Archive of SID

https://www.qafj.iauk.ac.ir

دوره اول/ شماره سوم/ زمستان ۱۴۰۰/ مقاله پژوهشی/صفحات ۳۰-۱۶

مروری بر تشکیل بیوفیلم و کوئوروم سنسینگ در باکتری *سودوموناس آئروژینوزا*

راضیه بهزادمهر[۱]، مریم بیگمی[۲]، سعیده سعیدی*[۳]

۱- دانشیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

۲- استادیار، گروه صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۳- کارشناسی ارشد، پژوهشکده زیست‌فناوری کشاورزی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

* نویسنده مسئول: s.saeedi12@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۲، پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۲۶

چکیده

سودوموناس آئروژینوزا یک پاتوژن فرصت‌طلب و عامل ۱۰ الی ۱۵ درصد از عفونت‌های بیمارستانی می‌باشد. وجود ژن‌های بیماری‌زا یکی از مهمترین مکانیسم‌های تهاجمی *سودوموناس آئروژینوزا* می‌باشد و این موضوع از نظر پزشکی از اهمیت ویژه‌ای برخورداراست. بیان بسیاری از ژن‌های بیماریزای باکتری *سودوموناس آئروژینوزا* به وسیله یک سیستم ژنی به نام سیستم Quorum Sensing(QS) کنترل و تنظیم می‌گردند. کوئوروم سنسینگ سیستم ارتباطی سلول به سلول با استفاده از مولکول‌های کوچک (SMs) در ارگانیسم‌های تک‌سلولی است. هدف از تحقیق بررسی تشکیل بیوفیلم در سیستم کوئوروم سنسینگ در سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* می‌باشد. مطالعه مروری حاضر با کمک مقالات نمایه شده در پایگاه‌های علمی فارسی Magiran و SID و پایگاه‌های علمی انگلیسی Scopus، Google scholar، Ebscohost و Science Direct بدست آمد. ژن‌های سیستم QS فراوانی بالایی در بین سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* جداشده از منابع انسانی دارند. همچنین این باکتری به عنوان یک باکتری عفونت‌زا با مقاومت آنتی‌بیوتیکی بالا می‌باشد. نتایج مطالعه نشان داد که گیاهان دارویی در رقت‌های مختلف مهار کننده کوئوروم سنسینگ و بیوفیلم در باکتری‌ها می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: کوئوروم سنسینگ، *سودوموناس آئروژینوزا*، بیوفیلم

مقدمه

سودوموناس آئروژینوزا[1] یک پاتوژن فرصت‌طلب در انسان‌ها، جانوران و گیاهان محسوب می‌شود و یکی از عوامل مهم عفونت‌های بیمارستانی در سراسر جهان می‌باشد. این ارگانیسم یک باکتری گرم منفی، هوازی و متحرک است. عفونت‌های *سودوموناس* معمولاً در مواردی همچون سوختگی‌ها، جراحی‌ها، استفاده از انواع کاترها، مبتلایان به بیماری‌های ریوی همچون سیستیک فیبروزیس و افرادی که سیستم ایمنی آن‌ها سرکوب شده است مانند بیماران ایدزی دیده می‌شود.

برخی از عوامل دخیل در بیماری‌زایی *سودوموناس آئروژینوزا*

عفونت‌های *سودوموناس آئروژینوزا* ناشی از تولید فاکتورهای بیماری‌زایی متصل به سلول و خارج سلولی همچون فسفولیپاز C، اگزوتوکسینA، پیوسیانین، تاژک، پیلی‌تایپ IV، الاستاز، پروتئازها، فیمبریه، لیپوپلی-ساکارید، پیووردین، سیستم ترشحی تایپ III، رامنولیپید، پمپ افلاکس[۲]، بیوفیلم و کوئوروم سنسینگ[۳] می‌باشد (۱).

بیماری‌های *سودوموناس آئروژینوزا*

بیشتر عفونت‌های *سودوموناس آئروژینوزا* در بیماران بستری یا افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند دیده می‌شود. این باکتری یک عامل عفونی شایع در بخش مراقبت‌های ویژه می‌باشد. بیماران آلوده به HIV، به‌ویژه بیماران در مراحل پیشرفته و بیماران مبتلا به سیستیک

[1] *Pseudomonas aeruginosa*

[2] Efflux pump

[3] Quorum sensing

www.SID.ir

Archive of SID

فیبروزیس در معرض خطر به عفونت‌های *سودوموناس آئروژینوزا* به دست آمده از جامعه هستند. عفونت‌های *سودوموناس* می‌تواند در بسیاری از نقاط آناتومیک از جمله پوست، بافت زیر جلدی، استخوان، گوش، چشم، مجاری ادراری، ریه‌ها و دریچه‌های قلب ایجاد شود. این عفونت‌ها بستگی به محل ورود و آسیب‌پذیری بیمار دارد (۲).

مکانیسم‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی در *سودوموناس آئروژینوزا*

سودوموناس آئروژینوزا ژنوم نسبتاً بزرگی (۵- ۵/۷ Mbp) نسبت به سایر باکتری‌ها از قبیل *باسیلوس سوبتیلوس*[1] (۴/۲ Mbp)، *مایکو باکتریوم توبرکلوروزیس* (۴/۴ Mbp) و *اشریشیاکلی* (۴/۶ Mbp) دارد. ژنوم این باکتری بخش بزرگی از آنزیم‌های متابولیسمی، انتقال-دهنده‌ها و انتشاردهنده‌های ترکیبات آلی را کد می‌کند. قابلیت بالای کد شدن ژنوم *سودوموناس آئروژینوزا* امکان تطبیق‌پذیری و سازگاری بالا در شرایط محیطی مختلف را به آن می‌دهد. بطور کلی مکانیسم‌های مهم *سودوموناس آئروژینوزا* در مقابله با حمله آنتی‌بیوتیکی شامل مقاومت ذاتی، اکتسابی و انطباقی[2] می‌باشد. مقاومت ذاتی شامل نفوذپذیری کم غشای خارجی، بیان پمپ افلاکس (منجر به خروج آنتی‌بیوتیک از سلول می‌شود) و تولید آنزیم‌های غیرفعال‌کننده آنتی‌بیوتیک می‌باشد. مقاومت اکتسابی *سودوموناس آئروژینوزا* می‌تواند در اثر انتقال افقی ژن‌های مقاومت یا در اثر جهش به وجود آید. مقاومت انطباقی *سودوموناس آئروژینوزا* شامل تشکیل بیوفیلم در بیماران ریوی آلوده به باکتری می‌باشد و بیوفیلم به عنوان سدی برای رسیدن آنتی‌بیوتیک به باکتری عمل می‌کند (۳).

مقاومت به واسطه تشکیل بیوفیلم

سلول‌های میکروبی تکثیر شده در بیوفیلم حساسیت کم‌تری نسبت به مواد ضد میکروبی و پاسخ‌های ایمنی میزبان نسبت به سلول‌های پلانکتونی دارد. حتی برخی از باکتری‌هایی که نقص در مقاومت ذاتی دارند و فاقد جهش‌های حفاظت شده هستند حساسیت کم‌تری در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها از خود نشان می‌دهند به عنوان مثال در سویه‌های *کلبسیلا نمونیا*[3] ناقص در تولید بتالاکتاماز، به حداقل غلظت مهارکنندگی بیشتری و نفوذپذیری کم‌تری از آمپی‌سیلین و سیپروفلوکساسین نسبت به سویه‌های پلانکتونی از خود نشان می‌دهند. مکانیسم‌های عمومی مقاومت به واسطه آنتی‌بیوتیک‌ها شامل جلوگیری از جذب آنتی‌بیوتیک‌ها و کاهش متابولیسم و رشد سلول‌ها در بیوفیلم می‌باشد (۴).

راهکارهای درمانی جدید در درمان *سودوموناس آئروژینوزا*

مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک باعث افزایش نگرانی-های در خصوص بهداشت عمومی شده و می‌تواند باعث توسعه سویه‌های باکتریایی مقاوم به چندین دارو شود. با این حال توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید بسیار محدود و زمان‌بر می‌باشد. بنابراین در دهه‌های گذشته توسعه راهکارهای درمانی جدید در درمان *سودوموناس آئروژینوزا* بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. این استراتژی‌های می-تواند به تنهایی و بصورت ترکیبی با آنتی‌بیوتیک‌های رایج در مبارزه با عفونت‌های *سودوموناس آئروژینوزا* عمل کند و شامل مهار کوئوروم سنسینگ و لکتین‌های باکتریایی، استفاده از شلاته کننده‌های آهن، فاژ درمانی، واکسن، استفاده از نانوذرات، پپتیدهای ضدمیکروبی، داربست‌های الکتروشیمیایی و استفاده از ترکیبات خالص شده گیاهی باشد (۲، ۳، ۵).

