است [۲۲]. در ادامه برخی از کاربردهای مهم آنها معرفی می‌شود.

۱- مهندسی بافت:

هدف مهندسی بافت که تلفیقی از مهندسی مواد و زیست-

از رونویسی DNA و سنتز mRNA می‌شود. اما در وزن-های بالا گروه‌های آمین گلوکوز آمین با سطوح دارای بار منفی باکتری‌ها میانکنش داده و باعث نشت مواد تشکیل‌دهنده داخل سلولی و در نهایت مرگ سلول می‌شود [۴، ۲۱].

همچنین اثرات ضد قارچی کیتوزان در مهار قارچ‌های بیماری‌زای گیاهان^۱ مانند *Penicillium digitatum* عامل کپک سبز مرکبات و *Botrytis cinerea* عامل کپک خاکستری در خیار گزارش شده است. در اینجا نیز اثرات ضد قارچی به وزن مولکولی و درجه استیل‌زدایی کیتوزان مرتبط است [۴].

• **چسبندگی به موکوس^۲:** یکی از ویژگی‌های بارز کیتوزان توانایی چسبیدن به سطوح از جمله سطح موکوس است. از این ویژگی کیتوزان برای انتقال مولکول‌های مفیدی که نمی‌توانند از مسیرهای مخاطی عبور کنند و یا جذب مولکول‌هایی که به مخاط تمایلی ندارند، استفاده می‌شود [۱۷].

• **بهبود زخم^۳:** فرآیند بهبود زخم مستلزم وقوع سه رخداد همزمان بسته شدن زخم با لخته، پاک شدن با التهاب و ترمیم بافت است. اثرات بهبود زخم توسط کیتوزان به خاصیت هموستاتیکی آن نسبت داده می‌شود. به‌طوری‌که، میان‌کنش گروه‌های عاملی آمینی کیتوزان با گروه‌های سطح پلاکتی سبب فعال شدن پلاکت‌ها و در نتیجه سرعت انعقاد می‌گردد. البته سایر ویژگی‌های آن مانند جاذب بودن، فعال‌سازی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها، تسریع تشکیل رگ‌های موئین و فیبروبلاست در زخم موسوم به فرآیند گرانولاسیون^۴ و تسریع در تشکیل سطح اپیتلیال جدید روی زخم باز در فرآیند ترمیم زخم موسوم به فرآیند اپیتلیزاسیون^۵، تشکیل و انقباض محدوده خوردگی زخم^۶، خاصیت ضد درد، هموستازی^۷ و خاصیت ضدباکتریایی کیتوزان، آن را به ترمیم‌کننده کارآمدی تبدیل می‌کند [۱۷].

• **زیست‌سازگاری^۸:** از آنجایی‌که کیتوزان سبب واکنش ناسازگاری موضعی یا سیستمیک در بافت گیرنده نمی‌شود،

¹ Phytopathogenic

^۲ Hemostasis^۹: فرآیندی که باعث قطع خونریزی محل زخم و در عین حال حفظ جریان خون طبیعی در نقاط دیگر می‌شود.

² Mucoadhesives

⁸ Biocompatibility

³ Wound healing

⁹ T lymphocytes

⁴ Granulation

¹⁰ Reactive oxygen species

⁵ Epithelization

¹¹ Biofilm

⁶ Oscar

¹² Probiotics

• **کشت سلول های کبدی:** با توجه به فقدان کبد اهدایی برای پیوند ارتوتوپیک^۹، تنها راه درمان نارسایی کامل کبد^{۱۰}، ساخت کبد مصنوعی زیستی^{۱۱} است. کیتوزان به دلیل شباهت ساختاری به گلیکوز آمینوگلیکان^{۱۲} کبد، مناسب ترین ماده داربستی برای کشت سلول های کبد و ساخت کبد مصنوعی است [۲۲].

• **داربست کشت بافت عصبی:** سلول های عصبی آسیب دیده به دلیل عدم تقسیم نوروها به سختی بهبود می یابند. در این وضعیت نه تنها ترمیم عصب، بلکه رفع مشکلات عملکردی ناشی از آسیب ها در سایر قسمت های بدن اهمیت دارد. امروزه ترمیم ضایعات عصبی با تولید رشته های عصبی بازسازی کننده و هدایت آنها به درون کانال های عصبی انجام می شود. از میان زیست مواد زیست سازگار غیر قابل تجزیه و قابل تجزیه، کیتوزان مناسب ترین برای تولید لوله های مصنوعی ترمیم عصب موسوم به کاندوئیت^{۱۳} است [۲۲].

• **ترمیم عروق و پوست:** گلیکوز آمینو گلیکان^{۱۴} به دلیل مهار سلول های عضلات عروق و خاصیت ضد انعقادی، سبب باززایی بافت عروق و جلوگیری از سکنه های قلبی و مغزی می شود. شباهت ساختاری کیتوزان با این ماده آن را به بهترین گزینه ساخت بافت ترمیم عروق تبدیل کرده است. با توجه به همین شباهت ساختاری در مهندسی بافت پوست نیز از کیتوزان به عنوان داربست کشت استفاده می شود [۲۷، ۲۸].

