

# Pregled biomedicinskih aplikacija polisaharida iz algi roda *Ulva*

---

**Jurman, Jakov**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Pula / Sveučilište Jurja Dobrile u Puli**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:137:580796>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Digital Repository Juraj Dobrila University of Pula](#)



**Sveučilište Jurja Dobrile u Puli**

**Fakultet prirodnih znanosti**

**Sveučilišni preddiplomski studij Znanost o moru**

**JAKOV JURMAN**

**Pregled biomedicinskih aplikacija polisaharida iz algi roda *Ulva***

**Završni rad**

**Pula, rujan 2024.**

**Sveučilište Jurja Dobrile u Puli**

**Fakultet prirodnih znanosti**

**Sveučilišni preddiplomski studij Znanost o moru**

**JAKOV JURMAN**

**Pregled biomedicinskih aplikacija polisaharida iz algi roda *Ulva***

**Završni rad**

**JMBAG: 0303103309**

**Studijski smjer: Znanost o moru**

**Predmet: Organska kemija i biokemija**

**Znanstveno područje: Prirodne znanosti**

**Znanstveno polje: Interdisciplinarno**

**Znanstvena grana: Znanost o moru**

**Mentor: izv. prof. dr. sc. Gioconda Millotti**

**Komentor: izv. prof. dr. sc. Paolo Paliaga**

**Pula, rujan 2024.**



## IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Ja, dolje potpisani Jakov Jurman, kandidat za prvostupnika Znanosti o moru ovime izjavljujem da je ovaj Završni rad rezultat isključivo mogega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na objavljenu literaturu kao što to pokazuju korištene bilješke i bibliografija. Izjavljujem da niti jedan dio Završnog rada nije napisan na nedozvoljeni način, odnosno da je prepisan iz kojega necitiranog rada, te da ikoji dio rada krši bilo čija autorska prava. Izjavljujem, također, da nijedan dio rada nije iskorišten za koji drugi rad pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj ili radnoj ustanovi.

Student

---

U Puli, \_\_\_\_\_



## IZJAVA O KORIŠTENJU AUTORSKOG DJELA

Ja, Jakov Jurman dajem odobrenje Sveučilištu Jurja Dobrile u Puli, kao nositelju prava iskorištavanja, da moj Završni rad pod nazivom „Pregled biomedicinskih aplikacija polisaharida iz algi roda Ulva“ koristi na način da gore navedeno autorsko djelo, kao cjeloviti tekst trajno objavi u javnoj internetskoj bazi Sveučilišne knjižnice Sveučilišta Jurja Dobrile u Puli te kopira u javnu internetsku bazu završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice (stavljanje na raspolaganje javnosti), sve u skladu s Zakonom o autorskom pravu i drugim srodnim pravima i dobrom akademskom praksom, a radi promicanja otvorenoga, slobodnoga pristupa znanstvenim informacijama.

Za korištenje autorskog djela na gore navedeni način ne potražujem naknadu.

U Puli, \_\_\_\_\_

Potpis

\_\_\_\_\_

## **ZAHVALA**

**Veliko hvala mojoj profesorici i mentorici, izv. prof. dr. sc. Giocondi**

**Millotti na konstantnoj**

**podrški i pomoći te savjetima i prijedlozima tijekom**

**izrade završnog rada.**

**Zahvaljujem se komentoru izv. prof. dr. sc. Paolu Paliagi na kontinuiranoj**

**motivaciji tijekom**

**studiranja i na pomoći u pisanju završnog rada.**

**Zahvaljujem se svim profesorima i vanjskim suradnicima Fakulteta**

**prirodnih znanosti**

**na prenesenom znanju, pozitivnom stavu i iskustvima.**

**Veliko hvala mojim kolegama na podrški i lijepim uspomenama.**

**Zahvaljujem se cijeloj mojoj obitelji, prijateljima i djevojci Diani na**

**moralnoj potpori i pozitivnoj energiji tijekom studiranja.**

**Posebna zahvala pripada sestri Franki, majci Ani-Marie i ocu Arijanu**

**na beskrajnoj podrški.**

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 1.     | UVOD .....  | 1  |
| 1.1.   | Zelene makroalge roda <i>Ulva</i> .....               | 1  |
| 1.2.   | Taksonomija makroalgi roda <i>Ulva</i> .....          | 2  |
| 1.3.   | Ulvan.....  | 3  |
| 2.     | CILJ RADA .....                                       | 4  |
| 3.     | KEMIJSKA ANALIZA I PROCESI OBRADE ULVANA .....        | 5  |
| 3.1.   | Kemijska struktura ulvana .....                       | 5  |
| 3.2.   | Ekstrakcija.....                                      | 6  |
| 3.3.   | Izolacija i purifikacija.....                         | 6  |
| 3.4.   | Karakterizacija .....                                 | 7  |
| 4.     | BIOLOŠKA AKTIVNOST I SVOJSTVA ULVANA .....            | 8  |
| 4.1.   | Nutritivna svojstva ulvana .....                      | 8  |
| 4.2.   | Antioksidativna svojstva ulvana .....                 | 9  |
| 4.3.   | Antikancerogena svojstva ulvana.....                  | 9  |
| 4.4.   | Imunološka svojstva ulvana .....                      | 10 |
| 4.5.   | Antivirusna svojstva ulvana .....                     | 11 |
| 4.6.   | Antibakterijska svojstva ulvana.....                  | 11 |
| 4.7.   | Protuupalna svojstva ulvana.....                      | 11 |
| 4.8.   | Antikoagulacijska svojstva ulvana.....                | 12 |
| 4.9.   | Antihiperlipidemička svojstva ulvana .....            | 12 |
| 5.     | BIOMATERIJALI ULVANA I NJIHOVE FORME .....            | 13 |
| 5.1.   | Ulvanovi hidrogelovi .....                            | 13 |
| 5.1.1. | Metode pripreme ulvanovih hidrogelova .....           | 14 |
| 5.2.   | Ulvanove membrane i filmovi .....                     | 15 |
| 5.3.   | Ulvanova vlakna.....                                  | 15 |
| 5.4.   | Ulvanovi skeleti.....                                 | 16 |
| 6.     | UPORABA ULVANA.....                                   | 17 |
| 6.1.   | Kozmetika.....  | 17 |
| 6.2.   | Poljoprivreda .....                                   | 18 |
| 6.3.   | Isporuka lijekova .....                               | 18 |
| 6.4.   | Prehrambena industrija.....                           | 19 |
| 6.5.   | Izgradnja tkiva.....                                  | 19 |
| 6.6.   | Zacjeljivanje rana .....                              | 20 |
| 6.6.1. | Klasični oblozi za ranu .....                         | 20 |
| 6.6.2. | Uporaba ulvana kao obloga za zacjeljivanje rana ..... | 21 |
| 7.     | ZAKLJUČAK .....                                       | 24 |

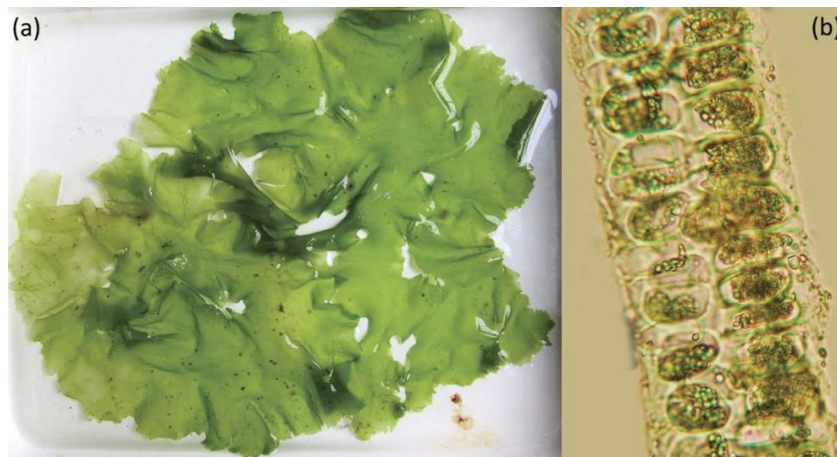
|                           |    |
|---------------------------|----|
| 8. SAŽETAK .....          | 25 |
| 9. ABSTRACT.....          | 25 |
| 10. POPIS LITERATURE..... | 26 |



# 1. UVOD

## 1.1. Zelene makroalge roda *Ulva*

Zelene makroalge roda *Ulva*, poznate i kao morske salate, imaju globalnu rasprostrajnenost i značajna su komponenta mediolitoralnih i infralitoralnih stepenica. Predstavnici ovog roda nalaze se u morskim, estuarijskim i slatkovodnim okruženjima, od tropskih do polarnih područja. Jedne su od najraširenijih, najzastupljenijih i vrstama najraznolikijih rodova zelenih makroalgi (Tran i sur., 2022). Pojavljuju se u dva morfološka oblika za koje se prije mislilo da su dva zasebna roda, odnosno *Ulva* i *Enteromorpha*. Sve do 2003. godine kada su Hayden i sur. DNA sekvenciranjem potkrijepili njihovo spajanje u jedan rod. Prva morfološka forma je klasični oblik lista sastavljen od 2 sloja stanica (slika 1.), a drugi, prije smatran zasebnim rodом *Enteromorpha*, u obliku je cjevastih ili vlaknastih talusa (slika 2.). Ove zelene makroalge mogu stvarati veliku biomasu zbog brzog rasta, velike produktivnosti i prilagodljivosti različitim uvjetima. U prošlosti su se koristile kao izvor hrane, pripremale su se kao juhe i kao salate s drugim algama. Neke vrste kao što su *Ulva lactuca* i *Ulva latissima* mogu nastanjivati područja zagađena ispuštima industrijskih voda ili kanalizacije (Henriques i sur., 2019). Iako je utvrđeno da ulva ne ugrađuje toksične spojeve iz okoline u svoj kemijski sastav, moguća je adhezija na sam talus alge (Villares i sur., 2001). Vrste poput *Ulva australis* i *Ulva rigida*, uz prethodno navedene svojite mogu služiti kao bioindikatori onečišćenja voda.



**Slika 1.** (a) Talus alge *Ulva lactuca*, (b) mikroskopska slika poprečnog presjeka talusa alge na kojoj su uočljiva dva sloja stanica, preuzeto od Malavenda i sur., 2018.



**Slika 2.** Nitasti talus alge *Ulva intestinalis* (autor: W. Carter, 2019)

### **1.2. Taksonomija makroalgi roda *Ulva***

Kao i kod mnogih drugih skupina algi, taksonomija roda *Ulva* suočava se s poteškoćama u definiranju vrsta temeljenih na morfološko-anatomskim kriterijima zbog ograničenih dijagnostičkih karakteristika u kombinaciji s morfološkom varijabilnošću i plastičnošću (Kiana i sur., 2016). Točna determinacija vrsti postignuta je s kombiniranjem morfološke analize i DNA sekvenciranjem. Trenutno na web stranicama Algalbase-a 101 vrsta roda *Ulva* je taksonomski prihvaćena, 189 vrsta smatra se sinonimima, a 112 vrsta čeka dodatnu taksonomsku verifikaciju (Guiry M.D. i Guiry G.M., 2024).