بیوفیلم‌های باکتریایی

بیوفیلم‌ها اجتماعات پیچیده‌ای از میکروارگانیسم‌های قرار گرفته در ماتریکس تولیدی و متصل به سطوح بی‌جان یا زنده هستند که در مرکز آن اگزوپلی‌ساکارید جاذب را بوجود می‌آورند. بیوفیلم در پزشکی دارای اهمیت بسیاری می‌باشد و باعث عفونت‌های خطرناکی در محل ورود

[1] *Bacillus subtilis*
[2] *Adaptive*
[3] *Klebsiella pneumoniae*

www.SID.ir

Archive of SID

کاتترها، پیوندها و در برخی موارد باعث برگشت عفونت و مزمن شدن آن می‌شود. مرکز بیوفیلم‌ها از عمل آنتی-بادی‌ها، فاگوسیت‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها محافظت می‌شود به دلیل اینکه بیوفیلم‌ها باعث رشد کند میکروارگانیسم‌ها و محدودیت در جذب مواد غذایی می‌شود (۵).

مراحل تشکیل بیوفیلم

اولین مرحله تشکیل بیوفیلم اتصال اولیه می‌باشد که این اتصال می‌تواند برگشت‌پذیر باشد بعد از اتصال اولیه سلول باکتریایی شروع به تولید پلیمرها، چسبنده‌ها و تشکیل ماتریکس خارج سلولی می‌کند. تغییرات فنوتیپی بیوفیلم نقش مهمی در مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها دارد. این تغییرات شامل تولید لایه اگزوپلی‌ساکارید، پورین‌ها و پمپ‌های فلاکس می‌باشد. علاوه بر این‌ها در کمپلکس سه بعدی بیوفیلم مشخص شد باکتری‌ها از نظر متابولیکی در شرایط مختلفی در آن قرار دارند و از بین بردن اینگونه بیوفیلم‌ها نیازمند استفاده دوز بالای آنتی‌بیوتیک یا نیاز به عمل جراحی برای ریشه کردن آن دارد. از دیگر خطرات ایجاد بیوفیلم همراه شدن آن با جریان خون و قرار گرفتن در ناحیه جدید می‌باشد (۵).

مکانیسم‌های مولکولی تنظیم بیوفیلم‌ها

رفتار باکتری‌های درون بیوفیلم توسط پدیده کوئوروم سنسینگ تنظیم می‌شود. کوئوروم سنیسنگ باکتریایی از طریق انتشار سیگنال‌های شیمیایی و بیان ژن‌های ویرولانس در تراکم جمعیتی عمل می‌کند. آنالیزهای ژنتیکی تشکیل بیوفیلم، منجر به فرضیه سیگنال‌های خارج سلولی و سیستم تنظیم کوئوروم سنسینگ شد. کوئوروم سنسینگ برای تمایز بیوفیلم‌ها ضروری می‌باشد. تلاش برای بهم زدن بیوفیلم‌ها و شناسایی مولکول‌های پروکاریوتی یا یوکاریوتی سیستم کوئوروم سنسینگ اصطلاحی به نام خاموش کننده کوئوروم یا Quorum quenching را به وجود آورد. مهار کننده‌های کوئوروم سنسینگ می‌توانند بصورت رقابتی سیستم ارتباطی کوئوروم سنسینگ را قطع و فرصتی را برای ایجاد داروهای ضدبیوفیلمی را به وجود بیاورد (۶). *سودوموناس آئروژینوزا* توانایی منحصر بفردی در تشکیل بیوفیلم از طریق دو سیستم کوئوروم سنسینگ Las/Rhl دارد. این دو سیستم به ترتیب باعث تولید خود القاگرهای آسیل هموسرین لاکتون(3co12-homoserin lactone) و C4-homoserin lactone می‌شود (۷).

یکی از ترکیبات مهمی که باعث کاهش تشکیل بیوفیلم می‌شود عصاره سیر تازه می‌باشد. ارزیابی‌های صورت گرفته از عصاره سیر، مهار تشکیل بیوفیلم در مدل موش و در عفونت‌های ادراری در بیمارانی که سوندهای بیمارستانی گذاشته‌اند را نشان داد. عصاره سیر تازه همچنین باعث کاهش تولید خود القاگر آسیل هموسرین لاکتون می‌شود که این نشان‌دهنده تاثیر سیر بر روی سیستم کوئوروم سنسینگ می‌باشد (۸). در سال ۲۰۱۲ در سیر ترکیبی به نام اِجوینه[1] به عنوان مهار کننده کوئوروم سنسینگ شناسایی شد این ترکیب غنی از سولفور و دارای خاصیت ضد پاتوژنی بود. مطالعات صورت گرفته با استفاده از ریزآرایه DNA [2] بر روی *سودوموناس آئروژینوزا* تحت تاثیر اِجوینه کاهش چندین فاکتور ویرولانس از جمله رامنولیپید را نشان داد. زمانی که این ترکیب همراه با توبرامایسین در محیط آزمایشگاهی استفاده شد بطور قابل‌توجهی باعث از بین رفتن بیوفیلم شد. در عفونت ریوی موش نیز این ترکیب بطور قابل-توجهی باعث پاک‌سازی *سودوموناس آئروژینوزا* در مقایسه با گروهی شد که تحت‌تاثیر این ترکیب قرار نگرفته‌اند شد (۸، ۹). اثرات ضد بیوفیلمی مشتقات سولفیدی، دی-سولفیدی و سیستئین سولفواکسید موجود در سیر مورد ارزیابی قرار گرفت. از این ترکیبات تنها S-phenyl-l-cysteinesulfoxide و diphenyl disulfide در غلظت یک میلی‌مولار اثر مهاری بر روی بیوفیلم تشکیل شده در *سودوموناس آئروژینوزا* را داشت (۹).

[1] *Ajoene*
[2] *DNA microarray*

www.SID.ir

Archive of SID

کوئوروم سنسینگ در *سودوموناس آئروژینوزا*

Hastings و همکاران در سال ۱۹۶۶، زمانی که بر روی باکتری درخشان *Vibrio fisheri* کار می‌کردند متوجه شدند این باکتری‌ها در درون یک جمعیت، مولکول‌هایی به نام خود القاگر[1] تولید و در محیط آزاد می‌کنند. زمانی که تعداد باکتری‌ها متعاقب تکثیر زیاد می‌شود در سطح خارجی خود این مولکول‌ها را افزایش و به حداکثر می‌رسانند. این پروسه سبب درخشندگی زیستی در ماهی‌ها مرکب هاوایی به نام *Euprymna scolopes* می‌شود. ماهی‌ها مرکب از این ویژگی برای ترساندن دشمن استفاده می‌کنند. فایده آن برای باکتری استفاده از مواد غذایی و تکثیر بر روی سطح ماهی می‌باشد. این سیگنال مولکول‌ها باعث فعال شدن برخی از ژن‌ها و یا در مواردی باعث غیر فعال شدن برخی دیگر از ژن‌ها می‌شوند. این اتفاق به وسیله یک سیستم تنظیمی حسی به نام QS رخ می‌دهد (۵).

سیستم کوئوروم سنسینگ برای عفونت‌های مزمن تنفسی در سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* به دلیل چسبندگی، تشکیل بیوفیلم و بیان فاکتورهای بیماریزایی ضروری می‌باشد. سیستم کوئوروم سنسینگ در این باکتری همانند *ویبریو فیشری* دو جزئی و شامل سیستم Las و Rhl می‌باشد. سیستم Las شامل دو پروتئین LasI و LasR می‌باشد. *lasI* خود القاگر آسیل هموسرین لاکتون (3co12-homoserin lactone) را تولید می‌کند. این خود القاگر با اتصال به گیرنده خود LasR باعث بیان بیشتر خود القاگر هموسرین لاکتون و بیان ژن‌های سیستم *rhlIR* می‌شود. *rhlI* خود القاگر C4-homoserin lactone را کد می‌کند این خود القاگر با اتصال به پروتئین *rhlR* و تشکیل کمپلکس با آن باعث بیان ژن‌های تحت کنترل خود می‌شود (۱۰).

فواید پروسه QS برای باکتری‌ها

۱ـ باعث مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود.
۲ـ باعث مقاومت نسبت به بیوساید[2]ها می‌شود.
۳- باعث محافظت باکتری در برابر استرس‌های محیطی از جمله تهاجم به وسیله سیستم ایمنی (باعث بلوکه شدن PMNs) می‌شود (۵).
۴ـ امکان انتقال ژن بصورت افقی را آسان می‌کند.
۵ـ در تشکیل بیوفیلم نقش دارد.
۶- در تنظیم فاکتورهای بیماری‌زایی، همزیستی و درخشندگی زیستی نقش دارد (۱۱).
۷ـ در کانجوگشن نقش دارد.
۸ـ در حرکت و سوآرمینگ دخالت دارد.
۹ـ در تولید متابولیت‌های ثانویه نقش دارد.
۱۰ـ در رقابت بین باکتری‌ها نقش دارد.