فرآیند ترمیمی بافت کیتوزان، در حالت مخلوط با پلیمرهای ناهمگن^{۱۵} طبیعی و یا مصنوعی در داربست های لیوفیلیزه سه بعدی^{۱۶}، هیدروژل ها^{۱۷} و فیلم ها و همچنین با افزودن موادی مانند پلی وینیل الکل^{۱۸} یا داروهای مؤثر در عملکرد سلول و بازسازی بافت، بسیار موفق تر است [۲۹].

پزشکی^۱ است، تولید مواد زیست الگویی^۲ و ریز محیطی^۳ برای جایگزین بافت های آسیب دیده و یا القاء فرآیندهای ترمیمی پیشرفته می باشد. رفع مشکلات بعد از کاشت مواد ترمیمی، زیست سازگاری و عملکرد پایدار بافت های مصنوعی در انتخاب انواع پلیمرهای طبیعی و مصنوعی برای ساخت داربست ها بسیار مهم است، چرا که این مواد باید بتوانند با سلول های بدن به راحتی ترکیب و بافت را تقلید کنند [۲۲، ۲۶، ۲۷]. کیتوزان مناسب ترین ماده برای کشت سلولی، ساخت داربست ها و ترمیم بافت ها به شرح زیر است:

• **ترمیم استخوان:** ساختار متخلخل کیتوزان باعث تجمع سلول های استخوان ساز^۴ و رسوب مواد معدنی و در نتیجه رشد سریع تر سلول های استخوانی است. امروزه بافت متخلخل استخوان ساز را بر روی کامپوزیت های کیتوزان - کلسیم فسفات^۵ (CP) می سازند [۲۲].

• **ترمیم غضروف و تاندون:** امروزه ترمیم خود به خودی بافت الاستیک و محکم غضروف آسیب دیده با انتخاب زیست ماده مناسب امکان پذیر شده است. داربست ترمیمی غضروف، ترکیبی از سلول غضروف و یک ماده حامل به صورت یک ماتریس است. کلاژن II و گلیکوز آمینوگلیکان ها از جمله مواد این ماتریس خارج سلولی^۶ هستند که نقشی اساسی در تنظیم بیان فنوتیپ کندروسیتی^۷ و حمایت از کندروژنز^۸ دارند. شباهت ساختاری کیتوزان با گلیکوز آمینوگلیکان های غضروف، و قابلیت جذب زیستی بالا، تخریل و تخریب مناسب آن را به بهترین ماده برای داربست غضروف مفاصل تبدیل کرده است. همچنین ساخت تاندون های مصنوعی با کیتوزان امید زیادی برای رفع مشکل پارگی و آسیب تاندون ایجاد کرده است [۲۲، ۲۷، ۲۸].

¹ Biomedicine.

² Biomimetics

³ Microenvironment

⁴ Osteoblast

⁵ Chitosan-Calcium phosphate

⁶ Extracellular matrix (ECM)

⁷ Chondrocytic

⁸ Chondrogenesis

^۹ Orthotropic: پیوند بافت مصنوعی سلولی در موقعیت آناتومیک یا روی بافت درگیر تومور

¹⁰ Fulminant Hepatic Failure (FHF)

^{۱۱} Bio Artificial Liver (BAL): کبد مصنوعی (خارج از بدن) برای درمان نارسایی حاد کبدی

¹² Glycosaminoglycans (GAG)

¹³ Conduit

¹⁴ Glycosaminoglycans (GAGs)

¹⁵ copolymers

¹⁶ 3D lyophilized scaffolds

^{۱۷} Hydrogels: شبکه سه بعدی زنجیره های پلیمری آبدوست که می تواند مقدار زیادی آب جذب کند.

^{۱۸} Poly vinyl alcohol (PVA): پلیمر سنتزی محلول در آب.

۲- تولید زخم پوش^۱:

سایر مواد از جمله فاکتورهای رشد، آنتی بیوتیک ها، داروهای ضدالتهابی و واکسن نیز استفاده می شود [۲۸]. امروزه محققین به دنبال تولید نسل دوم سامانه های هوشمند دارورسانی هستند که ضمن اثربخشی بیشتر نسبت به نسل اول، فاقد عوارض جانبی بوده و توزیع دقیق در محدوده درمانی را امکان پذیر نمایند. ویژگی های ژل سازی در محل^۴، چسبندگی مخاطی، آب دوستی و افزایش نفوذ، کیتوزان را به بهترین گزینه برای اینکار تبدیل کرده است [۲۹، ۲۲].