**Tablica 1.** Klasifikacija zelenih makroalgi roda *Ulva*

| Taksonomija zelenih makroalgi roda <i>Ulva</i> |                 |
|--|-----------------|
| Domena:  | Eukarya         |
| Carstvo:                                       | Plantae         |
| Koljeno:                                       | Chlorophyta     |
| Razred:  | Ulvophyceae     |
| Red:   | Ulvales         |
| Porodica:                                      | <i>Ulvaceae</i> |
| Rod:   | <i>Ulva</i>     |

### 1.3. Ulvan

Poznato je da su alge veliki prirodni resursi polisaharida, a najčešće su to sulfatirani polisaharidi (Cunha, Grenha, 2016). Jedan od takvih je ulvan koji je glavni predmet istraživanja ovog rada. Nalazi se u staničnoj stijenci alge gdje mu je primarna svrha građa i održavanje čvrstoće talusa alge. Uz to, ulvan obavlja dodatne funkcije kao što su osmotska regulacija, odnosno održavanje ionske ravnoteže te sprječavanje isušivanja algi. Također osigurava algama zaštitu od patogenih mikroorganizama zahvaljujući svojim antimikrobnih svojstvima (Yu-Qing i sur., 2016). Zbog svojih osobina ulvan je privukao interes istraživača u poljima farmaceutike i biologije more. Kako bi ga mogli primijeniti u svakodnevnicima, potrebno ga je izolirati. Za ekstrakciju ulvana iz makroalge i kasnije pročišćivanje, razvijene su metode koje će svojim postupcima i korištenim kemikalijama konačno određivati njegov kemijski sastav. Na temelju njega, a ponajviše zbog sulfatnih skupina i polisaharida, ulvan posjeduje određena bioaktivna svojstva (Kidgell i sur., 2019). Ima sposobnost djelovati kao antioksidativno, antikancerogeno, antimikrobno, antikoagulativo, imunološko, protuupalno i antihiperlipidemičko sredstvo. Uz to, ulvan je biorazgradiv i netoksičan predstavljajući održivi i ekološki prihvatljiv resurs (Wu i sur., 2018). Ulvani se još uvijek ne primjenjuju na ljude, no istraživanja na životinjama, biljkama i na ljudskim stanicama *in vitro* pokazuju kako djeluju učinkovito. Zbog toga postoji rastući interes za uvođenje ulvana u medicinu i industrije poput prehrambene, farmaceutske, poljoprivredne i kozmetičke. Kako bi ulvan potencijalno optimizirao kvalitetu ovih industrija potrebno je provesti još istraživanja da bi se konačno odredio njegov utjecaj na ljude.

## **2. CILJ RADA**

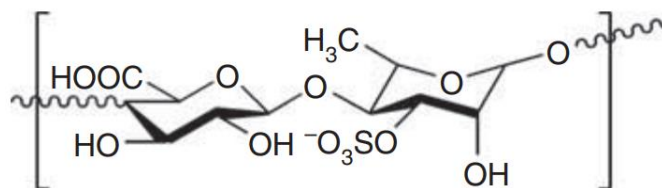
Cilj rada bio je kroz analizu dostupne literature detaljno istražiti:

1. Kemijski sastav i način dobivanja ulvana iz algi roda *Ulva*
2. Biološku aktivnost i svojstva ulvana
3. Moguće biomaterijale napravljene na bazi ulvana
4. Uporabu i potencijalnu uporabu ulvana u medicini s naglaskom na zacjeljivanje rana.

### 3. KEMIJSKA ANALIZA I PROCESI OBRADJE ULVANA

#### 3.1. Kemijska struktura ulvana

Ulvan je polisaharid koji gradi staničnu stijenku te pridonosi od 9 do 36% suhe biomase vrsta zelenih algi iz roda *Ulva* (Kidgell i sur., 2019). U strukturi njihovih staničnih stijenki prisutna su još tri polisaharida (celuloza, ksiloglukan i glukoronan) s kojima ulvan ukupno čini 45% suhe biomase alge (Lahaye i sur., 1997). Sukladno tome, većinu polisaharida u staničnoj stijenki predstavlja upravo ulvan. To je polianionski heteropolisaharid što označava prisutnost negativno nabijenih iona na molekulama i prisutnost različitih šećera unutar lanca. Sulfatni esteri najznačajnije su negativno nabijene funkcijske skupine koje se nalaze u polisaharidnom lancu ulvana. On je u najvećoj mjeri izgrađen od monosaharida koji sastavom znaju podosta varirati, a najčešći od njih su ramnoza (16,8%-45%), ksiloza (2,1%-12%), glukoza (0,5%-6,4%), glukuronska kiselina (6,5-19,0%) i iduronska kiselina (1,1%-9,1%) (Cunha i Grenha, 2016). Također, moguće je pronaći i druge šećere kao što su galaktoza, arabinoza i manozu. Osim monosaharida nazočni su i disaharidi u obliku aldobiuronske kiseline i aldobioze. Determinacija složenosti šećera u ulvanu kompliciran je postupak upravo zbog heterogenosti polisaharidnog lanca. Izmjena sezona i različite lokacije staništa algi utječu na varijacije u sastavu šećera unutar ulvana što također otežava njihovu determinaciju (Robić i sur., 2009a). Naposljetku, način skladištenja i očuvanja ulvana kao i način ekstrakcije konačno će određivati vrste šećera unutar njega. Iako ulvan ima negativan naboj, karakteriziran je hidrofobnim osobinama te se u vodenom mediju skuplja u sferične agregate. Razlog tome je česta prisutnost metilnih skupina na ramnozi. Makromolekularna svojstva ulvana drastično su određena poretkom i sastavom šećera unutar lanca, njegovom razgrananošću, glikozidnim vezama, molekularnom masom i pojavljivanjem funkcijskih skupina kao što su sulfatne, metilne, amidi i amini. Te strukturalne osobine sve se više istražuju zbog jednostavne manipulacije i pozitivnih te korisnih karakteristika za koje su zaslužne (Kidgell i sur., 2019).



**Slika 3.** Kemijska struktura ulvana, preuzeto od Morelli i sur., 2013

### 3.2. Ekstrakcija

Kvantitativni prinos i kvaliteta ulvana mogu značajno varirati ovisno o korištenim procesima ekstrakcije i pročišćavanja, izvoru biomase (sakupljena u prirodi ili u uzgoju), lokaciji rasta, skladištenju sakupljene biomase i obradi prije ekstrakcije (Robic i sur. 2008). Izbor načina ekstrakcije temelji se na fizikalno-kemijskim svojstvima molekule ulvana i njegovim specifičnim interakcijama s drugim komponentama stanične stijenke (Robic i sur., 2009b). Koriste se tri kriterija kako bi se odredili optimalni uvjeti za ekstrakciju ulvana: 1. visoki prinos; 2. visoka selektivnost; i 3. niska degradacija (Kidgell i sur., 2019). Prinos, odnosno dobivena količina ulvana ekstrakcijom ovisi o njegovim fizikalnim, kemijskim i strukturalnim karakteristikama. Jedna od njih je i slaba topljivost u vodi koja rezultira stabilizacijom ulvana u staničnoj stijenci. Intermolekulske interakcije i topljivost ulvana ovisne su o pH (Robic i sur., 2009b). Otopine s pH većom od  $pK_a$  za uronske kiseline i sulfatne estere čine ulvane jače nabijenima te povećavaju njihovu topljivost. U praksi ulvan u vodenom mediju stvara sferične agregate koji se potencijalno raspršuju, odnosno postaju topljivi ukoliko je pH otopine manji od  $pK_a$  uronske kiseline. Glukoronan i ksiloglukan bolje su topljivi u otopinama s  $pH > 7$ . Shodno tome prinos će biti najveći i najselektivniji kada je pH otopine 4,5. Kako bi ekstrakcija bila što efikasnija osmišljeni su prethodni tretmani biomase. Jedan od njih podrazumijeva redukciju soli u biomasi sa ekstrakcijom tople vode, time se poboljšava ekstrakcija ulvana (Glasson i sur., 2017). Iz istog razloga se biomasa može sušiti i usitniti. Topljivost ulvana u vodenim se otopinama povećava ekstrakcijom pri visokim temperaturama (80-90 °C). Međutim, ekstrakcija na visokim temperaturama se izbjegava jer može smanjiti prinos te potaknuti degradaciju i interakcije ulvana s drugim spojevima u staničnoj stijenci (Robic i sur., 2009b). Degradacija strukture ulvana ponekad je poželjna, na primjer kada je cilj smanjiti intenzitet djelovanja ulvanovih svojstva. Ipak, u većini slučajeva uzorak s najmanjom mogućom degradacijom je poželjan zbog najviše mogućnosti njegove obrade i upotrebe. Postoje dvije strukture koje degradacija najviše pogađa tijekom ekstrakcije ulvana, a to su stupanj polimerizacije i stupanj sulfatacije. Prema podacima u literaturi ekstrakcija ulvana s najvećim prinosom, selektivnošću i minimalnom degradacijom biti će postignuta na sljedećim uvjetima: temperatura između 80 °C i 90 °C, pH od 2 do 4,5 i vrijeme trajanja 1-3 sata (Kidgell i sur., 2019).

### 3.3. Izolacija i purifikacija

Nakon ekstrakcije nastupaju dva procesa, izolacija i purifikacija, kojima se pročišćuje ekstrakt ulvana od kontaminanata i neželjenih tvari. Izolacija označava uklanjanje otapala i odvajanje

ekstrakta od preostale biomase. Purifikacija predstavlja separaciju ulvana od otopljenih tvari kao što su na primjer soli. Načini izvedbe purifikacije i izolacije konačno određuju sastav i biološke funkcije ulvana. Najčešća metoda izolacije ulvana korištena u laboratorijima je precipitacija ulvana iz koncentriranog ekstrakta pomoću 70-96% etanola. Ova jednostavno izvediva metoda ima nedostatke kao što su slabo otapanje soli, promjene u osobinama ulvana i poremećaji njegovih funkcija. Zato su postupci dijalize i ultrafiltracije superiorniji jer oni omogućuju redukciju viška soli i molekula koje kontaminiraju ekstrakt ulvana. Proteini također mogu zagaditi ekstrakt ulvana pa ih se uklanja enzimatskim i kemijskim tehnikama (Alves i sur., 2013). Najučinkovitiji način purifikacije su upravo kromatografske metode. Zbog polianionskih karakteristika ulvana pogodno je koristiti AEC (eng. anion exchange chromatography) i SEC (eng. size-exclusion chromatography). AEC se koristi u uklanjanju proteina i polisaharida. SEC se općenito koristi u određivanju molekularne mase, no kod ulvana se može koristiti da frakcionira oligosaharide ulvana za analizu njegove strukture. Odabir metode odlučivati će čistoću ekstrakta ulvana, a time i njegova svojstva. Izolacija i purifikacija nužni su postupci ukoliko se želi dobiti specifičan i čisti ekstrakt.

### **3.4. Karakterizacija**

Strukturalna karakterizacija ulvana ključna je u razumijevanju njegovih fizikalnih, kemijskih i bioaktivnih osobina. Zbog toga je bilo potrebno osmisliti postupke analiza kojima će se utvrditi njegova specifična kemijska struktura. Sastav i raspored šećera unutar ulvana znatno određuju neke od njegovih osobina. Prije određivanja monosaharida potrebno je izvesti hidrolizu ulvana radi njihove točne kvantifikacije. Nakon hidrolize, za determinaciju i analizu monosaharida koriste se kromatografske tehnike. Najviše u uporabi su GC (eng. Gas Chromatography odnosno Plinska kromatografija), HPLC (eng. High Performance Liquid Chromatography odnosno Visoko djelotvorna tekućinska kromatografija), i HPAEC (eng. High Performance Anion-Exchange Chromatography odnosno Visoko djelotvorna kromatografija izmjene aniona). Za analizu glikozidnih veza koje također određuju svojstva ulvana, najčešće se koriste metode plinske kromatografije i masene spektrometrije koje daju informaciju o pozicijama veza i supstitucijskim uzorcima šećera (Kidgell i sur., 2019). Molekularna masa još je jedan od čimbenika koji određuju karakteristike ulvana. Kako bi ju se analiziralo koristi se SEC metoda koja na temelju molekularne mase karakterizira polisaharide. Za brzu determinaciju ulvana koristi se kolorimetrijski test (za šećere i proteine) i turbidimetrijski test (za sulfatne estere) (Craigie i sur., 1984). Takve metode karakterizacije često daju nedovoljno informacija o kemijskom sastavu ulvana. Pouzdana brza metoda za determinaciju polisaharida je kemometrija

sa spektralnom analizom. Za točnu karakterizaciju ulvana često je potrebno uložiti podosta truda, vremena i novca, no nužna je kako bi se sa sigurnošću shvatile veze između strukture ulvana i njegovih svojstva.