دلایل مناسب بودن *سودوموناس آئروژینوزا* برای مطالعه دو پدیده QS و تشکیل بیوفیلم

داشتن سیستم Las: این سیستم شامل پروتئین‌های فعال کننده رونویسی LasR و LasI می‌باشد که این خود القاگر بطور مستقیم توسط PAI-1[3] سنتز می‌شود و ان - آسیل هموسرین لاکتون را تولید می‌کند (۱۱-۱۲). سیستم Las برای بلوغ و تمایز بیوفیلم‌ها نیز ضروری می‌باشد. سویه‌های Las مثبت دارای ساختارهای ساقه مانند و مقاوم به SDS و سویه‌های Las منفی بیوفیلم‌های صاف را ایجاد می‌کند که به وسیله SDS از بین می‌رود این امر نشان‌دهنده ارتباط بین سیستم QS و تشکیل بیوفیلم می‌باشد. همچنین بیوفیلم‌های که Las منفی‌اند دارای عملکردی ناقص در مقابل بیوسایدها می‌باشند. سیستم Las بصورت مستقیم باعث بیان ژن‌های *toxA*، اگزوتوکسین، آلکالین پروتئاز، پیوسیانین، لکتیناز و بصورت غیر مستقیم باعث راه‌اندازی سیستم QS و سیستم Rhl می‌شود. سیستم PQS نیز به وسیله *lasR* فعال شده و باعث تولید الاستاز می‌شود (۱۳).

داشتن سیستم Rhl: این سیستم شامل پروتئین‌های فعال کننده رونویسی RhlR و RhlI می‌باشد. این خود القاگر بطور مستقیم توسط PAI-2[4] تولید می‌شود (۱۲) و

[1] *Autoinducer*

[2] *Biocide*

[3] *Pathogenicity island-II*

www.SID.ir

Archive of SID

و ان - بوتانویل ال- هموسرین لاکتون را کد می‌کند (۱۱). سیستم Rhl باعث بیان ژن‌های RhlAB می‌شود که یک اپران کد کننده رامنوزیل ترانسفراز برای تولید بیوسورفاکتانت رامنولیپید می‌باشد. این ترکیب با کاهش کشش سطحی به سلول‌های *سودوموناس آئروژینوزا* اجازه خزیدن بر روی سطوح نیمه جامد را می‌دهد. همچنین این سیستم باعث فعال شدن رونویسی از سیگما فاکتور عمومی RpoS می‌شود (۵).

مهار کوئوروم سنسینگ

کوئوروم سنسینگ یک مکانیسمی است که به باکتری‌ها اجازه می‌دهد بیان ژن‌های خود را از طریق تراکم سلولی کنترل کند. *سودوموناس آئروژینوزا* از مکانیسم کوئوروم سنسینگ برای تنظیم ویرولانس و تشکیل بیوفیلم استفاده ند. این استراتژی طیف کم‌تری از باکتری‌ها را درگیر می‌کند و به نظر می‌رسد اثرات مهاری ناخواسته‌ای بر روی باکتری‌های مفید نداشته باشد. مهار کننده‌های کوئوروم سنسینگ سیستم‌های Las و Rhl می‌تواند طبیعی یا مصنوعی و توانایی کاهش فعالیت AHL، مهار تولید AHL تخریب AHL یا رقابت در اتصال به گیرنده‌های AHL باشد. استفاده از مهار کننده-های کوئوروم سنسینگ در سال‌های اخیر برای درمان عفونت‌های *سودوموناس آئروژینوزا* به شدت مورد مطالعه قرار گرفته است. برای مثال کاراتنوئید زاگزانتین که معمولاً در گیاهان، جلبک و گلسنگ‌ها یافت می‌شود باعث کاهش تشکیل بیوفیلم در *سودوموناس آئروژینوزا* با اتصال به گیرنده‌های کوئوروم سنسینگ از قبیل LasR و RhlR و بلاک‌کننده بیان ژن‌های *lasB* و *rhlA* می‌شود. فلاونوئیدها خانواده‌ای از متابولیت‌های گیاهی هستند که به طور طبیعی تولید و به عنوان آنتاگونیست LasR و RhlR عمل می‌کند. مهار کننده مصنوعی کوئوروم سنسینگ ان- دکانویل سیکلوپنتیل آمید (C10-CPA)، باعث تداخل سیستم‌های Las و Rhl از طریق اتصال به 3OC12-HSL و C4-HSL و مانع کانجوگه شدن با گیرنده‌های خود (LsR و Rhl) منجر به اختلال در تشکیل بیوفیلم و فاکتورهای ویرولانس از قبیل الاستاز، پیوسیانین و رامنولیپید در *سودوموناس آئروژینوزا* می‌شود. ترکیب مصنوعی دیگری به نام مشتق فورانون هالوژنه تولید شده گیاه *Delisea pulchra* باعث مهار بیان ژن-های ویرولانس، قادر به نفوذ به میکروکلنی‌ها، تخریب ساختارهای بیوفیلم و جداسازی باکتری‌های *سودوموناس آئروژینوزا* از سطح می‌شود. ترکیب بنزآمید- بنزیمیدازول، M16 بصورت شیمیایی باعث مهار MvfR در *سودوموناس آئروژینوزا* می‌شود و باعث کاهش تشکیل بیوفیلم و افزایش حساسیت *سودوموناس آئروژینوزا* به مروپنم و توبرامایسین می‌شود. علاوه براین M16 به عنوان یک آنتاگونیست رقابتی در اتصال MvfR به لیگاند عمل می‌کند و باعث کاهش اتصال MvfR به DNA می‌شود (۱۳).

مهار لکتین

لکتین‌ها پروتئین‌های غشای خارجی باکتریایی هستند که به باکتری اجازه اتصال به بافت‌های میزبان را می‌دهد. اتصال *سودوموناس آئروژینوزا* به سطح سلول‌های اپی‌تلیال ریه به واسطه دو لکتین اختصاصی LecA و LecB به ترتیب به گیرنده‌های گالاکتوز و فوکوز صورت می‌گیرد. علاوه بر این لکتین‌های *سودوموناس آئروژینوزا* در تشکیل بیوفیلم نقش دارد و در تعامل با گلیکوکونژوگه های سلول میزبان هستند. مهار اتصال لکتین ممکن است برای پیشگیری و درمان عفونت‌های *سودوموناس آئروژینوزا* به دلیل پایداری و خطر کم توسعه مقاومت آنتی‌بیوتیکی مفید باشد. اتصال لکتین به سطوح سلولی میزبان ممکن است به وسیله مهار کننده‌های لکتین بلاک شود این مهار کننده‌ها شامل گلیکوسترها، گلیکوپلیمرها، گلیکودندریمرها هستند که تمایل به اتصال بالایی به لکتین‌ها را دارند و باعث مهار عملکرد آن‌ها می‌شود. دندریمر بتا- فنیل گالاکتوزیل پپتید (GalAG2) یک دندریمر گلیکوپپتیدی است که میل اتصالی بالایی به LecA *سودوموناس آئروژینوزا* و مهار تشکیل بیوفیلم در شرایط آزمایشگاهی را دارد (۱۴).

www.SID.ir

Archive of SID

شلاته کردن آهن

آهن برای رشد باکتری‌ها ضروری می‌باشد و در انواع فرآیندهای سلولی از قبیل تولید انرژی، همانندسازی DNA و انتقال الکترون نقش دارد. مقدار آهن در خلط انسان به طور قابل‌توجهی در بیماران سیستیک فیبروزیس نسبت به افراد سالم افزایش می‌یابد و افزایش میزان آهن باعث مزمن شدن عفونت در مبتلایان به سیستیک فیبروزیس می‌شود. *سودوموناس آئروژینوزا* از سیدروفور پیووردین و پیوچلین برای بدست آوردن آهن از محیط خارج سلولی استفاده می‌کند. بنابراین محدود کردن غلظت آهن خارج سلولی یا مختل شدن جذب آهن توسط *سودوموناس آئروژینوزا* یک استراتژی برای مقابله با عفونت‌های *سودوموناس آئروژینوزا* می‌باشد. شلاته کننده-های آهن شامل 2DP، DTPA و EDTA رشد *سودوموناس آئروژینوزا* و تشکیل بیوفیلم را مختل می‌کند و در شرایط بی‌هوازی نیز تاثیر بیشتری دارد. گالیوم یک آنالوگ آهن III غیر احیا شونده که باعث اختلال متابولیسم آهن می‌شود و به عنوان جایگزین مناسب آهن در فرآیندهای بیولوژیکی عمل می‌کند مورد تائید FDA در درمان سرطان مرتبط با هایپرکالسمیا می‌باشد. گالیوم همچنین توانایی مهار رشد، جلوگیری از تشکیل بیوفیلم و فعالیت کشندگی در شرایط آزمایشگاهی با کاهش جذب آهن و سرکوب تنظیم کننده رونویسی Pvds (واسطه سنتز پیووردین) را دارا می‌باشد. گالیوم بصورت موثری باعث از بین بردن *سودوموناس آئروژینوزا* در مدل‌های عفونی موش می‌شود. متاسفانه بیماران دریافت کننده ترکیبات گالیوم همچون گالیوم نیترات و گالیوم آرسنید[1] برای درمان‌های بالینی عوارضی همچون سرکوب سیستم ایمنی و سمیت اندام‌های مختلف مانند کلیه، ریه و بیضه-ها را در پی داشت. با این حال از شلاته کننده‌های آهن می‌توان در کنار آنتی‌بیوتیک‌های رایج استفاده کرد. از این لحاظ ترکیب توبرامایسین با شلاته کننده‌های آهن مانند دفروکسامین[2] و دفراسیروکس[3] بطور موثری باعث کاهش زیست توده بیوفیلم *سودوموناس آئروژینوزا* در شرایط آزمایشگاهی شده و در سلول‌های اپی‌تلیال راه‌های هوای بیماران CF نیز باعث افزایش مرگ *سودوموناس آئروژینوزا* می‌شود. از آنجایکه شلاته کننده‌های آهن از قبیل دفراگزامین، دفراسیروکس و دفریپرون[4] مورد تائید FDA است نسبت به سایر گزینه‌های درمانی بی‌خطر در نظر گرفته می‌شود و باید در شرایط بالینی بیشتر مورد بررسی قرار گیرد (۱۵).