۵- سایر موارد:

کیتوزان برای مصارف دیگری مانند ساخت: لایه حاجب طبیعی جهت تصویربرداری زیستی [۲۲]، لنزهای تماسی پایدار که با شفافیت نوری، نفوذپذیری نسبت به اکسیژن و سازگاری ایمونولوژیکی، ترشونده، مقاوم در برابر پارگی و کشش، و زیست تخریب پذیر هستند [۵]، نخ بخیه با قدرت جذب بالا، انعطاف پذیر و مقاوم در برابر مواد خورنده مانند صفرا، ادرار و شیر پانکراس [۲۷]، و نیز در دندانپزشکی برای تولید ضد پلاک، خمیر دندان و چسب های دندان و ارتودنسی [۲۸] استفاده گسترده پیدا کرده است.

در ایران تحقیقات پیرامون تولید کیتین و کاربرد کیتوزان در زیست پزشکی، علیرغم سابقه نه چندان دور در سالهای اخیر روندی رو به افزایش داشته که تاریخچه آن به شرح زیر می باشد:

تولید کیتین و کیتوزان در ایران

گزارشات مرتبط با تولید کیتین در ایران، بیشتر به استخراج آن از میگو در شرایط آزمایشگاهی بر می گردد [۳۰-۳۳]. همچنین سه شرکت دانش بنیان ادعای تولید کیتین و کیتوزان از منابع آبزیان (۲، ۳ و ۴)، تولید تجاری پانسمان های جاذب، چسب و ژلهایی بر پایه کیتوزان طبیعی مستخرج از میگو (۲)، پودر ضد خونریزی از کیتوزان طبیعی (۳) را به شکل تجاری داشته اند. البته مدارک علمی معتبر در مورد استاندارد محصولات، خلوص و یا تأیید کاربرد آنها هنوز در دسترس نیست و این اطلاعات صرفاً از مطالب مندرج در وب سایت این شرکت ها گرفته شده است.

کندی یا عدم بهبود زخم های مزمن دیابتی، سوختگی و بستر، به دلیل افزایش عفونت های باکتریایی و مقاومت های دارویی، کاربرد زخم پوش های ترمیمی را اجتناب ناپذیر کرده است. اثرات ذاتی ضد باکتریایی و ضد درد و نیز فعالیت هموستاتیک کیتوزان به عنوان یک دارو، در کنار قابلیت آن برای ساخت داربست آن را به بهترین ماده برای زخم پوش ها تبدیل می کند [۲۹، ۲۲].

۳- تولید داروی ضد انعقاد خون:

محققان به دنبال جایگزین طبیعی و ارزان قیمت، هپارین تنها داروی غیرسمی ضد انعقاد خون هستند. مواد طبیعی مانند سلولز و استرهای اسید سولفوریک نشاسته علیرغم خاصیت ضد انعقادی، به دلیل سمیت قابل استفاده نیستند. در حال حاضر، کیتین دی سولفوریک اسید (از مشتقات کیتین) با کمترین سمیت، تنها جایگزین ارزان هپارین است [۲۷].

۴- دارورسانی (تحویل و رهایش)^۲:

کیتوزان حامل قدرتمندی برای رهایش دارو، مواد و ژن هاست [۲۲]. از جمله برای کاهش عوارض قلبی مصرف دوکسوروبیسین^۳، متداول ترین داروی شیمی درمانی، آن را در نانوذرات کیتوزان انکپسوله می کنند تا ضمن جذب بهتر در روده کوچک، عوارض منفی آن را کاهش دهند [۱۷]. همچنین برای رفع مشکل ناپایداری و نیز افزایش جذب پروتئین ها و پپتیدهای دارویی در رهایش هدفمند، آنها را در کیتوزان که در PH پایین پایدار بوده و می تواند به خوبی به سطوح مخاطی چسبیده و به مقدار زیاد جذب شود، انکپسوله می کنند [۲۸]. در مورد تحویل نوکلئیک اسیدها (انتقال ژن، پلاسمید و siRNA)، نیز تاکنون از پلیمرهای مصنوعی و یا وکتورهای ویروسی استفاده می شد. اما اخیراً از کیتوزان که مزایای بیشتری حتی نسبت به ویروس ها دارد، استفاده می شود. چرا که ترکیب بار مثبت کیتوزان با بار منفی اسید نوکلئیک، یک پلی الکترولیت پیچیده می سازد که نه تنها اسیدهای نوکلئیک را در برابر نوکلئاز محافظت می نماید، بلکه در پیوند با بار منفی غشای سلولی جذب آنها را نیز افزایش می دهد [۲۸]. از این رو در ژن درمانی غیرویروسی نیز کاربرد زیادی پیدا کرده است [۲۲]. از کیتوزان همچنین برای رهایش

¹ Wound dressing² Drug delivery³ Doxorubicin⁴ In situ gelling

نانوذرات حامل دوکسوروبیسین به منظور کاهش اثرات جانبی دارو [۵۲]، نانوذرات کیتوزان-پلورونیک^۹ برای انتقال دهانی داروی شیمی درمانی جمسیتابین^{۱۰} [۵۳] و سامانه‌ی دارورسانی نانوذرات کیتوزان حاوی داروی دوکسوروبیسین جهت درمان سرطان سینه [۵۴] اشاره کرد.