#### **4. BIOLOŠKA AKTIVNOST I SVOJSTVA ULVANA**

Početak 21. stoljeća zainteresiranost za pozitivna svojstva ulvana drastično raste. Pojavljuje se u sve više radova u kojima se otkrivaju njegove karakteristike i potencijalni benefiti koje nosi. Njegovo korištenje razvijeno je najviše unutar biomedicinske, farmaceutske i prehrambene industrije (Cunha, Grenha, 2016). Biološka aktivnost ulvana određena je njegovom kemijskom strukturom i sastavom, odnosno molekulskom masom, sastavom šećera, vezama među molekulama, stupnjem sulfatacije, prostornom razgrananošću i izomerima (Yu-Qing i sur., 2016). On se razlikuje među vrstama *Ulva* te svaka nosi slične, ali i svoje posebne karakteristike. Razvoj biotehnoloških procesuiranja ove makroalge mogao bi ju transformirati iz nedovoljno iskorištene i zagađujuće biomase u vrijedan izvor biomaterijala.

##### **4.1. Nutritivna svojstva ulvana**

Ulvan se može koristiti kao izvor hrane kod ljudi. Prehrana zelenim algama poznata je još od antičkih vremena (Bocanegra i sur., 2009). Uobičajeno se jedu u Aziji, pogotovo Kini, no nisu strane ni ostatku svijeta. Konzumacija zelenih algi iz roda *Ulva* ne predstavlja nikakvu opasnost ljudskom zdravlju (Andrieux i sur., 1998). Zbog niskog udjela lipida i otpornosti polisaharida na probavne enzime i fermentaciju, ulvan se smatra kao hrana s niskom energetsom vrijednošću. S druge strane bogat je mineralima, vitaminima, i vlaknima što ga čini nutritivno zanimljivim. Sve navedeno je razlog zašto se više koristi kao dodatak hrani, a ne kao cjelovito jelo. Ulvan ima karakteristike topivih vlakana koja su otporna na hidrolizu probavnim enzimima. Pokazuje nisku fermentabilnost i crijevne bakterije ga slabo razgrađuju. Biva depolimeziran i fermentiran tek u debelom crijevu od strane bakterija. Ulvan ima pozitivan utjecaj na metabolizam crijevne mikroflore. Regulira indukciju sekrecije crijevne sluzi i aktivnost enzima  $\beta$ -glukuronidaze i  $\beta$ -glukozidaze (Cindana Mo'o i sur., 2020). Vlakna unutar ulvana nose zanimljive karakteristike te ih se upotrebljava kao aditive u prehrani. Služe kao zgušnjivači, stabilizatori, emulgatori ili kao sredstva za povećanje volumena ili geliranja (Wood, 1974). Ulvan ima veliku sposobnost hidratacije te tako može stvarati otopine različitih viskoznosti koje u reakciji s kolesterolom doprinose masi fecesu (Bocanegra i sur., 2009). Također se može koristiti u ovoj specifičnoj prehrambenoj industriji zbog svojih



antioksidativnih svojstava, sprječavajući kvarenje hrane (Wijesekara i sur., 2011). Ulvan se može koristiti kao simbiotiski jogurt ili kao prebiotik (Shalaby i Amin, 2019).

#### **4.2. Antioksidativna svojstva ulvana**

Oksidativni stres je poremećaj ravnoteže unutar organizma između povećane količine molekula koje proizvode oksidativni stres, najčešće su to reaktivne vrste kisika (ROS), i smanjene aktivnosti mehanizma antioksidanasa (Sies i sur., 2017). Reaktivne vrste napadaju molekule kao što su lipidi, proteini, šećeri i DNA te su zaslužne za mnogo poremećaja, uključujući upalne bolesti, neurodegenerativne bolesti, rak, kardiovaskularne bolesti i procese starenja (Kidgell i sur., 2019). Organizam je razvio načine otklanjanja oksidativnog stresa pomoću raznih antioksidansa. Postoje enzimski antioksidansi kao što su superoksid dismutaza i katalaza te neenzimatski antioksidansi poput glutationa i koenzima Q. Ulvan posjeduje antioksidativna svojstva. Načini na koji ih omogućuje su hvatanje i uklanjanje radikala, inhibicija peroksidacije lipida, te pojačavanje aktivnosti enzimatskih antioksidansa. Količina sulfata i molekularna masa najviše utječu na antioksidativna svojstva sulfatiranih polisaharida makroalgi (Wijesekara i sur., 2011). Pigmenti (klorofili i karotenoidi) i esencijalna ulja također su zaslužna za antioksidativne karakteristike. Antioksidativni kapacitet ulvana temeljito je proučavan *in vitro* testovima korištenjem 1,1-difenil-2-pikril hidrazin (DPPH) uklanjanje radikala, uklanjanje superoksida, redukcija željeza, uklanjanje hidroksilnih radikala i inhibicija lipida peroksidom (Kidgell i sur., 2019). Najbrža metoda za mjerenje antioksidativnog kapaciteta ulvana je DPPH test, no optimalno je napraviti još testova kao što su na primjer uklanjanje superoksida i mjerenje redukcijske moći kako bi se dobili što točniji rezultati. Ulvan smanjuje proizvodnju ROS-ova uz pomoć 2,2-azobis(2-amidinopropan) dihidroklorida i ublažuje peroksidaciju lipida, to je određeno pomoću tiobarbiturne kiseline prema analizama temeljenih na eritrocitima (Botta i sur., 2014). Ulvan pospješuje aktivnost superoksid dismutaze, glutation peroksidaze, katalaze, telomeraze i ostalih antioksidansa unutar organizma te smanjuje količinu malondialdehida (Li i sur., 2018). Ekstrahiran iz vrsti *Ulva lactuca*, *Ulva prolifera*, *Ulva armoricana*, *Ulva fasciata*, *Ulva petrusa*, ulvan reducira proizvodnju oksidacijskih produkata. Antioksidansi dobiveni iz hrane, poput ulvana, utječu na signalne puteve koji promoviraju aktivnost enzima uključenih u antioksidativni obrambeni sustav (Kidgell i sur., 2019).

#### **4.3. Antikancerogena svojstva ulvana**

Razvoj raka je više stupanjski proces pokretan od endogenih i egzogenih čimbenika što često dovodi do oksidativnog napada na DNA te posljedično mutacijama koje narušavaju regulatorne puteve između proliferacije stanica, diferencijacije stanica i apoptoze (Valko i sur., 2004).

Sukladno tome, ulvan zbog svojih antioksidativnih svojstava ima preventivnu ulogu u nastajanju raka. Također, ulvan sadrži antikancerogena svojstva kao što su poticanje apoptoze i snižavanje proliferacije stanica raka. Istraživanja koja su bila provedena sa algama *Ulva lactuca*, *Ulva petrusa* i *Ulva fasciata* dokazuju antikancerogena svojstva njihovih ulvana. *Ulva lactuca* pomaže u borbi protiv stanica hepatocelularnog karcinoma i protiv raka dojke (Thanh i sur., 2016). *Ulva petrusa* ima antikancerogena svojstva na ljudske stanice karcinoma želuca (Li i sur., 2018). Antikancerogeni utjecaj protiv raka debelog crijeva dokazan je kod vrste *Ulva fasciata* (Shao i sur., 2013). Ova istraživanja bila su provedena na ljudskim stanicama, no ne i na ljudima. Šanse da pomaže ljudima su velike no treba ih još detaljno ispitati. Antiproliferacijska svojstva ulvana iz *Ulva Lactuca* snižavaju proliferaciju jezgrinog antigena u hepatocitima štakora, što ukazuje na reduciranje replikacije DNA (Hussein i sur., 2015). Ulvan promovira ekspresiju proteinskog antigena p53 te reducira stravarne anti-apoptotskog proteina Bcl-2 te tako potiče apoptozu tumorskih stanica. Ulvan sadrži antikancerogena svojstva te ih provodi buđenjem imunološkog sustava, zaustavljanjem proliferacije stanica i poticanjem apoptoze. Za sada su tretmani ulvanom protiv karcinoma bili provedeni jedino na životinjama i ljudskim stanicama te je dokazano da određeni ulvani imaju pozitivan učinak. S druge strane, taj učinak ulvana puno je manji nego standardne metode borbe protiv raka kao što je kemoterapija. Potrebno je dodatno proučiti antikancerogena svojstva ulvana te dokazati koliko je uistinu od pomoći u liječenju protiv raka.

#### **4.4. Imunološka svojstva ulvana**

Imunološki sustav ključan je u preživljavanju i održavanju homeostaze. Služi kao zaštita od egzogenih štetnih agensa. Unošenjem određenih tvari u organizam imunološki sustav se modulira te se osnažuje. Jedna od takvih tvari s pozitivnim učinkom upravo su alge iz roda *Ulva* koja pokazuje učinkovitost kao imunomodulator, a aktivni sastojak je ulvan (Cindana Mo'o i sur., 2020). Istraživanja provedena na vrstama *Ulva ohnoi* i *Ulva intestinalis* dokazala su njihova imunomodulacijska svojstva. *Ulva ohnoi* stimulira proizvodnju proupalnih citokina među kojima su dušikov oksid, tumorski faktor nekroze  $\alpha$  i interleukin 1- $\beta$  u stanicama makrofaga (Sasikala, Geetha Ramani, 2017). Imunološka svojstva ulvana iz alge *Ulva ohnoi* bila su testirana na vrsti ribe *Solea senegalensis* te je dokazano da ima pozitivna imunomodulacijska svojstva (Ponce i sur., 2020).

#### **4.5. Antivirusna svojstva ulvana**

Virusi su čestice koje su sveprisutne u živim bićima i okolišu. Potreban im je domaćin kojeg će nastaniti kako bi umnožili pojedine dijelove. Sprječavanje ulaska virusa i njegovu replikaciju u organizmu odrađuju antivirusne tvari. Za ulvan je dokazano kako posjeduje antivirusna svojstva. Ekstrahiran iz vrsti *Ulva armornicana* (Hardouin i sur., 2016) i *Ulva compressa* (Lopes i sur., 2017) ulvan je antivirusno aktivan protiv virusa herpes simplex (HSV). Protiv žute groznice koristi se ulvan iz alge *Ulva lactuca* (Chiu i sur., 2012). Ulvan iz alge *Ulva clathrata* inhibira ulazak NDV (Newcastle disease virus) virusa u stanice kokoši, on je inače smrtonosan za njih (Aguilar-Briseño i sur., 2015). Daljnja istraživanja otkrila su da sulfatirani polisaharidi iz ulvana mogu blokirati apsorpciju virusa i stoga virus ne može ući u stanicu (Cindana Mo'o i sur., 2020). Iako antivirusna svojstva ulvana pokazuju obećavajuće rezultate na životinjama, potrebno je još istraživanja u kojima će se ona dokazati, objasniti na koji način djeluju te potencijalno primijeniti u ljudskoj medicini.

#### **4.6. Antibakterijska svojstva ulvana**

Zbog razvijanja sve većeg imuniteta bakterija na klasične antibiotike, potrebno je tražiti nove strategije u borbi protiv bakterijskih oboljenja. Jedan od novijih antibakterijskih spojeva potencijalno bi mogao biti ulvan. Provedene su studije u kojima je praćen antibakterijski učinak ulvana na razne vrste bakterija. Ulvan je pokazao umjeren postotak inhibicija protiv *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. i *Bordetella* sp. i slab postotak inhibicije protiv *Bacillus subtilis*, *Proteus* sp., *Salmonella* sp. i *Bacillus cereus* (Cindana Mo'o i sur., 2020). Antibakterijska svojstva ulvana ovise o vrsti alge, periodu uzorkovanja, i postupku ekstrakcije, izolacije i purifikacije. Istraživanja antibakterijskih svojstva pokazala su varijabilne rezultate te je upitno koliko jak utjecaj ulvan može doprinijeti u borbi protiv bakterija.

