

# Nanoparticles are More Successful Competitor than Antibiotics in Treating Bacterial Infections: A Review of the Literature

Roya Saddat Ghaderi<sup>1, 2</sup> , Monireh Kazemi<sup>3</sup>, Saman Soleimanpour<sup>1, 2\*</sup>

1. Antimicrobial Resistance Research Center, Bu-Ali Research Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2. Department of Microbiology and Virology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
3. Chemistry Department, Payam-e Noor University, Mashhad, Iran

 10.30699/ijmm.15.1.18



## ABSTRACT

The crisis of antibiotic resistance in bacteria is one of the most important concerns of World Health Organization (WHO), which requires further global research and studies in order to develop more effective antimicrobial compounds. Nanoparticles as an alternative to antibiotics have been widely used to target bacteria and they are useful in the treatment of bacterial infections. In this narrative review study, the advantages of using nanoparticles against bacteria are discussed. Due to their unique properties compared to the bulk form, nanoparticles have a high potential to be used as carriers and adjuvants with the ability to strengthen the immune system and fight bacteria using several mechanisms simultaneously. Recently, a number of nanoparticle-based drugs have been designed and used for clinical use as an alternative to antibiotics. Despite special attention to nanoparticles, their antibacterial mechanisms are not very well known. However, in this study, we have examined in detail a number of accepted antibacterial mechanisms such as oxidative stress induced by ROS and the function of nanoparticles for releasing soluble metal ions. Further over, we also examined important factors affecting the antibacterial properties of nanoparticles, including size, charge, zeta potential, and surface morphology will be investigated too. The limitations of the research will also be discussed.

**Keywords:** Nanoparticles, Antimicrobial activity, Microbial resistance, Antibiotic

Received: 2020/05/03;

Accepted: 2020/11/10;

Published Online: 2020/01/10

## Corresponding Information:

Dr. Saman Soleimanpour, Antimicrobial Resistance Research Center, Bu-Ali Research Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. Email: [Soleimanpours@mums.ac.ir](mailto:Soleimanpours@mums.ac.ir)



Copyright © 2021. This is an original open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribution of the material just in noncommercial usages with proper citation.

Use your device to scan and read the article online



Ghaderi R S, Kazemi M, Soleimanpour S. Nanoparticles are More Successful Competitor than Antibiotics in Treating Bacterial Infections: A Review of the Literature. Iran J Med Microbiol. 2021; 15 (1) :18-45

Download citation: [BibTeX](#) | [RIS](#) | [EndNote](#) | [Medlars](#) | [ProCite](#) | [Reference Manager](#) | [RefWorks](#)

Send citation to:  [Mendeley](#)  [Zotero](#)  [RefWorks](#)

## Introduction

The emergence of antibiotic resistance in bacteria is one of the most important global health issues, and new research is needed around the world to develop more effective antimicrobial compounds (1). In the 21<sup>st</sup> century, nanotechnology has become one of the most important and influential technologies in science worldwide. Nanomaterial engineering can open up new avenues of research and development in some fields including medicine, cosmetics, agriculture, environmental sciences, materials science, biomedical sciences, information, and food technology. It is also used to understand the changes in the

physicochemical properties of nanomaterials (5). In fact, nanotechnology covers a wide range of sciences. In developing countries, it is important to invest and focus on this science to make improvements in the fields of health, water, energy, and environment (6,7). Nanomaterials are structures that have at least one dimension on the nanometer scale (1-100 nanometers). On a broad spectrum, nanoparticles have shown impacts against both gram-positive and gram-negative bacteria (8). For example, zinc oxide nanoparticles could inhibit *Staphylococcus aureus* and silver nanoparticles have shown concentration-

dependent antimicrobial activity against *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa* (9). Recently, nanoparticles (NPs) have drawn much attention because of their potential to be an alternative to antibiotics. The unique properties of nanoparticles compared to the bulk form make them ideal for diagnosis, treatment, and antibiotic delivery systems. Rapid and sensitive detection of bacteria can be done by nanoparticle-based methods. In nanotechnology, there are new perspectives for the development of new formulations based on different types of nanoparticles with different sizes, shapes, and antimicrobial properties (11). Nanoparticles might seem to be a promising solution because not only can they fight against bacteria, but they can also act as carriers of antibiotics and natural antimicrobial compounds. This study focuses on the mechanisms of bacterial resistance and antibacterial activity of nanoparticles because it is very important to investigate the antibacterial mechanisms of these particles to produce more effective antimicrobial agents.

## Methods

Standard requirements for literature reviews were conducted in the English language listed on health and medical electronic databases. The search words were: "Bacteria," "Nanotechnology," "Antibacterial," and "Nano" using PubMed, Scopus, Science Direct, and Google Scholar databases. Furthermore, manual searches of other relevant journals and keywords searches were performed. We have focused on published papers from 2010 to 2020. After the initial review, the following types of articles were excluded: (i) studies that were not relevant to the main subject, (ii) papers which their full texts were not available, and (iii) repetitive publications and articles with similar results. We included articles that discussed the following topics: Articles that have examined the antibacterial mechanisms of nanoparticles on bacteria, as well as articles that explored the benefits and application of nanoparticles to combat bacteria, and finally studies that examined factors that affect the antibacterial mechanisms of nanoparticles.

## Results

### Mechanisms of Bacterial Resistance to Antibiotics

Bacterial resistance occurs due to the widespread use of antibiotics in prevention or treatment of diseases without proper medical symptoms, which has become a serious problem. This resistance has several reasons, all of which occurred due to the interaction of internal and external factors (12). External factors usually include antibiotics pressure and human-caused environmental changes, and internal factors include resistance from the genetic point of view and at the DNA level, as well as resistance from the

biochemical point of view and at the protein level (14,15).

### Advantages of using Nanoparticles in treating Bacterial Infections

Bacteria can develop resistance to antimicrobials. Nanoparticles can combat microbes through various mechanisms that are simultaneously activated. Simultaneous mechanisms greatly reduce the possibility of several mutations in different genes, and most antibiotic resistance mechanisms are irrelevant to nanoparticle resistance mechanism; therefore, it is hoped that bacteria will be less resistant to nanoparticles (17). Nanoparticles are widely affected by the immune system. Many studies have shown that they have the ability to strengthen the immune system. The produced nanoparticles enter the body as a foreign substance, in return, the innate immune system responds immediately to these substances. This response can vary depending on the physicochemical properties of nanoparticles, including the size, charge, shape, and degree of hydrophobicity. As a result, the interaction of nanoparticles with various components of the immune system such as neutrophils, soluble proteins, and antigen-processing cells (APCs) depends on nanoparticle properties (18). Another case of stimulation of the immune system by nanoparticles is the development of allergic reactions. There are also many immune system reactions triggered by nanoparticles, which are produced by the production of inflammatory cytokines. Numerous studies have reported the induction of cytokines with different types of nanomaterials (gold colloids, dendrimers, polymers, lipid nanoparticles, etc.). Based on the body's immune response to nanoparticles, these substances can be used to treat cancers and autoimmune diseases, and act as a vaccine (19-20). Information about the different effects of nanoparticles on cells of the innate immune system (macrophages, dendritic cells, neutrophils, mast cells, and natural killer cells) and cells of the adaptive immune system (T cells and B cells) helps us understand the immunological effects of nanomaterials. Innate immune system cells such as macrophages and dendritic cells cause the expression of inflammatory cytokines, activation of T cell lymphocytes and activation of inflammasome. In addition, Nanoparticles can secrete histamine and increase cytosolic calcium ions by affecting on mast cells. Also nanoparticles are able to target natural killer cells (NK cell) to control their movement toward the tumor. By affecting the B cells of the adaptive immune system, the nanoparticles enhance immunity during vaccination and help target B-cell lymphoma without the need for chemotherapy. The interaction of nanoparticles with T lymphocytes can lead to Th1

and Th2 responses as well as cytokine production and it helps development of nanoparticle-based products. Moreover, nanoparticles can act as a carrier for antibiotics synergistic factor and as a transvestite factor, which can ultimately facilitate therapeutic efficacy (21,22). The combination of nanoparticles (NPs) and antimicrobial materials, such as antibiotics, peptides, or different biomolecules, has been known as one of the most effective methods targeting antibiotic resistance. Due to their small size, they can be used to treat infections caused by intracellular pathogens (24,25). They also protect the drugs from the effects of enzymes and harmful chemical reactions. Nanoparticle carriers can help accurately target the infection site through antibiotics. Therefore, the unwanted side effects due to high doses and systemic side effects are minimized. With the use of these types of carriers, the drug concentration at the site of infection can reach the required effective level and be stable for a long time. Carrier nanoparticles can combine and transmit several antibacterial drugs together (26-29).

### The Problems of using Nanoparticles

#### Bacterial Resistance to Nanoparticles

Further research has identified new aspects regarding the effects of nanoparticles on bacteria. While most previous studies have mentioned that nanoparticles, as an antibacterial agent, prevent the development of resistant bacteria, new information has recently been found to support the opposite. One study reported the increase in plasmid transport (such as RP4, PK2, and pCF10) by aluminum nanoparticles, which leads to the formation of resistant strains (30).

#### Toxicity

Local and systemic toxicity, as well as harmful effects on beneficial bacteria in the human body, are among the concerns discussed regarding the use of nanoparticles. Some NPs can cause hemolysis and interfere with blood coagulation pathways. One study has shown the deposition of silver nanoparticles in the liver, spleen, lungs, and other organs, which leads to organ damage. Intravenous nanoparticles may accumulate in the large intestine, lungs, bone marrow, liver, spleen, and lymphatic system, and their inhalation can cause toxicity in the lungs. Besides, several studies showed that nanoparticles do not have any dangerous toxicity in vivo conditions. The exact mechanism of the toxic effects of nanoparticles in laboratory conditions is unclear; therefore, further studies are required (31).

#### Application of Nanoparticles

Nanoparticles are used in different fields due to their unique properties and their effect on the bacteria. Different Types of nanoparticles have their

characteristics, and each type is used for antibacterial purposes in certain parts of the body. Currently, there are some undergoing clinical trials on drugs with metal-based nanoparticles against bacterial infections with name Arikace, Lipoquin, Pulmaquin, Silvasorb, MAT2501 and QA-PEI. The cost of producing and using these nanoparticles is very high compared to traditional medicines; therefore, conventional treatments are more commonly used. Finally, nanoparticle-based drugs may be preferred in specific conditions and can increase the patients' quality of life (32).

#### Antibacterial Mechanisms of Nanoparticles

Despite special attention to nanomaterials, their antibacterial mechanisms have not been well known. But the accepted and important antibacterial mechanisms of nanoparticles against bacteria will be discussed here.

#### The Function of Nanoparticles due to Oxidative Stress

Oxidative stress induced by ROS is an important antibacterial mechanism of NPs. It can attack proteins and reduce the activity of some periplasmic enzymes. Moreover, reactive oxygen species are effective in increasing gene expression levels of oxidative proteins which are considered an important mechanism in bacterial cell apoptosis (33-34). It can destroy cellular components of the pathogens like membrane, DNA, and mitochondria, which can result in cell death (35). The study carried out by Ansari *et al.* confirmed that Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles pass through the cell membrane and enter the cell, then nanoparticle-membrane interaction and due to intracellular oxidative stress, membrane integrity is damaged (36). Nanoparticles can also bind to TrxR and Trx active sites and interfere with the thioredoxin system, which is one of the most important redox systems of disulfide that is used by bacteria against oxidative stress, and leads to oligomerization and dysfunction of TrxR and TrxR (37).

#### Performance of Nanoparticles by Producing Soluble Metal Ions

The next important mechanism is releasing metal ions from metal oxide. Metal ions are slowly released from metal oxide and then absorbed through the cell membrane, followed by direct interaction with functional groups such as proteins and nucleic acids. This interaction alters cell structure, disrupts enzymatic activity, and interrupts the common physiological activity in bacterial cells (42).

#### Mechanisms of Nanoparticles Penetration into Bacteria

*Diffusion:* Nanoparticles can transmit reactive oxygen species to bacteria using diffusion. In a study, Pan *et al.* showed that iron oxide-graphene oxide nanoparticles could inactivate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) due to the production

of large amounts of hydroxyl radicals and diffusion into bacterial cells (43).

**Adsorption:** Metal nanoparticles are released into the environment and bind to negatively charged groups in the bacterial cell membrane, such as

carboxylic and phosphate groups, in a process known as biological adsorption. In a study, it was shown that the surface charges of copper nanoparticles significantly affect the adsorption of nanoparticles to membranes (46).

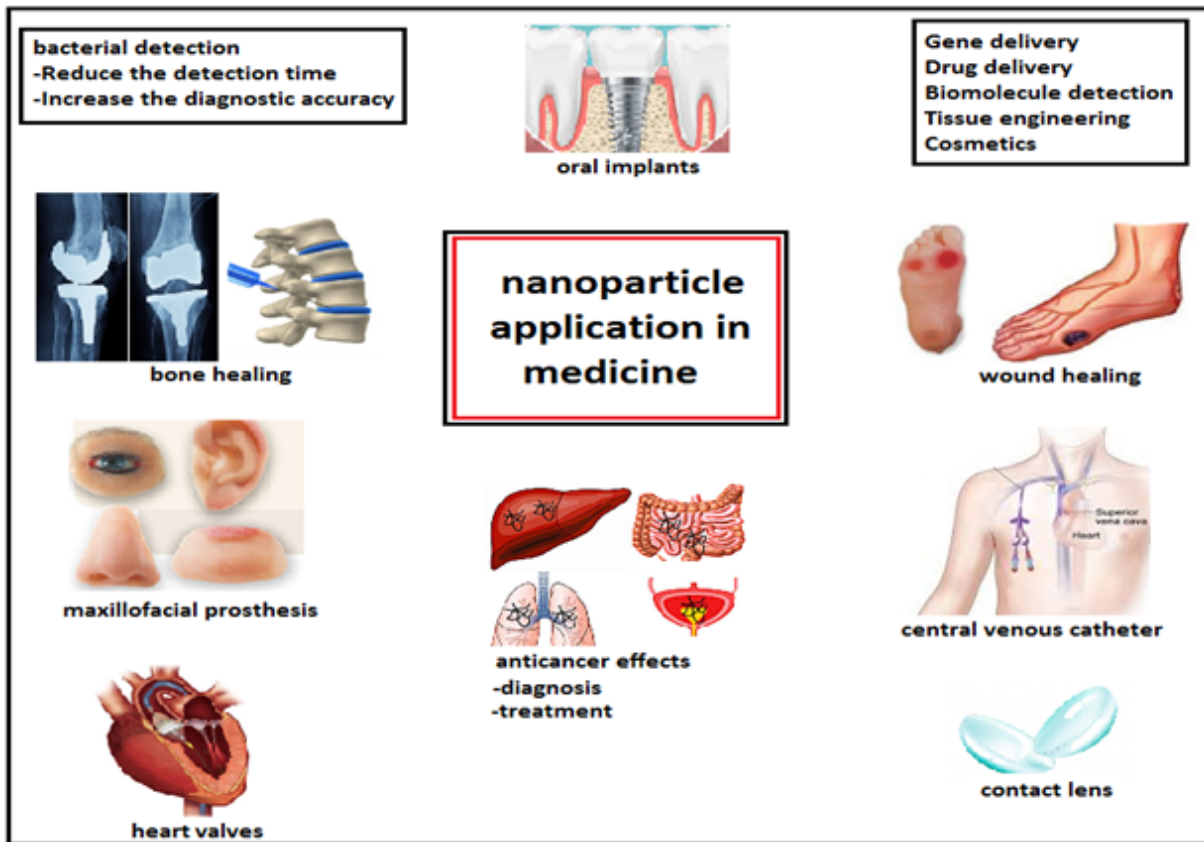


Figure 1. The nanoparticles application in medicine

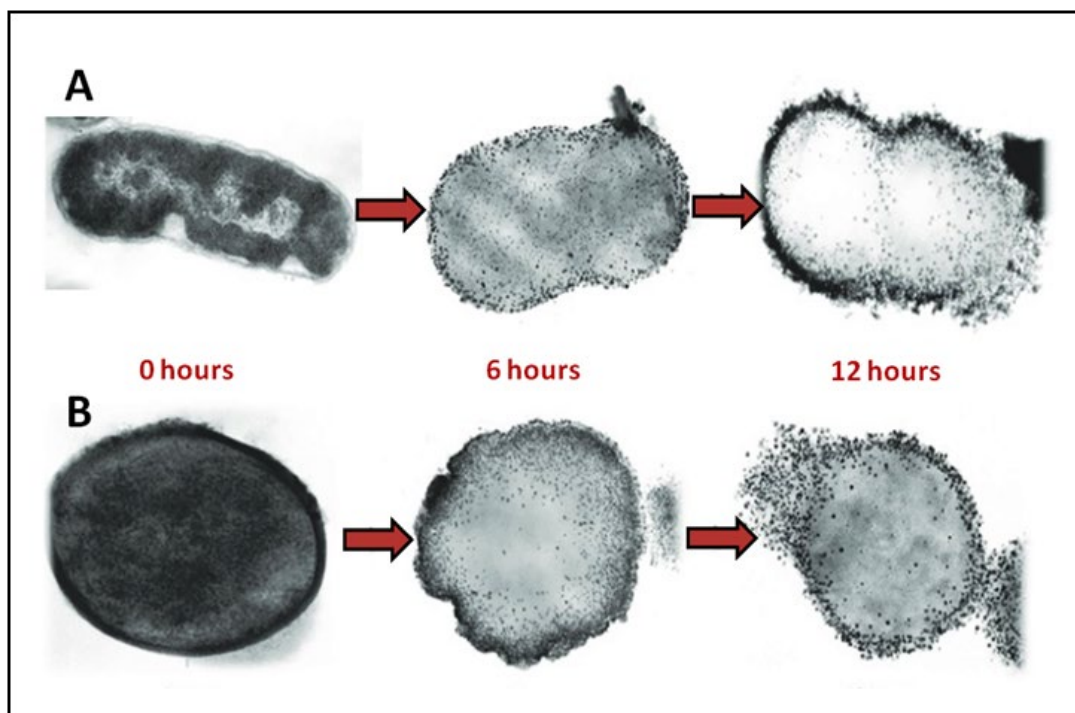
### The Effect of Nanoparticles on Different Parts of Bacteria

#### Interaction of Nanoparticles with the Cell Membrane and Bacterial Cell Wall

Studies showed that the interaction of nanoparticles with cell membranes in gram-positive and gram-negative bacteria is different due to their specific structure. Lipopolysaccharide (LPS) is a unique structure of the cell wall of gram-negative bacteria that creates a negatively charged region and absorbs nanoparticles. In contrast, teichoic acid is only expressed in the cell wall of gram-positive bacteria; therefore, nanoparticles are distributed along with the phosphate molecular structure and prevent their accumulation. Many studies have shown that nanoparticles have more antibacterial activity against gram-positive bacteria in comparison with gram-negative bacteria because the cell wall of gram-negative bacteria is composed of lipopolysaccharides, lipoproteins, and phospholipids. Nanoparticles can transmit reactive species of oxygen into bacteria

through diffusion (47). The results of a study by Lucanhan *et al.* showed that selenium nanoparticles have a strong electrostatic repulsion compared to lipopolysaccharide and gram-negative bacterial membranes due to their very negative nature. Gram-positive bacteria, on the other hand, have significantly less negative charge than gram-negative bacteria. Therefore, selenium nanoparticles are more likely to be deposited on the surface of gram-positive bacteria and cause bacterial death (39). Foster *et al.* confirmed that titanium oxide nanoparticles can adhere to the surface of bacterial cells to produce reactive oxygen species and damage the composition and structure of cell membranes, thereby they disrupt cell membrane function and cause cell leakage, and ultimately kill the bacteria (50). One of the most important functions of the cell membrane is the respiratory activity of bacteria. Studies have reported that nanoparticles also disrupt the respiratory activity of bacterial cell membranes (52). Figure 2 shows the attachment, penetration and cell lysis of bacteria with Kan-AuNPs treatment (83)





**Figure 2.** morphological changes in bacteria upon treating with Kan-AuNPs at different intervals of time. A) *S. epidermidis* bacteria treated with Kan-AuNPs B) *E. aerogenes* bacteria treated with Kan-AuNPs, Kan-AuNPs were found to attach and penetrate to the bacterial cell wall, disrupting the cellular environment and leading to cell lysis due to leakage of cellular components (83).