از مطالعات مهندسی بافت نیز می‌توان به ساخت نانو کامپوزیت متخلخل کیتوزان-PVA تقویت شده با نانولوله کربنی برای مهندسی بافت عصبی [۵۵]، داربست زیست‌الگویی نانو هیدروکسی آباتیت-کیتوزان-ژلاتین برای مهندسی بافت استخوان [۵۶]، داربست الکتروریسی شده پلی (هیدروکسی بوتیرات)-کیتوزان برای مهندسی بافت غضروف [۵۷]، نانوالیاف ریسیده شده از پلی‌کاپرولاکتون-کیتوزان^{۱۱} برای مهندسی بافت کبد [۵۸]، هیدروژلی الیگوپیرول-کیتوزان^{۱۲} برای مهندسی بافت غضروف [۵۹]، پتانسیل داربست الکتروریسی شده پلی (۳-هیدروکسی بوتیرات)-کیتوزان-نانوسیم‌های آلومینا در مهندسی بافت استخوان [۶۰] و داربست نانوالیافی کیتوزان-صمغ کتیرا-PVA در مهندسی بافت [۶۱]، اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

کاربردهای متعدد کیتوزان در زیست پزشکی را می‌توان به دلیل قابلیت شکل‌پذیری آن به صورت داربست، غشاء، هیدروژل، فیلم، میکرو یا نانوزل، نانوالیاف، میکرو یا نانوذرات بسیار متنوع کرد [۱۲]. از همین رو تمایل به استفاده از کیتوزان در زمینه‌های رو به توسعه پزشکی، زیست پزشکی، دارو و لوازم آرایشی باعث افزایش تقاضا برای تأمین کیتین در سراسر جهان شده است. برای مثال در سال ۲۰۱۵ با تولید ۲۸۰۰۰ تن، تقاضای خرید جهانی تقریباً ۶۰۰۰۰ تن بوده است [۱۵]. بنا بر این حجم نیاز و تقاضا، دانشمندان دائماً در صدد شناخت منابع جدید و روش‌های استخراج بهینه آنها هستند. با توجه به اهمیت این موضوع و همچنین محدودیت و هزینه بالای پرورش میگو در کشور، تحقیقات در مورد منابع جایگزین و چگونگی استخراج

از همین رو تولید انبوه استاندارد آنها با در نظر گرفتن محدودیت تولیدات دریایی کشور در هاله ابهام است.

در این میان تنها دو گزارش در کشور به استخراج کیتین از حشرات شامل سوسک‌های حمام آمریکایی^۱ و آلمانی^۲ [۳۴] و شب‌پره آرد^۳ [۳۵] اشاره دارد.

کاربرد کیتوزان در زیست پزشکی ایران

اولین گزارش به سال ۱۳۸۳ و طراحی پوست مصنوعی بر پایه غشاء کامپوزیتی کیتوزان، ژلاتین و پلی وینیل الکل برمی‌گردد [۳۶]. سپس در سال ۱۳۸۵، اثر هیدروژل کیتوزان برای جلوگیری از خونریزی و نشسته هوا از فیستول^۴ ریه گزارش شده است [۳۷].

مطالعات زیادی بر روی خاصیت ضد زخم و فعالیت ضد-میکروبی کیتوزان از جمله خواص ضدباکتریایی پوست میگو [۳۸]، فعالیت ضد باکتریایی و قارچی کیتوزان حشرات [۳۴]، زخم پوش نانوفیبری [۳۹]، زخم پوش هیدروژل زخم دیابت [۴۰]، داربست کلاژن-کیتوزان دارای نانوذرات کورکومین [۴۱]، هیدروژل پلی وینیل الکل-کیتوزان دارای نانوذرات اکسیدروی [۴۲]، هیدروژل پلی وینیل الکل-کیتوزان-نانو اکسید روی [۴۳]، نانوالیاف‌های ریسیده وینیل الکل-کیتوزان-نشاسته [۴۴] و هیدروژل آلژینات-کیتوزان به همراه هیسپیریدین^۵ [۴۵] در کشور انجام شده است.

از مطالعات پیرامون رهایش دارو بر مبنای کیتوزان هم می‌توان به بررسی سیستم نانوذره‌ای تری اتیل کیتوزان و دی متیل-اتیل-کیتوزان برای رهایش انسولین [۴۶]، نانوذرات مشتقات کیتوزان به عنوان حامل انتقال انسولین از طریق کولون [۴۷]، نانوذرات کیتوزان تیوله شده به عنوان سیستم انتقال دهانی برای آمیکاسین^۶ [۴۸]، سیستم انتقال ژن با مشتقات کیتوزان از راه سلول‌های اپیتلیال کلیه [۴۹]، سیستم نانوذره‌ای کیتوزان به عنوان یک وکتور برای انتقال ژن به ریه [۵۰]، نانوذرات کیتوزان تیوله شده برای افزایش جذب دهانی دوستاکسل^۷ [۵۱]، استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال، تراستوزوماب^۸، به عنوان عامل رسانش هدفمند

¹ *Periplaneta americana*

² *Blattella germanica*

³ *Ephestia kuehniella* Zeller

⁴ Fistula

⁵ Hesperidin

⁶ Amikacin

⁷ Docetaxel

⁸ Trastuzumab

⁹ Pluronic

¹⁰ Gemcitabine

¹¹ Polycaprolactone/ Chitosan

¹² Oligopyrrole/chitosan

Se-Kwon: Chitin and chitosan derivatives (Advances in drug discovery and developments), CRC Press, 16.