#### **4.7. Protuupalna svojstva ulvana**

Upala je obrambeni odgovor na vanjske ili unutarnje štetne podražaje. Ponekad je šteta prevelika da bi se organizam sam uspio oduprijeti upalnom procesu pa su mu potrebni protuupalni lijekovi (ibuprofen, ketoprofen, naproksen) (Vonkeman i van de Laar, 2010). Provođenjem testiranja na životinjama, otkriveno je da i ulvan posjeduje protuupalne karakteristike. Zbog svojeg kemijskog sastava u kojem su sulfatne skupine ključne za protuupalna svojstva dakako pomaže jetri poticanjem apoptoze jetrenih granuloma. Dodavanjem ulvana iz vrste *Ulva lactuca* aktivira se imunološki sustav štakora putem bijelih krvnih stanica unutar slezene i makrofaga koji otpuštanjem protuupalnih citokina mogu suzbiti rast stanica raka (Hussein i sur., 2015). Ulvan ima sposobnost smanjiti kronične simptome upale

(Zhu i sur., 2017). Ulvan sam po sebi, ali pogotovo u kombinaciji s nano česticama nekih elemenata kao što je selenij pomaže u sprječavanju razvoja upala.

#### **4.8. Antikoagulacijska svojstva ulvana**

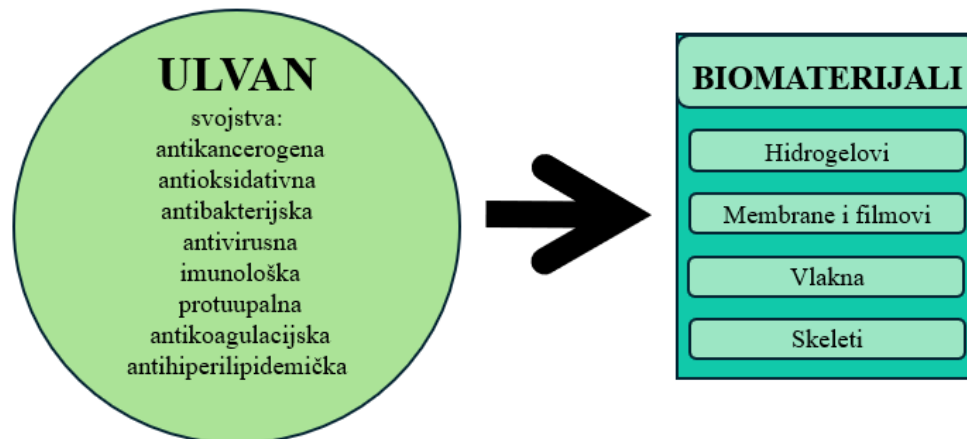
Koagulacija krvi je proces u kojem njezinim zgrušavanjem nastaje krvni ugrušak, odnosno tromb. Postaje sve opasnijim za organizam što većim naraste zbog potencijalnog začepljenja krvnih žila. Postoje antikoagulansi kao što je heparin koji je učinkovit u suzbijanju tromba (Gray i sur., 2008) Ulvan također posjeduje antikoagulacijska svojstva no ona su 2-40 puta slabija nego heparin (Kidgell i sur., 2019). Istraživanja su pokazala kako vrste *Ulva nematoidea*, *Ulva clathrata*, *Ulva prolifera* i *Ulva lactuca* inhibiraju načine stvaranja krvnog ugruška. Nadalje, otkriveno je da je najzaslužniji za antikoagulacijska svojstva ponovo stupanj sulfatacije. Osim toga bitna je i vrsta alge *Ulve* iz koje je dobiven ulvan te karakteristike okoliša u kojem ona raste.

#### **4.9. Antihiperlipidemička svojstva ulvana**

Hiperlipidemija je bolest karakterizirana povišenim koncentracijama lipida i lipoproteina u krvi. Najčešći su glicerid i LDL-kolesterol (eng. Low density lipoprotein odnosno Lipoprotein male gustoće) te se njihovim nakupljanjem u krvi povećava šansa razvitka kardiovaskularnih bolesti (Cindana Mo'o i sur., 2020). Vrste kao što su *Ulva petrusa*, *Ulva lactuca* i *Ulva fasciata*, sve posjeduju antihiperlipidemička svojstva. Djeluju tako što snižavaju i održavaju minimalnu razinu glicerida i LDL-kolesterola te povećavaju koncentraciju HDL-kolesterola (eng. High density lipoprotein odnosno Lipoprotein visoke gustoće) koji ima pozitivan učinak. Pretpostavlja se da su stupanj sulfatacije i molekulska masa zaslužni za antihiperlipidemička svojstva ulvana no više radova pokazalo je kako varijacije u molekulskoj masi donose različite rezultate u učinkovitosti smanjivanja lipida u krvi. U svome istraživanju, Qi i Sheng (Qi i Sheng, 2015) htjeli su dokazati utjecaj ulvana iz alge *Ulva petrusa* na razinu kolesterola u krvi. Hranili su Wistar štakore obrocima punim kolesterolom te su ih naknadno tretirali ulvanom. Dokazali su kako ulvan pozitivno utječe, odnosno reducira ukupan LDL-kolesterol. Antihiperlipidemička svojstva ulvana vrlo je aktualna tema istraživanja zbog jako učinkovitih rezultata. Postoje *in vivo* studije koje kvalitetno opisuju antihiperlipidemička svojstva ulvana na Kunming miševima (Qi i sur., 2012.) i na Wistar štakorima (Pengzhan i sur., 2003, Sathivel i sur., 2008). Potrebno je provesti detaljnija istraživanja kako bi se točno definirale kemijske karakteristike ulvana zaslužne za njegova antihiperlipidemička svojstva.

## 5. BIOMATERIJALI ULVANA I NJIHOVE FORME

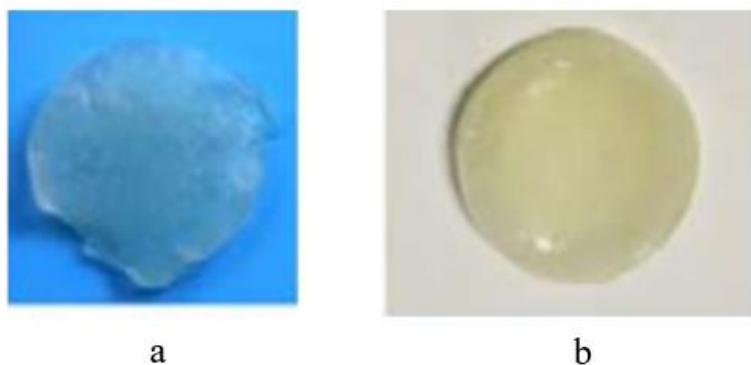
Kako bi pozitivna svojstva ulvana, prethodno navedena i objašnjena, bila što efikasnije iskorištena potrebno je osmisliti posebne biomaterijale, odnosno forme putem kojih će on biti upotrebljavan. Forme koje su najviše istraživane su ulvanovi hidrogelovi (slika 5.), a ostale uključuju ulvanove membrane i filmove (slika 7.), ulvanova vlakna (slika 8.) i ulvanove skelete (slika 9.).



**Slika 4.** Shema ulvana i njegovih svojstva te biomaterijali proizvedeni bazi ulvana (autor: Jakov Jurman)

### 5.1. Ulvanovi hidrogelovi

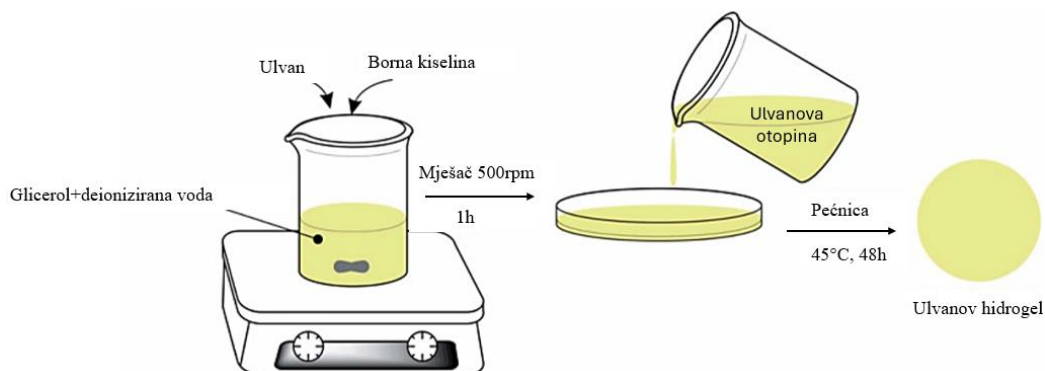
Ulvanovi hidrogelovi koriste se u izgradnji tkiva i stanica te kao medij pomoću kojeg se isporučuju lijekovi. Preferiran način primjene lijekova je uz pomoć hidrogelova, pogotovo u obliku nanogela zbog kontrolirane dostave do ciljanog sustava (Oh i sur., 2008). Istraživanja na hidrogelovima pokazala su da funkcioniraju tako što stvaraju fizičku potporu na koju se stanice prijanjaju što pomaže u obnovi tkiva i organa (Hunt i sur., 2014). Također imaju sposobnost enkapsulacije stanica zahvaljujući svojim adhezivnim i hidrofilnim svojstvima. Hidrogelovi smanjuju iritaciju tkiva zbog svoje mekane teksture (Bae i sur., 2013). Nadalje, imaju sposobnost smanjiti hidroksilne radikale i inhibirati Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Streptococcus epidermidis*) (Negreanu-Pirjol i sur., 2022).



**Slika 5.** Ulvanovi hidrogelovi, a- ulvan metakrilat, b- ulvan akrilat, preuzeto od Morelli, Chiellini 2010

### 5.1.1. Metode pripreme ulvanovih hidrogelova

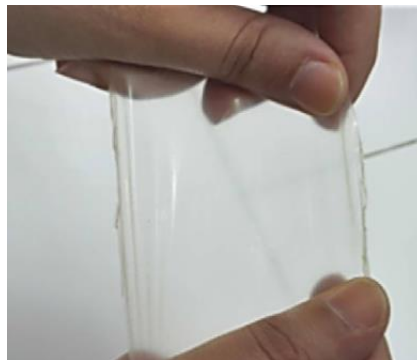
Postoji više načina kako se proizvodi ulvanov hidrogel. Jedna od metoda pripreme hidrogelova na bazi ulvana odvija se pomoću fotopolimerizacije UV svjetlom. Ova metoda opisana je kao brza, jednostavna i sigurna jer ne zahtijeva toksične katalizatore koji se koriste u tradicionalnim metodama (Morelli, Chiellini 2010). Još jedna od jednostavnih metoda dobivanja hidrogelova započinje otapljanjem ulvana u deioniziranoj vodi (slika 6.) Zatim se dodaju borna kiselina kao umreživač (0,1%) i glicerol (2%) kao plastifikator. Smjesa se homogenizira pomoću magnetske miješalice na 50°C tijekom 15 minuta. Ostaje na sobnoj temperaturi 45 minuta kako bi se formirao homogeni hidrogel. Nakon završene homogenizacije, 10ml smjese izlijeva se u Petrijeve zdjelice i suši na 45°C tijekom 48 sati kako bi se formirao ulvanov hidrogel (Sulastri i sur., 2021). Različite koncentracije ulvana u formulaciji utječu na karakteristike hidrogelnog filma. U pravilu, veća koncentracija ulvana davati će izraženija svojstva hidrogelu.