پپتیدهای ضد میکروبی

پپتیدهای ضد میکروبی[5] (AMPs) که به آن‌ها پپتیدهای دفاعی میزبان نیز گفته می‌شود توسط ارگانیسم‌های مختلفی، از باکتری‌ها گرفته تا حیوانات تولید می‌شود و در برابر طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها فعال هستند. عملکرد AMP به طور کامل مطالعه نشده اما بطور کلی AMP غشای سیتوپلاسمی را مورد هدف قرار می‌دهد و منجر به مرگ سلولی می‌شود. علاوه بر فعالیت ضد میکروبی AMP، دارای خواص ضد بیوفیلمی و تعدیل کننده سیستم ایمنی نیز می‌باشد. پپتیدهای ضد میکروبی شامل GL13K، LL-37، T9W، NLF20، سپروپین P1، ایندولیسیدین، ماگائینین II، نایسین، رانالکسین، میلیتین و دفنسین، پتانسیل ضد میکروبی در *سودوموناس آئروژینوزا* از طریق اثرات باکتریسیدالی مستقیم یا تخریب بیوفیلم را دارد (۱۶).

داربست‌های الکتروشیمیایی

اخیراً یک استراتژی جایگزین برای از بین بردن عفونت باکتری‌ها پیشنهاد شده است آن هم استفاده از داربست-های الکتروشیمیایی برای تولید کم و غلظت‌های پایدار H_2O_2 برای از بین بردن بیوفیلم باکتریایی و اجازه به نفوذ بهتر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. ایستانبولو و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند تولید H_2O_2 به وسیله سطح استیلی تا حد زیادی تشکیل بیوفیلم در *سودوموناس آئروژینوزا* را کاهش می‌دهد (۱۷). داربست‌های

[1] *Gallium arsenide*
[2] *Deferoxamine*
[3] *Deferasirox*
[4] *Deferiprone*
[5] *Antimicrobial peptides (AMPs)*

www.SID.ir

Archive of SID

الکتروشیمیایی همچنین باعث افزایش حساسیت نسبت توبرامایسین در سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* PAO1 و بطور موثری باعث حذف سلول‌های پایدار در بیوفیلم می‌شود. تا به امروز داربست‌های الکتروشیمیایی در بدن بیماران قرار داده نشده و اثرات بالینی آن هنوز نامشخص می‌باشد (۱۸).

مروری بر فعالیت گیاهان بر تشکیل بیوفیلم و کوئوروم سنسینگ

Hay و همکاران در سال ۲۰۰۹ نقش افزایش تولید بیش از حد آلژینات در اتصال و معماری بیوفیلم در سویه‌های سوپرموکوئید سودوموناس آئروژینوزا را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آن‌ها نشان‌دهنده این موضوع بود که افزایش بیش از حد آلژینات باعث اختلال در اتصال می‌شود و همچنین نقش اساسی در تشکیل ساختار میکروکلنی دارد (۱۹).

Ma و همکاران در ۲۰۰۹ مونتاژ و توسعه ماتریکس بیوفیلم در سودوموناس آئروژینوزا را مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها نشان دادند در طول اتصال، Psl با الگوی مارپیچی به سطح سلول متصل می‌شود. با پیشرفت واکنش‌های سلول به سلول و تولید ماتریکس، باکتری را در بیوفیلم و روی سطح آن نگه می‌دارد. در حین بلوغ، Psl در حاشیه ساختار سه بعدی میکروکلنی تجمع پیدا می‌کند و در نتیجه یک حفره بدون Psl در مرکز میکروکلنی ایجاد می‌کند. در انتها مرگ سلول‌ها و DNA خارج سلولی مرکز این ماتریکس را پر می‌کند (۲۰).

Bjarnsholt و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند جهش در ژن‌های lasR و rhlR باعث نقص در سیستم کوئوروم سنسینگ و کاهش تولید رامنولیپید و الاستاز می‌شود. آن‌ها همچنین به این نتیجه رسیدند سویه‌های موکوئیدی ان‌آسیل هموسرین لاکتون و رامنولیپید بیشتری نسبت به سویه‌های غیر موکوئیدی تولید می‌کنند (۲۱).

Moker و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند پیوسیانین فنازین و آسیل هموسرین لاکتون باعث افزایش سلول‌های persister در فاز لگاریتمی محیط کشت سودوموناس آئروژینوزا PAO1 و P14 می‌شود اما در کشت‌های اشرشیاکلی و استافیلوکوکوس تاثیری نداشت (۲۲).

Bala و همکاران در سال ۲۰۱۱ مهار کوئوروم سنسینگ در سودوموناس آئروژینوزا را به وسیله آزیترومایسین و اثر بخشی آن را در عفونت‌های ادراری مورد بررسی قرار دادند. غلظت‌های زیر حد MIC آزیترومایسین بطور قابل‌توجهی باعث مهار تولید سیگنال مولکول‌های کوئوروم سنسینگ، توانایی حرکت و تشکیل بیوفیلم در شرایط آزمایشگاهی شد. در ارزیابی‌های مدل بالینی نیز باعث پاک‌سازی این ارگانیسم در عفونت کلیه موش شد و در نتیجه آزیترومایسین داروی موثر در تضعیف فاکتورهای بیماری‌زایی و درمان عفونت‌های ادراری می‌باشد (۲۳).

Ghafoor و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند تشکیل ساختارهای قارچ مانند، Psl، آلژینات و Pel در تراکم بیوفیلم باکتریایی نقش دارد و جهش در هر سه ژن باعث از دست رفتن توانایی باکتری در تولید بیوفیلم می‌شود. عملکرد Psl در اتصال مستقل از آلژینات و Pel بود. بطور کلی نتایج آن‌ها نشان‌دهنده این موضوع بود اگزوپلی‌ساکاریدهای مختلف به همراه DNA خارج سلولی در ساختار و معماری بیوفیلم در سودوموناس آئروژینوزا نقش دارد (۲۴).

Nguyen و همکاران در سال ۲۰۱۱ مشخص کردند تحمل آنتی‌بیوتیکی و محدودیت مواد غذایی در بیوفیلم توسط پاسخ در شرایط سخت کنترل می‌شود و توسط اثرات غیر فعال شدن رشد، کنترل نمی‌شود. بنابراین غیر فعال کردن این مکانیسم محافظ بیوفیلم، بطور قابل‌توجهی اثربخشی درمان‌های آنتی‌بیوتیکی را افزایش می‌دهد (۲۵).

Jakobsen و همکاران در سال ۲۰۱۲ بر روی اِجونه یک مولکول غنی از سولفور در سیر کار کردند نتایج آن‌ها نشان‌دهنده کاهش بیان رامنولیپید بود و زمانی که این ترکیب را همراه با توبرامایسین استفاده کردند باعث از بین رفتن بیوفیلم و توقف نکروز نوتروفیل‌ها در موش می‌شد (۲۶).

www.SID.ir

Archive of SID

Saviuc و همکاران در سال ۲۰۱۳ روغن‌های ضروری گیاهان مختلف را ارزیابی کردند نتایج آن ها نشان‌دهنده تأثیر روغن‌های ضروری گونه‌های مختلف گیاهی آنژیواسپرم و ژیمواسپرم و اجزای اصلی آن‌ها، در مهار بیان ۶ فاکتور ویرولانس محلول (همولایزین ها، ژلاتیناز، DNA آزها، لیپاز، آمیلاز و اسکولین هیدرولایز) در سویه-های سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس همراه بود. روغن‌های ضروری استخراج شده Salvia officinalis، Rosmarinus officinalis، Abies alba و Eugenia caryophyllata و برخی از ترکیبات اصلی آن‌ها (limonene، eugenol و eucalyptol) باعث مهار کوئوروم سنسینگ در استافیلوکوکوس اورئوس و تنها روغن ضروری E. caryophyllata باعث مهار بیان ژن‌های دخیل درکوئوروم سنسینگ ژن las و rhl در سودوموناس آئروژینوزا شد (۲۷).

O'Loughlin و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند ترکیب متابرومو تیولاکتون نه تنها مانع بیان فاکتورهای ویرولانس نمی‌شود بلکه از نابود شدن Caenorhabditis elegans و سلول‌های اپی‌تلیال انسانی A549 به واسطه کوئوروم سنسینگ سودوموناس آئروژینوزا جلوگیری می-کند. این مولکول همچنین توانایی تاثیرگذاری در مدل-های حیوانی و کشت بافت را نیز داشت (۲۸).

Ponsoni و همکاران در سال ۲۰۱۳ اثرات سایتوتوکسیک سولامارجین[1]، سولاسودین[2] و متابولیت-های بدست آمده از آنها را در محیط in vitro بر روی قطعه S9 آنزیم‌های کبدی با استفاده از بیوترانسفورماسیون قطعه مذکور مورد بررسی قرار دادند و احتمال دادند سرکوب قطعه S9 به وسیله اثرات سایتوتوکسیک این آلکالوئیدها صورت می‌گیرد (۲۹).

Musafer و همکاران در سال ۲۰۱۴ ارتباط بین مقاومت ایمی‌پنم و تشکیل بیوفیلم به وسیله سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا را مورد بررسی قرار دادند. جهش در ژن oprD عامل مقاومت به ایمی‌پنم و باعث کاهش متوسط تشکیل بیوفیلم در سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا PAO1 شد. شواهد آن‌ها ارتباط معکوس بین مقاومت ایمی‌پنم و تشکیل بیوفیلم بود و سویه‌های که قادر به تشکیل بیوفیلم قویتری بودند به غلظت ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر به ایمی‌پنم حساس بودند (۳۰).

Dosler و Karaaslan در سال ۲۰۱۴ بر روی مهار و تخریب بیوفیلم‌ها به وسیله آنتی‌بیوتیک‌ها (سفتازیدیم، توبرامایسین، سیپروفلوکساسین، دوری‌پنم، پیپراسیلین و کلیستین) و پپتیدهای ضد میکروبی (LL-37، cecropin (1-7)-melittin A(2-9) amide، melittin، defensin و magainin-II) کارکردند. حداقل غلظت ریشه‌کنی بیوفیلم‌ها برای آنتی‌بیوتیک‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی 5120mg/L<-80 و 640-640mg/L< به ترتیب بود و همه آنتی‌بیوتیک‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی توانایی مهار اتصال باکتری در حداقل غلظت مهارکنندگی ۱/۱۰ را داشتند. اثر هم‌افزایی زمانی که آنتی‌بیوتیک‌ها به همراه پپتیدهای ضد میکروبی استفاده کردند مشاهده شد (۳۱).

Kalia و همکاران در سال ۲۰۱۴ اثرات روغن دارچین را بر روی کنترل QS، فاکتورهای ویرولانس و تشکیل بیوفیلم در سودوموناس آئروژینوزا مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها برای تعیین اثرات ضد بیوفیلمی و ضد QS بر روی فاکتورهای ویرولانسی همچون پیوسیانین، رامنولیپید، پروتئاز، تولید آلژینات و خزیدن باکتری کار کردند. در پایان برای نشان دادن اثرات مهاری روغن دارچین بر روی تشکیل بیوفیلم سودوموناس آئروژینوزا از میکروسکوپ نوری و الکترونی استفاده کردند. آن‌ها همچنین مشخص کردند روغن دارچین بر روی فاکتورهای مختلف بیماری‌زایی و تشکیل بیوفیلم موثر می‌باشد (۳۲).

Rahman و همکاران در سال ۲۰۱۵ عصاره Amommum tsao-ko (دارچین معرف به هل سیاه)، از لحاظ فعالیت ضد بیوفیلمی و ضد QS مورد بررسی قرار دادند و در پایان به این نتیجه رسیدند که غلظت mg/ml ۴ از عصاره، بالاترین اثر مهاری بیوفیلم را بر روی سالمونلا تایفی‌موریوم ۵۱/۹۶ ٪ دارد و بعد از آن استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس آئروژینوزا به ترتیب ۴۷/۰۶ ٪ و ۴۵/۲۸ ٪ داشت (۳۳).

[1] *Somalargine*
[2] *Solasodine*

www.SID.ir

Archive of SID

Boulanger و همکـــاران در ســـال ۲۰۱۵ اثـــر باکتریوسیدالی توماتیدین- توبرامایسین را بـر روی کشـت همزمان استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم بـه متـی‌سـیلین و سودوموناس آئروژینوزا مورد بررسی قرار دادند و آن‌هـا بـه این نتیجه رسیدند، ترکیب توماتیدین- توبرامایسـین مـی-تواند یک رویکرد درمانی جدید در درمان بیماران مبتلا بـه سیستیک فیبروزیس باشد (۳۴).

Sepahi و همکاران در سال ۲۰۱۵ بر روی روغن‌های ضـــروری گیـــاهی ferula و Dorema از خـــانواده Apiaceae کار کردند نتایج آن‌هـا نشـان‌دهنـده کـاهش اثرات ضد کوئوروم سنسینگ در غلظـت mg/ml ۲۵ بـود (۳۵).

Berrazeg و همکاران در سال ۲۰۱۵ مشخص کردند سـودوموناس آئروژینـوزا قـدرت سـازگاری بـا مـؤثرترین بتالاکتامازها از قبیـل سفالوسـپورین جدیـد سـفتولوزان از طریق جهش‌های متنوع در AmpC را دارد. داده‌های آن-ها نشان‌دهنده این بود که ایـن جهـش بـیش از ۱/۵ ٪ در سویه‌های بالینی بیشتر بود (۳۶).

Kumar و همکاران در سال ۲۰۱۵ با بررسـی اثـرات زنجبیـل بـر روی گیرنـده‌هـای TraR، LasR، RhlR و PqsR مشخص کردند این ترکیب فیتوشـیمیایی فعالیـت ضد کوئوروم سنسینگی خود را از طریق تداخل با لیگانـد-گیرنده اعمال می‌کند از این رو زنجبیل مـی‌توانـد کاندیـد دارویی مناسبی بر علیه عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا باشد (۳۷).

Bouffartigues و همکاران در سال ۲۰۱۵ بـر روی پروتئین OprF در سـودوموناس آئروژینـوزا کـار کردنـد و نتایج آن‌ها نشان‌دهنده این موضوع بود که عدم وجود ایـن پروتئین باعث افزایش تشکیل بیـوفیلم و تولیـد اگزوپلـی-ساکارید (Pel) از طریق افزایش سـطح c-di-GMP کـه یک پیام‌آور ثانویه کلیدی در کنترل بیوفیلم بـود مـی‌شـد (۳۸).

De La Fuente-Núñez و همکـاران در سـال ۲۰۱۵ از پپتیدهای D-Enantiomeric برای ریشه‌کنـی بیوفیلم در سویه‌هـای وحشـی و مقـاوم بـه چنـد دارویـی استفاده کردند نتایج آن‌ها اثر هـم‌افزایـی ایـن پپتیـدها در زمانی که با آنتی‌بیوتیک‌های معمولی اسـتفاده مـی‌شـد را نشان می‌داد بطوریکه میـزان غلظـت آنتـی‌بیوتیـک مـورد استفاده برای ریشه‌کنی آن‌ها تا ۶۴ برابر کاهش مـی‌یافـت. پپتیـدهای D-Enantiomeric پپتیـدهای مقـاوم بـه پروتئـاز قابلیـت ریشـه‌کنـی بیـوفیلم هـم در شـرایط آزمایشگاهی و هم در شرایط بالینی بـا اثـر بـر روی پاسـخ سیگنالی درون سـلولی در شـرایط سـخت (pppGpp) را داشت (۳۹).

Bahar و همکاران در سال ۲۰۱۵ تیـرازین-۵ (TN-5) را شناسایی کردند. این ترکیب حـداقل غلظـت مهـاری آن ۱۲/۸ میکرومولار در سویه‌های پلانکتونی سـودوموناس آئروژینوزا و اشرشیاکلی بود. همچنین بر روی سـلول‌هـای Persister این دو گونه باکتریایی موثر بود و مرگ سلول-های بیوفیلم مخاطی سـودوموناس آئروژینـوزا PDO300 توسط آلژینات‌لیاز را افزایش می‌داد (۴۰).

Berditsch و همکـــاران در ســـال ۲۰۱۵ اثـــرات پپتیـدهای ضـد میکروبـی پلـی‌میکسـین B (PMB) و گرامیسیدین S (GS) بر روی سویه‌های مقاوم به چنـدین دارو و بیوفیلم سودوموناس آئروژینوزا را مورد بررسی قـرار دادند. نتایج آنها علاوه بر اثر هم‌افزایی بر روی سـلول‌هـای پلانکتونی، کاهش معنـی‌داری در مهـار رشـد سـلول‌هـای بیوفیلم نسبت به زمانی که جداگانه استفاده می‌شد از خود نشان می‌داد. بنابراین ترکیب دارویی PGS بـه GS مـی-تواند ترکیب دارویی مناسبی برای درمان عفونت‌های حـاد و مزمن ناشی از مقاومت چند دارویی یـا تشـکیل بیـوفیلم باشد (۴۱).

Lebeaux در سـال ۲۰۱۵ در شـرایط آزمایشـگاهی ترکیـب آنتـی‌بیوتیـک‌هـای جنتامایسـین، ونکومایسـین و آمیکاسین با EDTA و ال- آرژنـین در برابـر سـویه‌هـای بالینی تشکیل‌دهنـده بیـوفیلم در عفونـت‌هـای مـرتبط بـا کاتترها را بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان می‌داد EDTA باعـث افـزایش فعالیـت آنتـی‌بیوتیـک‌هـای جنتامایسـین، ونکومایسـین و آمیکاسـین در برابـر سـویه‌هـای بـالینی تشکیل‌دهنده بیوفیلم در عفونت‌هـای مـرتبط بـا کاتترهـا می‌شود (۴۲).

www.SID.ir

Archive of SID

Rudilla و همکاران در سال ۲۰۱۶ اثرات هم‌افزایی ایمی‌پنم با پپتید ضد میکروبی ساخته شده AMP38 در برابر سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به ایمی‌پنم را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آن‌ها نشان داد حداقل غلظت ریشه‌کنی بیوفیلم ۶۲/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر زمانی که به صورت هم‌زمان استفاده می‌شد بود و زمانی که بصورت مجزا استفاده شد ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. علاوه براین اثرات کشندگی AMP38 همراه با ایمی-پنم بسیار بیشتر نسبت به کلیستین همراه با ایمی‌پنم بود (۴۳).

Field و همکاران در سال ۲۰۱۶ فعالیت ضد میکروبی پپتیدنایسین همراه با پلی‌میکسین و کلیستین در سویه‌های تشکیل‌دهنده بیوفیلم را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آن‌ها نشان می‌داد زمانی که پلی‌میکسین‌ها همراه با نایسین بکار می‌رفت به غلظت کم‌تری از آن‌ها جهت مهار بیوفیلم لازم بود و باعث افزایش حساسیت بیوفیلم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شد. همچنین استفاده درمان‌های ترکیبی سمیت پلی‌میکسین‌ها را نیز کاهش می‌داد (۴۴).

El-Shaer و همکاران در سال ۲۰۱۶ اثر فنیل‌آلانین آرژنیل بتا- نفتیل آمید (PAβN) بر روی فاکتورهای ویرولانس و کوئوروم سنسینگ باکتری سودوموناس آئروژینوزا را بررسی کردند. PAβN کاهش تولید خود القاگرها ان- ۳- اکسو- دو دکانویل- ال- هموسرین لاکتون و ان- بوتیریل- ال- هموسرین لاکتون و بدون تأثیر بر روی بقای باکتری را نشان داد. علاوه براین PAβN باعث حذف فاکتورهای ویرولانسی همچون الاستاز، پیوسیانین و حرکت باکتری شد (۴۵).

Gokalsin و همکاران در سال ۲۰۱۶ بر روی متابولیت‌های ثانویه گلسنگ جهت مهار کوئوروم سنسینگ کار کردند نتایج آن‌ها نشان‌دهنده این موضوع بود که اسید ایورنیک[1] متابولیت ثانویه گلسنگ قادر به مهار کوئوروم سنسینگ در سودوموناس آئروژینوزا می‌شود (۴۶).

Datta و همکاران در سال ۲۰۱۶ اثرات عصاره برگ Piper betle بر روی QS و فاکتورهای ویرولانس سویه سودوموناس آئروژینوزا PAO1 را مورد بررسی قرار دادند و آن‌ها به این نتیجه رسیدند که این باکتری در حضور عصاره برگ Piper betle توانایی تولید بیوفیلم، پیوسیانین و حرکت را کاهش می‌دهد. همچنین این عصاره تأثیری بر روی رشد باکتری ندارد (۴۷).

Abd El-Aziz و همکاران در سال ۲۰۱۷ مطالعه‌ای بر روی همبستگی بیان ژن فنازین (phz) و ژن‌های دخیل در کوئوروم سنسینگ انجام دادند در این مطالعه مشخص گردید ارتباط بین آنها مثبت می‌باشد (۴۸).

Hossain و همکاران در ۲۰۱۷ بر روی ۵ ترکیب فنلی‌متیل گالات، پیروگالول، پیروکتکول، رزورسینول و فلوروگلوکینول کار کردند این ترکیبات باعث کاهش بیان ژن‌های lasI، lasR، rhlI، rhlR و pqsA در سودوموناس شد و در محیط آزمایشگاهی نیز فعالیت سمی از خود نشان نداد (۴۹).

Grassi و همکاران در سال ۲۰۱۷ دو آنتی‌بیوتیک پپتیدی کلیستین و داپتومایسین را بر روی سلول‌های Persister سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس، مورد استفاده قرار دادند. فعالیت اصلی آن‌ها اختلال در کار غشای باکتری بود. از سیانید ام- کلروفیل هیدرازون برای تولید سلول‌های Persister با راندمان بالا و فنوتیپ‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک نسبت به گروه‌های مختلف آنتی‌بیوتیک استفاده کردند. نتایج آن‌ها نشان داد کلیستین در برابر سلول‌های Persister سودوموناس آئروژینوزا فعال بود در حالی که داپتومایسین در برابر سلول‌های Persister استافیلوکوکوس اورئوس ۳۲ تا ۶۴ برابر بیشتر از پپتیدهای ضد میکروبی آزمایش شده موردنیاز بود (۵۰).

Høyland-Kroghsbo و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند فعالیت CRISPR-Cas و کسب مقاومت می‌تواند با استفاده از ترکیبات ضد کوئوروم سنسینگ تعدیل یابد و باعث سرکوب سیستم ایمنی انطباقی CRISPR-Cas و افزایش کاربردهای پزشکی از جمله فاژ درمانی شود (۵۱).

Gokalsin و همکاران در سال ۲۰۱۷ به دنبال یک روش درمانی جایگزین با استفاده از زیگزانتین کاروتنوئید

[1] *Evernic acid*

www.SID.ir

Archive of SID

برای کاهش بیان فاکتورهای ویرولانس و مهار کوئوروم سنسینگ بودند. نتایج آن‌ها نشان‌دهنده این بود زیگزانتین کاروتنوئید یک مهار کننده بهتری نسبت به اسید ایورنیک (متابولیت ثانویه گلسنگ) بود. این نتایج را با استفاده از آنالیزهای غربالگری سیلیکو و آزمایشات qRTPCR بدست آوردند (۴۶).

Paczkowski و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند فلاونوئیدها اثرات آنتاگونیسمی بر روی گیرنده‌های LasR و RhlR دارد و باعث مهار کوئوروم سنسینگ می‌شود. آنالیز رابطه ساختار و فعالیت نشان‌دهنده حضور دو بخش هیدروکسیل در ستون اصلی فلاونوئیدها برای مهار قدرتمند گیرنده‌های LasR و RhlR می‌باشد. آنالیزهای بیوشیمیایی نیز نشان‌دهنده این بود که فلاونوئیدها عملکرد غیر رقابتی جهت جلوگیری اتصال LasR/RhlR با اتصال به DNA دارد. تجویز فلاونوئیدها باعث تغییر رونویسی از پروموترهای مورد هدف کوئوروم سنسینگ و سرکوب تولید فاکتورهای ویرولانس می‌شود. فلاونوئیدها پتانسیل ضد عفونی دارند که با مکانیسم‌های رایج باکتریسیدالی و باکتریواستاتیکی متفاوت است (۵۲).

Fong و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند یک دوز از فاژها، بطور قابل‌توجهی توانایی تشکیل بیوفیلم‌ها در سودوموناس آئروژینوزا جدا شده از بیماران رینوسینوزیت مزمن در شرایط آزمایشگاهی را کاهش می‌دهد و استفاده از فاژها برای از بین بردن بیوفیلم‌های سودوموناس آئروژینوزا به چندین دارو می‌تواند یک درمان هدفمند باشد (۵۳).

Shah و همکاران در سال ۲۰۱۹ در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که پتاسیم ۲- متواکسی-۴-ونیل فنولات، پتانسیل بالایی جهت مهار کوئوروم سنسینگ و فاکتورهای ویرولانسی مانند بیوفیلم، LasA پروتئاز، LasB الاستاز، پیوسیانین و حرکت دارد (۵۴).

Ahmed و همکاران در سال ۲۰۱۹ تأثیر ترکیبات طبیعی ترانس سینامالدئید[1] و اسید سالیسیلیک را بر روی بیان ژن‌های کوئوروم سنسینگ و ژن‌های ویرولانس سودوموناس آئروژینوزا PAO1 مورد بررسی قرار دادند نتایج آن‌ها نشان‌دهنده این موضوع بود ترانس سینامالدئید بیان ژن‌های lasI و lasR را به ترتیب ۱۳ و ۷ برابر و اسید سالیسیلیک ۲ تا ۳ برابر در طی فاز ثابت رشد کاهش می‌دهد. همچنین ترانس سینامالدئید کاهش تولید فاکتورهای ویرولانس خارج سلولی پروتئاز، الاستاز و پیوسیانین به ترتیب ۲۲ ٪، ۳۲ ٪ و ۶۵ ٪ نشان می‌داد. این مهار کننده‌ها بطور قابل‌توجهی کاهش تشکیل بیوفیلم با سرکوب بیان ژن‌های رامنولیپید را نشان داد (۵۵).

Malgaonkar و Nair در سال ۲۰۱۹ کوئوروم سنسینگ سودوموناس آئروژینوزا را مورد بررسی قرار دادند نتایج آن‌ها با افزایش PhrD، افزایش بیان ژن rhlR، تولید بیوسورفاکتانت رامنولیپید و رنگدانه فعال پیوسیانین همراه بود (۵۶).

Ahmed و Salih در سال ۲۰۱۹ نشان دادند غلظت کم عسل باعث کاهش بیان ژن exoA و بیان ژن‌های las و rhl در سویه‌های مقاوم به دارو سودوموناس آئروژینوزا و بهبود زخم‌های سوختگی آلوده به این باکتری می‌شود (۵۷).

Kamali و همکاران در سال ۲۰۲۰ مقاومت ضد میکروبی، پتانسیل تشکیل بیوفیلم و حضور ژن‌های مرتبط با بیوفیلم در ایزوله‌های بالینی سودوموناس آئروژینوزا را مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج آن‌ها مقاومت ۱۲/۵درصد به آمیکاسین و پیپراسیلین/تازوباکتام و ۲۳/۷۵ درصد مقاومت به لووفلوکساسین را نشان داد. مقاومت چند دارویی در ۲۰ درصد نمونه‌ها و ۸۳/۷۲ درصد از نمونه‌ها قادر به تشکیل بیوفیلم بودند. در ۸۷/۵ درصد از نمونه‌ها سه ژن (algD، pslD و pelF) مرتبط با تشکیل بیوفیلم وجود داشت (۵۸).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعات نشان داد که گیاهان دارویی در رقت‌های مختلف و در گونه‌های مختلف مهار کننده تشکیل بیوفیلم و کوئوروم سنسینگ می‌باشد که می‌توان برای مهار بیوفیلم و کنترل عفونت از گیاهان دارویی و یا مواد مؤثره آنها استفاده کرد.

[1] *Cinnamaldehyde*

www.SID.ir

Archive of SID

References

1- Kalia V C. Quorum sensing inhibitors: an overview. Biotechnology advances. 2013;31(2):224-245.

2- Moradali MF, Ghods S, Rehm B H. Pseudomonas aeruginosa lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2017;7:39.

3- Klockgether J, Cramer N, Wiehlmann L, Davenport CF, Tümmler B. Pseudomonas aeruginosa genomic structure and diversity. Frontiers in microbiology. 2011;2:150.

4- Anderl JN, Franklin M J, Stewart P S. Role of antibiotic penetration limitation in Klebsiella pneumoniae biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2000;44(7): 1818-1824.

5- Jiménez-Gómez P, Pozuelo de Felipe M, Llinares Pinell F, García de los Ríos J. Quorum-sensing in Pseudomonas aeruginosa and Salmonella: Active natural compounds as antagonists. Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology. 2007;1: 41-51.

6- Kalia VC, Wood TK, Kumar P. Evolution of resistance to quorum-sensing inhibitors. Microbial ecology. 2004;68(1): 13-23.

7- Pesci EC, Pearson JP, Seed PC, Iglewski B H. Regulation of las and rhl quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa. Journal of bacteriology. 1997;179(10): 312-73132.

8- Jacobsen S, Stickler D, Mobley H, Shirtliff M. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis. Clinical microbiology reviews. 2008;21(1):26-59.

9- Cady NC, McKean KA, Behnke J, Kubec R, Mosier AP, Kasper SH, Musah RA. Inhibition of biofilm formation, quorum sensing and infection in Pseudomonas aeruginosa by natural products-inspired organosulfur compounds. PloS one. 2012;7(6):e38492.

10- McDougald D, Rice SA, Kjelleberg S. Bacterial quorum sensing and interference by naturally occurring biomimics. Analytical and bioanalytical chemistry. 2007; 387(2):445-453.

11- Skindersoe ME, Alhede M, Phipps R, Yang L, Jensen PO, Rasmussen TB, Givskov M. Effects of antibiotics on quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2008;52(10):3648-3663.

12- Bjarnsholt T, Jensen PØ, Jakobsen TH, Phipps R, Nielsen AK, Rybtke MT, Ciofu O. Quorum sensing and virulence of Pseudomonas aeruginosa during lung infection of cystic fibrosis patients. PloS one. 2010;5(4).

13- Rasmussen TB, Bjarnsholt T, Skindersoe ME, Hentzer M, Kristoffersen P, Köte M, Givskov M. Screening for quorum-sensing inhibitors (QSI) by use of a novel genetic system, the QSI selector. Journal of bacteriology. 2005;187(5):1799-1814.

14- Susilowati H, Murakami K, Yumot H, Amoh T, Hirao K, Hirota K, Miyake Y. Royal jelly inhibits Pseudomonas aeruginosa adherence and reduces excessive inflammatory responses in human epithelial cells. BioMed research international, 2017.

15- Moreau-Marquis S, O'Toole GA, Stanton BA. Tobramycin and FDA-approved

www.SID.ir

Archive of SID

iron chelators eliminate Pseudomonas aeruginosa biofilms on cystic fibrosis cells. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2009;41(3):305-313.

16- Papareddy P, Kasetty G, Kalle M, Bhongir RK, Mörgelin M, Schmidtchen A, Malmsten M. NLF20: an antimicrobial peptide with therapeutic potential against invasive Pseudomonas aeruginosa infection. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2016;71(1):170-180.

17- Istanbullu O, Babauta J, Duc Nguyen H, Beyenal H. Electrochemical biofilm control: mechanism of action. Biofouling. 2012;28(8):769-778.

18- Sultana ST, Call DR, Beyenal H. Eradication of Pseudomonas aeruginosa biofilms and persister cells using an electrochemical scaffold and enhanced antibiotic susceptibility. NPJ biofilms and microbiomes. 2016;2(1):1-8.

19- Hay ID, Gatland K, Campisano A, Jordens JZ, Rehm BH. Impact of alginate overproduction on attachment and biofilm architecture of a supermucoid Pseudomonas aeruginosa strain. Applied and environmental microbiology. 2009;75(18):6022-6025.

20- Ma L, Conover M, Lu H, Parsek MR, Bayles K,Wozniak DJ. Assembly and development of the Pseudomonas aeruginosa biofilm matrix. PLoS Pathogens. 2009;5(3):e1000354.

21- Bjarnsholt T, Jensen PØ, Rasmussen TB, Christophersen L, Calum H, Hentzer M, Eberl L. Garlic blocks quorum sensing and promotes rapid clearing of pulmonary Pseudomonas aeruginosa infections. Microbiology. 2005;151(12):3873-3880.

22- Möker N, Dean CR, Tao J. Pseudomonas aeruginosa increases formation of multidrug-tolerant persister cells in response to quorum-sensing signaling molecules. Journal of bacteriology. 2010; 192(7):1946-1955.

23- Bala A, Kumar R, Harjai K. Inhibition of quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa by azithromycin and its effectiveness in urinary tract infections. Journal of medical microbiology. 2011;60(3):300-306.

24- Ghafoor A, Hay ID, Rehm BH. Role of exopolysaccharides in Pseudomonas aeruginosa biofilm formation and architecture. Applied and environmental microbiology. 2011;77(15):5238-5246

25- Nguyen D, Joshi-Datar A, Lepine F, Bauerle E, Olakanmi O, Beer K, Wang Y. Active starvation responses mediate antibiotic tolerance in biofilms and nutrient-limited bacteria. Science. 2011;334(6058): 982-986.

26- Jacobsen S, Stickler D, Mobley H, Shirtliff M. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis. Clinical microbiology reviews. 2008;21(1): 26-59.

27- Saviuc C, Cotar AI, Holban A ,Banu O, Grumezescu A, Chifiriuc M. Phenotypic and molecular evaluation of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus virulence patterns in the presence of some essential oils and their major compounds. Letters in Applied NanoBioScience. 2013;2(1):91-96.

28- O'Loughlin CT, Miller LC, Siryaporn A, Drescher K, Semmelhack MF, Bassler BL. A quorum-sensing inhibitor blocks Pseudomonas aeruginosa virulence and biofilm formation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013;110(44): 17981-17986.

www.SID.ir

Archive of SID

29- Ponsoni K, Raddi MSG, de Almeida DV, Almeida AE, Alécio AC. Effects of liver S9 enzymes on somalargine and solasodine cytotoxicity and mass spectrometric fragmentation. European Food Research and Technology. 2013;237(2): 179-184.