[4]. Cheung, R. C. F., Ng, T. B., Wong, J. H., & Chan, W. Y. (2015). Chitosan: an update on potential biomedical and pharmaceutical applications. *Marine drugs*, 13(8), 5156-5186.

[5]. Jiménez-Gómez, C. P., & Cecilia, J. A. (2020). Chitosan: A Natural Biopolymer with a Wide and Varied Range of Applications. *Molecules*, 25(17), 3981.

[6]. Hahn, T., Tafi, E., Paul, A., Salvia, R., Falabella, P., & Zibek, S. (2020). Current state of chitin purification and chitosan production from insects. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 95(11), 2775-2795.

[7]. Zainol Abidin, N. A., Kormin, F., Zainol Abidin, N. A., Mohamed Anuar, N. A. F., & Abu Bakar, M. F. (2020). The Potential of Insects as Alternative Sources of Chitin: An Overview on the Chemical Method of Extraction from Various Sources. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 4978.

[8]. González-Chang, M., Tiwari, S., Sharma, S., & Wratten, S. D. (2019). Habitat management for pest management: Limitations and prospects. *Annals of the Entomological Society of America*, 112(4), 302-317.

[9]. Mohan, K., Ganesan, A. R., Muralisankar, T., Jayakumar, R., Sathishkumar, P., Uthayakumar, V. ... & Revathi, N. (2020). Recent insights into the extraction, characterization, and bioactivities of chitin and chitosan from insects. *Trends in Food Science & Technology*.

[10]. Yeul, V. S., & Rayalu, S. S. (2013). Unprecedented chitin and chitosan: A chemical overview. *Journal of Polymers and the Environment*, 21(2), 606-614.

[11]. Karlsson, A. M. (2010). High Strength and Light-weight Materials Inspired by the Exoskeleton of Arthropods.

[12]. Anitha, A., Sowmya, S., Kumar, P. S., Deepthi, S., Chennazhi, K. P., Ehrlich, H. ... & Jayakumar, R. (2014). Chitin and chitosan in selected biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 39(9), 1644-1667.

[13]. Hamed, I., Özogul, F., & Regenstein, J. M. (2016). Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): A review. *Trends in food science & technology*, 48, 40-50.

[14]. Kasaai, M. R. (2009). Various methods for determination of the degree of N-acetylation of chitin and chitosan: a review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(5), 1667-1676.

[15]. Tyliszczak, B., Drabczyk, A., Kudłacik-Kramarczyk, S., & Sobczak-Kupiec, A. (2020). Sustainable Production of Chitosan. In *Sustainable Production: Novel Trends in Energy, Environment and Material Systems* (pp. 45-60). Springer, Cham.

کیتین و تولید انبوه کیتوزان از آن بسیار ضروری است. در همین

راستا چگونگی استخراج کیتین از حشرات به عنوان منبعی ارزان

و در دسترس و تولید تجاری کیتوزان بومی استاندارد از آن

توسط محققین دانشگاه تهران (دانشکده علوم و فنون نوین، مرکز

تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک (IBB) و آزمایشگاه

بیوتکنولوژی پروتئین دانشکده علوم (PBRL) و با پشتیبانی

مالی صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور (INSF)^۱

در حال انجام است تا امکان تولید تجاری این مواد با ارزش با

قیمت مناسب در کشور فراهم گردد.

تشکر و قدردانی

وظیفه خود می دانیم تا از راهنمایی های استاد گرانقدر جناب

آقای دکتر موسوی موحدی که مشوق نگارش این مقاله بودند و

زحمات ایشان در ویرایش نهایی مقاله صمیمانه سپاسگزاری

نمایم.

به استحضار می رساند این مقاله کل یا بخشی از آن در جایی به

چاپ نرسیده است.

* شماره در گروه منظور منابع و مؤخذ است و شماره در پرازنز

منظور وبگاه است.

وبگاه های بازدید شده در این مقاله

(1). <https://www.si.edu/spotlight/buginfo/bugnos>

(2). <http://fa.chitotech.com>

(3). <https://atinmed.com/about/>

(4). <http://iranichitosan.ir/>

منابع و مؤخذ

[1]. Stenvinkel, P., Painer, J., Johnson, R. J., & Natterson-Horowitz, B. (2020). Biomimetics—Nature's roadmap to insights and solutions for burden of lifestyle diseases. *Journal of Internal Medicine*, 287(3), 238-251.