#### Inhibition of Protein and DNA Synthesis in Bacteria

In recent years, the effect of nanoparticles in the synthesis of bacterial proteins has received much attention from researchers. Su *et al.* investigated the effect of copper nanoparticles on nitrification of bacteria by making a significant change in the expression of key proteins. After entering the cell, proteomic bioinformatics analysis showed that copper nanoparticles regulate proteins involved in nitrogen metabolism, electron transfer, and material transport (54). Iron oxide nanoparticles were studied based on their strong tendency to form disulfide bonds and it was shown that they affect the metabolism and redox status of bacterial cells.

Nanoparticles can also stop protein and DNA synthesis in bacteria by inhibiting the combination of ribosomal subunits with tRNA or restricting ATPase activity to reduce ATP levels (55-56). Studies have indicated that nanoparticles can bind to proteins in cell membranes and create stable bonds. And as a result, they inactivate proteins that are involved in the production of membrane ATP and mediate the transfer of ions through cell membranes (10).

#### Regulation of the Expression of Metabolic Genes by Nanoparticles

The expression of metabolic genes is regulated by nanoparticles. Nanoparticles can also regulate cell

membrane penetration and interfere with molecular pathways. Bacterial metabolic processes play a major role in bacterial growth and reproduction. They can also cause pathogenicity in bacteria. Therefore, targeted alteration of bacterial metabolic activity can be used to regulate bacterial pathogenicity. For example, it has been observed that copper oxide nanoparticles can regulate the expression of proteins involved in bacterial nitrogen metabolism and significantly inhibit the activity of nitrate reductase and nitrite reductase. Wang *et al.* reported that silver nanoparticles can be covalently bonded to thiol derivatives and attached to some genetic components without any complicated modification process (47-48).

#### Inhibition of Bacterial Biofilms Formation by Nanoparticles

Prevention of biofilm formation by nanoparticles is an important mechanism because biofilms play an important role in the development of bacterial resistance. Genotypic and phenotypic properties of cells in biofilms are different from those of free cells, and these differences make them highly resistant to antibiotics (35). By the use of silver nitrate ( $\text{AgNO}_3$ ), Mohanti was able to produce silver nanoparticles with proper anti-biofilm effects (60). Pan *et al.* also reported that nanoparticles could affect the metabolic rate of bacterial communities. Bacterial metabolism is considered an important activity for biofilms. Based

on other studies, nanoparticles can prevent the formation of biofilm by preventing bonding and icaAD transcription. Smaller nanoparticles are more capable of destroying bacterial biofilms due to the increase in surface-to-mass ratio (61). Due to the small size of nanoparticles, they can penetrate microbial cell walls

and biofilm layers and cause irreversible damages to cell membranes and DNA. The shape of nanoparticles affects the destruction of biofilms. for instance, rod-like nanoparticles are more effective at destroying biofilms than spherical nanoparticles (64).

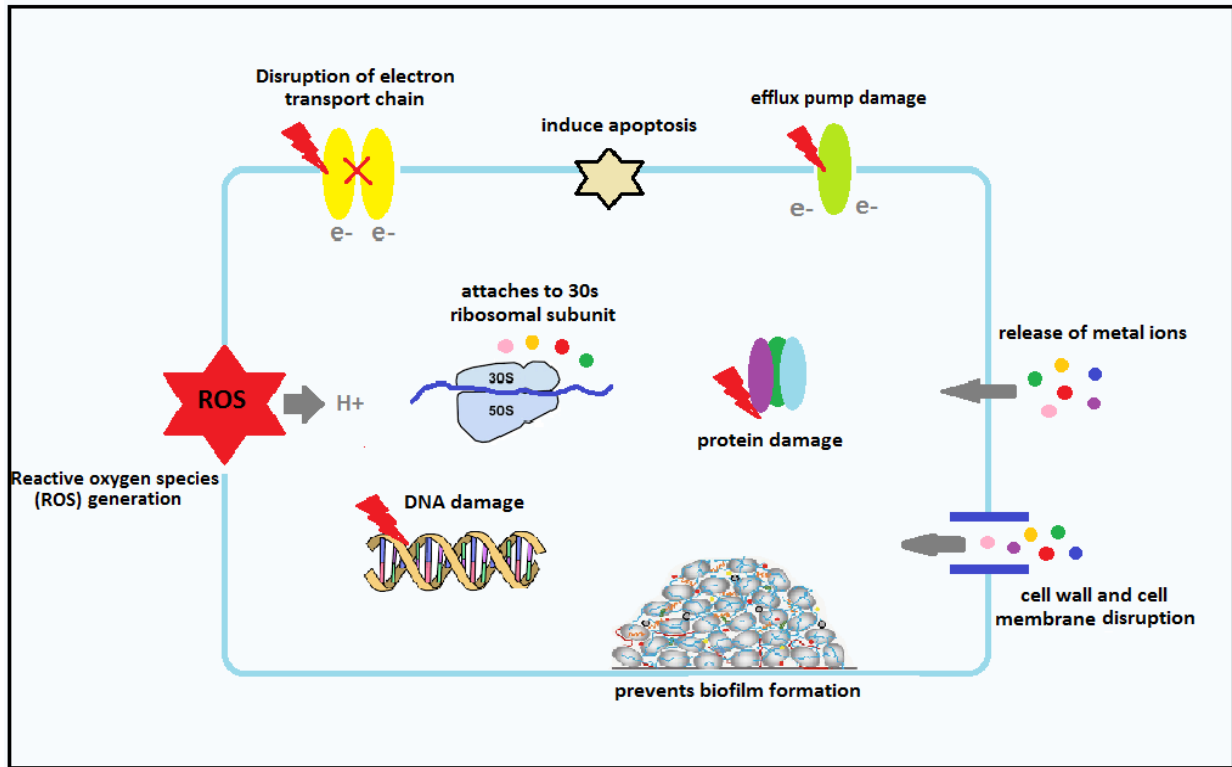


Figure 3. Antibacterial mechanisms of nanoparticles

Table 1. The antibacterial mechanisms of some nanoparticles against pathogenic bacteria. (46,76–82).

nanoparticles	Targeted bacteria	Mechanisms of antibacterial action
Ag NPs	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> . Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i>	-Interference with electron and energy transfer through the membrane -Prevention of DNA replication and electron transport chain in bacteria and fungi -Disruption of the cell surface and loss of membrane integrity -Penetration into bacterial biofilms using an external magnetic field -Generation of reactive oxygen species (ROS) -Combination with antibiotics such as vancomycin, tetracycline and ampicillin
MgO NPs	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	-Generation of reactive oxygen species (ROS), lipid peroxidation, alkaline, electrostatic interference
TiO <sub>2</sub> NPs	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	-Generation of reactive oxygen species (ROS), superoxide radicals -release of ion and binding to the thiol group in bacterial surface proteins -DNA damage
Zn NPs	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i>	-Generation of reactive oxygen species (ROS) -Penetration of hydrogen peroxide produced at the surface of nanoparticles into bacterial cells -Prevention of enzymes product -production of Zn <sup>2+</sup> , disruption of membrane and interference with intracellular components
Au NPs	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA), <i>Proteus mirabilis</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	-Generation of reactive oxygen species (ROS) -Creating a hole in the bacterial cell wall -DNA binding, DNA degradation and prevent transcription steps -Osmotic balance and integrity of the bacterial cell wall -Penetration into the biofilm -Combined with antibiotics

nanoparticles	Targeted bacteria	Mechanisms of antibacterial action
Fe NPs	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. epidermidis</i>	-Generation of oxidative stress through the production of reactive oxygen species (ROS) -superoxide radical -hydroxyl radical -hydrogen peroxide -oxygen
Al NPs	<i>E. coli</i>	-Generation of reactive oxygen species (ROS) -Cell wall disruption
Bi NPs	<i>Helicobacter pylori</i>	-Changing in Krebs cycle -Interference with the metabolism of amino acids and nucleotides
carbon-based NPs	<i>E.coli</i> , <i>Salmonella enteric</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Shewanella oneidensis</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Yersinia pestis</i> , and <i>K. pneumonia</i>	-Prevent energy metabolism -Interference with electron transport chain -Cell wall disruption
CuO NPs	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i>	-Generation of reactive oxygen species (ROS) -Interference with biochemical processes within bacterial cells
Se NPs	<i>E. coli</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	-Generation of reactive oxygen species (ROS) - Prevent the growth of bacteria

### Factors affecting the Antibacterial Mechanisms of Nanoparticles

Physicochemical properties of nanoparticles including size, charge, zeta potential, surface morphology, and crystal structure, are important factors regulating the performance of nanoparticles on bacterial cells. Also, environmental conditions and duration of exposure to other factors affect the antibacterial effects of nanoparticles. (65). Current research has shown that the size of a nanoparticle greatly affects its antibacterial activity. Smaller nanoparticles have more specific surface areas and are more likely to come in contact with bacterial cell membranes compared to large nanoparticles and polymers (66). Since the shape is an important factor in antimicrobial activity, nanoparticles with different shapes can damage bacterial cells by interacting with pre-plasmonic enzymes. Although nanoparticles are reported to have different forms such as bars, wires, tubes, scales, and discs, they are mostly seen spherically. Nanotubes and nanorods seem to be more effective than other forms to kill the bacteria. This indicates that the effect of antibacterial activity is due to the specific surface area (67-68). By increasing the roughness of nanoparticles, the size and ratio of surface to mass causes the absorption of bacterial proteins and consequently reduces the bacterial adhesion of nanoparticles (69). Recent studies have shown that surface charge in nanoparticles has a significant impact on the association between bacteria and nanoparticles. This connection is due to the electrostatic attraction between positively charged nanoparticles and negatively charged bacterial cell membranes. However, at higher concentrations, negatively charged nanoparticles have a good level of antibacterial activity due to molecular overcrowding, which leads to proper interaction between nanoparticles and bacterial cells (70). For example, positively charged polystyrene nanoparticles disrupt the electron transfer chain in bacteria. A study on *E.*

*coli* bacteria also reported that bacteria with mutations in the ubiquinone gene were more sensitive to positively charged nanoparticles (67). A wide range of studies has also shown that different environmental conditions cause significant differences in the antimicrobial activity of nanoparticles. For instance, ambient temperature has different impacts on antibacterial activity due to its effects on the production of reactive oxygen species. Additionally, the pH of the environment affects antimicrobial activity. It appears that acidic conditions bind nanoparticles to the bacterial cell walls. Furthermore, for example with decreasing pH, the rate of dissolution of zinc oxide nanoparticles increases, which causes an increase in antimicrobial properties (73). According to studies, nanoparticles are a good alternative to antibiotics and have a high potential to solve the problem of the emergence of resistant bacteria; because some nanoparticles have no cellular toxicity or they have very low toxicity. Also, new methods for nanoparticle production do not involve high-risk and complex processes (74).

### Research Limits

The antibacterial mechanisms of nanoparticles are still unknown. Many studies, for example, attribute antibacterial activity to oxidative stress or reactive oxygen species, while for some nanoparticles, including magnesium oxide nanoparticles, the antibacterial mechanism may not regulate bacterial metabolism; therefore, one of the issues to be addressed in future studies is to further investigate the antibacterial mechanisms of nanoparticles. Lack of integrated standards is another limitation regarding antibacterial mechanisms of nanoparticles. In particular, the use of different bacterial strains, operating time, and nanoparticle properties have not been standardized in various studies, which makes it difficult to compare antibacterial activities. In addition, sensitive bacterial strains are often used to

accurately determine the antibacterial activity of nanoparticles. Other limitations include the complex structure of bacterial cell membranes and the lack of research methods for their laboratory studies. Moreover, laboratory models cannot replicate *in vivo* conditions accurately; therefore, it is impossible to estimate the antibacterial performance of nanoparticles through laboratory bacterial cell culture alone. Many questions remain unanswered, questions regarding the toxicity of nanoparticles as well as how nanoparticles pass through the bacterial cell membrane which all will need to be answered in future researches.

### **Conclusion**

Since in recent years antibiotic resistance has accelerated, fighting infectious diseases and treating patients have become challenging, which leads to serious complications and death. According to several studies, nanoparticles are a suitable replacement for antibiotics and it seems they could solve the problem of the emergence of resistant bacteria; since nanoparticles either have no cytotoxicity or are

usually very low in toxicity. Also, their production methods do not involve high-risk and complex processes. Nowadays, with the help of green chemistry, smaller and more efficient nanoparticles are produced by simple and clean methods with acceptable antibacterial properties (71).

We hope that this review study can provide a better perspective for researchers and an in-depth study of the antibacterial mechanisms of nanoparticles will lead to the production of effective antibacterial particles with no cytotoxicity.

### **Acknowledgment**

The technical support for this work has been provided by Mashhad University of Medical Sciences.

### **Compliance with Ethical Standards**

The authors declare that they have no conflict of interest.

### **Conflict of Interest**

The authors declared no conflict of interests





## نانوذرات، رقیبی موفق‌تر از آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان عفونت‌های باکتریایی: مقاله مروری

رویا سادات قادری<sup>۱</sup>، منیره کاظمی آسامان سلیمان پور<sup>۲\*</sup>

۱. گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲. گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور مشهد، مشهد، ایران

۳. گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات پژوهشکده بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

### چکیده

### اطلاعات مقاله

#### تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳۹۹/۰۲/۱۴

پذیرش: ۱۳۹۹/۰۸/۲۰

انتشار آنلاین: ۱۳۹۹/۱۰/۲۱

موضوع: مواد ضد میکروبی

#### نویسنده مسئول:

دکتر سامان سلیمان پور، گروه

میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز

تحقیقات پژوهشکده بوعلی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

ایمیل:

soleimanpours@mums.ac.ir

بحران مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در باکتری‌ها یکی از مهم‌ترین موضوعات در بهداشت عمومی جهانی است که می‌بایست تحقیقات و بررسی‌های جدیدی در سراسر جهان برای توسعه ترکیبات ضد میکروبی مؤثرتر انجام گیرد. نانوذرات از جمله عواملی هستند که برای هدف قرار دادن باکتری‌ها به‌عنوان جایگزینی برای آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند و در درمان عفونت‌های باکتریایی سودمند هستند. در این مطالعه مروری روایتی به مزایای استفاده از نانوذرات در مقابل باکتری‌ها پرداخته شده است. نانوذرات به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد آن‌ها نسبت به فرم توده قابلیت بالایی برای استفاده به‌عنوان ناقل و ادجوانت دارند و همچنین توانایی تقویت سیستم ایمنی و مبارزه با باکتری‌ها با استفاده از چندین مکانیسم به‌صورت هم‌زمان را دارا هستند. امروزه تعدادی دارو مبتنی بر نانوذرات برای استفاده به‌صورت بالینی به‌عنوان جایگزینی برای آنتی‌بیوتیک‌ها طراحی و قابل استفاده شده‌اند. علیرغم ویژه به نانوذرات هنوز مکانیسم‌های ضد باکتریایی آن‌ها به‌خوبی به اثبات نرسیده است. اما تعدادی از مکانیسم‌های ضدباکتریایی موردپذیرش قرار گرفته است؛ مانند مکانیسم‌های اکسیدکننده و عملکرد نانوذرات به‌واسطه یون‌های فلزی محلول که به تفصیل مورد بحث قرار گرفت. علاوه بر این مشکلات استفاده از نانوذرات در درمان عفونت‌های میکروبی و کاربرد نانوذرات به‌عنوان عوامل ضد باکتریایی نیز به‌اختصار توضیح داده شد. همچنین عواملی که در تأثیرات ضد باکتریایی نانوذرات نقش دارند شامل اندازه، بار، پتانسیل زتا، مورفولوژی سطح و ساختار کریستال بررسی شد. محدودیت‌های تحقیقات انجام شده نیز مطرح شد.

**کلید واژه‌ها:** نانوذرات، فعالیت ضد میکروبی، مقاومت میکروبی، آنتی‌بیوتیک

کپی‌رایت © مجله میکروبی‌شناسی پزشکی ایران: دسترسی آزاد؛ کپی برداری، توزیع و نشر برای استفاده غیرتجاری با ذکر منبع آزاد است.

### مقدمه

باکتری‌ها عامل اصلی عفونت‌های مزمن و مرگ‌ومیر هستند که برای مقابله با آن‌ها آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل مقرون‌به‌صرفه بودن و نتایج اثربخش، به‌عنوان روش درمانی مطلوب مورد استفاده قرار می‌گیرند. با این‌وجود، مطالعات متعدد شواهدی را ارائه داده‌اند که نشان می‌دهد استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به ظهور سویه‌های باکتریایی مقاوم به دارو (Multidrug resistant; MDR) می‌گردد (۱). اخیراً به دلیل سوء مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، سوپر باکتری‌ها یعنی باکتری‌هایی که تقریباً در برابر همه آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند، ایجاد شده‌اند. مطالعات نشان داده است که این باکتری‌ها دارای یک ژن مقاومت به نام NDM-1 هستند (۲). گروه‌های عمده آنتی‌بیوتیک‌هایی که در حال استفاده

هستند اغلب سه نقطه از باکتری را مورد هدف قرار می‌دهند: سنتز دیواره سلولی، مراحل پروتئین‌سازی و همچنین تکثیر DNA. متأسفانه مقاومت باکتریایی می‌تواند در برابر هر یک از این موارد رخ دهد. مکانیسم‌های مقاومت می‌تواند شامل بیان آنزیم‌هایی باشد که آنتی‌بیوتیک‌ها را تخریب می‌کند، مانند مقاومت نسبت به  $\beta$ -لاکتامازها و آمینوگلیکوزیدها و یا اصلاح اجزای دیواره سلولی مانند مقاومت در برابر ونکومایسین و همچنین تغییر در ریبوزوم‌ها مانند مقاومت در برابر تتراسایکلین و بیان افلاکس پمپ‌ها که ممکن است این مکانیسم‌های مقاومت هم‌زمان و یا به‌صورت جداگانه در باکتری‌ها رخ دهند (۳). بیشتر مکانیسم‌های مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها ارتباطی با مکانیسم

این مقاله مروری با جستجوی کلید واژه‌های "Bacteria"، "Nanotechnology"، "Antibacterial" و "Nano" در پایگاه داده‌های PubMed، Scopus، Science Direct و Google Scholar انجام گرفت. جستجوی دستی سایر مجلات مرتبط نیز انجام شد. این جستجو روی مقالات چاپ شده در سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۲۰ متمرکز شده است. پس از بررسی اولیه، برای انتخاب مستندات مورد استفاده ابتدا عناوین یافت‌شده از نظر ارتباط موضوعی بررسی شدند و مطالعاتی که مربوط به موضوع اصلی نبودند از جستجو خارج شدند، مقاله‌هایی که متن کامل آنها در دسترس نبود، انتشارات تکراری و همچنین مقاله‌هایی با نتایج مشابه نیز از مطالعه خارج شدند. علاوه بر موارد گفته شده نتایجی که حاصل از کنفرانس، کتاب و یا خلاصه بود نیز حذف گشت. پس از غربالگری مقالات یافت‌شده، مطالعات حاوی اطلاعات ذیل وارد پژوهش شد: مقالاتی که مکانسیم تأثیر نانوذرات بر باکتری‌ها را مورد بحث قرار دادند و همچنین مقالاتی که کاربرد نانوذرات را برای مبارزه با باکتری‌ها بررسی کرده بودند. در نهایت، مطالعات شامل عوامل مؤثر بر مکانسیم ضد باکتریایی نانوذرات نیز بررسی و به مطالعه وارد شدند. از آنجا که این مطالعه از نوع مروری سیستماتیک نیست و یک مطالعه مروری روایتی است، این تحقیق شامل تعداد مقالات کمی است.