**Slika 6.** Metoda preparacije ulvanovog hidrogela, preuzeto od Sulastri i sur., 2021

## 5.2. Ulvanove membrane i filmovi

Biorazgradive membrane i filmovi kao omoti za pakiranje sve su više u upotrebi zbog svojih svojstava koja ne štete okolišu. Filmovi napravljeni od polimera kao što je ulvan iz prirodnih obnovljivih izvora su netoksični i ekološki prihvatljivi. Ključni faktor koji bi mogao dovesti ovaj biomaterijal na tržište je njegovo antioksidativno svojstvo koje će smanjenjem oksidacije namirnica produžiti njihovo trajanje. Ulvanovi filmovi se najčešće kombiniraju s glicerolom kako bi materijal postao otporniji i izdržljiviji (Sulastri i sur., 2021). Još jedna od prednosti ulvanovih filmova je njihova prozirnost što prezentaciju proizvoda čini boljom. Oni također smanjuju propusnost pa tako vodena para ne može probiti u pakiranje čime se hrana dodatno konzervira. Ulvan ekstrahiran iz vrste *Ulva lactuca* se koristi u formi jestivih filmova kao dodatak hrani u prehrambenoj industriji (Ganesan i sur., 2018). Filmovi se mogu primijeniti kao materijali za obloge rana, s obzirom na karakteristike biomaterijala s antioksidativnim i antimikrobnim djelovanjem.



**Slika 7.** Film na bazi ulvana, preuzeto od Guidara i sur., 2020

## 5.3. Ulvanova vlakna

Izrada vlakana korištenjem biopolimera kao što je ulvan privlači sve veću pažnju u biomedicini zbog njihove visoke poroznosti, visokog omjera površine i volumena te sličnosti s prirodnim izvanstaničnim matriksom (Lin i sur., 2022). Zbog limitirane topivosti i slabih reoloških svojstva ulvana izrada vlakana je ograničena (Lakshmi i sur., 2020). Često se kombinira s polivinil alkoholom (PVA) kako bi se olakšala proizvodnja vlakana te poboljšala njihova svojstva (Lin i sur., 2022). Ulvanova vlakna nalaze nove primjene u biomedicini kao što su sustavi za dovođenje lijekova na određeno mjesto u organizmu. Nanovlakna ulvana imaju antikoagulacijska svojstva te se koriste kao sredstvo za upotrebu lijekova i zacjeljivanje rana (Lakshmi i sur., 2020). Ulvanova nanovlakna u kombinaciji s polikaprolaktonom (PCL) koriste se kao materijali za izradu skeleta u inženjeringu tkiva zbog dugog razdoblja biorazgradnje PCL-a (Kikionis i sur., 2015).



**Slika 8.** Ulvanova nanovlakna, preuzeto od Kikionis i sur., 2022

#### **5.4. Ulvanovi skeleti**

Ulvanovi skeleti karakterizirani su dobrom poroznošću, čvrstim mehaničkim svojstvima i odličnom biokompatibilnošću te su uz to i biorazgradivi što ih čini potencijalno dobrim sredstvom za izgradnju tkiva (Alves i sur., 2012a). Kombiniranje prirodnih i sintetičkih materijala poboljšava karakteristike materijala te proširuje njihovu primjenjivost. Ekstrahirani ulvan iz vrste *Ulva lactuca* bio je spajan s poli-D,L-laktičnom kiselinom (PDLLA) te je dobiven skelet primijenjen u inženjeringu kostiju (Alves i sur., 2012a). Utvrđeno je da skelet kombiniran s PDLLA posjeduje prikladne morfološke karakteristike i adekvatna mehanička svojstva te ne šteti stanicama. Takav skelet može se koristiti i u primjeni lijekova. Ulvanov skelet napravljen od 40% hitozana i 60 % ulvana pomaže u proliferaciji i nakupljanju osteoblasta, odnosno u izgradnji kostiju organizma (Dash i sur., 2018). Za ulvanove skelete također je dokazana netoksičnost (Alves i sur., 2012a). Sukladno tome, ulvanovi skeleti predstavljaju potencijalno novi način izgradnje tkiva.

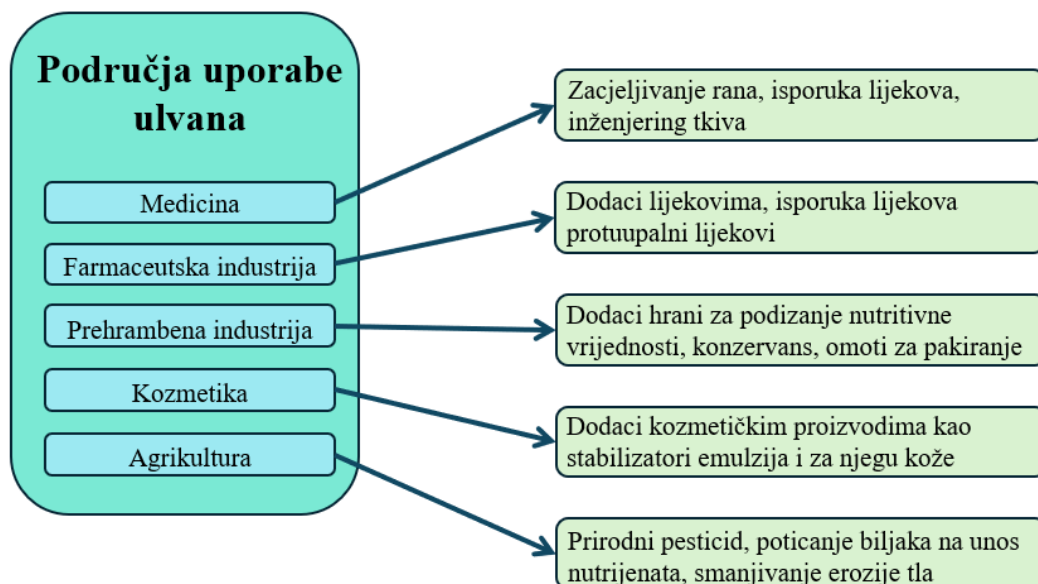


**Slika 9.** Ulvanov skelet, preuzeto od Morelli, Chiellini 2010



## 6. UPORABA ULVANA

Kao što je već navedeno ulvan se kroz razne forme koristi u mnogo industrija. Razlog tome su upravo njegova pozitivna svojstva koja pospješuju performanse proizvoda s kojima se kombinira. Nadalje, svijet je sve zagađeniji, prekomjerna uporaba plastike, neobnovljivih izvora energije i povećavanje industrija samo su neki od velikih problema koji ga uništavaju. Sukladno tome, potrebno je potražiti alternativna rješenja koja su prirodna, odnosno ekološki prihvatljiva. Jedno od takvih rješenja je upravo polimer ulvan koji potencijalno može revolucionirati određene industrije. U daljnjem tekstu biti će rečeno gdje se ulvan koristi i gdje se potencijalno može koristiti s posebnim naglaskom na svojstvima ulvana za zacjeljivanje rana.



**Slika 10.** Shema s područjima u kojima se ulvan upotrebljava ili testira za uporabu te benefiti koje nosi za određeni sektor (autor: Jakov Jurman)

### 6.1. Kozmetika

Uporaba prirodnih alternativa i dodataka sve je poželjnija u kozmetičkoj industriji. Proizvodi koji sadrže prirodne spojeve i ekološki su prihvatljivi plasiraju se na bolje tržište (Morelli i sur., 2019). Razlog tome je veća potražnja prirodnih proizvoda, odnosno želja kupaca za što zdravijim životom. Jedan od prirodnih spojeva koji se koriste u kozmetičkoj industriji je upravo ulvan. Ulvan posjeduje svojstva koja ga čine široko primjenjiva u kozmetičkoj industriji. Kao prvo, ulvan je biokompatibilan s ljudskim stanicama te ne uzrokuje nikakav štetan učinak,

štoviše on reducira rizik iritacije kože (Lakshmi i sur., 2020). Drugo, ulvan sadrži amfifilična svojstva što znači da ovisno o spojevima s kojima se spaja će imati polarne ili nepolarne, odnosno hidrofilne ili hidrofobne karakteristike (Lin i sur., 2022). Njegova amfifilična svojstva primjenjiva su u stabilizaciji emulzija na bazi vode i ulja što poboljšava stabilnost i performans smjesa. Ulvan također hidratizira i godi koži. Ulvan dobiven iz vrste *Ulva lactuca* ima sposobnost stabilizacije emulzija (Morelli i sur., 2019). Prirodno podrijetlo ulvana je u skladu s rastućom potražnjom potrošača za obnovljivim i okolišno ne štetnim proizvodima.

## **6.2. Poljoprivreda**

Korištenje štetnih kemijskih spojeva u poljoprivredi svakodnevni je problem iako se promovira njihovo reduciranje. Postoje alternativna rješenja na bazi prirodnih spojeva koja ne štete okolišu. To su najčešće polimeri, uključujući i ulvan (Lin i sur., 2022). Njegova uporaba proširena je na poljoprivredu zbog ekološki prihvatljivih svojstva, isplativosti, biorazgradivosti te platformi za prijenos i primjenu agrokemikalija za kontrolirano otpuštanje (Bortolin i sur., 2012). Ulvan također može djelovati kao probiotik, potičući rast korisnih mikroorganizama u tlu (Amin, 2020). Rast biljaka može biti poboljšán apliciranjem ulvanovog hidrogela koji potiče biljke na unos nutrijenata (Lin i sur., 2022). Antivirusna i antibakterijska svojstva ulvana pomažu biljkama u borbi protiv patogenih mikroorganizama, smanjujući potrebu za korištenjem kemijskih pesticida (Amin, 2020). Korištenje ulvanovog hidrogela može smanjiti eroziju tla te zadržati vodu u njemu. To predstavlja odlično rješenje u današnjem svijetu gdje je sve manje vode koja je sigurna za uporabu (Lin i sur., 2022).

## **6.3. Isporuka lijekova**

Za veliki broj aktivnih farmaceutskih spojeva otkriveno je da imaju terapijski učinak, no zbog niske bioraspoloživosti, često pokazuju slab učinak *in vivo* što zahtijeva često davanje lijeka (Bhattarai i sur., 2010). Rješenje problema je u kontroliranoj isporuci lijeka do dijela organizma gdje će imati najveći učinak. Sposobnost kontrolirane isporuke pokazali su sustavi na bazi polimernih hidrogelova (Cunha i Grenha, 2016). Oni također reguliraju dozu lijeka u ljudskom tijelu, smanjuju troškove, učestalost doziranja i toksičnost lijeka, te tako povećavaju učinkovitost isporuke lijeka (Oh i sur., 2008). Sve više pažnje dobivaju ulvanovi hidrogelovi koji se isto tako mogu koristiti kao sustavi za isporuku lijekova. Oni mogu zadržati lijek te ga kontinuirano ispuštati unutar tijela što ih čini pogodnim za održavanje optimalne količine lijeka u tijelu. Isto tako, ne predstavljaju nikakvu opasnost za organizam zbog biokompatibilnosti s ljudskim tijelom. Sposobnost modifikacije ulvana i preparacija različitih hidrogelova mogu olakšati razvoj sustava za isporuku lijekova, poboljšavajući učinkovitost tretmana za određene

dijelove tijela (Lin i sur., 2022). Ulvanove membrane također mogu povećati učinkovitost lijeka. Njihovim kemijskim modifikacijama može se točno odrediti gdje će se lijek osloboditi unutar organizma (Alves i sur., 2012b). Ove prednosti membrana i hidrogelova koje se baziraju na ulvanu imaju obećavajuće izgleda u pristupu s modernijim i naprednijim terapijskim tehnikama.