[2]. Ahmad, S. I., Ahmad, R., Khan, M. S., Kant, R., Shahid, S., Gautam, L., ... & Hassan, M. I. (2020). Chitin and its derivatives: Structural properties and biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*.

[3]. E.junginer Hans, M.M.Sadeghi Assal (2014). Synthesis, characterization, and biomedical applications of chitosan and its derivatives. In: Kim

¹ Iran National Science Foundation

- موثر بر واکنش استیل زدایی کیتین و ارزیابی زیست سازگاری. مجله علوم و تکنولوژی پلیمر، جلد ۱، شماره ۱، ص ۵۵-۶۳.
- [۳۱]. خاکشور، محمد صادق. و پازوکی، جمیله. (۲۰۱۷). مقایسه ی خواص ضد باکتری کیتین، کیتوزان و کیتوالیگومرهای به دست آمده از پوسته ی میگوی سفید سرتیز (*Metapenaeus affinis*). دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دوره ۲۷، شماره ۱۵۱، ص ۶۲-۷۳.
- [۳۲]. کردی، معصومه. و فرخی، ناصر. (۲۰۱۹). تهیه کیتوزان با کیتین های تولیدی از میگو با استفاده از دو اسید متفاوت و تعیین درجه استیلاسیون با استفاده از طیف FTIR. انسان و محیط زیست، شماره ۴۹، ص ۹۱-۹۷.
- [۳۳]. هردانی، سارا. ارچنگی، بیتا. ذوالقرنین، حسین. و زمانی، اسحاق (۱۳۹۷). بهینه سازی استحصال کیتین و کیتوزان خالص از پوسته کیتینی گونه های *Portunus pelagicus* و *Litopenaeus vannamei*. سال دهم، شماره ۲، ص ۲۳۱-۲۳۸.
- [34]. Basseri, H., Bakhtiyari, R., Hashemi, S. J., Baniardelani, M., Shahraki, H., & Hosainpour, L. (2019). Antibacterial/antifungal activity of extracted chitosan from American cockroach (Dictyoptera: Blattidae) and German cockroach (Blattodea: Blattellidae). *Journal of medical entomology*, 56(5), 1208-1214.
- [35]. Mehranian, M., Pourabad, R. F., Bashir, N. S., & Taieban, S. (2017). Physicochemical characterization of chitin from the Mediterranean flour moth, *Ephestia kuehniella* Zeller (Lepidoptera: Pyralidae). *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 54(10), 720-726.
- [36]. Bahrami, S. B., & Mirzadeh, K. S. (2004). A novel artificial skin based on chitosan/gelatin/PVA composite membrane. In *Transactions-7th world biomaterials congress* (Vol. 410).
- [37]. Ghazizadeh, Y., Mirzadeh, H., Amanpour, S., AHMADI, H., & RABANI, S. (2006). Investigation of effectiveness of chitosan hydrogel to stop bleeding and air leakage from lung fistula: an in vivo study.
- [۳۸]. خاکشور، محمد صادق. پازوکی، جمیله (۱۳۹۶). استخراج کیتوزان α , β و γ از خرچنگ *Portunus segnis*. سپیا *pharaonis* و قارچ *Aspergillus niger* و مقایسه ی خواص ضد میکروبی آنها، نشریات علمی یافته های نوین در علوم زیستی، جلد ۴، شماره ۳، ص ۲۵۵-۲۶۳.
- [۳۹]. فتحی، آناهیتا. زارعی، لیلا. منافی، زهرا (۱۳۹۷). بررسی اثر پانسمان های نانوفیبری حاوی کیتوزان در ترمیم زخم در مدل موش سوری، مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و نهم، شماره ۶، ص ۴۳۷-۴۴۳.
- [۴۰]. رزمجوئی، کاووس. نصیرالاسلامی، احسان. دادپی، معصومه. چهری، همایون. گل آقائی، علیرضا (۱۳۹۷). هیدروژل فیزیکی کیتوسان جهت درمان زخم دیابتی، مجله علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی، سال سیزدهم، شماره ۲، ص ۱۱-۲۰.
- [41]. Rezaei, M., Oryan, S., Nourani, M. R., Mofid, M., & Mozafari, M. (2018). Curcumin nanoparticle-incorporated collagen/chitosan scaffolds for enhanced wound healing. *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials*, 7(3), 159-166.
- [16]. Chenite, A., Buschmann, M., Wang, D., Chaput, C., & Kandani, N. (2001). Rheological characterisation of thermogelling chitosan/glycerol-phosphate solutions. *Carbohydrate polymers*, 46(1), 39-47.
- [17]. Zhao, D., Yu, S., Sun, B., Gao, S., Guo, S., & Zhao, K. (2018). Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. *Polymers*, 10(4), 462.
- [18]. Kumar, M. R., Muzzarelli, R., Muzzarelli, C., Sashiwa, H., & Domb, A. J. (2004). Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chemical reviews*, 104(12), 6017-6084.
- [19]. Kumar, M. N. R. (2000). A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and functional polymers*, 46(1), 1-27.
- [20]. Vunain, E., Mishra, A. K., & Mamba, B. B. (2017). Fundamentals of chitosan for biomedical applications. In *Chitosan Based Biomaterials Volume 1* (pp. 3-30). Woodhead Publishing.
- [21]. Kravanja, G., Primožič, M., Knez, Ž., & Leitgeb, M. (2019). Chitosan-based (Nano) materials for novel biomedical applications. *Molecules*, 24(10), 1960.
- [22]. Dash, M., Chiellini, F., Ottenbrite, R. M., & Chiellini, E. (2011). Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in polymer science*, 36(8), 981-1014.
- [23]. Schmalz, G. (2014). Strategies to improve biocompatibility of dental materials. *Current Oral Health Reports*, 1(4), 222-231.
- [24]. Rodrigues, S., Dionísio, M., López, C. R., & Grenha, A. (2012). Biocompatibility of chitosan carriers with application in drug delivery. *Journal of functional biomaterials*, 3(3), 615-641.
- [25]. Park, P. J., Je, J. Y., & Kim, S. K. (2003). Free radical scavenging activity of chitoooligosaccharides by electron spin resonance spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(16), 4624-4627.
- [26]. Jayakumar, R., Menon, D., Manzoor, K., Nair, S. V., & Tamura, H. (2010). Biomedical applications of chitin and chitosan based nanomaterials—A short review. *Carbohydrate polymers*, 82(2), 227-232.
- [27]. Islam, S., Bhuiyan, M. R., & Islam, M. N. (2017). Chitin and chitosan: structure, properties and applications in biomedical engineering. *Journal of Polymers and the Environment*, 25(3), 854-866.
- [28]. Ahsan, S. M., Thomas, M., Reddy, K. K., Sooraparaju, S. G., Asthana, A., & Bhatnagar, I. (2018). Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. *International journal of biological macromolecules*, 110, 97-109.
- [29]. Muxika, A., Etxabide, A., Uranga, J., Guerrero, P., & De La Caba, K. (2017). Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105, 1358-1368.
- [۳۰]. یعقوبی، نکیسا. میرزاده، حمید. و هرمزی، فرزین. (۲۰۰۲). بهینه سازی استخراج کیتین و تهیه کیتوسان از پوست میگو: بررسی عوامل