## یافته‌ها

### مکانسیم‌های مقاومت باکتری به آنتی‌بیوتیک

مقاومت باکتریایی به دلیل استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها برای پیشگیری و یا استفاده درمانی از آن‌ها بدون وجود نشانه‌های پزشکی مناسب اتفاق می‌افتد که این موضوع به یک مشکل جدی تبدیل شده است. مقاومت ایجادشده دارای دلایل متعددی است که تمامی آن‌ها به دلیل تعامل دو دسته عوامل درونی و بیرونی اتفاق می‌افتند. عوامل بیرونی معمولاً شامل فشار آنتی‌بیوتیک‌ها و تغییرات زیست‌محیطی انسانی است؛ اما در این بخش مکانسیم عوامل درونی از دو زاویه مختلف مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

### بررسی مکانسیم‌های درونی ایجاد مقاومت از زاویه

#### ژنتیکی و در سطح DNA

مقاومت را می‌توان با توجه به منبع ژن‌های مربوطه به مقاومت ذاتی و مقاومت اکتسابی تقسیم نمود. مقاومت ذاتی در اثر جهش خودبه‌خود در ژن‌های موجود یا عوامل بیرونی ایجاد می‌شود، درحالی‌که مقاومت اکتسابی از طریق ژن‌های مقاومت به‌دست‌آمده از ارگانیسم‌های دیگر ایجاد می‌گردد. به‌ویژه ظهور باکتری‌های مقاوم به چند دارو (MDR) نتیجه دستیابی به انواع مختلف ژن‌های مقاومت دارویی توسط یک سلول باکتریایی است. به‌طور کلی، مقاومت ذاتی، فرعی است و از اهمیت کمتری برخوردار

مقاومت نسبت به نانوذرات (NPs) ندارند. زیرا نحوه عملکرد نانوذرات تماس مستقیم با دیواره سلولی باکتری است، بدون اینکه نیازی به نفوذ به سلول باشد. بنابراین این امیدواری را ایجاد می‌کند که باکتری‌ها کمتر توانایی ایجاد مقاومت نسبت به نانوذرات را دارا باشند (۴).

در قرن بیست و یکم، فناوری نانو به‌عنوان یکی از فناوری‌های مهم و مؤثر بر علم در مقیاس جهانی تبدیل شده است. مهندسی نانو مواد یک فناوری توانمند است که راه‌های جدید تحقیق و توسعه را در برخی زمینه‌ها از جمله پزشکی، آرایشی، کشاورزی، علوم محیطی، علوم مواد، علوم زیست پزشکی، فناوری اطلاعات و مواد غذایی باز کرده است و به‌عنوان ابزاری برای درک چگونگی تغییر خصوصیات فیزیکوشیمیایی مواد با اندازه نانو استفاده می‌شود (۵). در واقع نانوتکنولوژی دانشی بسیار کاربردی است که طیف وسیعی از علوم را شامل می‌شود و کشورهای در حال توسعه نیازمند سرمایه‌گذاری و توجه ویژه به این علم برای بهبود وضعیت در حوزه‌های بهداشت و درمان، آب، انرژی و محیط‌زیست هستند (۶،۷). نانو مواد به ذراتی گفته می‌شود که حداقل یک بعد آن‌ها در مقیاس نانومتر (۱۰۰-۱ نانومتر) باشند و یا واحد اصلی آن‌ها در فضای سه‌بعدی در این محدوده قرار گیرد. نانوذرات به‌طور وسیع‌الطیف در برابر هر دو گروه از باکتری‌های گرم‌مثبت و گرم‌منفی تأثیرات خود را نشان داده‌اند (۸). به‌عنوان مثال، نانوذرات اکسید روی قابلیت مهار *استافیلوکوکوس اورئوس* و نانوذرات نقره فعالیت ضد میکروبی وابسته به غلظت در برابر *اشرشیا کلی* و *سودوموناس ائروژینوزا* را نشان می‌دهند. با این حال، درحالی‌که انواع مختلف نانوذرات اغلب اثرات متفاوتی دارند، مکانسیم‌های ضد باکتریایی آنها به‌طور کامل مشخص نشده است (۹). مکانسیم‌های ضد میکروبی نانوذرات که تاکنون پذیرفته شده‌اند، به‌طور کلی در یکی از این سه مدل توصیف می‌شود: ۱- القای استرس اکسیداتیو، ۲- آزادسازی یون‌های فلزی یا ۳- مکانسیم‌های غیر اکسیداتیو (۱۰). در فناوری نانو چشم‌اندازهای نوینی برای توسعه فرمولاسیون جدید مبتنی بر انواع متفاوت نانوذرات با اندازه‌های مختلف و شکل‌ها و خصوصیات ضد میکروبی برجسته وجود دارد. نانوذرات ممکن است راه‌حلی امیدوارکننده باشند زیرا نه تنها می‌توانند با باکتری‌ها بجنگند بلکه می‌توانند به‌عنوان حامل آنتی‌بیوتیک‌ها و ترکیبات ضد میکروبی طبیعی نیز عمل کنند (۱۱). این مطالعه بر مکانسیم‌های مقاومت باکتری و فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات تمرکز دارد زیرا بررسی مکانسیم‌های ضد باکتریایی این ذرات برای تولید مواد ضد میکروبی مؤثرتر بسیار مهم است.

## مواد و روش‌ها

برای یافتن مستندات مرتبط با موضوع مورد بحث مقالات به زبان انگلیسی و از پایگاه داده‌های الکترونیکی بهداشت و پزشکی استفاده شد.

خواص جدیدی می‌شود، از جمله این خواص تعامل بیشتر با سلول‌ها به دلیل ایجاد سطحی بزرگ‌تر، افزایش نسبت سطح به جرم و کنترل‌پذیری آن‌ها است (۱۶).

### مبارزه علیه میکروب‌ها با استفاده از چندین مکانیسم به صورت همزمان

مکانیسم ضد میکروبی آنتی‌بیوتیک‌های سنتی معمولاً نسبتاً ساده است که تا حدودی دلیلی بر مقاومت باکتریایی پدیدار شده است. برخلاف آنتی‌بیوتیک‌های سنتی، نانوذرات میکروب‌ها را از طریق مکانیسم‌های متعدد که همزمان فعال هستند، مورد حمله قرار می‌دهند. مکانیسم‌های همزمان احتمال ایجاد چندین جهش در ژن‌های مختلف را بسیار کم می‌کند، بنابراین ایجاد مقاومت در برابر نانوذرات بسیار دشوار می‌شود (۱۷).

### تأثیر نانوذرات بر عملکرد سیستم ایمنی

نانوذرات تولیدشده به‌عنوان ماده خارجی وارد بدن می‌شود، بنابراین بلافاصله سیستم ایمنی ذاتی به این مواد پاسخ می‌دهد. این پاسخ با توجه به خواص فیزیکیوشیمیایی نانوذرات از جمله: سایز، بار، شکل و میزان ابگریزی می‌تواند متفاوت باشد. در نتیجه تعامل نانوذرات با اجزای مختلف سیستم ایمنی مانند نوتروفیل‌ها، پروتئین‌های محلول و سلول‌های پردازنده آنتی ژن (APCs) وابسته به ویژگی‌های نانوذرات است (۱۸).

یکی دیگر از موارد تحریک سیستم ایمنی توسط نانوذرات، ایجاد واکنش‌های آلرژیک است. چند مطالعه قرار گرفتن در معرض نانوذرات را با واکنش‌های آلرژیک در حیوانات و انسان مرتبط کرده است. همچنین بسیاری از واکنش‌های سیستم ایمنی بدن که توسط نانوذرات آغاز می‌شود با تولید سیتوکین‌های التهابی ایجاد می‌شوند. مطالعات متعددی القای سیتوکین را با انواع مختلف نانومواد (کلوئیدهای طلا، دندریمرها، پلیمرها، نانوذرات لیپیدی و غیره) گزارش کرده‌اند.

اطلاعات درباره تأثیرات مختلف نانوذرات بر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی (ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، نوتروفیلها، ماست سلها و سلول‌های کشنده طبیعی) و سلول‌های سیستم ایمنی اکتسابی (سلول‌های T و سلول‌های B) باعث می‌شود تا درک ما نسبت به اثرات ایمونولوژیکی نانومواد افزایش یابد و به توسعه محصولات مبتنی بر نانوذرات کمک می‌کند (۱۹). سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی مانند ماکروفاژ و دندریتیک سل‌ها سبب بیان سایتوکاین‌های التهابی، فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و فعال‌سازی اینفلامازوم‌ها می‌شود. نانوذرات با تأثیر بر ماست سل‌ها سبب ترشح هیستامین و افزایش یون

است (۱۲). سه راه که از این طریق مقاومت مابین باکتری‌ها منتقل و پخش می‌شود شامل انتقال از طریق پلاسمیده‌ها، ترانسپوزون و اینتگرون‌ها است (۱۳).

### بررسی مکانیسم‌های درونی ایجاد مقاومت از زاویه بیوشیمی و در سطح پروتئین

مکانیسم‌های مقاومت در نتیجه تغییر پروتئین‌های باکتریایی از جمله انواع خاص آنزیم‌ها و اهداف اصلی آنتی‌بیوتیک‌ها در سلول صورت می‌گیرد. مکانیسم‌های اصلی شامل:

۱- تغییر در هدف

۲- غیرفعال کردن آنزیم‌ها یا تولید آنزیم‌های غیرفعال

۳- استفاده از سیستم‌های پمپ افلاکس فعال

۴- ارائه موانع نفوذ آنتی‌بیوتیک

۵- تشکیل بیوفیلم‌ها

۶- از طریق کاهش و یا از بین بردن پروتئین‌های خاص مانند BamA28 یا KatG29 که می‌تواند از طریق مکانیسم‌های ناشناخته بر عفونت تأثیر بگذارد (۹،۱۴).

برخی از باکتری‌ها مقاومت ضد میکروبی را تنها از طریق مکانیسم‌های ذکرشده نشان می‌دهند، اما دو یا چند مکانیسم نیز می‌توانند در یک باکتری باهم ترکیب شوند و اتفاق افتند، از جمله:

۷- القاء یک آنتاگونیست از طریق مسیرهای متابولیکی

۸- افزایش تولید یک مهارکننده رقابتی با خنثی کردن آنتی‌بیوتیک.

بنابراین، قبل از استفاده از نانوذرات، سه روش برای غلبه بر مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌شود: مصرف داروهای جدید، تجویز دوز بالای آنتی‌بیوتیک، ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌های متعدد. این راه‌کارهای درمانی متأسفانه منجر به ایجاد سویه‌های مقاوم به دارو و عوارض جانبی بالا به دلیل استفاده از دوزهای بالای آنتی‌بیوتیک می‌شد (۱۵).

### دلایل استفاده از نانوذرات در درمان عفونت‌های باکتریایی

ویژگی‌های منحصربه‌فرد نانوذرات در مبارزه با باکتری‌ها اثرات ضدباکتریایی نانوذرات به دلیل وجود خصوصیات فیزیکیوشیمیایی خاص در نانوذره‌ها ایجاد می‌شود چراکه برخلاف آنتی‌بیوتیک‌های متداول، نانوذرات ابعاد مشخصی در حدود ۱۰۰ نانومتر دارند. اندازه کوچک و منحصربه‌فرد در آن‌ها منجر به ایجاد

نانوذرات لیپوزومی که دیواره آن‌ها از یک یا چند لایه لیپیدی در اطراف نانوذرات تشکیل شده است (25). بنابراین، نانوذرها قادرند از طریق اندوسیتوز به سلول‌های میزبان وارد شده و دارو را آزاد نمایند.

**۲- حفاظت نانوذرات از دارو:** ناقلین دارو از جنس نانوذرات می‌توانند سبب افزایش سطح سرمی آنتی‌بیوتیک‌ها و محافظت از دارو در برابر مکانیسم‌های ایجادکننده مقاومت در باکتری شوند. این حاملین، داروها را از واکنش‌های شیمیایی مضر محافظت می‌کنند، بنابراین قدرت داروها برای انجام فعالیت ضد باکتریایی حفظ می‌شود. علاوه بر این، محافظت در برابر مکانیسم‌های ایجادکننده مقاومت در باکتری‌ها، مکانیسمی بسیار مهم است. افزایش جریان ایفلاکس پمپ‌ها و کاهش جذب آنتی‌بیوتیک‌ها در سلول‌های باکتریایی (مانند *شرشیا کلی* و *سودوموناس اثرورژینوزا*) دو دلیل مهم برای مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های سنتی هستند، با این حال محققان نشان داده‌اند که بسیاری از نانوذرات می‌توانند بر این مکانیسم‌ها غلبه کنند و مقاومت نسبت به دارو را مهار کنند. به‌عنوان مثال، در دستگاه گوارش، دندیرمها می‌توانند جریان ایجاد شده به واسطه پمپ‌های P-glycoprotein را مهار کنند (26).

**۳- دقت در هدف قرار دادن عفونت:** حاملین دارو از جنس نانوذرات می‌توانند در هدف قرار دادن محل عفونت توسط آنتی‌بیوتیک‌ها کمک کرده و از این طریق عوارض جانبی سیستمیک را به حداقل برسانند. جذب داروها با دوز بالا و تجمع آن‌ها در محل موردنظر (محل عفونت) ضمن جلوگیری از عوارض جانبی (از جمله سمیت دارویی) هنگام استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های معمولی و بدون حامل کار دشواری است. سیستم‌های دارویی ضد باکتریایی با استفاده از نانوذرات، دارو را به محل عفونت تحویل می‌دهند و بدین صورت عوارض جانبی ناخواسته به دلیل دوز بالا در این ناحیه را کاهش می‌دهند. تحویل دارو با استفاده از نانوذرات مبتنی بر هدف‌گیری منفعل یا هدف‌گیری فعال است. هدف‌گیری منفعل از طریق افزایش نفوذ و احتباس در محل عفونت حاصل می‌شود و هدف‌گیری فعال از طریق اصلاح سطح نانوذرات حاصل می‌گردد و به سیستم تحویل دارویی مبتنی بر نانوذرات اجازه داده می‌شود تا به‌طور انتخابی لیگاندهای خاص روی سلول‌های موجود در محل عفونت را بشناسند. هدف‌گیری فعال شامل هدف قرار دادن گیرنده، هدف‌گیری مغناطیسی و هدف قرار دادن دما است. ونکومايسين باکتری‌های گرم‌مثبت را به‌شدت مهار می‌کند اما دارای سمیت قوی برای گوش و کلیه است. یکی از راه‌های بهبود درمان، افزایش میزان انتقال دارو به محل موردنظر یعنی سایت عفونت است، بنابراین میزان اندام‌های تحت تأثیر دارو در قسمت‌هایی که غیر ضروری است محدود می‌شود. با کمک نانوذرات حامل، ونکومايسين اصلاح شده با نانوذرات

کلسیم سیتوزولی می‌شوند. همچنین نانوذرات قادرند سلول‌های کشنده طبیعی را برای کنترل حرکت آن‌ها به سمت تومور مورد هدف قرار دهند. نانوذرات با تأثیر بر سلول‌های B سیستم ایمنی اکتسابی، ایمنی هنگام واکنش‌های واکنش‌های تقویت می‌کنند و به هدف قرار دادن لنفوما سلول B بدون نیاز به کموتراپی کمک می‌کنند. تعامل ذرات با لنفوسیت‌های T می‌تواند منجر به پاسخ  $Th_1$  و  $Th_2$  و همچنین تولید سایتوکاین می‌شود (19).

بر اساس پاسخ‌های ایمنی بدن نسبت به نانوذرات، این مواد می‌توانند در درمان سرطان‌ها و بیماری خودایمن و همچنین استفاده به‌عنوان واکسن کاربرد داشته باشند (20).

### فعالیت نانوذرات به‌عنوان ناقل

همان‌طور که در ابتدا ذکر شد، نانوذرات نه تنها می‌توانند با میکروپها و مکانیسم مقاومت در باکتری مبارزه کنند، بلکه می‌توانند به‌عنوان وسیله و حامل برای انتقال آنتی‌بیوتیک‌ها نیز عمل کنند. با این حال، مکانیسم‌های تحویل دارویی با استفاده از نانوذره با روش‌های مورد استفاده قبلی متفاوت است. در حال حاضر، چندین نوع نانوذره مانند نانوذرات لیپوزومی، نانوذرات لیپیدی جامد (SLN)، نانوذرات مبتنی بر پلیمر، میسل‌های پلیمری، نانوموادهای معدنی (از جمله نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات سیلیس مزوپور، نانومواد کربن و کوانتومی)، نانوذرات مبتنی بر تریپنویید و نانوذرات دندیرم برای تحویل دارو استفاده می‌شوند (21, 22). ترکیب نانوذرات (NP) با مواد ضد میکروبی، مانند آنتی‌بیوتیک‌ها، پپتیدها یا مولکول‌های مختلف بیولوژیکی، یکی از روش‌های جدید و مناسب برای از بین بردن مقاومت آنتی‌بیوتیکی است. مهمترین خصوصیات و مزیت‌های نانوذرات به‌عنوان حامل آنتی‌بیوتیک‌ها، در مقایسه با سیستم‌های قبلی در ادامه مورد بحث قرار خواهد گرفت (23).

### ۱- اندازه کوچک نانوذرات:

نانوذرات سایز فوق‌العاده کوچکی دارند و اندازه آن‌ها برای انجام عملیات ضد میکروبی و مبارزه با باکتری‌های داخل سلولی قابل کنترل است. درمان عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های داخل سلولی و سویه‌های مقاوم به دارو با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل حمل‌ونقل ضعیف آنتی‌بیوتیک‌ها پیچیده‌تر می‌شود (24)؛ بنابراین، داروهایی با اندازه متوسط تأثیر کمی بر میکروپ‌های داخل سلولی دارند. یک روش درمانی اصلاح شده با استفاده از داروهایی با حامل نانوذرات برای غلبه بر این محدودیت پیشنهاد شده است. اندازه اکثر نانوذرات به حدی کوچک است که توسط فاگوسیت‌های میزبان به راحتی فاگوسیتوز می‌شوند. علاوه بر این، ساختار بسیاری از انواع نانوذرات برای حمل داروها مناسب است (مانند

راندمان بالاتر می‌گردد. از طرف دیگر، می‌توان از دو یا چند نوع نانوذره به صورت ترکیبی برای افزایش اثرات ضد باکتریایی و جلوگیری از مقاومت استفاده کرد. در واقع هر کدام از انواع نانوذرات دارای معایبی هستند که در صورت استفاده همزمان از دو یا چند نانوذره این معایب تعدیل می‌گردند. به عنوان مثال، نانوذرات لیپوزومی معایبی دارند که می‌توان به ماندگاری کوتاه آن‌ها، پایداری ضعیف، برداشت سریع توسط سیستم رتیکولوآندوتلیال، تعامل سلولی کمتر و یا جذب و انتقال بین غشایی کندتر اشاره کرد. همچنین نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) به صورت ذاتی قابلیت کمی برای اتصال دارند و همچنین به صورت غیرقابل پیش‌بینی تمایل دارند به ژلاتین متصل شوند. در حالی که نانوذرات به صورت هیبریدی می‌توانند همه نقاط ضعف ذکر شده را جبران نمایند. علاوه بر این، با استفاده از روش ترکیبی می‌توان زمان مؤثر طولانی مدتی را به دست آورد که به طور مؤثر و قابل توجهی احتمال ایجاد مقاومت در باکتری‌ها را کاهش می‌دهد (۲۸).

#### مشکلات استفاده از نانوذرات در درمان عفونت‌های میکروبی

##### ایجاد مقاومت نسبت به نانوذرات

متأسفانه گاهی نانوذرات می‌توانند سبب افزایش مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک شوند. با تحقیقات بیشتر، زوایای جدیدی از تأثیرات نانوذرات بر باکتری‌ها مشخص شده است. در حالی که بیشتر مطالعات قبلی اذعان می‌دارند نانوذرات به عنوان یک ماده ضد باکتری از ایجاد باکتری‌های مقاوم جلوگیری می‌کند، اخیراً اطلاعات جدید به دست آمده، خلاف این گفته را ثابت می‌کند. در یک مطالعه گزارش شده است که انتقال پلاسمیدها (مانند RP4، PK2 و pCF10) توسط نانوذرات آلومینیومی افزایش می‌یابد که منجر به ایجاد سویه‌های مقاوم MDR و مقاومت به دارو در بین باکتری‌ها، نه تنها از همان گونه بلکه در کل جنس نیز می‌شوند. عوامل مرتبط با این موضوع به شرح زیر است:

۱. آسیب به غشای سلول باکتریایی ناشی از استرس اکسیداتیو و به دلیل وجود نانوذرات آلومینیومی
۲. غلظت نانوذرات آلومینیوم و تأثیر آن بر ایجاد سلول‌های جفت‌گیری
۳. محیط مناسب از جمله دما و pH که در انتقال از طریق آب تأثیر دارد
۴. بیان انتخابی ژن‌های خاص مانند trfA، trfB و trfA (که برای انتقال و تکثیر پلاسمیدهای RP4 مهم هستند).

توجه به این تأثیرات منفی برای جلوگیری از افزایش باکتری‌های مقاوم، بسیار ضروری است زیرا ممکن است خطرات بیشتری برای سلامت عمومی و محیط‌زیست ایجاد کند (۳۰).

سیلیس مزوپور طراحی شد و این نانوذرات امکانی را فراهم کرده‌اند تا باکتری‌های گرم مثبت بیماری‌زا به طور انتخابی بر روی سلول‌هایی مانند ماکروفاژ تشخیص داده شده و از بین بروند. یک استراتژی مؤثر و مهم که اغلب برای دستیابی و درمان هدفمند به کار می‌رود، این است که ابتدا ماکروفاژها را با نانوذرات هدف قرار دهند زیرا اکثر باکتری‌های فعال در مکان‌های عفونی توسط ماکروفاژها مورد هدف قرار گرفته و بلعیده می‌شوند، و سپس داروهای موجود در نانوذرات درون ماکروفاژهایی که در آن‌ها باکتری وجود دارد آزاد می‌شوند (۲۷).

##### ۴- قابلیت کنترل رهاسازی دارو: با استفاده از نانوذرات

به عنوان حامل می‌توان آزادسازی آنتی‌بیوتیک را کنترل نمود. با استفاده از روش‌های قدیمی برای تحویل دارو، سطح داروی موجود در خون برای مدت کوتاهی در دامنه نسبتاً زیادی قرار می‌گیرد که این میزان بیش از حد اکثر دوز قابل تحمل برای بدن است و یا اینکه ممکن است نتواند به کمترین دوز مؤثر برسد، در نتیجه نیازمند دوز مکرر دارو هستیم که این اقدام همراه با عوارض جانبی بیشتر برای بیمار همراه است. با استفاده از این نوع ناقل‌ها، غلظت دارو در محل عفونت می‌تواند به سطح مؤثر و مورد نیاز رسیده و برای مدت طولانی پایدار باشد، در نتیجه پایداری مناسب، کاهش دوز مصرفی دارو، بهبود عملکرد بیمار و کاهش درد بیمار را سبب می‌شود. مقایسه استفاده از دارویی که از طریق ناقل نانوذره‌ای تحویل داده می‌شود با همان دارو در غلظت مشابه زمانی که به صورت آزاد و بدون ناقل مورد استفاده قرار می‌گیرد، نشان می‌دهد حاملین نانوذره‌ای اثر مهاری بسیار برجسته‌تری بر رشد سلولی دارند و علاوه بر آن انتشار طولانی مدت دارو نیز اتفاق می‌افتد. همچنین، نانوذرات می‌توانند با انواع مختلفی از عوامل تحریک‌پذیر قابل کنترل (مانند مواد شیمیایی، میدان مغناطیسی، نور، pH و گرما) فعال شوند (۲۸). استفاده از حامل مناسب با جنس نانوذره در داروهای چشمی می‌تواند مدت زمان احتباس در ناحیه‌ی قبل از قرنیه را طولانی‌تر کند، آزادسازی دارویی مثل لووفلوکساسین و سایر داروها کنترل می‌شود و در مقایسه با راه‌حل‌های معمول چشمی، اثر درمانی بهتر به وجود می‌آید (۲۹).

##### ۵- ترکیب چند دارو: نانوذرات حامل قابلیت ترکیب و انتقال

چندین داروی ضد باکتریایی را دارا است. این قابلیت در دو سطح قابل بررسی است. از یک طرف، هنگام مواجهت سلول باکتری با یک نوع نانوذره که حاوی چندین نوع داروی ضد باکتری است، ایجاد مقاومت در باکتری‌ها بسیار دشوار می‌شود، زیرا احتمال ایجاد چندین جهش به صورت همزمان بسیار ناچیز است. علاوه بر این، ترکیب هم‌زمان داروهای مختلف به دلیل به‌کارگیری مکانیسم‌های متعدد منجر به



## سمیت نانوذرات

دارند. هزینه های مربوط به تولید و استفاده از این نانوذرات بیشتر از داروهای سنتی است، بنابراین درمان های معمول بیشتر مورد استفاده قرار می گیرند. با این حال، این داروها ممکن است در شرایط خاص و برای افزایش کیفیت زندگی بیماران ترجیح داده می شوند (۳۲).

نمونه ای برای لیپوزوم های ضد میکروبی که تحت آزمایش های بالینی قرار دارند، آمیکاسین (NCT01315691) است که یک آنتی بیوتیک قوی آمینوگلیکوزیدی است و برای درمان باکتری های گرم منفی MDR سودمند است. Arikace یک فرمولاسیون لیپوزومی استنشاقی است که آمیکاسین متشکل از دیپالمیتویل-فسفاتیدیل کولین (DPCC) و کلسترول را محصور می کند. (۳۲)

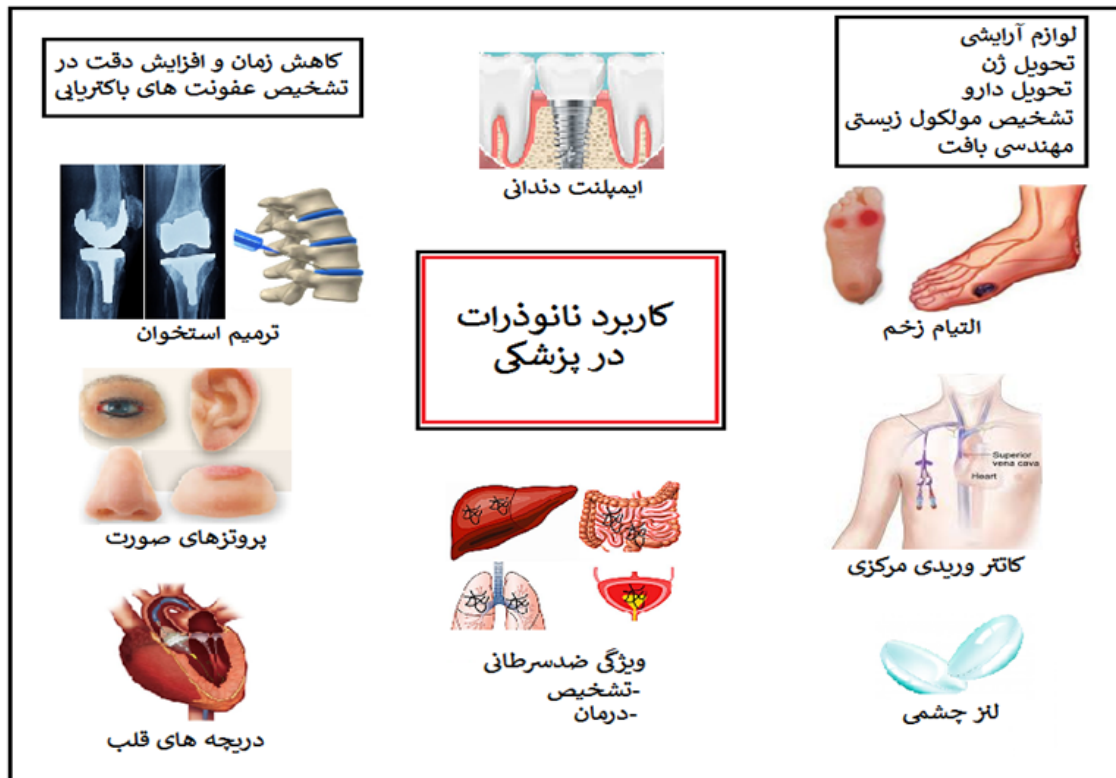
### مکانیسم های ضد باکتریایی نانوذرات

استفاده روزافزون از داروها با ابعاد نانو در پزشکی منجر به افزایش مطالعات در مورد مکانیسم های ضد باکتریایی نانوذرات شده است. به عنوان مثال تحقیقات نشان می دهد، نانوذرات فلزی می توانند فعالیت متابولیکی باکتری ها را تغییر دهند که این توانایی مزیت بزرگی برای از بین بردن عفونت های باکتریایی به شمار می رود. توانایی نانوذرات برای ورود به بیوفیلیم ها نیز یک روش کاربردی برای مهار تشکیل بیوفیلیم است که این عمل با مهار بیان ژن های موثر در مراحل ایجاد بیوفیلیم مربوطه اتفاق می افتد (۳۳). برای تحت تأثیر قرار دادن سلول های باکتریایی ابتدا می بایست نانوذرات و باکتری باهم در تماس باشند. این اتصال می تواند از نوع واندروالس، جاذبه الکترواستاتیک، تعامل گیرنده-لیگاند و یا ارتباط آب گریز باشد. سپس نانوذرات از غشای باکتریایی عبور کرده و وارد باکتری می شوند، بر مسیر متابولیک تداخل می کنند و همچنین می توانند بر شکل و عملکرد غشای سلولی نیز تأثیرگذار باشند (۳۴). پس از آن، نانوذرات با اجزای اصلی سلول های باکتریایی مانند DNA، لیزوزوم ها، ریبوزوم ها و آنزیم ها ارتباط برقرار می کنند و منجر به استرس اکسیداتیو، تغییرات هتروژنوس، تغییر در نفوذپذیری غشای سلولی، اختلالات تعادل الکترولیت ها، مهار آنزیم ها، غیرفعال سازی پروتئین و تغییر در ژن شوند که در ادامه به بررسی مهمترین آنها اشاره خواهد شد. جدول ۱ نحوه عملکرد برخی نانوذرات در برابر باکتری های بیماری زا را نشان می دهد.

عوارض سمی موضعی و سیستمیک و همچنین اثرات مضر بر باکتری های مفید موجود در بدن انسان، از جمله نگرانی هایی است که در مورد استفاده از نانوذرات مورد بحث قرار گرفته است. این ذرات می توانند سبب ایجاد همولیز و همچنین ایجاد تداخل در انعقاد خون گردند. مشاهده شده است که هرچه اندازه نانوذرات بزرگتر باشد، خطر ایجاد عوارض جانبی بیشتر می شود. در میان نانوذرات فلزی، سمیت نانوذرات نقره به طور گسترده ای مورد مطالعه قرار گرفته است و نشان داده شده است که نانوذرات نقره نسبت به سل لاین ها سمی هستند. با این حال، بیشتر مطالعات در شرایط آزمایشگاهی انجام شده است. رسوب نانوذرات نقره در کبد، طحال، ریه ها و سایر اندام ها نیز مشاهده شده و همچنین منجر به ایجاد آسیب جدی در کارایی این اندام ها می شود. نانوذراتی که به صورت داخل وریدی استفاده می شوند ممکن است در روده بزرگ، ریه، مغز استخوان، کبد، طحال و سیستم لنفاوی تجمع یابند و استنشاق آن ها می تواند باعث ایجاد سمیت در ریه گردد. استرس اکسیداتیو و واسطه رادیکال آزاد ایجاد شده توسط نانوذرات می تواند با اجزای سلولی ارتباط برقرار کرده و همچنین بروز باعث آسیب های کبدی و سمیت کلیوی شوند. با این وجود چندین مطالعه در داخل بدن و شرایط *in vivo* هیچ گونه سمیت خطرناکی را در مورد نانوذرات گزارش نداده اند و مکانیسم دقیقی از عوارض سمی ایجاد شده توسط نانوذرات در شرایط آزمایشگاهی کاملاً مشخص نیست. بنابراین مطالعات بیشتر در این حوزه مورد نیاز است (۳۱).

### کاربرد نانوذرات به عنوان عوامل ضد باکتریایی

نانوذرات به دلیل ویژگی های منحصر به فردشان و تأثیر خوبی که بر باکتری ها دارند در بسیاری از زمینه ها مورد استفاده قرار می گیرند. انواع نانوذرات ویژگی های خاص خود را دارند و هر یک از انواع آن ها برای مکان های خاصی در بدن استفاده می شوند. پارامترهایی شامل اندازه متوسط ذرات، شکل، میزان سطح و انحنا، مکانیسم ضد باکتریایی را تحت تأثیر قرار می دهد. در حقیقت، استفاده از نانوذرات در مبارزه با باکتری ها باعث کاهش عفونت باکتریایی شده است که در شکل ۱. نمونه هایی از کاربردهای ضد باکتریایی نانوذرات نشان داده شده است. در حال حاضر، چندین دارو با نام های Arikace, Lipoquin Pulmaquin, Silvasorb, MAT2501, QA-PEI بر پایه نانوذرات فلزی علیه عفونت های باکتریایی وجود دارد که تحت آزمایش های بالینی قرار



شکل ۱. کاربرد نانو ذرات به عنوان عوامل ضد باکتریایی (منبع: نگارندگان)

### ۱- عملکرد نانوذرات بواسطه استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) یک مکانیسم مهم ضد باکتریایی برای نانوذرات است. گونه‌های فعال اکسیژن یک اصطلاح عمومی برای مولکول‌ها و واسطه‌ها در واکنش است که دارای پتانسیل ردوکس مثبت هستند و انواع مختلف نانوذرات با کاهش مولکول‌های اکسیژن، انواع مختلفی از ROS تولید می‌کنند. چهار نوع از گونه‌های فعال اکسیژن عبارت‌اند از: رادیکال سوپراکسید ( $O_2^-$ )، رادیکال هیدروکسیل ( $OH^\cdot$ )، پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) و مولکول اکسیژن ( $O_2$ ) که سطوح مختلفی از پویایی و فعالیت را نشان می‌دهند. به عنوان مثال، نانوذرات اکسید کلسیم و اکسید منیزیم می‌توانند  $O_2$  را تولید کنند، در حالی که نانوذرات اکسید روی می‌توانند  $H_2O_2$  و  $OH^\cdot$  تولید کنند اما قابلیت تولید  $O_2^-$  را ندارند. در همین حال، نانوذرات اکسید مس می‌توانند هر چهار نوع اکسیژن واکنش پذیر را تولید نمایند. مطالعات نشان داده‌اند که  $O_2^-$  و  $H_2O_2$  باعث بروز واکنش‌های استرسی کمتری می‌شوند و توسط آنتی‌اکسیدان‌های درونی مانند آنزیم‌های سوپراکسید و کاتالاز خنثی می‌شوند، در حالی که  $OH^\cdot$  و  $O_2$  می‌توانند منجر به مرگ حاد میکروبی شوند (۴). در شرایط عادی، تولید گونه‌های فعال

اکسیژن در سلول‌های باکتری متعادل است. در مقابل، با تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن، تعادل ردوکس سلول به سمت اکسیداسیون پیش می‌رود. این حالت نامتوازن استرس اکسیداتیو را ایجاد می‌کند که به اجزای سلول‌های باکتریایی آسیب می‌رساند. استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل اصلی در تغییر نفوذپذیری غشای سلولی بیان شده است که می‌تواند منجر به آسیب غشای سلول باکتریایی شود (۳۵). تجزیه و تحلیل انصاری و همکاران تأیید کرد نانوذرات  $Al_2O_3$  از غشای سلولی عبور کرده و درون سلول قرار می‌گیرند، سپس تعامل نانوذرات با غشای سلولی و به احتمال زیاد به دلیل استرس اکسیداتیو داخل سلولی باعث از بین رفتن یکپارچگی غشاء می‌شود. در همین روش، یون‌های نانو نقره به عنوان مرکز فعالیت کاتالیزوری برای فعال کردن اکسیژن موجود در هوا یا آب مورد استفاده قرار می‌گیرند و منجر به تولید رادیکال‌های هیدروکسیل و یون‌های واکنش پذیر اکسیژن می‌شوند که از تکثیر باکتری‌ها جلوگیری می‌کنند و یا سبب از بین بردن آن‌ها می‌شود (۳۶). تعداد بسیاری از مطالعات همچنین نشان داده است که گونه‌های فعال اکسیژن در افزایش سطح بیان ژن‌های سازنده پروتئین‌های اکسیداتیو مؤثر هستند که یک مکانیسم مهم در آپوپتوز سلول‌های باکتری است. علاوه بر این، گونه‌های فعال

این، یون‌های فلزات سنگین می‌توانند به‌طور غیر مستقیم به‌عنوان حامل مواد ضد میکروبی عمل کنند (۴۲).