30- Musafer HK, Kuchma SL, Naimie AA, Schwartzman JD, AL-Mathkhury HJF, O'Toole, GA. Investigating the link between imipenem resistance and biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa. Microbial ecology. 2014;68(1):111-120.

31- Dosler S, Karaaslan E. Inhibition and destruction of Pseudomonas aeruginosa biofilms by antibiotics and antimicrobial peptides. Peptides. 2014;62:32-37.

32- Kalia VC, Wood TK, Kumar P. Evolution of resistance to quorum-sensing inhibitors. Microbial ecology. 2014;68(1): 13-23.

33- Rahman MRT, Lou Z, Yu F, Wang P, Wang H. Anti-quorum sensing and anti-biofilm activity of Amomum tsaoko (Amommum tsao-ko Crevost et Lemarie) on foodborne pathogens. Saudi journal of biological sciences. 2017;24(2):324-330.

34- Boulanger S, Mitchell G, Bouarab K, Marsault É, Cantin A, Frost EH, Malouin F. Bactericidal effect of tomatidine-tobramycin combination against methicillin-resistant staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa is enhanced by interspecific small-molecule interactions. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015;59(12):7458-7464.

35- Sepahi E, Tarighi S, Ahmadi FS, Bagheri A. Inhibition of quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa by two herbal essential oils from Apiaceae family. Journal of microbiology. 2015;53(2):176-180.

36- Berrazeg M, Jeannot K, Enguéné VYN, Broutin I, Loeffert S, Fournier D, Plésiat P. Mutations in β-lactamase AmpC increase resistance of Pseudomonas aeruginosa isolates to antipseudomonal cephalosporins. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015;59(10):6248-6255.

37- Kumar L, Chhibber S, Kumar R, Kumar M, Harjai K. Zingerone silences quorum sensing and attenuates virulence of Pseudomonas aeruginosa. Fitoterapia. 2015;102:84-95.

38- Bouffartigues E, Moscoso JA, Duchesne R, Rosay T, Fito-Boncompte L, Gicquel G, Brenner-Weiss G. The absence of the Pseudomonas aeruginosa OprF protein leads to increased biofilm formation through variation in c-di-GMP level. Frontiers in microbiology. 2015;6:630.

39- De La Fuente-Núñez C, Reffuveille F, Mansour SC, Reckseidler-Zenteno SL, Hernández D, Brackman G, Hancock RE. D-enantiomeric peptides that eradicate wild-type and multidrug-resistant biofilms and protect against lethal Pseudomonas aeruginosa infections. Chemistry & biology.2015;22(2):196-205.

40- Bahar AA, Liu Z, Garafalo M, Kallenbach N, Ren D. Controlling persister and biofilm cells of Gram-negative bacteria with a new 1, 3, 5-triazine derivative. Pharmaceuticals. 2015;8(4):696-710.

41- Berditsch M, Jäger T, Strempel N, Schwartz T, Overhage J, Ulrich AS. Synergistic effect of membrane-active peptides polymyxin B and gramicidin S on multidrug-resistant strains and biofilms of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015;59(9): 5288-5296.

42- Lebeaux D, Leflon-Guibout V, Ghigo JM, Beloin C. In vitro activity of

www.SID.ir

Archive of SID

49- Hossain MA, Lee SJ, Park NH, Mechesso AF, Birhanu BT, Kang J, Park SC. Impact of phenolic compounds in the acyl homoserine lactone-mediated quorum sensing regulatory pathways. Scientific reports. 2017;7(1):1-16.

50- Grassi L, Maisetta G, Esin S, Batoni G. Combination strategies to enhance the efficacy of antimicrobial peptides against bacterial biofilms. Frontiers in microbiology. 2017;8:2409.

51- Høyland-Kroghsbo NM, Paczkowski J, Mukherjee S, Broniewski J, Westra E, Bondy-Denomy J, Bassler BL. Quorum sensing controls the Pseudomonas aeruginosa CRISPR-Cas adaptive immune system. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2017;114(1):131-135.

52- Paczkowski JE, Mukherjee S, McCready AR, Cong JP, Aquino CJ, Kim H, Bassler BL. Flavonoids suppress Pseudomonas aeruginosa virulence through allosteric inhibition of quorum-sensing receptors. Journal of Biological Chemistry. 2017;292(10):4064-4076.

53- Fong SA, Drilling A, Morales S, Cornet ME, Woodworth BA, Fokkens WJ, Wormald PJ. Activity of bacteriophages in removing biofilms of Pseudomonas aeruginosa isolates from chronic rhinosinusitis patients. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2017;7:418.

54- Shah MD, Kharkar PS, Sahu NU, Peerzada Z, Desai KB. Potassium 2-methoxy-4-vinylphenolate: a novel hit exhibiting quorum-sensing inhibition in Pseudomonas aeruginosa via LasIR/RhlIR circuitry. RSC Advances. 2019;9(69): 40228-40239.

55- Ahmed SA, Rudden M, Smyth TJ, Dooley JS, Marchant R, Banat IM. Natural quorum sensing inhibitors effectively downgentamicin, vancomycin or amikacin combined with EDTA or l-arginine as lock therapy against a wide spectrum of biofilm-forming clinical strains isolated from catheter-related infections. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2015;70(6): 1704-1712.

43- Rudilla H, Fusté E, Cajal Y, Rabanal F, Vinuesa T, Viñas M. Synergistic antipseudomonal effects of synthetic peptide AMP38 and carbapenems. Molecules. 2016;21(9):1223.

44- Field D, Seisling N, Cotter PD, Ross RP, Hill C. Synergistic nisin-polymyxin combinations for the control of Pseudomonas biofilm formation. Frontiers in microbiology. 2016;7:1713.

45- El-Shaer S, Shaaban M, Barwa R, Hassan R. Control of quorum sensing and virulence factors of Pseudomonas aeruginosa using phenylalanine arginyl β-naphthylamide. Journal of medical microbiology. 2016;65(10):1194-1204.

46- Gökalsın B, Sesal NC. Lichen secondary metabolite evernic acid as potential quorum sensing inhibitor against Pseudomonas aeruginosa. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2016; 32(9):150.

47- Datta S, Jana D, Maity TR, Samanta A, Banerjee R. Piper betle leaf extract affects the quorum sensing and hence virulence of Pseudomonas aeruginosa PAO1. 3 Biotech. 2016;6(1):18.

48- Abd El-Aziz NK, Abd El-Hamid MI, El-Naenaeey EY. A complex hierarchical quorum-sensing circuitry modulates phenazine gene expression in Pseudomonas aeruginosa. The Journal of Infection in Developing Countries. 2017;11(12):919-925.

www.SID.ir

Archive of SID

virulence in drug-resistant Pseudomonas aeruginosa recovered from infected burn wounds. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2019;22(5):568.

58- Kamali E, Jamali A, Ardebili A, Ezadi F, Mohebbi A. Evaluation of antimicrobial resistance, biofilm forming potential, and the presence of biofilm-related genes among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. BMC Research Notes. 2020; 13(1):27.

nregulate gene expression of Pseudomonas aeruginosa virulence factors. Applied microbiology and biotechnology. 2019;103(8): 3521-3535.

56- Malgaonkar A, Nair M. Quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa mediated by RhlR is regulated by a small RNA PhrD. Scientific reports. 2019;9(1):1-11.

57- Ahmed AA, Salih FA. Low concentrations of local honey modulate Exotoxin A expression, and quorum sensing related

www.SID.ir

Archive of SID

Vol.1/No.3/Winter 2022/Pages 13-30 https://www.qafj.iauk.ac.ir

A Review of Biofilm Formation and Quorum Sensing in *Pseudomonas Aeruginosa*

Razieh Behzad Mehr[1], Maryam Beigomi[2], Saeide Saeidi[*3]

1- Associate Professor, Department of Radiology, School of Medicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

2- Assistant Professor of Nutritional Sciences & Food Technology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

3- M.S, Agricultural Biotechnology Institute, University of Zabol, Zabol, Iran

* Corresponding Author: s.saeedi12@yahoo.com

Received: 22/1/2022, Accepted: 15/2/2022

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic pathogen and causes 10 to 15% of nosocomial infections. The presence of virulence genes is one of the most important invasive mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and this issue is of special medical importance. The expression of many *Pseudomonas aeruginosa* pathogenic genes is controlled by a gene system called the Quorum Sensing (QS) system. Quorum sensing is a cell-to-cell communication system using small molecules in single-celled organisms. The present review study was obtained with the help of articles indexed in Magiran and SID Persian scientific databases and Scopus, Google scholar, Ebscohost and Science Direct English databases. The QS system genes are highly abundant among human-derived *Pseudomonas aeruginosa* strains. It is also known as an infectious bacterium with high antibiotic resistance. The results showed that medicinal plants in different dilutions inhibit quorum sensing and biofilm in bacteria.

Keywords: Quorum Sensing, *Pseudomonas Aeruginosa*, Biofilm

www.SID.ir