- (2011). Targeted delivery of doxorubicin-utilizing chitosan nanoparticles surface-functionalized with anti-Her2 trastuzumab. *International journal of nanomedicine*, 6, 1977.
- [53]. Hosseinzadeh, H., Atyabi, F., Dinarvand, R., & Ostad, S. N. (2012). Chitosan-Pluronic nanoparticles as oral delivery of anticancer gemcitabine: preparation and in vitro study. *International journal of nanomedicine*, 7, 1851.
- [۵۴]. واعظی فر، صدیقه. مولایی، محمد (۱۳۹۸). تهیه و مشخصه یابی سامانه‌ی دارورسانی نانوذرات کیتوزان حاوی داروی دوکسوروبیسین جهت استفاده در درمان سرطان سینه، مجله دانشکده پزشکی اصفهان، سال سی و هفتم، شماره‌ی ۵۴۱، ص ۱۰۵۳-۱۰۴۷.
- [55]. Shokrgozar, M. A., Mottaghitalab, F., Mottaghitalab, V., & Farokhi, M. (2011). Fabrication of porous chitosan/poly (vinyl alcohol) reinforced single-walled carbon nanotube nanocomposites for neural tissue engineering. *Journal of biomedical nanotechnology*, 7(2), 276-284.
- [56]. Jamalpoor, Z., Mirzadeh, H., Joghataei, M. T., Zeini, D., Bagheri-Khoulenjani, S., & Nourani, M. R. (2015). Fabrication of cancellous biomimetic chitosan-based nanocomposite scaffolds applying a combinational method for bone tissue engineering. *Journal of biomedical materials research Part A*, 103(5), 1882-1892.
- [57]. Sadeghi, D., Karbasi, S., Razavi, S., Mohammadi, S., Shokrgozar, M. A., & Bonakdar, S. (2016). Electrospun poly (hydroxybutyrate)/chitosan blend fibrous scaffolds for cartilage tissue engineering. *Journal of Applied Polymer Science*, 133(47).
- [58]. Semnani, D., Naghashzargar, E., Hadianfar, M., Dehghan Manshadi, F., Mohammadi, S., Karbasi, S., & Effaty, F. (2017). Evaluation of PCL/chitosan electrospun nanofibers for liver tissue engineering. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 66(3), 149-157.
- [59]. Kashi, M., Baghbani, F., Moztarzadeh, F., Mobasheri, H., & Kowsari, E. (2018). Green synthesis of degradable conductive thermosensitive oligopyrrole/chitosan hydrogel intended for cartilage tissue engineering. *International journal of biological macromolecules*, 107, 1567-1575.
- [60]. Toloue, E. B., Karbasi, S., Salehi, H., & Rafienia, M. (2019). Potential of an electrospun composite scaffold of poly (3-hydroxybutyrate)-chitosan/alumina nanowires in bone tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering: C*, 99, 1075-1091.
- [61]. Koosha, M., Solouk, A., Ghalei, S., Sadeghi, D., Bagheri, S., & Mirzadeh, H. (2019). Chitosan/gum tragacanth/PVA hybrid nanofibrous scaffold for tissue engineering applications. *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials*, 9(1), 16-23.
- [42]. Khorasani, M. T., Joorabloo, A., Moghaddam, A., Shamsi, H., & MansooriMoghadam, Z. (2018). Incorporation of ZnO nanoparticles into heparinised polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels for wound dressing application. *International journal of biological macromolecules*, 114, 1203-1215.
- [43]. Khorasani, M. T., Joorabloo, A., Adeli, H., Mansoori-Moghadam, Z., & Moghaddam, A. (2019). Design and optimization of process parameters of polyvinyl (alcohol)/chitosan/nano zinc oxide hydrogels as wound healing materials. *Carbohydrate polymers*, 207, 542-554.
- [44]. Adeli, H., Khorasani, M. T., & Parvazinia, M. (2019). Wound dressing based on electrospun PVA/chitosan/starch nanofibrous mats: Fabrication, antibacterial and cytocompatibility evaluation and in vitro healing assay. *International journal of biological macromolecules*, 122, 238-254.
- [45]. Bagher, Z., Ehterami, A., Safdel, M. H., Khastar, H., Semiari, H., Asefnejad, A., ... & Salehi, M. (2020). Wound healing with alginate/chitosan hydrogel containing hesperidin in rat model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55, 101379.
- [46]. Bayat, A., Larijani, B., Ahmadian, S., Junginger, H. E., & Rafiee-Tehrani, M. (2008). Preparation and characterization of insulin nanoparticles using chitosan and its quaternized derivatives. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 4(2), 115-120.
- [47]. Bayat, A., Dorkoosh, F. A., Dehpour, A. R., Moezi, L., Larijani, B., Junginger, H. E., & Rafiee-Tehrani, M. (2008). Nanoparticles of quaternized chitosan derivatives as a carrier for colon delivery of insulin: ex vivo and in vivo studies. *International journal of pharmaceutics*, 356(1-2), 259-266.
- [48]. Atyabi, F., Talaie, F., & Dinarvand, R. (2009). Thiolated chitosan nanoparticles as an oral delivery system for amikacin: in vitro and ex vivo evaluations. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 9(8), 4593-4603.
- [49]. Safari, S., Zarrintan, M. H., Soleimani, M., Dorkoosh, F. A., Akbari, H., Larijani, B., & Tehrani, M. R. (2012). Evaluation and optimization of chitosan derivatives-based gene delivery system via kidney epithelial cells. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 2(1), 7.
- [50]. Mohammadi, Z., Dorkoosh, F. A., Hosseinkhani, S., Gilani, K., Amini, T., Najafabadi, A. R., & Tehrani, M. R. (2011). In vivo transfection study of chitosan-DNA-FAP-B nanoparticles as a new non viral vector for gene delivery to the lung. *International journal of pharmaceutics*, 421(1), 183-188.
- [51]. Saremi, S., Atyabi, F., Akhlaghi, S. P., Ostad, S. N., & Dinarvand, R. (2011). Thiolated chitosan nanoparticles for enhancing oral absorption of docetaxel: preparation, in vitro and ex vivo evaluation. *International journal of nanomedicine*, 6, 119.
- [52]. Yousefpour, P., Atyabi, F., Vasheghani-Farahani, E., Movahedi, A. A. M., & Dinarvand, R.