#### **6.4. Prehrambena industrija**

U posljednjim godinama kvaliteta hrane u razvijenim državama opada. Umjetni spojevi i aditivi koji čine namirnice dugovječnijim, većim, i ljepšim samo su početak problema u modernoj prehrambenoj industriji koji mogu štetiti zdravlju okoliša i ljudima. No, ljudi postaju sve svjesniji onoga što jedu te kreću težiti zdravoj prehrani. Traže prirodne alternative koje ne umanjuju kvalitetu namirnica te nisu opasne za njih. Jedna od takvih alternativa je upravo ulvan i njegovi biomaterijali koji su našli široku uporabu u prehrambenoj industriji. Ulvan posjeduje antimikrobna svojstva koja mogu pomoći u inhibiciji rasta patogenih mikroorganizama na namirnici (Cindana Mo'o i sur., 2020). Tako joj produljuju rok te ju čine sigurnom za konzumaciju. Zbog svojih antioksidativnih svojstva, ulvan isto može djelovati kao prirodni konzervans (Lin i sur., 2022). Smanjivanjem oksidacije hrane produljuje joj se vijek, odnosno umanjuje se kvarenje. Može služiti kao i probiotik, povećavajući rast korisnih crijevnih bakterija čime se poboljšava probavno zdravlje (Amin, 2020). Hidrogelovi ulvana zbog svoje viskoznosti mogu biti upotrebljavani kao sredstvo za zgušnjavanje i želiranje određenih namirnica (Lin i sur., 2022). Polisaharid ulvan nosi nisku energetska vrijednost, no zbog svojih bioaktivnih spojeva kao što su sulfatne skupine, vitamini, minerali, i vlakana nutritivno doprinosi i jača zdravlje organizma. Filmovi na bazi ulvana potencijalno bi se mogli primijeniti kao zamjena za plastiku kod pakiranja hrane (Wu i sur., 2018). Mehanička svojstva ulvanovih filmova vrlo su slična plastičnim omotima, pokazuju gotovo jednaku rastezljivost i kompletnu prozirnost (Wu i sur., 2018). Suprotno tome, od plastike se razlikuju po većoj biorazgradivosti što ih to čini još poželjnijim za uporabu. Također nose već prije spomenuta antioksidativna i antimikrobna svojstva kojima sprječavaju kvarenje hrane. Kao prirodni održivi izvor koji je biorazgradiv, pakiranja na bazi ulvana potencijalno predstavljaju nove solucije koje ne štete okolišu te optimiziraju stanje namirnica.

#### **6.5. Izgradnja tkiva**

Izgradnja tkiva ili drugim riječima inženjering tkiva je tehnika u kojoj se pomoću umjetnih skeleta pokušava rekonstruirati tkivo organizma (Lin i sur., 2022). Ti umjetni skeleti moraju imati karakteristike kao što su biokompatibilnost, netoksičnost, određena čvrstoća, elastičnost

i izdržljivost kako bi mogli izgraditi tkivo (Hunt i sur., 2014). Hidrogelovi, vlakna, membrane i skeleti na bazi ulvana sadrže te karakteristike pa se potencijalno mogu primijeniti kao umjetni skeleti za izgradnju tkiva. Ulvanovi skeleti promoviraju rast i diferencijaciju osteoblasta te tako pridonose u izgradnji koštanog tkiva (Alves i sur., 2012a). Uz to, imaju sposobnost stvaranja minerala kao što je apatit koji pomaže u regeneraciji kostiju (Dash i sur., 2018). Hidrogelovi mogu stvarati vlažni i biokompatibilni medij koji će osigurati rast stanica. Također pomoću vremenski kontroliranog otpuštanja aktivnih spojeva unutar organizma može omogućiti dugotrajno preživljavanje i aktivaciju stanica. Biomaterijali na bazi ulvana imaju porozna svojstva koja osiguravaju jednostavnu difuziju kisika i prolaz hranjivih tvari za opskrbu određenog djela organizma. Imunogenost ulvana poprilično je slaba te organizam nema potrebu za imunološkom reakcijom (Alves i sur., 2012a). Umjetni skeleti mogu se uzgajati *in vitro* te zatim prenijeti pacijentima, ili *in vivo* gdje se konstrukcije injektiraju u organizam te infiltracijom među stanicama grade skelete. Ulvanovi biomaterijali nose sa sobom mnogo pozitivnih karakteristika te tako nude potencijalno i alternativno rješenje u izgradnji tkiva prirodnim, netoksičnim i biokompatibilnim skeletima.

## **6.6. Zacjeljivanje rana**

Koža je jedan od najvažnijih organa u ljudskom tijelu. Odgovorna je za disanje, termoregulaciju i komunikaciju s okolinom. Poprilično je osjetljiva na ozljede koje zahtijevaju brzo i učinkovito liječenje (Andryukov i sur., 2020). Najučinkovitiji tretmani su višenamjenski zavoji koji sadrže umjetne ili prirodne biološki aktivne tvari s protuupalnim, antimikrobnim, analgetskim, i antioksidativnim svojstvima. Umjetni materijali mogu izazvati mnogo nuspojava kao što su alergijske reakcije i toksičan učinak. S druge strane, prirodni polimeri ne predstavljaju toksični i kancerogeni rizik te su biokompatibilni s ljudskim stanicama što ih čini poželjnijim materijalima od umjetnih. Tijekom posljednjih desetljeća provedeno je mnogo istraživanja kako bi se ispitala sposobnost zacjeljivanja rana morskih polimera, uključujući ulvan. Unatoč potencijalu ulvana kao materijala za zavoje za rane još uvijek nije u primjeni zbog manjka istraživanja.

### **6.6.1. Klasični oblozi za ranu**

Oblog za ranu je materijal koji se nanosi izravno na ranu s ciljem poticanja zacjeljivanja i sprječavanja daljnjeg oštećenja tkiva (Obagi i sur., 2019). Tradicionalno se koristio sterilni pamučni zavoj, no on brzo isušuje ranu, dopušta prodiranje bakterija i može uzrokovati traumu prilikom uklanjanja, te zahtijeva često mijenjanje (Zahedi i sur., 2010). U novije vrijeme dokazano je kako ranama više godi vlažni okoliš jer ubrzava zacjeljivanje. Stoga su moderni

oblozi za rane sposobni održavati vlagu na određenoj razini. Također ih se može kombinirati s antimikrobnim sredstvima i spojevima za poticanje rasta kako bi bili još učinkovitiji u zacjeljivanju rana. Interaktivni zavoji za rane, klasificirani kao gelovi, pjene, filmovi, sprejevi, membrane, nanovlakna i spužve mogu biti izrađeni od biopolimera ili sintetičkih polimera. Moderni zavoji za rane na bazi morskih polisaharida nude visoku biokompatibilnost, mehaničku čvrstoću, fleksibilnost, poroznost i biorazgradivost. Pri procjeni obloga za ranu još su važni parametri poput debljine, elastičnosti, čvrstoće vlakana i sposobnosti bubrenja kako bi se osigurala njihova učinkovitost kao sustava za dostavu lijekova i promotora zacjeljivanja. Idealni oblog bi trebao biti fleksibilan, otporan na kidanje, zadržavati vlagu i omogućavati prijenos vodene pare na način koji sprječava prekomjernu dehidraciju i nakupljanje eksudata.

### **6.6.2. Uporaba ulvana kao obloga za zacjeljivanje rana**

Kao što je već prije navedeno, biomaterijali na bazi ulvana koji se koriste i koji bi se potencijalno mogli koristiti za zacjeljivanje rana su hidrogelovi, vlakna i membrane. Najčešće su to hidrogelovi zbog svojih superiornih karakteristika. Pružanjem uvjeta kao što su vlažnost područja, netoksičnost, biokompatibilnost i već prijašnje navedenih karakteristika, svaki od ovih materijala stvara idealno okruženje za odvijanje procesa zacjeljivanja bez komplikacija. Kako bi im se poboljšala mehanička svojstva, a posebno čvrstoća i izdržljivost potrebno ih je kombinirati s drugim polimerima.

U svome istraživanju, Alves i sur.(2012b) razvili su membrane na bazi ulvana kako bi stvorili ljekovite obloge s potencijalom za isporuku lijekova. Spojili su ulvan s 1,4 butandiol diglicidil eterom (BDDE). Tako se čvrstoća vlakana povećala za deset puta, a duktilnost se smanjila čime se zaustavila njihova deformacija. Membrane su dobivene izlivanjem u Petrijeve zdjelice te su dodatno impregnirane deksametazonom. Fotografija dobivena SEM-om (eng. Scanning electronic microscope odnosno Pretražni elektronski mikroskop) pokazala je hrapavost i nepropusnost membrana. Budući da su membrane ulvana namijenjene za upotrebu kao obloge, moraju biti otporne i sposobne izdržati stres i mehaničke napore. Otkrili su da su membrane sposobne upijati vodu, dostižući vrhunac nakon 14 dana (1800%). Ovaj je parametar ključan jer učinkovito regulira vlažnost koja je bitna za zacjeljivanje rane. Otpuštanje deksametazona praćeno je tijekom 8 sati, s 49% lijeka oslobođenog iz membrane. Naknadno je otkriveno sporije otpuštanje lijeka, kroz 14 dana bilo je otpušteno 72% lijeka iz membrana. Kao što su autori naveli, razvoj primjene polisaharida ulvan još je u ranoj fazi, što predstavlja pokušaj dodavanja vrijednosti u ovom relativno neistraženom području. Autori su naveli kako ulvanove

membrane sadrže mnogo pozitivnih svojstva te da je potrebno provesti još istraživanja prije konkretne uporabe.

Faroughi i sur. (2024) u svome su istraživanju primijenili ulvanov hidrogel kako bi izradili vlakna koja se apliciraju kao oblozi na rane. Dobivena vlakna pokazala su izvanredna mehanička svojstva, sposobna se rastezati do 60% svoje dužine prije pucanja. SEM fotografije otkrile su ujednačenu i homogenu strukturu s raspodjelom veličine pora koja se postupno povećava prema središtu vlakana. Karakteristike ulvanovih vlakana uspoređivali su s alginatnim i hitinskim vlaknima te su dokazali imaju veću sposobnost održavanja stanica zdravima. To upućuje na ulvanovu visoku biokompatibilnost. Autori su istaknuli da ovi rezultati naglašavaju potencijal ulvanovih vlakana kao obećavajuće rješenje za obloge za rane.

Mariia i sur. (2021) razvili su novi hidrogel na bazi hitozana i ulvana koji sadrži nanokristale celuloze (CNC) pune lijekova s epidermalnim faktorom rasta (EGF). Pripremljena je otopina ulvana u demineraliziranoj vodi, a zatim je dodana otopina hitozana u octenoj kiselini kako bi se stvorio hitozan-ulvan polielektrolitni kompleks (PEC). Ova otopina hitozan-ulvana (CS-U) zapomješana je s različitim koncentracijama CNC-a (1%, 5%, 10% i 20% u odnosu na CS-U otopinu). Smjesa je promiješana i osušena smrzavanjem kako bi se dobili osušeni hidrogelovi. Uzorci koji sadrže 0%, 1%, 5%, 10% i 20% CNC-a nazvani su CS-UWCNC, CS-UCNC1%, CS-UCNC5%, CS-UCNC10% i CS-UCNC20%. Kako se sadržaj CNC-a povećavao, dolazilo je do smanjenja veličine pora i poroznosti te povećanja tlačne čvrstoće hidrogelova. Otpuštanje EGF-a iz CS-UCNC hidrogelova prvog je dana doseglo je 23,6% te se nastavilo tijekom vremena. Nakon 7 dana povećalo se na 55,6%, a nakon 14 dana doseglo je 77,7%. Na održavanje i proliferaciju stanica najbolje su utjecali hidrogelovi s većim postotkom CNC-a, odnosno EGF-a. Proveli su *in vivo* eksperiment na miševima gdje im se pratilo zacjeljivanje kože na leđima. Petnaesti dan je rana tretirana s najvećim postotkom CNC-a potpuno zarasla dok je rana tretirana s CS-UWCNC postigla zacjeljivanje od 84%. EGF je glavni razlog bržeg zacjeljivanja jer potiče sintezu kolagena i proliferaciju stanica.

Kikionis i sur. (2022) napravili su nanovlakanaste flastere od ulvana i polietilen oksida (PEO). Ovi flasteri su dizajnirani za zacjeljivanje rana, posebno za kožnu traumu nastalu nakon kirurškog tretmana keloida. Fotografije ulvan/PEO flastera dobivene SEM-om pokazale su ujednačenu mrežastu strukturu ultratankih vlakana bez zrnaca, s ravnomjerno raspodijeljenim ulvanom.. Takva struktura stvara visoko poroznu površinu što olakšava prolaz ulvana do oštećene kože. Klinička evaluacija uključivala je upotrebu skale za procjenu ožiljaka od strane pacijenata i promatrača (POSAS). Ocjenjivale su se karakteristike ožiljaka kao što su boja,

elastičnost, pigmentacija, volumen, bol, svrbež i tip kože pacijenta na skali od 1 (normalna koža) do 10 (najgori mogući ožiljak). Sedam dana nakon kirurškog zahvata pacijenti koji su koristili ulvan/PEO flastere pokazali su smanjenu traumu kože, poboljšanu boju i volumen, s POSAS rezultatom od 8. Pacijenti koji su koristili referentni proizvod imali su veću traumu, crvenilo, volumen ožiljka i POSAS rezultat od 9. Poslije tri tjedna, pacijenti s ulvan/PEO flasterima postigli su POSAS rezultat od 2 uz minimalnu traumu kože, dok su pacijenti s referentnim proizvodom imali rezultat 8 na POSAS skali. Uz to, pacijenti koji su koristili ulvan/PEO flastere prijavili su minimalnu bol i svrbež te poboljšavanje teksture kože za razliku od pacijenata koji su koristili referentni proizvod. Zaključili su kako flasteri na bazi ulvana imaju značajnu sposobnost zacjeljivanja rana te smanjivanja upale.

Sulastri i sur. (2023) razvili su hidrogelni film sastavljen od ulvana i srebrnih nanočestica za liječenje opekline. Srebrne nanočestice odabrane su kako bi se poboljšala antibakterijska svojstva obloga. Dvije koncentracije srebrnog nitrata, 0,5 mM i 1 mM, korištene su za stvaranje ulvan-srebrnih nanočestičnih hidrogelnih filmova, označenih kao UHF-AgNP0.5 i UHF-AgNP1. Oba filma pokazali su antimikrobna svojstva, no UHF-AgNP0.5 pokazao je veću stopu inhibicije bakterija te ga se odabralo za daljnje istraživanje. Autori su ukazali da su nanočestice bile zaslužne za inhibiciju mikroorganizama jer su povećale stabilnost, aktivnu površinu i antimikrobnu aktivnost hidrogelnog filma. U *in vivo* eksperimentu, termičke opekline drugog stupnja bile su izazvane na koži mužjaka Wistar štakora pod anestezijom. Štakori su bili podijeljeni u četiri skupine: negativne kontrole, pozitivne kontrole, ulvanovi hidrogelni filmovi bez srebrnih nanočestica (UHF) i UHF-AgNP0.5. Skupina pozitivne kontrole primila je Star®Ag gel koji sadrži koloidno srebro. Rane su prekrivene odgovarajućim gelovima, dok su rane u negativnoj kontrolnoj skupini ostavljene netretirane. Rezultati su pokazali da su rane tretirane s UHF-AgNP0.5 hidrogelnim filmom potpuno zacijelile nakon 21 dana što je brže nego rane u skupinama UHF i negativnoj kontroli. Također nije bilo značajne razlike u usporedbi s pozitivnom skupinom. Ugradnja srebrnih nanočestica u hidrogelni film znatno ubrzava zacjeljivanje rana, što se pripisuje njihovim antimikrobnim karakteristikama.

## **7. ZAKLJUČAK**

Ulvan je još u ranim fazama istraživanja i uporabe za razliku od drugih morskih polisaharida izoliranih iz algi kao što su karagenan i fukoidan. Međutim, broj istraživanja na ulvanu raste te on postaje sve aktualnija tema. Razlog tomu su njegova pozitivna svojstva koja bi se potencijalno mogla primijeniti u svakodnevnom životu. Ulvanov kemijski sastav najzaslužniji je za njegovu bioaktivnost, konkretno, to su stupanj sulfatacije i sastav polisaharida. Ulvan sadrži antioksidativna, antikancerogena, antikoagulacijska, antimikrobna, imunološka, protuupalna i antihiperlipidemička svojstva. Također je biokompatibilan s ljudskim stanicama, odnosno ne izaziva imunosnu reakciju. Ne predstavlja toksičan rizik za ljude, a ni za okoliš. Njegova biorazgradivost još jedna je od karakteristika koje ga potencijalno čine optimalnom zamjenom za današnje materijale. Ima mogućnost promijeniti i poboljšati mnogo industrija kao što su farmaceutska, prehrambena, kozmetička i poljoprivredna s posebnim naglaskom na medicinu. Potrebno je provesti još novih istraživanja na bioaktivnosti ulvana kako bi se na temelju dokaza mogao početi koristiti u svakodnevnom životu.



## 8. SAŽETAK

U ovom radu istražuje se kemijski sastav, biološka aktivnost i potencijalne primjene ulvana, polisaharida dobivenog iz makroalgi roda *Ulva*. Analizirane su metode ekstrakcije i pročišćavanja ulvana koje su ključne za dobivanje čistog ekstrakta s očuvanjem njegovih bioaktivnih svojstva. Ulvan posjeduje značajne antioksidativne, antikancerogene, antikoagulacijske, antimikrobne, imunološke, protuupalne i antihiperlipidemičke osobine, što ga čini potencijalnim kandidatom za primjenu u medicini, prehrambenoj industriji, farmaceutici, poljoprivredi i kozmetici. Iako se ulvan još uvijek ne koristi u ljudskoj medicini, rezultati istraživanja *in vivo* na životinjama i *in vitro* na ljudskim stanicama ukazuju na njegova pozitivna svojstva. Ovaj rad također razmatra mogućnosti razvoja biomaterijala na bazi ulvana, s posebnim naglaskom na primjenu u zacjeljivanju rana. Zaključno, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se utvrdio puni potencijal ulvana i njegov utjecaj na ljudsko zdravlje.

## 9. ABSTRACT

This paper investigates the chemical composition, biological activity, and potential applications of ulvan, a polysaccharide derived from macroalgae of the genus *Ulva*. The extraction and purification methods of ulvan, which are crucial for obtaining a pure extract while preserving its bioactive properties, were analyzed. Ulvan possesses significant antioxidant, anticancer, anticoagulant, antimicrobial, immunological, anti-inflammatory, and antihyperlipidemic properties, making it a potential candidate for applications in medicine, the food industry, pharmaceuticals, agriculture, and cosmetics. Although ulvan is not yet used in human medicine, *in vivo* research on animals and *in vitro* studies on human cells indicate its positive properties. This paper also explores the potential for developing ulvan-based biomaterials, with a particular focus on wound healing applications. In conclusion, further research is needed to determine the full potential of ulvan and its impact on human health.

## 10.POPIS LITERATURE

- Aguilar-Briseño J.A., Cruz-Suarez L.E., Sassi J.F., Ricque-Marie D., Zapata-Benavides P., Mendoza-Gamboa E., Rodríguez-Padilla C., Trejo-Avila L.M. (2015) Sulphated polysaccharides from *Ulva clathrata* and *Cladosiphon okamuranus* seaweeds both inhibit viral attachment/entry and cell-cell fusion, in NDV infection, *Marine Drugs* 13:697–712.
- Alves A., Duarte A.R.C., Mano J.F., Sousa R.A., Reis R.L. (2012a) PDLLA enriched with ulvan particles as a novel 3D porous scaffold targeted for bone engineering. *Journal of Supercritical Fluids* 65:32–38.
- Alves A., Pinho E. D., Neves N. M., Sousa R. A., Reis R. L. (2012b) Processing ulvan into 2D structures: Cross-linked ulvan membranes as new biomaterials for drug delivery applications. *International journal of pharmaceutics* 426(1-2):76-81.
- Alves A., Sousa R.A., Reis R.L. (2013) A practical perspective on ulvan extracted from green algae. *Journal of applied phycology* 25:407–424.
- Amin H. H. (2020) Ulvan as A new trend in agriculture, food processing and medicine. *Asian Journal of Fisheries and Aquatic Research*. 6(4):47-54.
- Andrieux C., Hibert A., Houari A-M., Bensaada M., Popot F., Szytit O. (1998) *Ulva lactuca* is poorly fermented but alters bacterial metabolism in rats inoculated with human faecal flora from methane and non-methane producers. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 77:25–30.
- Andryukov B. G., Besednova N. N., Kuznetsova T. A., Zaporozhets T. S., Ermakova S. P., Zvyagintseva T. N., Smolina, T. P. (2020) Sulfated polysaccharides from marine algae as a basis of modern biotechnologies for creating wound dressings: Current achievements and future prospects. *Biomedicines* 8(9):301.
- Bae K.H., Wang L.S., Kurisawa M. (2013) Injectable biodegradable hydrogels: Progress and challenges. *Journal of Materials Chemistry B* 1:5371–5388.
- Bhattarai N., Gunn J., Zhang M. (2010) Chitosan-Based Hydrogels for Controlled, Localized Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 62:83–99.
- Bocanegra A., Bastida S., Benedi J., Rodenas S., Sanchez-Muniz F.J. (2009) Characteristics and nutritional and cardiovascular-health properties of seaweeds. *Journal of Medicinal Food* 12:236–258.

Bortolin A., Aouada F.A., de Moura M.R., Ribeiro C., Longo E., Mattoso L.H.C. (2012) Application of Polysaccharide Hydrogels in Adsorption and Controlled-Extended Release of Fertilizers Processes. *Journal of Applied Polymer Science* 123:2291–2298.

Botta A., Martínez V., Mitjans M., Balboa E., Conde E., Vinardell M.P. (2014) Erythrocytes and cell line-based assays to evaluate the cytoprotective activity of antioxidant components obtained from natural sources. *Toxicology In Vitro* 28:120–124.

Chen X., Yue Z., Winberg P. C., Dinoro J. N., Hayes P., Beirne S., Wallace G. G. (2019) Development of rhamnose-rich hydrogels based on sulfated xylorhamno-uronic acid toward wound healing applications. *Biomaterials science* 7(8):3497-3509.

Chiu Y.H., Chan Y.L., Li T.L., Wu C.J.(2012) Inhibition of Japanese encephalitis virus infection by the sulfated polysaccharide extracts from *Ulva lactuca*, *Marine Biotechnology* 14:468–478.

Cindana Mo'o F. R., Wilar G., Devkota H. P., Wathoni N. (2020) Ulvan, a polysaccharide from macroalga *Ulva* sp.: A review of chemistry, biological activities and potential for food and biomedical applications. *Applied Sciences* 10. 16:5488.

Craigie J. S., Wen Z. C., Van der Meer J. P. (1984) Interspecific, Intraspecific and Nutritionally-Determined Variations in the Composition of. *Agars from Gracilaria spp.* (1984): 55-62.

Cunha L., Grenha A. (2016) Sulfated Seaweed Polysaccharides as Multifunctional Materials in Drug Delivery Applications. *Marine drugs* 14, 42.

Dash M., Samal S.K., Morelli A., Bartoli C., Declercq H.A., Douglas T.E., Dubruel P., Chiellini F. (2018) Ulvan-chitosan polyelectrolyte complexes as matrices for enzyme induced biomimetic mineralization. *Carbohydrate Polymers* 182:254–264.

Foroughi J., Ruhparwar A., Aloko S., Wang C. H. (2024) Manufacturing Ulvan Biopolymer for Wound Dressings. *Macromolecular Materials and Engineering* 309(2):2300268.

Ganesan A.R., Shanmugam M., Bhat, R. (2018) Producing novel edible films from semi refined carrageenan (SRC) and ulvan polysaccharides for potential food applications. *International Journal of Biological Macromolecules* 112:1164–1170.

Glasson C.R.K., Sims I.M., Carnachan S.M., Nys R., Magnusson M. (2017) A cascading biorefinery process targeting sulfated polysaccharides (ulvan) from *Ulva ohnoi*, *Algal research* 27:383–391.

Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T. W. (2008) Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thrombosis and haemostasis* 99(11):807-818.

Guidara M., Yaich H., Benelhadj S., Adjouman Y. D., Richel A., Blecker C., Garna H. (2020) Smart ulvan films responsive to stimuli of plasticizer and extraction condition in physico-chemical, optical, barrier and mechanical properties. *International journal of biological macromolecules* 150:714-726.

Guiry M.D., Guiry G.M. (2024) AlgaeBase. World-wide electronic publication, University of Galway. Raspoloživo na [https://www.algaebase.org/search/genus/detail/?genus\\_id=33](https://www.algaebase.org/search/genus/detail/?genus_id=33) (pristupljeno 30. kolovoza 2024.).

Hardouin K., Bedoux G., Burlot A.-S., Donnay-Moreno C., Bergé J.-P., Nyvall-Collén P., Bourgougnon N. (2016) Enzyme-assisted extraction (EAE) for the production of antiviral and antioxidant extracts from the green seaweed *Ulva armoricana* (*Ulvales*, *Ulvophyceae*), *Algal Research* 16:233–239.

Hayden H. S., Blomster J., Maggs C. A., Silva P. C., Stanhope M. J., Waalan J. R. (2003) Linnaeus was right all along: *Ulva* and *Enteromorpha* are not distinct genera. *European journal of phycology* 38(3):277-294.

Henriques B., Teixeira A., Figueira P., Reis A. T., Almeida J., Vale C., Pereira E. (2019) Simultaneous removal of trace elements from contaminated waters by living *Ulva lactuca*. *Science of the Total Environment* 652:880-888.

Hunt J.A., Chen R., van Veena T., Bryan N. (2014) Hydrogels for tissue engineering and regenerative medicine. *Journal of Materials Chemistry B* 2:5319–5338.

Hussein U.K. Mahmoud H.M. Farrag A.G. Bishayee A. (2015) Chemoprevention of Diethylnitrosamine-Initiated and Phenobarbital-Promoted Hepatocarcinogenesis in Rats by Sulfated Polysaccharides and Aqueous Extract of *Ulva lactuca*. *Integrative Cancer Therapies* 14:525–545.

Kiana P., Khosro P., Jelveh S., Saied Tamadoni J., Jaanika B. (2016) Molecular and morphological characterisation of *Ulva chaugulii*, *U. paschima* and *U. ohnoi* (Ulvophyceae) from the Persian Gulf, Iran. *Botanica Marina* 59:147–158.

Kidgel J.T., Magnusson M., Nys R., Glasson C.R.K. (2019) Ulvan: A systematic review of extraction, composition and function. *Algal research* 39:101422.

Kikionis S., Ioannou E., Toskas G., Roussis V. (2015) Electrospun biocomposite nanofibers of ulvan/PCL and ulvan/PEO. *Journal of Applied Polymer Science* 132:42153.

Kikionis S., Koromvoki M., Tagka A., Polichronaki E., Stratigos A., Panagiotopoulos A., Roussis V. (2022) Ulvan-based nanofibrous patches enhance wound healing of skin trauma resulting from cryosurgical treatment of keloids. *Marine Drugs* 20(9):551.

Lahaye M., Kaeffer B. (1997) Seaweed dietary fibres: structure, physico-chemical and biological properties relevant to intestinal physiology, *Sciences des Aliments* 17:563–584.

Lakshmi D. S., Sankaranarayanan S., Gajaria T. K., Li G., Kujawski W., Kujawa J., Navia R. (2020) A short review on the valorization of green seaweeds and ulvan: Feedstock for chemicals and biomaterials. *Biomolecules* 10(7):991.

Li W., Jiang N., Li B., Wan M., Chang X., Liu H., Zhang L., Yin S., Qi H., Liu S. (2018) Antioxidant activity of purified ulvan in hyperlipidemic mice. *International Journal of Biological Macromolecules* 113:971–975.

Li W., Wang K., Jiang N., Liu X., Wan M., Chang X., Liu D., Qi H., Liu S. (2018) Antioxidant and antihyperlipidemic activities of purified polysaccharides from *Ulva pertusa*, *Journal of Applied Phycology* 30 (4): 2619–2627.

Lin J., Jiao G., Kermanshahi-Pour A. (2022) Algal polysaccharides-based hydrogels: extraction, synthesis, characterization, and applications. *Marine Drugs* 20(5):306.

Lopes N., Ray S., Espada S.F., Bomfim W.A., Ray B., Faccin-Galhardi L.C., Linhares R.E.C., Nozawa C. (2017) Green seaweed *Enteromorpha compressa* (Chlorophyta, Ulvaceae) derived sulphated polysaccharides inhibit herpes simplex virus, *International Journal of Biological Macromolecules* 102:605–612.

Malavenda S., Makarov M., Ryzhik I., Mityae M., Malavenda S. (2018) Occurrence of *Ulva lactuca* L. 1753 (Ulvaceae, Chlorophyta) at the Murman Coast of the Barents Sea. *Polar Research*, 37(1):1503912.

Mariia K., Arif M., Shi J., Song F., Chi Z., Liu, C. (2021) Novel chitosan-ulvan hydrogel reinforcement by cellulose nanocrystals with epidermal growth factor for enhanced wound healing: In vitro and in vivo analysis. *International Journal of Biological Macromolecules* 183:435-446.

- Morelli A., Chiellini F. (2010) Ulvan as a new type of biomaterials from renewable resources: Functionalization and hydrogel preparation. *Macromolecular Chemistry and Physics* 211:821–832.
- Morelli A., Puppi D., Chiellini F. (2013) Polymers from Renewable Resources: Perspectives in Biomedical Applications. *Journal of Renewable Materials* 2:83-112.
- Morelli A., Massironi A., Puppi D., Creti D., Domingo Martinez E., Bonistalli C., Chiellini F. (2019) Development of ulvan-based emulsions containing flavour and fragrances for food and cosmetic applications. *Flavour and Fragrance Journal* 34(6):411-425.
- Negreanu-Pirjol B. S., Negreanu-Pirjol T., Popoviciu D. R. Anton, R. E., Prelipcean A. M. (2022) Marine bioactive compounds derived from macroalgae as new potential players in drug delivery systems: a review. *Pharmaceutics* 14(9):1781.
- Obagi Z., Damiani G., Grada A., Falanga V. (2019) Principles of wound dressings: a review. *Surgical Technology International* 35(5):0-57.
- Oh J.K., Drumright R., Siegwart D.J., Matyjaszewski K. (2008) The development of microgels/nanogels for drug delivery applications. *Progress in Polymer Science* 33:448–477.
- Pengzhan Y., Ning L., Xiguang L., Gefei Z., Quanbin Z., Pengcheng L. (2003) Antihyperlipidemic effects of different molecular weight sulfated polysaccharides from *Ulva pertusa* (Chlorophyta). *Pharmacological Research* 48(6):543-549.
- Ponce M., Zuasti E., Anguís V., Fernández-Díaz C. (2020) Effects of the sulfated polysaccharide ulvan from *Ulva ohnoi* on the modulation of the immune response in Senegalese sole (*Solea senegalensis*). *Fish and Shellfish Immunology* 100:27–40.
- Qi H., Liu X., Zhang J., Duan Y., Wang X., Zhang Q. (2012) Synthesis and antihyperlipidemic activity of acetylated derivative of ulvan from *Ulva pertusa*. *International journal of biological macromolecules*:50(1), 270-272.
- Qi H. i Sheng J. (2015) The antihyperlipidemic mechanism of high sulfate content ulvan in rats. *Marine Drugs* 13(6):3407-3421.
- Robic A., Sassi J.F., Lahaye M. (2008) Impact of stabilization treatments of the green seaweed *Ulva rotundata* (Chlorophyta) on the extraction yield, the physico-chemical and rheological properties of ulvan, *Carbohydrate Polymers* 74:344–352.

- Robic A., Sassi J.F., Dion P., Lerat Y., Lahaye M. (2009a) Seasonal variability of physico-chemical and rheological properties of ulvan in two *Ulva* species (chlorophyta) from the Brittany coast. *Journal of phycology* 45:962–973.
- Robic A., Rondeau-Mouro C., Sassi J.F., Lerat Y., Lahaye M.(2009b) Structure and interactions of ulvan in the cell wall of the marine green algae *Ulva rotundata* (Ulvales, Chlorophyceae). *Carbohydrate Polymers* 77:206–216.
- Sasikala C., Geetha Ramani D. (2017) Comparative study on antimicrobial activity of seaweeds. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 10:384–386.
- Sathivel A., Raghavendran H. R. B., Srinivasan P., Devaki, T. (2008) Anti-peroxidative and anti-hyperlipidemic nature of *Ulva lactuca* crude polysaccharide on d-galactosamine induced hepatitis in rats. *Food and Chemical Toxicology* 46(10):3262-3267.
- Shalaby M.S., Amin H.H. (2019) Potential Using of Ulvan Polysaccharide from *Ulva lactuca* as a Prebiotic in Synbiotic Yogurt Production. *Journal of Probiotics and Health* 7:1–9.
- Shao P., Chen X., Sun P. (2013) In vitro antioxidant and antitumor activities of different sulfated polysaccharides isolated from three algae, *International Journal of Biological Macromolecules* 62:155–161.
- Sies H., Berndt C., Jones D. P. (2017) Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*, 86(1):715-748.
- Sulastri E., Zubair M.S., Lesmana R., Mohammed A.F.A., Wathoni N. (2021) Development and Characterization of Ulvan Polysaccharides-Based Hydrogel Films for Potential Wound Dressing Applications. *Drug Design, Development and Therapy* 15:4213–4226.
- Sulastri E., Lesmana R., Zubair M. S., Mohammed A. F. A., Elamin K. M., Wathoni N. (2023) Ulvan/Silver nanoparticle hydrogel films for burn wound dressing. *Heliyo*: 9(7).
- Thanh T.T.T., Quach T.M.T., Nguyen T.N., Luong D.V., Bui M.L., Tran T.T.V.(2016) Structure and cytotoxic activity of ulvan extracted from green seaweed *Ulva lactuca*, *International Journal of Biological Macromolecules* 93:695–702.
- Tran L. A. T., Vieira C., Steinhagen S., Maggs C. A., Hiraoka M., Shimada S., Leliaert F. (2022) An appraisal of *Ulva* (Ulvophyceae, Chlorophyta) taxonomy. *Journal of Applied Phycology*, 34(5):2689-2703.

Valko M., Izakovic M., Mazur M., Rhodes C.J., Telser J. (2004) Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence, *Molecular and Cellular Biochemistry* 26:37–56.

Villares R., Puente X., Carballeira A. (2001) *Ulva* and *Enteromorpha* as indicators of heavy metal pollution. *Hydrobiologia* 462:221-232.

Vonkeman H. E., van de Laar M. A. (2010) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Seminars in arthritis and rheumatism* 39(4):294-312.

Wijesekara I., Pangestuti R., Kima S-K. (2011) Biological activities and potential health benefits of sulfated polysaccharides derived from marine algae. *Carbohydrate Polymers* 84:14-21.

Wood C.G. (1974) Seaweed extracts: a unique ocean resource. *Journal of Chemical Education* 51:449–452.

Wu S., Wang W., Yan K., Ding F., Shi X., Deng H., Du Y. (2018) Electrochemical Writing on Edible Polysaccharide Films for Intelligent Food Packaging. *Carbohydrate Polymers* 186:236–242.

Yu-Qing T., Mahmood K., Shehzadi R., Ashraf M. F. (2016) *Ulva lactuca* and its polysaccharides: Food and biomedical aspects. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare* 6(1):140-151.

Zahedi P., Rezaeian I., Ranaei-Siadat S. O., Jafari S. H., Supaphol P. (2010) A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polymers for Advanced Technologies* 21(2):77-95.

Zhu C. Zhang S. Song C. Zhang Y. Ling Q. Hoffmann P.R. Li J. Chen T. Zheng W. Huang Z. (2017) Selenium nanoparticles decorated with *Ulva lactuca* polysaccharide potentially attenuate colitis by inhibiting NF-KB mediated hyper inflammation. *Journal of Nanobiotechnology* 15:1–15.

### **Izvori slika**

**Slika 2.** W. Carter (2019) Tufts of gutweed (*Ulva intestinalis*) in Gullmarsfjorden at Sämstad, Lysekil Municipality, Sweden. Preuzeto s: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=87178541> (Pristupljeno 1. rujna 2024.)