### مکانیسم های نفوذ نانوذرات به درون باکتری

انتشار: نانوذرات می‌توانند با استفاده از انتشار یا دیفیوژن گونه‌های فعال اکسیژن را به باکتری انتقال دهند. در یک مطالعه، پان و همکاران نشان دادند نانوذرات اکسید آهن- اکسید گرافن به دلیل تولید مقادیر زیاد رادیکال‌های هیدروکسیل و انتشار به درون سلول‌های باکتریایی، می‌توانند باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) را غیرفعال کرده و حداکثر فعالیت ضد باکتریایی را نشان دهند (۴۳). Zhang و همکاران سازوکار تولید گونه‌های فعال اکسیژن توسط نانوذرات نقره، طلا، نیکل و سیلیکون را در سیستم آبی تحت تابش اشعه ماوراءبنفش (۳۶۵ نانومتر) بررسی کردند. نتیجه نشان داد، نانوذرات نقره رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل را تولید می‌کنند، درحالی‌که نانوذرات مس، نیکل و سیلیکون تنها مولکول اکسیژن را تولید می‌کنند و برای انجام عمل ضد باکتریایی وارد سلول‌ها می‌شوند. ضریب انتشار برابر است با همان ضریب انتشار اکسیژن، یا  $1.05 \text{ cm}^2 / \text{s}$ . با در نظر گرفتن ضخامت دیواره سلولی و غشای باکتری / شرشیا کلی، مدت‌زمان انتشار ۱۰۷ پوند و متوسط طول عمر گونه‌های فعال اکسیژن ۱۰۵-۱۰۶ ثانیه است؛ بنابراین، گونه‌های فعال اکسیژن مدت‌زمان کافی برای انتشار در سلول‌های باکتریایی را دارا هستند. پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل می‌توانند راحت‌تر از رادیکال سوپراکسید به غشای سلولی باکتری نفوذ کنند (۴۴). علاوه بر اطلاعات فوق‌الذکر، Mukha و همکاران نشان داده‌اند، نانوذرات نقره با سایزی حدود ۱۰ نانومتر از منافذ موجود در غشای سلولی عبور کرده و به درون سلول‌های میکروبی نفوذ می‌یابند؛ بنابراین، فعالیت ضد میکروبی بالای نانوذرات نقره سنتز شده به علت پارامتر اصلی یعنی اندازه‌ی نانوذرات ایجاد می‌شود (۴۵).

جذب: نانوذرات فلزی به محیط اطراف آزاد می‌شوند و با گروه‌هایی با شارژ منفی در غشای سلول باکتریایی، مانند گروه‌های کربوکسیلی و فسفات، در فرایندی که به‌عنوان جذب بیولوژیکی شناخته می‌شود، پیوند می‌خورند. یون‌های فلزی مختلف دارای بخش‌های مختلف فعال هستند. به‌عنوان مثال، یون‌های روی می‌توانند با میل ترکیبی بالایی به گروه‌های SH- در پروتئین متصل شوند. با آغاز آسیب در غشای سلولی، عملکرد ذاتی آن از بین می‌رود و منجر به مرگ باکتری‌ها می‌گردد. نانوذرات نقره با اتصال محکم به سطح غشاء سلولی جذب می‌شوند و منجر به انعقاد پروتئین می‌گردند. به‌طور مشابه، در یک مطالعه نشان داده شد،

اکسیژن می‌توانند به پروتئین‌ها حمله کرده و فعالیت برخی آنزیم‌های پری پلاسمی را کاهش دهند که برای حفظ مورفولوژی طبیعی و فرآیندهای فیزیولوژیکی ضروری هستند (۳۷،۳۸). به‌عنوان نمونه‌ای دیگر، نانوذرات تحت اثر اشعه ماوراءبنفش (UV) و نور مرئی فعال شده و در نتیجه گونه‌های فعال اکسیژن بسیار واکنش‌پذیر ایجاد می‌کنند. رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل با بار منفی می‌توانند بر روی سطح سلول حفظ شوند و به مناطق داخل سلولی باکتری‌ها نفوذ نکنند، درحالی‌که  $\text{H}_2\text{O}_2$  می‌تواند از غشای سلولی عبور کرده و به درون سلول باکتری راه یابد. میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) نشان داد که نانوذرات اکسید بر روی شکل مارپیچ اکثر سلول‌های کمپیلوباکتر ژژونی تأثیر گذاشته و آن‌ها را به شکل کروی تبدیل کرده‌اند و باعث درجه‌ای از آسیب سلول و همچنین نشت سلولی شده‌اند (۳۹). علاوه بر این، روش RT-PCR نشان داد که گونه‌های فعال اکسیژن باعث افزایش سطح بیان دو ژن استرس اکسیداتیو Kat A و Ahp C و یک ژن پاسخ کلی به استرس Dna K نیز می‌گردد (۴۰). سیستم تیورودوکسین (Trx) که از نیکوتین آمید آدنین دینوکلوئید فسفات، تیورودوکسین ردوکتاز (TrxR) و Trx تشکیل شده است، یکی از مهمترین سیستم‌های ردوکتاز دی سولفید است که باکتری‌ها علیه استرس اکسیداتیو مورد استفاده قرار می‌دهند. براساس مطالعات Qing و همکاران مشخص شد، Ag + به محل‌های فعال TrxR و Trx متصل می‌شود و منجر به الیگومریزاسیون و اختلال عملکردی TrxR و Trx می‌گردد (۴۱).

### ۲- عملکرد نانوذرات بواسطه یون‌های فلزی محلول

یون‌های فلزی به‌آرامی از اکسید فلز آزاد می‌شوند و از طریق غشای سلولی جذب شده و به دنبال آن تعامل مستقیم با گروه‌های عملکردی بیومولکول‌هایی همچون پروتئین‌ها، آنزیم‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک، مانند گروه‌های مرکاپتو (SH-)، آمینو (NH-) و کربوکسیل (COOH-)، فعالیت آنزیم را دچار مشکل می‌کنند، ساختار سلول را تغییر می‌دهند، بر فرآیندهای فیزیولوژیکی طبیعی باکتری تأثیر می‌گذارند و در نهایت مهار رشد میکروارگانیسم‌ها اتفاق می‌افتد. همچنین، یون‌های فلزی بر pH داخل وزیکول‌های لیپیدی نیز تأثیر گذار هستند که این عمل آن‌ها فعالیت ضد میکروبی ضعیفی به شمار می‌آید؛ بنابراین، یون‌های فلزی حل شده مکانیسم اصلی ضد میکروبی نانوذرات اکسید فلزی نیستند. به‌طور مشابه، یک مطالعه نشان داد که اکسید آهن سوپر پارا مغناطیس با ورود مستقیم به غشای سلولی و دخالت در انتقال الکترون‌های غشایی، سلول‌های میکروبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. علاوه بر

جریان یون‌ها را در درون و خارج از غشای سلول باکتری تنظیم کنند. همچنین ضخامت دیواره سلولی باکتریایی در باکتری‌های گرم‌منفی بر عملکرد ضد باکتریایی نانوذرات تأثیر می‌گذارد (۳۹).

برخی محققان به همین ترتیب معتقدند که ساختار باکتری‌ها می‌توانند بر فعالیت ضد میکروبی نانوذره‌ها تأثیر بگذارند. Hyldgaard و همکارانش نشان دادند که گروه‌های فسفولیپید غشای لیپوپلی ساکاریدی در باکتری *اشرشیا کلی* ε-poly-l-lysine و از طریق جاذبه الکترواستاتیک تعامل دارند و به غشای سلولی آسیب می‌رسانند (۴۸). در یک مطالعه دیگر، Wehling و همکارانش به بررسی فعالیت ضد باکتریایی نانو دیموندها در ساختارهای سطحی مختلف با گروه‌های مختلف واکنش‌پذیر پرداختند و دریافتند که این نانومواد می‌توانند پیوندهای کووالانسی با پروتئین و مولکول‌های مجاور در دیواره سلولی ایجاد کنند. جفت شدن با اجزای داخل سلولی می‌تواند آنزیم‌ها و پروتئین‌های کلیدی را مهار کرده و باعث اختلال در متابولیسم باکتری و در نهایت مرگ سلولی شود. نانودیموندها برای انجام عملکرد ضدباکتریایی خود قادرند سد دفاعی باکتری را از بین ببرند (۴۹). Foster و همکاران تأیید کردند نانوذرات اکسید تیتانیوم می‌توانند برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن به سطح سلول‌های باکتریایی چسبیده و به ترکیب و ساختار غشای سلولی آسیب وارد کنند، از این طریق عملکرد غشای سلولی را مختل کرده، سبب نشت محتویات سلولی شوند و در نهایت مرگ باکتری را رقم می‌زنند (۵۰). Joost و همکاران ساختار شیمیایی سلول‌های باکتریایی و تغییرات غشایی را با استفاده از طیف‌سنجی فوتوالکترون اشعه ایکس پس از اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع و تجزیه اسیدهای چرب اشباع نشده تحلیل کردند. همچنین آن‌ها میزان Malondialdehyde (MDA) را نیز تعیین کردند. نتایج نشان داد، نانوذرات می‌توانند باعث تجزیه اکسیداتیو غشای سلولی باکتری شوند. تماس مستقیم بین نانوذرات اکسید تیتانیوم و سلول باکتری باعث افزایش نفوذپذیری غشایی می‌شود. سپس دیواره سلولی به تدریج از بین می‌رود و مولکول‌های کوچک مانند یون و مواد دیگر شروع به نشت از سلول می‌کنند که این مرحله، خسارات جبران‌ناپذیری برای باکتری ایجاد می‌کند. پس از آن غشای سیتوپلاسمی از منطقه تخریب پپتیدوگلیکان به محیط اطراف کشیده می‌شود، این امر منجر به آسیب غشایی می‌گردد و اجازه می‌دهد تا اجزایی با وزن مولکولی بالاتر، مانند پروتئین‌ها، از غشا عبور کنند و تخریب سلول اتفاق می‌افتد (۵۱).

بارهای سطحی نانوذرات مس به میزان قابل‌توجهی در جذب نانوذرات به غشاها تأثیر می‌گذارد. البته ویژگی‌های الکتریکی دو لایه نیز مهم است (۴۶).

### تأثیر نانوذرات بر قسمت‌های متفاوت باکتری

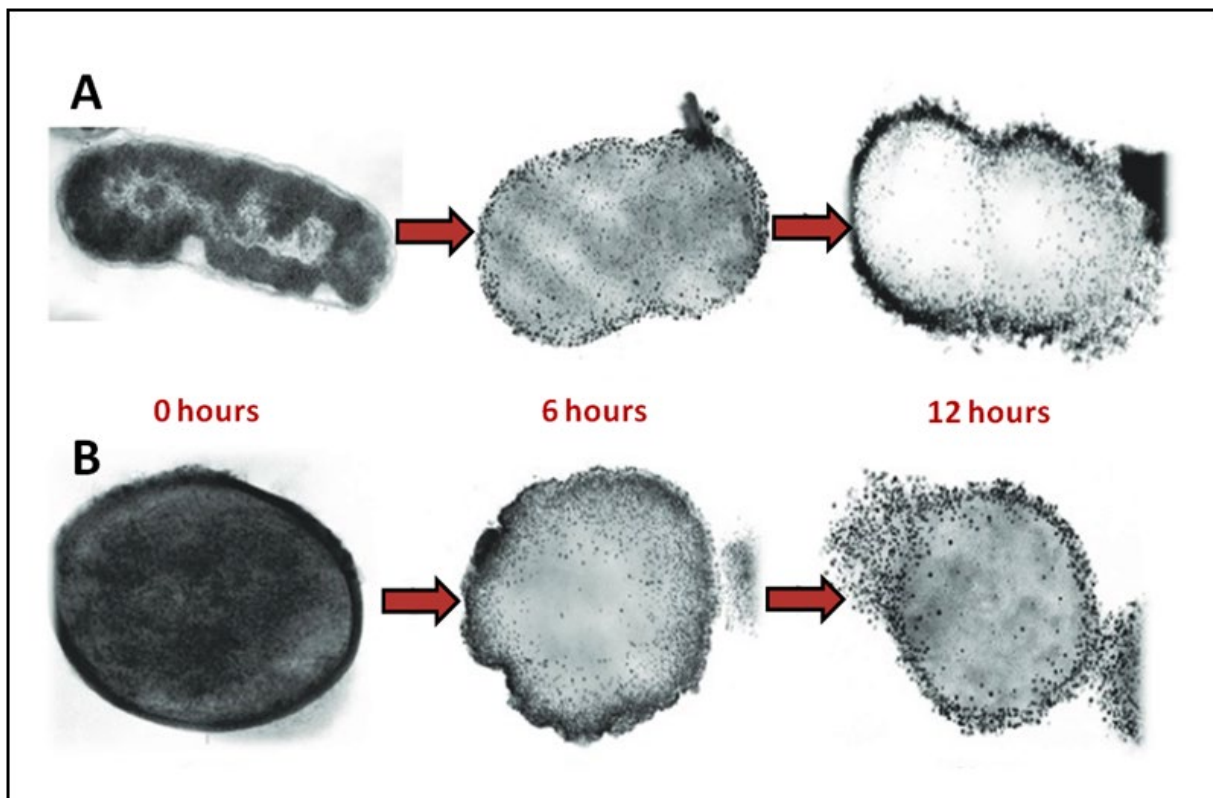
#### ۱- تعامل نانوذرات با غشای سلولی و دیواره سلولی باکتری

دیواره سلولی و غشاء در باکتری‌ها موانع دفاعی مهمی برای مقاومت نسبت به محیط خارجی هستند. به‌ویژه، دیواره سلولی باکتری نقش مهمی در حفظ شکل طبیعی باکتری دارد. اجزای غشای سلولی، مسیرهای مختلفی را برای جذب نانوذرات در باکتری‌های گرم‌مثبت و گرم‌منفی ایجاد می‌کنند. لیپوپلی ساکارید (LPS) یک ساختار منحصربه‌فرد از دیواره سلولی باکتری‌های گرم‌منفی است که منطقه‌ای با بار منفی را ایجاد می‌کند و سبب جذب نانوذرات می‌گردد. در مقابل، اسید تیکوئیک فقط در دیواره سلولی باکتری‌های گرم‌مثبت بیان می‌شود، بنابراین نانوذرات در امتداد زنجیره مولکولی فسفات توزیع شده و مانع تجمع آنها می‌گردد. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند، نانوذرات فعالیت ضد باکتریایی بیشتری علیه باکتری‌های گرم‌مثبت نسبت به باکتری‌های گرم‌منفی دارند، زیرا دیواره سلولی باکتری‌های گرم‌منفی از لیپوپلی ساکارید، لیپوپروتئین‌ها و فسفولیپیدها تشکیل شده است که مانعی قابل‌نفوذ فقط برای عبور ماکرومولکول‌ها را تشکیل می‌دهند. در مقابل، دیواره سلولی باکتری‌های گرم‌مثبت شامل یک لایه نازک از پپتیدوگلیکان، اسیدتیکوئیک و همچنین دارای منافذ فراوانی است که به مولکول‌های خارجی اجازه ورود و نفوذ می‌دهد، در نتیجه آسیب غشای سلولی و مرگ سلول مشاهده می‌شود. علاوه بر این، در مقایسه با باکتری‌های گرم‌منفی، باکتری‌های گرم‌مثبت بار منفی بیشتری را بر سطح دیواره سلولی دارند که می‌تواند نانوذرات را بیشتر به سمت خود جذب کند (۴۷). در یک مطالعه، هیدروکسی آپاتیت نانو زینک اکساید (HAPw / n-ZnO) اثر ضد میکروبی قوی‌تری در برابر استرپتوکوکوس موتانس، استافیلوکوکوس اورئوس و کاندیدا الیبیکنس نسبت به باکتری *اشرشیا کلی* داشت. مکانیسمی که از طریق آن نانوذرات می‌توانند باکتری‌ها را از بین ببرند به اجزا و ساختار سلول باکتری بستگی دارد. اثر ضد میکروبی اکسید روی به اجزای سلولی باکتری وابسته است که ممکن است در برابر باکتری‌های گرم‌مثبت بهبود یابد. برخی از اجزای خاص باکتری‌های گرم‌منفی، مانند لیپوپلی ساکارید، می‌توانند از چسبندگی اکسید روی به سد سلولی باکتری جلوگیری کرده و



میکروسکوپ فلورسانس اندازه‌گیری شد و تغییرات شدت فلورسانس سیتوپلاسم هنگام تغییر پتانسیل غشای سلولی مشاهده گردید (۵۳). بررسی‌های Qing و همکاران نیز نشان دادند  $Ag^+$  می‌تواند به پروتئین‌های موجود در غشای سلولی متصل شود و پیوندهایی پایدار ایجاد کند، منجر به غیرفعال‌سازی پروتئین‌هایی می‌گردد که برای تولید ATP غشایی فعالیت می‌کنند و واسطه‌ای برای انتقال یون‌ها را از طریق غشای سلولی هستند (۴۱).

یکی از مهم‌ترین کارکردهای غشای سلولی، فعالیت تنفسی باکتری‌ها است. مطالعات گزارش داده‌اند که نانوذرات فعالیت تنفسی غشای سلول باکتریایی را نیز مختل می‌کنند (52). همچنین نشان داده شده است که یون‌های نقره با ایجاد حفره‌هایی در دیواره سلولی، افزایش نفوذپذیری غشاء و غیرفعال کردن زنجیره تنفسی، مانع از رشد/شرشیا کلی می‌شوند. علاوه بر این، پتانسیل غشای سلول باکتریایی نقش مهمی در روابط سلولی ایفا می‌کند که ارتباط نزدیکی با آپوپتوز دارد. به‌عنوان مثال، اثر تخریبی نانوذرات تیتانیوم اکساید بر پتانسیل غشای سلول باکتری با



شکل ۲. تصویر میکروسکوپ الکترونی TEM که تغییرات مورفولوژیکی باکتری‌ها پس از تحت تأثیر قرار گرفتن با Kan-AuNPs در فواصل زمانی مختلف را نشان می‌دهد (الف) نشان‌دهنده تصاویر (از چپ به راست) باکتری‌های گرم‌منفی، *E. aerogenes* تحت تأثیر با Kan-AuNPs (۱۶۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) پس از ۰، ۶ و ۱۲ ساعت انکوباسیون است. پس از ۶ ساعت اتصال و نفوذ به درون سلول باکتریایی رخ می‌دهد که در نهایت منجر به لیز سلولی و نشت اجزای سلولی برای هر دو باکتری می‌شود. (ب) نشان‌دهنده تصاویر (از چپ به راست) از باکتری‌های گرم‌مثبت *S. epidermidis* تحت تأثیر با Kan-AuNPs (۱۸۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) پس از ۰، ۶ و ۱۲ ساعت انکوباسیون است (۸۳)

به سلول، تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی پروتئومیک نشان داده شد، نانوذرات مس باعث تنظیم پروتئین‌های درگیر در متابولیسم نیتروژن، انتقال الکترون و انتقال مواد می‌شوند (۵۴). Yamanaka و همکاران با هدف بررسی عملکرد ضد باکتری نانوذرات نقره بر باکتری *E. coli* به‌عنوان یک مدل میکروارگانیسمی مناسب، از

## ۲- مهار سنتز پروتئین و DNA در باکتری

در سال‌های اخیر، تأثیر نانوذرات در سنتز پروتئین‌های باکتریایی بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است. Su و همکاران تأثیر نانوذرات مس در نیتریفیکاسیون باکتری‌ها را با ایجاد تغییر قابل توجهی در بیان پروتئین‌های کلیدی بررسی کردند. پس از ورود



باکتریایی باعث آسیب به غشای سلول باکتری و ایجاد استرس اکسیداتیو و در نهایت منجر به مرگ سلول‌های باکتریایی می‌گردد. مسیرهای متابولیک باکتریایی ایزوله نیستند و در فعالیت پیچیده سلول‌های زنده ادغام می‌گردند. به‌عنوان مثال، متابولیسم گلوکز در باکتری استرپتوکوکوس موتانس مکانیسم مهمی است که باعث ایجاد پوسیدگی دندان می‌شود و فوزوباکتریوم نوکلثاتوم می‌تواند از متابولیت‌های اسیدهای آمینه مانند اسید بوتیریک استفاده کند و بر پیشرفت بیماری پریدنتال تأثیر گذارد؛ بنابراین، تغییر هدفمند فعالیت متابولیکی باکتری‌ها می‌تواند برای تنظیم بیماری‌زایی سلول‌های باکتریایی مورد استفاده قرار گیرد. آنالیز طیف‌سنجی مایع رنگی نشان داد که نانوذرات اکسید منیزیم می‌توانند بیان بسیاری از پروتئین‌های متابولیکی را تغییر دهند، از جمله تنظیم پروتئین اتصال تیامین استر و پروتئین متابولیک ریوفلاوین و همچنین پروتئین‌هایی ضروری ای که مسیر متابولیکی باکتری را ترسیم می‌کنند را کاهش دهند. در نتیجه کاهش در فعالیت متابولیک سلولی نشان می‌دهد، نانوذرات فرآیندهای متابولیکی باکتری‌ها را با استفاده از عملکرد پروتئین‌های هدف تنظیم می‌کنند. نانوذرات اکسید مس می‌توانند بیان پروتئین‌های مرتبط با متابولیسم نیتروژن باکتریایی را تنظیم کرده و به‌طور قابل توجهی فعالیت نیترات ردوکتاز و نیتريت ردوکتاز را مهار کنند (۵۷). Wang و همکاران گزارش کردند نانوذرات نقره می‌توانند با ایجاد پیوند کووالانسی با مشتقات تیول پیوند برقرار کنند و بدون هیچ فرایند اصلاحی پیچیده به برخی از قطعات ژنتیکی متصل شوند (۵۸).

#### ۴- مهار تشکیل بیوفیلم‌های باکتریایی توسط نانوذرات

ممانعت از تشکیل بیوفیلم توسط نانوذرات یک مکانیسم مهم است، زیرا بیوفیلم‌ها نقش مهمی در ایجاد و توسعه مقاومت باکتریایی دارند. ترکیب و ساختار بی‌نظیر بیوفیلم‌های باکتریایی باعث می‌شود، پناهگاه خوبی برای حفاظت از میکروارگانیسم‌های جاسازی‌شده در آن باشند و به آن‌ها در فرار از اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها کمک می‌کنند. علاوه بر این، بیوفیلم‌های باکتریایی محلی برای بروز جهش‌های مکرر، ایجاد مقاومت، تبادل و تغییر جهش‌ها در بین سلول‌های مختلف باکتریایی هستند. مطالعات نشان داده‌اند که بسیاری از نانوذرات از جمله نانوذرات طلا، نانوذرات نقره، نانوذرات منیزیم، نانوذرات اکسید روی و نانوذرات مس می‌توانند از تشکیل بیوفیلم بیولوژیکی جلوگیری کنند (۳۵). ساختار بیوفیلم باعث می‌شود باکتری‌ها در برابر مواد شیمیایی خارجی بسیار مقاوم باشند. گزارش‌های اولیه نشان می‌دهد، نانوذرات به‌وسیله تعاملی

آنالیزهای میکروسکوپ الکترونی عبوری و روبشی، الکتروفورز دو بعدی و طیف‌سنجی جرمی با روش MALDI-TOF MS استفاده کردند. نتایج نشان داد، بیان پروتئین زیرواحد ریوزومی و همچنین برخی از آنزیم‌ها و پروتئین‌های دیگر تحت تأثیر یون‌های نقره قرار دارند (۵۵). به‌طور مشابه، CuI و همکاران مکانیسم ضد باکتریایی نانوذرات طلا را با استفاده از روش‌های ترانسکترومیک و پروتئومیک بررسی کردند. آن‌ها دریافتند که نانوذرات مس فعالیت‌های ضد باکتریایی را عمدتاً در سه حالت انجام می‌دهند:

۱- جلوگیری از ترکیب زیر واحد ریوزومی با tRNA

۲- فروپاشی پتانسیل غشایی

۳- محدود کردن فعالیت‌های ATPase برای کاهش سطح ATP

نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید ( $TiO_2$ ) سبب متراکم و فشرده شدن DNA، سپس قطعه‌قطعه شدن آن با کاهش فعالیت فیزیولوژیکی ژن‌ها می‌شوند. میل و حالت اتصال  $TiO_2$  و DNA توسط داکینگ مولکولی (molecular docking) پیش‌بینی شده است که نشان می‌دهد نانوذرات  $TiO_2$  نواحی غنی از G-C را هدف قرار می‌دهند. علاوه بر این، می‌توان از تجزیه و تحلیل ژنوم برای توصیف مکانیسم‌های مولکولی آپوتوز باکتری استفاده کرد. محققان از این فن برای تجزیه و تحلیل مکانیسم عملکرد نانوذرات در برابر DNA باکتری اشرشیا کلی استفاده کردند. این مطالعه نشان داد که ژن‌های جهش‌یافته در ۱۰ ناحیه از ژنوم باکتری از جمله بیان ژن، فعالیت ساختار مولکولی، ترکیب ریوزوم و اصلاح rRNA متمرکز شده‌اند (56). مکانیسم دیگری که بیان ژن را تنظیم می‌کند و عملکرد نانوذره نقره را بر باکتری توضیح می‌دهد توسط Nagy و همکاران گزارش شد. نانوذره نقره فعالیت ضد عفونی‌کننده رضایت بخشی را در برابر باکتری اشرشیا کلی نشان داد و رشد استافیلوکوکوس اورئوس را مهار کرد. فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات نقره شامل یک مکانیسم اختصاصی گونه برای تنظیم چند ژن آنتی‌اکسیدان و همچنین ژن‌های کدینگ برای انتقال فلزات، احیاء فلزات و پمپ‌های ATPase است. نانوذرات اکسید آهن از طریق تمایل قوی برای تشکیل پیوند دی سولفید مورد بررسی قرار گرفتند و مشخص شد که بر متابولیسم و سیستم ردوکس سلول‌های باکتریایی تأثیر می‌گذارند (۱۰).

#### ۳- تنظیم بیان ژن‌های متابولیک توسط نانوذرات

فرآیندهای متابولیک باکتریایی به‌صورت طبیعی نقش عمده‌ای در رشد و تولید مثل باکتری‌ها دارند همچنین می‌توانند مسبب بیماری‌زایی در باکتری‌ها شوند. اختلال در متابولیسم

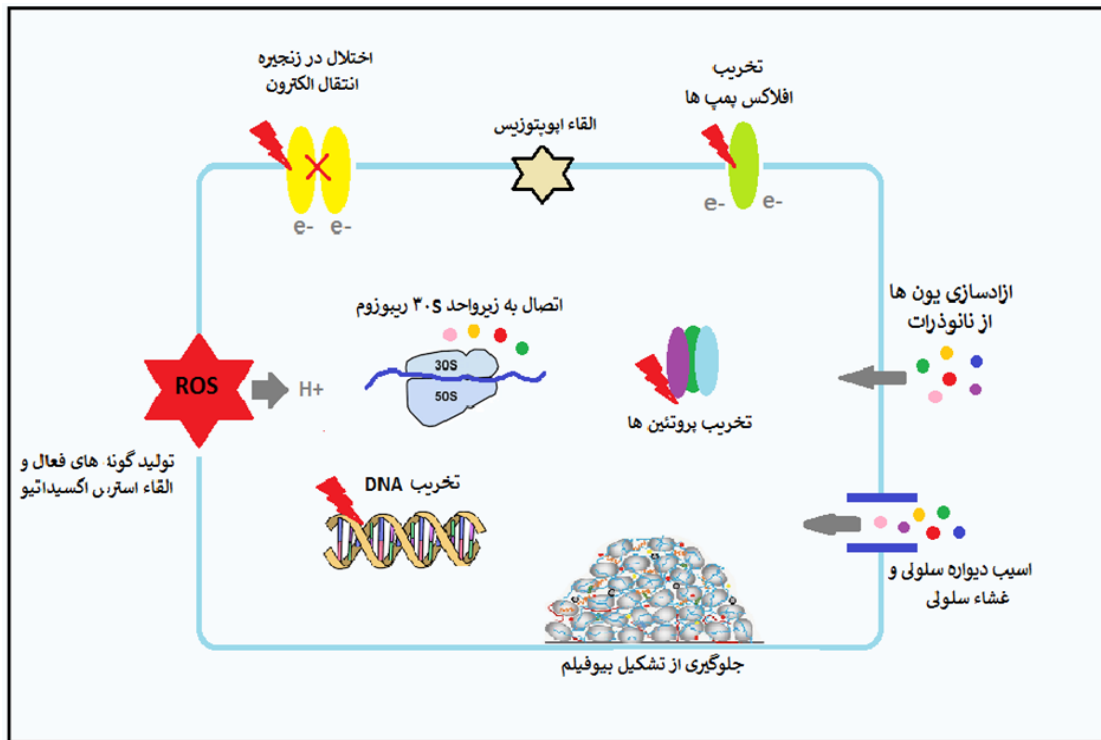
میکروبی غالب در نانوذرات مسیره‌های متابولیکی باکتری‌ها هستند. از این‌رو، مکانیسم مهار تشکیل بیوفیلم‌های باکتریایی در نانوذرات با تنظیم متابولیسم باکتریایی مرتبط است (۶۳). نانوذرات با سایز کوچک‌تر به دلیل افزایش نسبت سطح به جرم، قابلیت بیشتری برای از بین بردن بیوفیلم باکتریایی دارند. همچنین شکل نانوذرات نیز در تخریب بیوفیلم تأثیر چشمگیری دارد (به‌عنوان مثال، نانوذرات میله مانند نسبت به نانوذرات کروی برای از بین بردن بیوفیلم‌ها مؤثرتر هستند (۶۴).

### عوامل مهم مؤثر بر مکانیسم‌های ضد باکتریایی نانوذرات فلزی

خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات شامل اندازه، بار، پتانسیل زتا، مورفولوژی سطح و ساختار کریستال است که عوامل مهمی برای تنظیم عملکرد نانوذرات بر سلول‌های باکتریایی هستند. علاوه بر این، شرایط محیطی و مدت‌زمان قرار گرفتن در معرض سایر عوامل بر اثرات ضد باکتریایی نانوذرات مؤثر هستند. همچنین بسیاری از داده‌ها نشان داده‌اند، سطح بزرگ، میزان انرژی بالا و کمبود لیگاند اتمیک منجر به تجمع نانوذرات اکسید فلزی می‌شود؛ بنابراین، این نکته حائز اهمیت است که عوامل اصلی مؤثر بر فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات اکسید فلزی مورد بررسی قرار گیرند (۶۵).

**اندازه:** تحقیقات فعلی نشان داده است که اندازه یک نانوذره می‌تواند تا حد زیادی بر فعالیت ضد باکتریایی آن تأثیر بگذارد. قطر و طول نانولوله‌ها با پارامتر فرآیند اکسیداسیون آندی تنظیم شده است که امکان طولانی‌تر کردن انتشار دارو در برابر استافیلوکوکوس/اورئوس را فراهم می‌کند. در ارزیابی فعالیت ضد باکتریایی باید به ویژگی‌های نانوذرات توجه بیشتری شود. نانوذرات کوچک‌تر دارای نواحی سطحی خاص بیشتری هستند، در نتیجه احتمال بیشتری برای تماس و عبور از غشای سلول باکتریایی نسبت به نانوذرات و یا پلیمرهای بزرگ‌تر به وجود می‌آید. علاوه بر این بعضی مطالعات نشان داده اند نانوذرات کوچک‌تر میزان سمیت بیشتری نسبت به نانوذرات با سایز بزرگ‌تر داشته‌اند و این موضوع می‌تواند سبب تولید میزان بیشتری ROS شود، در نتیجه بیومولکول‌های ضروری، از جمله DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها را آسیب رسانده و غیرفعال کند. با این حال، اندازه سه نوع اکسید منیزیم و میزان اثر آن‌ها بر باکتری تجزیه و تحلیل شده و مشخص گردید، کوچک‌ترین منیزیم، کمترین اثر آنتی‌باکتریال را داشت. بنابراین، اثر اندازه عامل غالب نیست؛ و می‌بایست در هنگام بررسی مکانیسم‌های ضد باکتریایی به سایر خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات نیز توجه داشت (۶۶).

که با مواد پلیمری خارج سلولی (extracellular polymeric substances; EPS) ایجاد می‌کنند، یکپارچگی بیوفیلم را مورد هدف قرار می‌دهند. نانوذرات نقره تولید EPS را مهار می‌کنند که بیشتر منجر به فعالیت علیه بیوفیلم‌های سوبیه‌های مقاوم در برابر دارو مانند اشرشیا کلی و کلبسیلا پنومونیه می‌شود. همچنین مشاهده شد، هنگامی که بیوفیلمی از باکتری باسیلوس سوبتیلیس رشد می‌کند، باکتری‌های موجود در لبه بیوفیلم به‌طور دوره‌ای رشد خود را متوقف می‌کنند تا مواد مغذی بتوانند به مرکز بیوفیلم حرکت کنند. به این ترتیب، باکتری‌های موجود در مرکز نه تنها می‌توانند زنده بمانند بلکه می‌توانند در برابر مواد خارجی مقاومت کنند. با این حال، شواهد زیادی نشان می‌دهد، نانوذرات می‌توانند بر میزان چسبندگی باکتری‌ها و تشکیل بیوفیلم تأثیر بگذارند، اما مکانیسم دقیق آن‌ها هنوز کاملاً مشخص نشده است (۵۹). Mohanty با استفاده از نیترات نقره ( $AgNO_3$ ) توانست نانوذرات نقره را تولید کند و این نانوذرات اثرات ضد بیوفیلمی خوبی را نشان دادند (۶۰). Qing و همکاران نیز گزارش کردند نانوذرات نقره مانع اتصال نانوذرات می‌شوند و همچنین از رونویسی icaAD جلوگیری می‌کنند. Pan و همکاران گزارش دادند، نانوذرات می‌توانند بر میزان متابولیک جوامع باکتریایی تأثیر بگذارند (۴۱). متابولیسم باکتریایی فعالیت مهمی برای بیوفیلم‌ها است. به‌عنوان مثال، متابولیسم d-alanine برای شکل‌گیری و رشد استرپتوکوک‌ها ضروری است (۶۱). علاوه بر این، Lundberg و همکاران تأیید کردند که انتقال سیگنال الکتریکی از راه دور توسط باکتری‌های موجود در بیوفیلم توسط مجاری یونی پتاسیم انجام می‌شود. همچنین، انتشار یون‌های پتاسیم فعالیت متابولیکی باکتری‌های داخل و خارج از بیوفیلم را هماهنگ می‌کنند. در این مطالعه نشان داده شد که نانوذرات منیزیم می‌توانند به بیوفیلم‌ها اتصال و به درون باکتری منتشر شوند و این امر منجر به اختلال در پتانسیل غشایی باکتری، افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و اتصال DNA می‌شود. اختلال در عملکرد طبیعی این فرایندها باعث کاهش توانایی باکتری‌ها در ایجاد بیوفیلم می‌شود. با این حال، مطالعات نشان داده‌اند که نانوذرات می‌توانند در عملکرد کانال‌های یونی در بیوفیلم‌های باکتریایی تداخل ایجاد کنند، بنابراین بدین گونه عملکرد متابولیکی باکتری‌ها را تنظیم می‌کنند (۶۲). Salem و همکاران نشان دادند مقداری از نانوذره که برای سنجش حداقل غلظت مهار رشد (MIC) و برای مهار فعالیت متابولیک (INT) مورد نیاز است تقریباً برابر بودند. نتایج نشان دادند که اهداف ضد



شکل ۳. مکانیسم‌های متفاوت ضد باکتریایی نانو ذرات (منبع: نگارندگان)

جدول ۱. مکانیسم‌های ضد باکتریایی در نانوذرات مختلف (۴۶،۷۶-۸۲)

نوع نانوذره	باکتری هدف	نوع تاثیر
نانوذرات نقره	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Vancomycin-resistant Enterococcus faecium</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i>	تداخل در زنجیره انتقال الکترون و انتقال انرژی از طریق غشاء جلوگیری از تکثیر DNA و زنجیره تنفسی در باکتری و قارچ ها آسیب به سطح سلول و از بین رفتن یکپارچگی غشاء نفوذ به بیوفیلم باکتری با استفاده از یک میدان مغناطیسی خارجی تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند ونکومايسين و تتراسایکین و آمپی‌سیلین
نانوذرات اکسید منیزیم	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، لیپید پراکسیداسیون، الکالین، تداخلات الکترواستاتیک
نانوذرات اکسید تیتانیوم	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، رادیکال سوپراکسید ازاد سازی یون و اتصال با گروه تیول موجود در پروتئین‌های سطح باکتری تخریب DNA
نانوذرات روی (زینک)	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonela</i>	تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) نفوذ پراکسید هیدروژن تولید شده در سطح نانوذرات اکسیدروی به درون سلول باکتری تولید یون $Zn^{2+}$ ، تخریب غشاء و تداخل با اجزاء درون سلولی جلوگیری از تولید آنزیم ها
نانوذرات طلا	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> ( <i>MRSA</i> ), <i>Proteus mirabilis</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تولید حفره بر روی دیواره سلولی باکتری و تخریب دیواره سلولی اتصال به DNA، تخریب DNA، جلوگیری از انجام مراحل رونویسی اختلال در تعادل اسمزی و تمامیت دیواره ی سلولی باکتری نفوذ به درون بیوفیلم ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها

نوع نانوذره	باکتری هدف	نوع تاثیر
نانوذرات آهن	<i>S. aureus, E. coli, S. epidermidis</i>	ایجاد استرس اکسیداتیو از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) - رادیکال سوپراکسید-رادیکال هیدروکسیل-هیدروژن پراکسید-اکسیژن
نانوذرات آلومینیوم	<i>E. coli</i>	تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و تخریب دیواره سلولی
نانوذرات بیسموت	<i>Helicobacter pylori</i>	تغییر چرخه کربس تداخل در متابولیسم امینواسید و نوکلئوتیدها
نانوذرات بر پایه کربن	<i>E. coli, Salmonella enteric, E. faecium, Streptococcus spp., Shewanella oneidensis, Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepacia, Yersinia pestis, and K. pneumonia</i>	آسیب شدید به دیواره سلولی جلوگیری از متابولیسم انرژی تداخل در زنجیره تنفسی
نانوذرات اکسید مس	<i>S. aureus, E. coli, B. subtilis</i>	تداخل در فرآیندهای بیوشیمیایی درون سلول باکتری تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)
نانوذرات سلنیوم	<i>E. coli, P.aeruginosa, S. aureus</i>	تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و جلوگیری از رشد باکتری

زیرا نواحی با چگالی اتم بالاتر، واکنش پذیری بیشتری دارند (۶۷). با این حال، تحقیقاتی نیز نشان می‌دهد شکل نانوذره نقره هیچ تأثیری در حساسیت میکروبی ندارد (۵۸).

**ناهمواری:** برخلاف تحقیقات گسترده در مورد تأثیر خصوصیات مختلف نانوذرات روی سلول‌های باکتریایی، مطالعات کمی بر روی اثر زبری نانوذرات و خواص انتی باکتریال آن‌ها پرداخته‌اند. با افزایش زبری نانوذرات، اندازه و نسبت سطح به جرم باعث جذب پروتئین‌های باکتریایی و به دنبال آن کاهش چسبندگی باکتری و نانوذرات می‌گردد (۶۹).

**شارژ:** مطالعات اخیر نشان داده‌اند، شارژ یا پتانسیل زتا در نانوذرات تأثیر زیادی بر اتصال میان باکتری‌ها و نانوذرات دارد. این اتصال به دلیل جاذبه الکترواستاتیک مابین نانوذرات دارای بار مثبت و غشای سلول باکتریایی که بار منفی دارد اتفاق می‌افتد، منیزیم  $Mg(OH)_2$  و  $MgSO_4$  نانوذراتی با بار سطحی مثبت هستند، این ذرات مستعد جذب شدن توسط سطح سلول باکتریایی هستند و برخلاف هم‌تایان خود که بار منفی دارند با باکتری‌ها ارتباط نزدیکی ایجاد می‌کنند. پتانسیل نانوذرات برای جمع‌آوری انتخابی در سایت‌هایی با عفونت باکتریایی باعث افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود. تجمع نانوذرات کاتیونیک برای جلوگیری از رشد باکتری‌ها به‌وسیله مهار اتصال آن‌ها سودمند است. نفوذ اندک نانوذرات به مناطق خارج از پوشش *استافیلوکوکوس اورئوس* به‌نوعی اثر میکروبی‌کشی خوبی را فراهم می‌کند، احتمالاً به دلیل اینکه نانوذرات از طریق تبادل یونی می‌توانند خود را به ساختارهای کلیدی برسانند. در مقایسه با نانوذراتی که بار منفی دارند یا خنثی هستند، اعتقاد بر این است که ذرات دارای بار مثبت باعث افزایش تولید گونه‌های فعال

**شکل نانوذره:** شکل یک عامل مهم در ارتباط با فعالیت ضد میکروبی است. نانوذرات با اشکال متفاوت می‌توانند در اثر تعامل با آنزیم‌های پری پلاسمی درجات مختلفی از آسیب سلول باکتریایی را ایجاد کنند. نانوذرات بیشتر به شکل کروی دیده می‌شوند و اشکال دیگری همچون ورقه، صفحه، لوله، مکعب، میله و مثلث نیز گزارش شده است. به نظر می‌رسد نانولوله‌ها و نانومیله‌ها نسبت به سایر اشکال موثرتر هستند (۶۷). مقایسه نانوذرات ZnO- در اشکال هرمی، صفحه‌ای و کره‌ای شکل نشان داد که ترکیبی از  $\beta$ -galactosidase (GAL) و نانوذرات اکسید روی در اشکال خاص فعالیت فوتوکاتالیستی را از طریق تخریب و بازسازی آنزیم تولید می‌کند. نانوذره n-ZnO به شکل هرمی نیز نشان داد که از تخریب آنزیم‌ها جلوگیری می‌کند (۶۸). نانوذره  $Y_2O_3$  به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان یک عامل ضد باکتریایی با فعالیت ضد میکروبی وسیع طیف مورد استفاده قرار می‌گیرد. نانوذرات  $Y_2O_3$  منشوری شکل فعالیت ضد باکتریایی بیشتری را در برابر *سودوموناس دسمولیتیکوم* و *استافیلوکوکوس اورئوس* نشان داده‌اند؛ بنابراین، شکل نانوذرات  $Y_2O_3$  ممکن است بر فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها تأثیر بگذارد که این عمل ناشی از تعامل مستقیم بین نانوذرات منشوری  $Y_2O_3$  و سطح غشای سلول باکتریایی است و منجر به شکستگی غشای سلول باکتریایی می‌شود. نانوذرات نقره برای اولین بار در زمینه زیست پزشکی به‌عنوان عوامل پایدار کننده باکتری استفاده شدند. نانوذرات نقره مکعبی شکل فعالیت ضد باکتریایی قوی‌تری نسبت به نانوذرات نقره سیمی شکل با قطرهای مشابه دارند، این موضوع نشان می‌دهد اثر شکل بر فعالیت ضد باکتریایی به دلیل سطح خاص و ناحیه واکنش است. در میان نانوذرات با مساحت سطح یکسان، شکل عاملی بسیار مهم است

درون سلولی تأثیر می‌گذارد. به نظر می‌رسد که شرایط اسیدی باعث اتصال نانوذرات به دیواره باکتری‌ها می‌شود و همچنین با کاهش pH میزان انحلال نانوذرات اکسید روی افزایش می‌یابد که منجر به افزایش خاصیت ضد میکروبی می‌گردد. مطالعه‌ای دیگر مکانیسم انحلال اکسیداتیو را برای نانوذرات نقره از طریق تعامل  $Ag^+$  با اکسیژن محلول و پروتون‌ها پیشنهاد داده است. تنوع در شیمی آبی می‌تواند نانوذرات نقره را فعال کند و فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات نقره را به دلیل انتشار یون‌های نقره تقویت کند. این مطالعه همچنین نشان داد که حلالیت نانوذرات در اسید استیک بیشتر از آب خنثی است. خصوصیات محیط مانند pH و فشار اسمزی می‌توانند در تجمع، بار سطحی و حلالیت نانوذرات تأثیر بگذارد. آزمایش‌ها ضد باکتریایی نانوذرات روی در پنج نوع محیط متفاوت نشان داد که فعالیت ضد میکروبی نانوذرات اکسید روی به‌طور عمده به دلیل وجود یون‌های روی و کمپلکس‌های روی است. علاوه بر این، محیط کشت می‌تواند مواد مغذی مورد نیاز باکتری‌ها را تأمین کند تا مقاومت آن‌ها را در برابر نانوذرات بهبود بخشد (۷۳). سرانجام مطالعه‌ای دیگر نشان داده است تهیه نانوذرات اکسید روی در هنگام استفاده از همزن می‌تواند بر فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها علیه باکتری‌های گرم‌مثبت *باسیلوس سوبتیلیس* و باکتری‌های گرم‌منفی *اشرشیا کلی* و *قارچ کاندیدا/البیکنس* تأثیر بگذارد (۷۴).

#### محدودیت‌های تحقیق و اهداف برای مطالعات آینده

مکانیسم‌های ضد باکتریایی نانوذرات همچنان ناشناخته هستند. به‌عنوان مثال بسیاری از مطالعات، فعالیت ضد باکتریایی را به استرس اکسیداتیو یا گونه‌های فعال اکسیژن نسبت می‌دهند، در حالی‌که برای برخی نانوذرات از جمله نانوذرات منیزیم اکساید، مکانیسم ضد باکتریایی ممکن است با تنظیم متابولیسم باکتریایی همراه نباشد؛ بنابراین، یکی از مواردی که می‌توان در مطالعات آینده به آن پرداخت، بررسی بیشتر مکانیسم‌های ضد باکتریایی نانوذرات است. فقدان استانداردهای یکپارچه یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعات موجود در مورد مکانیسم‌های ضد باکتریایی نانوذرات است. به‌طور خاص، استفاده از سویه‌های متفاوت باکتریایی، زمان عمل و ویژگی‌های نانوذرات در مطالعات مختلف استاندارد نبوده و به صورت متفاوت مورد استفاده قرار گرفته است که مقایسه فعالیت ضد باکتریایی را دشوار می‌کند. علاوه بر این‌ها اغلب از سویه‌های باکتریایی حساس برای تعیین دقیق فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات استفاده می‌شود. از دیگر محدودیت‌ها می‌توان به ساختار پیچیده

اکسیژن می‌شوند. یک مطالعه جدید نشان داد، نانوذرات با بار منفی به دلیل وجود پتانسیل منفی قابلیت کمی برای اتصال را دارا هستند. با این حال، در غلظت‌های بالاتر، نانوذرات با شارژ منفی سطح مشخصی از فعالیت ضد باکتریایی به دلیل ازدحام مولکولی دارند که منجر به تعامل مناسب بین نانوذرات و سطح باکتری‌ها می‌شود (۷۰). برای مثال نانوذرات پلی استایرنی با شارژ مثبت سبب اختلال در زنجیره انتقال الکترون در باکتری‌ها میشوند و همچنین مطالعه‌ای که بر روی باکتری *اشرشیا کلی* انجام گرفت نشان داد، باکتری‌هایی که دارای جهش در ژن یوبیکوئینون هستند نسبت به نانوذرات با شارژ مثبت حساس تر هستند (۶۷).

#### اصلاح دوپینگ (Doping modification): عملکرد

نانوذراتی که در حال حاضر در مطالعات بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند با تجمع (aggregation) محدود می‌شوند. بسیاری از مطالعات اصلاحات دوپینگ را به منظور جلوگیری از تجمع نانوذرات و جلوگیری از پراکندگی آن‌ها در محیط‌های آبی یا سایر قسمت‌های آب‌گریز مورد بررسی قرار داده‌اند. اصلاح دوپینگ یکی از مؤثرترین روش‌ها برای تنظیم و کنترل تعامل نانوذرات و باکتری‌ها است (۷۱). اخیراً، ترکیب نانوذرات اکسید روی با مس و تشکیل نانوکامپوزیت‌های ZnO/Au به منظور بهبود فعالیت فوتوکاتالیستی و تقویت تولید گونه‌های فعال اکسیژن استفاده شده است. فعالیت ضدباکتریایی زینک اکساید را می‌توان با اصلاح دوپینگ تغییر داد. به‌عنوان مثال، نانوذرات زینک اکساید که تحت تأثیر فلئور قرار گرفته‌اند گونه‌های فعال اکسیژن بیشتری نسبت به نانوذرات زینک اکساید به‌صورت تنها ایجاد می‌کنند و در نتیجه باعث آسیب بیشتر به سلول‌های باکتریایی می‌شوند. نانوذرات تیتانیوم اکساید به‌طور گسترده‌ای در ایمپلنت‌های ارتوپدی و دندان استفاده می‌شود که دارای فعالیت ضد باکتریایی هستند و می‌توانند تشکیل بیوفیلم در باکتری‌ها را کاهش دهند (۷۲).

#### شرایط محیطی: طیف وسیعی از مطالعات نشان داده‌اند،

شرایط محیطی مختلف باعث اختلاف معناداری در فعالیت ضد میکروبی نانوذرات می‌شود. برای مثال، دمای محیط به دلیل تأثیر آن بر میزان تولید گونه‌های فعال اکسیژن، اثرات زیادی در فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها دارد. هنگامی‌که نانوذرات اکسید روی با دما تحریک می‌شوند، الکترون‌ها در مناطق فعال گیر می‌افتند و پس از آن، برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن با اکسیژن ( $O_2$ ) در تعامل قرار گرفته و از این طریق اثر ضد میکروبی نانوذرات اکسید روی را افزایش می‌دهند. علاوه بر این، pH محیط بر فعالیت ضد میکروبی



نیست. امروزه با کاربرد شیمی سبز، نانوذرات با روش ساده و پاک با کارایی بهتر و اندازه‌های ریزتر تولید شده و خاصیت ضد باکتری بسیار خوب و قابل قبولی دارند (۷۵).

امروزه توجه ویژه‌ای توسط پژوهشگران ایرانی به تولید نانوذرات با ویژگی‌های متفاوت و بررسی خواص آنتی باکتریال آن وجود دارد، با این وجود جای خالی مطالعات در حوزه مکانیسم تاثیرات این نانوذرات بر باکتری‌ها در متون فارسی حس می‌شود. امیدواریم این مطالعه مروری بتواند سمت و سوی بهتری به تحقیقات پژوهشگران ایرانی بدهد و بررسی عمیق مکانیسم‌های ضد باکتریایی نانوذرات، سبب ایجاد ذراتی آنتی باکتریال و مؤثر گردد که سمیت سلولی نداشته باشند.

### سپاسگزاری

پشتیبانی فنی این کار به وسیله دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

### تعارض در منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارضی در منافع گزارش نکردند.

غشای سلول باکتریایی و فقدان روش‌های تحقیقاتی برای مطالعات آزمایشگاهی آن‌ها اشاره کرد. علاوه بر این، مدل‌های آزمایشگاهی نمی‌توانند شرایط *in vivo* را به صورت دقیق تکرار کنند؛ بنابراین، تخمین عملکرد ضد باکتریایی نانوذرات از طریق کشت سلولی باکتریایی آزمایشگاهی به تنهایی غیرممکن است. هنوز بسیاری از سؤالات بی‌پاسخ مانده است، سوالاتی درباره سمیت نانوذرات و همچنین نحوه عبور نانوذرات از غشای سلول باکتری که می‌بایست در تحقیقات آینده به آن‌ها پاسخ داده شود.

### نتیجه گیری

در عصر افزایش باکتری‌های مقاوم به دارو، باکتری‌ها در برابر بسیاری از انواع آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌شوند، مبارزه با بیماری‌های عفونی و درمان بیماران بسیار سخت گردیده و این امر منجر به ایجاد عوارض جدی و مرگومیر می‌شود. با توجه به بررسی‌های انجام شده نانوذرات جایگزینی مناسب برای آنتی‌بیوتیک‌ها هستند و به نظر می‌رسد از پتانسیل بالایی برای حل مشکل ظهور باکتری‌های مقاوم برخوردار هستند؛ زیرا نانوذرات یا سمیت سلولی ندارند یا معمولاً سمیت آن‌ها بسیار پایین است. همچنین روش‌های تولید آن‌ها شامل فرایندهای پرخطر و پیچیده

### Referance

- Ghaderi R, Yaghoubi A, Hashemy I, Ghazvini K. The prevalence of genes encoding ESBL among clinical isolates of Escherichia coli in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Gene Reports*. 2019;100562. [DOI:10.1016/j.genrep.2019.100562]
- Hsueh P-R. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 (NDM-1): an emerging threat among Enterobacteriaceae. Vol. 109, *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. Singapore; 2010. p. 685-7. [DOI:10.1016/S0929-6646(10)60111-8]
- Poole K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. 2002;(Levy 2000):55-64. [DOI:10.1046/j.1365-2672.92.5s1.8.x]
- Knetsch MLW, Koole LH. New Strategies in the Development of Antimicrobial Coatings: The Example of Increasing Usage of Silver and Silver Nanoparticles. 2011;340-66. [DOI:10.3390/polym3010340]
- Gunti L, Dass RS, Kalagatur NK. Phytofabrication of Selenium Nanoparticles From Emblica officinalis Fruit Extract and Exploring Its Biopotential Applications: Antioxidant, Antimicrobial, and Biocompatibility. 2019;10(April):1-17. [DOI:10.3389/fmicb.2019.00931] [PMID] [PMCID]
- Journal AI, Sowndarya P, Ramkumar G, Shivakumar MS. Green synthesis of selenium nanoparticles conjugated Clausena dentata plant leaf extract and their insecticidal potential against mosquito vectors. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol* [Internet]. 2017;0(0):1490-5. Available from: [DOI:10.1080/21691401.2016.1252383] [PMID]
- Han J, Zhao D, Li D, Wang X, Jin Z, Zhao K. Polymer-based nanomaterials and applications for vaccines and drugs. *Polymers (Basel)*. 2018;10(1):31. [DOI:10.3390/polym10010031] [PMID] [PMCID]
- Kazemi M. Evaluation of Antifungal and Photocatalytic Activities of Gelatin-Stabilized Evaluation of Antifungal and Photocatalytic Activities of Gelatin - Stabilized Selenium Oxide Nanoparticles. *J Inorg Organomet Polym Mater* [Internet]. 2020;(February). Available from: [DOI:10.1007/s10904-020-01462-4]
- Ramalingam B, Parandhaman T, Das SK. Antibacterial Effects of Biosynthesized Silver Nanoparticles on Surface Ultrastructure and Nanomechanical Properties of Gram-Negative

- Bacteria viz. *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016 Feb;8(7):4963-76. [DOI:10.1021/acsami.6b00161] [PMID]
10. Nagy A, Harrison A, Sabbani S, Munson RSJ, Dutta PK, Waldman WJ. Silver nanoparticles embedded in zeolite membranes: release of silver ions and mechanism of antibacterial action. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:1833-52. [DOI:10.2147/IJN.S24019] [PMID] [PMCID]
  11. Kolhatkar AG, Jamison AC, Litvinov D, Willson RC, Lee TR. Tuning the Magnetic Properties of Nanoparticles. 2013. [DOI:10.1002/chin.201451225]
  12. Aung MS, Zi H, Nwe KM, Maw WW, Aung MT, Min WW, et al. Drug resistance and genetic characteristics of clinical isolates of staphylococci in Myanmar: high prevalence of PVL among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* belonging to various sequence types. *New microbes new Infect*. 2016 Mar;10:58-65. [DOI:10.1016/j.nmni.2015.12.007] [PMID] [PMCID]
  13. Mehdipour Moghaddam MJ, Mirbagheri AA, Salehi Z, Habibzade SM. Prevalence of Class 1 Integrons and Extended Spectrum Beta Lactamases among Multi-Drug Resistant *Escherichia coli* Isolates from North of Iran. *Iran Biomed J*. 2015;19(4):233-9.
  14. Kazemi M, Akbari A, Zarrinfar H, Soleimanpour S, Sabouri Z, Khatami M, et al. Evaluation of Antifungal and Photocatalytic Activities of Gelatin-Stabilized Selenium Oxide Nanoparticles. *J Inorg Organomet Polym Mater* [Internet]. 2020; Available from: [DOI:10.1007/s10904-020-01462-4]
  15. Khameneh B, Diab R, Ghazvini K, Fazly Bazzaz BS. Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. *Microb Pathog*. 2016 Jun;95:32-42. [DOI:10.1016/j.micpath.2016.02.009] [PMID]
  16. Phondani PC, Bhatt A, Elsarrag E, Horr YA. Ethnobotanical magnitude towards sustainable utilization of wild foliage in Arabian Desert. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2016;6(3):209-18. [DOI:10.1016/j.jtcme.2015.03.003] [PMID] [PMCID]
  17. Qin J, Yang T, Wang H, Feng T, Liu X. Potential Predictors for Serofast State after Treatment among HIV-Negative Persons with Syphilis in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Sep 20];44(2):155-69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905049>
  18. Liu Y, Hardie J, Zhang X, Rotello VM. Effects of engineered nanoparticles on the innate immune system. 2018;25-32. [DOI:10.1016/j.smim.2017.09.011] [PMID] [PMCID]
  19. Luo Y, Chang LW, Lin P. Metal-Based Nanoparticles and the Immune System : Activation , Inflammation , and Potential Applications. 2015;2015(Figure 1). [DOI:10.1155/2015/143720] [PMID] [PMCID]
  20. Sadrieh N, Dobrovolskaia MA. Minireview: Nanoparticles and the Immune System '. 2010;151(February):458-65. [DOI:10.1210/en.2009-1082] [PMID] [PMCID]
  21. Naseri N, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application. *Adv Pharm Bull* [Internet]. 2015/09/19. 2015 Sep;5(3):305-13. [DOI:10.15171/apb.2015.043] [PMID] [PMCID]
  22. Thukral DK, Dumoga S, Mishra AK. Solid lipid nanoparticles: promising therapeutic nanocarriers for drug delivery. *Curr Drug Deliv*. 2014;11(6):771-91. [DOI:10.2174/156720181106141202122335] [PMID]
  23. Jelinkova P, Mazumdar A, Sur VP, Kociova S, Dolezelikova K, Jimenez AMJ, et al. Nanoparticle-drug conjugates treating bacterial infections. *J Control Release* [Internet]. 2019;307:166-85. [DOI:10.1016/j.jconrel.2019.06.013] [PMID]
  24. Andrade F, Rafael D, Videira M, Ferreira D, Sosnik A, Sarmiento B. Nanotechnology and pulmonary delivery to overcome resistance in infectious diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013 Nov;65(13-14):1816-27. [DOI:10.1016/j.addr.2013.07.020] [PMID] [PMCID]
  25. Qi G, Li L, Yu F, Wang H. Vancomycin-modified mesoporous silica nanoparticles for selective recognition and killing of pathogenic gram-positive bacteria over macrophage-like cells. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2013 Nov;5(21):10874-81. [DOI:10.1021/am403940d] [PMID]
  26. Liu Y, Tee JK, Chiu GNC. Dendrimers in oral drug delivery application: current explorations, toxicity issues and strategies for improvement. *Curr Pharm Des*. 2015;21(19):2629-42. [DOI:10.2174/1381612821666150416102058] [PMID]
  27. Xiong M-H, Li Y-J, Bao Y, Yang X-Z, Hu B, Wang J. Bacteria-responsive multifunctional nanogel for targeted antibiotic delivery. *Adv Mater*. 2012 Dec;24(46):6175-80. [DOI:10.1002/adma.201202847] [PMID]
  28. Baig MS, Ahad A, Aslam M, Imam SS, Aqil M, Ali A. Application of Box-Behnken design for preparation of levofloxacin-loaded stearic acid solid lipid nanoparticles for ocular delivery: Optimization, in vitro release, ocular tolerance, and antibacterial activity. *Int J Biol Macromol*. 2016 Apr;85:258-70. [DOI:10.1016/j.ijbiomac.2015.12.077] [PMID]
  29. Wu XT, Hong PW, Suolang DJ, Zhou D, Stefan H. Drug-induced hypersensitivity syndrome caused by

- valproic acid as a monotherapy for epilepsy: First case report in Asian population. *Epilepsy Behav Case Reports* [Internet]. 2017;8:108-10. [DOI:10.1016/j.ebcr.2017.06.003] [PMID] [PMCID]
30. Qiu Z, Yu Y, Chen Z, Jin M, Yang D, Zhao Z, et al. Nanoalumina promotes the horizontal transfer of multiresistance genes mediated by plasmids across genera. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Mar;109(13):4944-9. [DOI:10.1073/pnas.1107254109] [PMID] [PMCID]
31. Lee N-Y, Ko W-C, Hsueh P-R. Nanoparticles in the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Organisms. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019;10:1153. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.01153> [DOI:10.3389/fphar.2019.01153] [PMID] [PMCID]
32. Baptista P V, Mccusker MP, Carvalho A, Ferreira DA. Nano-Strategies to Fight Multidrug Resistant Bacteria -" A Battle of the Titans ." 2018;9(July):1-26. [DOI:10.3389/fmicb.2018.01441] [PMID] [PMCID]
33. Ji Z-H, Li C-Y, Lv Y-G, Cao W, Chen Y-Z, Chen X-P, et al. The prevalence and trends of transfusion-transmissible infectious pathogens among first-time, voluntary blood donors in Xi'an, China between 1999 and 2009. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2013;17(4):e259-62. [DOI:10.1016/j.ijid.2012.10.006] [PMID]
34. Li H, Chen Q, Zhao J, Urmila K. Enhancing the antimicrobial activity of natural extraction using the synthetic ultrasmall metal nanoparticles. *Sci Rep*. 2015 Jun;5:11033. [DOI:10.1038/srep11033] [PMID] [PMCID]
35. Lellouche J, Friedman A, Lahmi R, Gedanken A, Banin E. Antibiofilm surface functionalization of catheters by magnesium fluoride nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1175-88. [DOI:10.2147/IJN.S26770] [PMID] [PMCID]
36. Press D. Dual effects and mechanism of TiO<sub>2</sub> nanotube arrays in reducing bacterial colonization and enhancing C3H10T1 / 2 cell adhesion. 2015;(August 2013).
37. Nash KM, Ahmed S. Nanomedicine in the ROS-mediated pathophysiology: Applications and clinical advances. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* [Internet]. 2015;11(8):2033-40. [DOI:10.1016/j.nano.2015.07.003] [PMID] [PMCID]
38. Hu G, Guo M, Xu J, Wu F, Fan J, Huang Q, et al. Nanoparticles Targeting Macrophages as Potential Clinical Therapeutic Agents Against Cancer and Inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Aug 21;10:1998. [DOI:10.3389/fimmu.2019.01998] [PMID] [PMCID]
39. Yu J, Zhang W, Li Y, Wang G, Yang L, Jin J, et al. Synthesis, characterization, antimicrobial activity and mechanism of a novel hydroxyapatite whisker/nano zinc oxide biomaterial. *Biomed Mater*. 2014 Dec;10(1):15001. [DOI:10.1088/1748-6041/10/1/015001] [PMID]
40. Wu B, Zhuang W-Q, Sahu M, Biswas P, Tang YJ. Cu-doped TiO<sub>2</sub> nanoparticles enhance survival of *Shewanella oneidensis* MR-1 under ultraviolet light (UV) exposure. *Sci Total Environ*. 2011 Oct;409(21):4635-9. [DOI:10.1016/j.scitotenv.2011.07.037] [PMID]
41. Qing Y, Cheng L, Li R, Liu G, Zhang Y, Tang X, et al. Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2018 Jun 5;13:3311-27. [DOI:10.2147/IJN.S165125] [PMID] [PMCID]
42. Jiang W, Mashayekhi H, Xing B. Bacterial toxicity comparison between nano- and micro-scaled oxide particles. *Environ Pollut* [Internet]. 2009;157(5):1619-25. [DOI:10.1016/j.envpol.2008.12.025] [PMID]
43. Pan F, Xu A, Xia D, Yu Y, Chen G, Meyer M. Effects of octahedral molecular sieve on treatment performance, microbial metabolism, and microbial community in expanded granular sludge bed reactor. *Water Res* [Internet]. 2015;87(December):127-36. [DOI:10.1016/j.watres.2015.09.022] [PMID]
44. Zhang W, Li Y, Niu J, Chen Y. Photogeneration of reactive oxygen species on uncoated silver, gold, nickel, and silicon nanoparticles and their antibacterial effects. *Langmuir*. 2013 Apr;29(15):4647-51. [DOI:10.1021/la400500t] [PMID]
45. Mukha IP, Eremenko AM, Smirnova NP, Mikhienkova AI, Korchak GI, Gorchev VF, et al. [Antimicrobial activity of stable silver nanoparticles of a certain size]. *Prikl Biokhim Mikrobiol*. 2013;49(2):215-23. [DOI:10.1134/S0003683813020117] [PMID]
46. Lin J, Zhang H, Chen Z, Zheng Y. Penetration of lipid membranes by gold nanoparticles: insights into cellular uptake, cytotoxicity, and their relationship. *ACS Nano*. 2010 Sep;4(9):5421-9. [DOI:10.1021/nn1010792] [PMID]
47. Sarwar A, Katas H, Samsudin SN, Zin NM. Regioselective Sequential Modification of Chitosan via Azide-Alkyne Click Reaction: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Chitosan Derivatives and Nanoparticles. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123084.

- [DOI:10.1371/journal.pone.0123084] [PMID]  
[PMCID]
48. Hyldgaard M, Mygind T, Vad BS, Stenvang M, Otzen DE, Meyer RL. The antimicrobial mechanism of action of epsilon-poly-L-lysine. *Appl Environ Microbiol.* 2014 Dec;80(24):7758-70. [DOI:10.1128/AEM.02204-14] [PMID] [PMCID]
  49. Wehling J, Dringen R, Zare RN, Maas M, Rezwan K. Bactericidal activity of partially oxidized nanodiamonds. *ACS Nano.* 2014 Jun;8(6):6475-83. [DOI:10.1021/nn502230m] [PMID]
  50. Foster HA, Ditta IB, Varghese S, Steele A. Photocatalytic disinfection using titanium dioxide: spectrum and mechanism of antimicrobial activity. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011 Jun;90(6):1847-68. [DOI:10.1007/s00253-011-3213-7] [PMID] [PMCID]
  51. Joost U, Juganson K, Visnapuu M, Mortimer M, Kahru A, Nommiste E, et al. Photocatalytic antibacterial activity of nano-TiO<sub>2</sub> (anatase)-based thin films: effects on *Escherichia coli* cells and fatty acids. *J Photochem Photobiol B.* 2015 Jan;142:178-85. [DOI:10.1016/j.jphotobiol.2014.12.010] [PMID]
  52. Erdem A, Metzler D, Cha DK, Huang CP. The short-term toxic effects of TiO<sub>2</sub> nanoparticles toward bacteria through viability, cellular respiration, and lipid peroxidation. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2015;22(22):17917-24. [DOI:10.1007/s11356-015-5018-1] [PMID]
  53. Nataraj N, Anjusree GS, Madhavan AA, Priyanka P, Sankar D, Nisha N, et al. Synthesis and anti-staphylococcal activity of TiO<sub>2</sub> nanoparticles and nanowires in ex vivo porcine skin model. *J Biomed Nanotechnol.* 2014 May;10(5):864-70. [DOI:10.1166/jbn.2014.1756] [PMID]
  54. Su Y, Zheng X, Chen Y, Li M, Liu K. Alteration of intracellular protein expressions as a key mechanism of the deterioration of bacterial denitrification caused by copper oxide nanoparticles. *Sci Rep.* 2015 Oct;5:15824. [DOI:10.1038/srep15824] [PMID] [PMCID]
  55. Yamanaka M, Hara K, Kudo J. Bactericidal actions of a silver ion solution on *Escherichia coli*, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis. *Appl Environ Microbiol.* 2005 Nov;71(11):7589-93. [DOI:10.1128/AEM.71.11.7589-7593.2005] [PMID] [PMCID]
  56. Cui Y, Zhao Y, Tian Y, Zhang W, Lu X, Jiang X. The molecular mechanism of action of bactericidal gold nanoparticles on *Escherichia coli*. *Biomaterials.* 2012 Mar;33(7):2327-33. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2011.11.057] [PMID]
  57. Durmus NG, Taylor EN, Inci F, Kummer KM, Tarquinio KM, Webster TJ. Fructose-enhanced reduction of bacterial growth on nanorough surfaces. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:537-45. [DOI:10.2147/IJN.S27957] [PMID] [PMCID]
  58. Wang L, Hu C. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. 2017;1227-49. [DOI:10.2147/IJN.S121956] [PMID] [PMCID]
  59. Amini Kafi-abad S, Rezvan H, Abolghasemi H, Talebian A. Prevalence and trends of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among blood donors in Iran, 2004 through 2007. *Transfusion* [Internet]. 2009 Oct;49(10):2214-20. [DOI:10.1111/j.1537-2995.2009.02245.x] [PMID]
  60. Mohanty S, Mishra S, Jena P, Jacob B, Sarkar B, Sonawane A. An investigation on the antibacterial, cytotoxic, and antibiofilm efficacy of starch-stabilized silver nanoparticles. *Nanomedicine.* 2012 Aug;8(6):916-24. [DOI:10.1016/j.nano.2011.11.007] [PMID]
  61. Pan F, Aihua X, Xia D, Yu Y, Chen G, Meyer M, et al. Effects of octahedral molecular sieve on treatment performance, microbial metabolism, and microbial community in expanded granular sludge bed reactor. *Water Res.* 2015 Dec 15;87:127-36. [DOI:10.1016/j.watres.2015.09.022] [PMID]
  62. Lundberg ME, Becker EC, Choe S. MstX and a putative potassium channel facilitate biofilm formation in *Bacillus subtilis*. *PLoS One.* 2013;8(5):e60993. [DOI:10.1371/journal.pone.0060993] [PMID] [PMCID]
  63. Salem W, Leitner DR, Zingl FG, Schratte G, Prassl R, Goessler W, et al. Antibacterial activity of silver and zinc nanoparticles against *Vibrio cholerae* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol.* 2015 Jan;305(1):85-95. [DOI:10.1016/j.ijmm.2014.11.005] [PMID] [PMCID]
  64. Slomberg DL, Lu Y, Broadnax AD, Hunter RA, Carpenter AW, Schoenfisch MH. Role of size and shape on biofilm eradication for nitric oxide-releasing silica nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2013 Oct;5(19):9322-9. [DOI:10.1021/am402618w] [PMID]
  65. Esfandiari N, Simchi A, Bagheri R. Size tuning of Ag-decorated TiO<sub>2</sub> nanotube arrays for improved bactericidal capacity of orthopedic implants. *J Biomed Mater Res A.* 2014 Aug;102(8):2625-35. [DOI:10.1002/jbm.a.34934] [PMID]
  66. Deplanche K, Caldelari I, Mikheenko IP, Sargent F, Macaskie LE. Involvement of hydrogenases in the formation of highly catalytic Pd(0) nanoparticles by bioreduction of Pd(II) using *Escherichia coli* mutant strains. *Microbiology.* 2010 Sep;156(Pt 9):2630-40. [DOI:10.1099/mic.0.036681-0] [PMID]



67. Slavin YN, Asnis J, Häfeli UO, Bach H. Metal nanoparticles : understanding the mechanisms behind antibacterial activity. *J Nanobiotechnology*. 2017;1-20. [DOI:10.1186/s12951-017-0308-z] [PMID] [PMCID]
68. Cha S-H, Hong J, McGuffie M, Yeom B, VanEpps JS, Kotov NA. Shape-Dependent Biomimetic Inhibition of Enzyme by Nanoparticles and Their Antibacterial Activity. *ACS Nano*. 2015 Sep;9(9):9097-105. [DOI:10.1021/acsnano.5b03247] [PMID]
69. Ben-Sasson M, Zodrow KR, Gengeng Q, Kang Y, Giannelis EP, Elimelech M. Surface functionalization of thin-film composite membranes with copper nanoparticles for antimicrobial surface properties. *Environ Sci Technol*. 2014;48(1):384-93. [DOI:10.1021/es404232s] [PMID]
70. Arakha M, Pal S, Samantarrai D, Panigrahi TK. Antimicrobial activity of iron oxide nanoparticle upon modulation of nanoparticle-bacteria interface. *Nat Publ Gr* [Internet]. :1-12.
71. Mehmood S, Rehman MA, Ismail H, Mirza B, Bhatti AS. Significance of postgrowth processing of ZnO nanostructures on antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:4521-33. [DOI:10.2147/IJN.S83356] [PMID] [PMCID]
72. Peng Y, Lo S, Ou H, Lai S. Microwave-assisted hydrothermal synthesis of N-doped titanate nanotubes for visible-light-responsive photocatalysis. *J Hazard Mater* [Internet]. 2010;183(1-3):754-8. [DOI:10.1016/j.jhazmat.2010.07.090] [PMID]
73. Salianni M, Jalal R. Effects of pH and Temperature on Antibacterial Activity of Zinc Oxide Nanofluid Against *Escherichia coli* O157: H7 and *Staphylococcus aureus*. 2015;8(2). [DOI:10.5812/jjm.17115] [PMID] [PMCID]
74. Khan MF, Ansari AH, Hameedullah M, Ahmad E, Alam MM, Khan AM, et al. Sol-gel synthesis of thorn-like ZnO nanoparticles endorsing mechanical stirring effect and their antimicrobial activities : Potential role as nano-antibiotics. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2016;(June):1-12. [DOI:10.1038/srep27689] [PMID] [PMCID]
75. Kazemi M, Akbari A, Feizi N. The Role of Green Reducing Agents in Gelatin-Based Synthesis of Colloidal Selenium Nanoparticles and Investigation of Their Antimycobacterial and Photocatalytic Properties.
76. Rudramurthy GR. Nanoparticles : Alternatives Against Drug-Resistant. 2016;1-30. [DOI:10.3390/molecules21070836] [PMID] [PMCID]
77. Zonaro E, Lampis S, Turner RJ, Qazi SJS, Vallini G. Biogenic selenium and tellurium nanoparticles synthesized by environmental microbial isolates efficaciously inhibit bacterial planktonic cultures and biofilms. *Front Microbiol* [Internet]. 2015;6:584. [DOI:10.3389/fmicb.2015.00584] [PMID] [PMCID]
78. Gordon O, Slenters TV, Brunetto PS, Villaruz AE, Sturdevant DE, Otto M, et al. Silver coordination polymers for prevention of implant infection: thiol interaction, impact on respiratory chain enzymes, and hydroxyl radical induction. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4208-18. [DOI:10.1128/AAC.01830-09] [PMID] [PMCID]
79. Singh R, Nawale L, Arkile M, Wadhvani S, Shedbalkar U, Chopade S, et al. Phyto-genic silver, gold, and bimetallic nanoparticles as novel antitubercular agents. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:1889. [DOI:10.2147/IJN.S102488] [PMID] [PMCID]
80. Esmaeillou M, Zarrini G, Rezaee MA. Vancomycin capped with silver nanoparticles as an antibacterial agent against multi-drug resistance bacteria. *Adv Pharm Bull*. 2017;7(3):479. [DOI:10.1517/apb.2017.058] [PMID] [PMCID]
81. Lai H-Z, Chen W-Y, Wu C-Y, Chen Y-C. Potent antibacterial nanoparticles for pathogenic bacteria. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015;7(3):2046-54. [DOI:10.1021/am507919m] [PMID]
82. Saeb A, Alshammari AS, Al-Brahim H, Al-Rubeaan KA. Production of silver nanoparticles with strong and stable antimicrobial activity against highly pathogenic and multidrug resistant bacteria. *Sci World J*. 2014;2014. [DOI:10.1155/2014/704708] [PMID] [PMCID]
83. Payne J, Waghvani H, Connor M, Hamilton W, Dowling S, Moolani H, et al. Novel Synthesis of Kanamycin Conjugated Gold Nanoparticles with Potent Antibacterial Activity. *Front Microbiol*. 2016;7. [DOI:10.3389/fmicb.2016.00607] [PMID] [PMCID]