Chitosan, a Biomimetic Biopolymer: Sources, Characteristics and its Applications in Biomedical

Mehdi Zarabi^{*1}, Narges Khosravi¹, Mehran Habibi-Rezaei²

Biomimetics and bioinspiration science is not only provide the quality improvement of technological products and processes, but also a promising solution for human beings to get out of the problems caused by modern technologies and lifestyles. One of the achievements of this knowledge is the efficient replacement of natural materials such as biopolymers with synthetic chemicals. One of the most abundant biopolymers is chitin and its deacetylate form, chitosan. Chitosan has unique characteristics including biocompatibility, biodegradability, bioactivity, non-toxicity, and antimicrobial activation. This biomaterial has found many biomimetics applications in biomedical today, including tissue engineering, wound dressing, drug delivery, bio imaging, and ophthalmology. Chitin is commonly extracted from the waste skin of shrimp and then converted to chitosan. In recent years, researchers have considered an important alternative source of chitin, including insects, due to the limited marine resources. This work reviews the sources, physicochemical, biological, and usages of chitosan in biomedical fields.

Keywords: Biomimetics, Bioinspiration, Biopolymers, Chitin, Chitosan, Biomedical.

* Author for Correspondence, Assistant Professor, Tel: +98 21 86093042, Fax: 88497324, Email: mzarabi@ut.ac.ir

1 Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran

2 Protein Biotechnology Research Lab (PBRL), School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran.