Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 36, No. 2, Summer 2026 ORIGINAL ARTICLE

Comparative study of the effects of biologically synthesized copper and zinc oxide quantum nanodots on biofilm-forming genes in *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* bacteria

Yasman Elsadat Nabipour[1], Ardeshir Hesampour[1], Salman Ahmady Asbchin[2], Maryam Tajabadi[1], Arman Rostamzad[3]
[1] Department of Biology, CT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Department of Microbiology, Faculty of Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
[3] Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Ilam, Ilam, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]
[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]

Abstract

Background: In the current context, the rise of multidrug-resistant (MDR) pathogenic bacteria has become a major threat to the healthcare sector. Biofilm formation is a key factor in the emergence of MDR bacterial infections. The present study aimed to investigate the effects of copper quantum dots (CuQDs) and green-synthesized zinc oxide quantum dots (ZnOQDs) on the expression of biofilm-related genes in *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*.
Materials and methods: This study was designed to compare the effects of ZnOQDs and CuQDs—semiconducting nanoparticles smaller than 10 nm—on drug-resistant Gram-positive and Gram-negative pathogenic bacteria. Acorn fruit extract was used as a reducing and stabilizing agent in the green hydrothermal synthesis of the quantum dots. The minimum inhibitory concentration (MIC) for both types of QDs was determined. Subsequently, the expression levels of biofilm-associated genes in *S. aureus* and *K. pneumoniae* were assessed using real-time PCR analysis.
Results: The findings demonstrated that at sub-MIC concentrations—100 µg/mL for ZnOQDs and 200 µg/mL for CuQDs—the expression levels of biofilm-related genes icaA, icaD, and icaR in S. aureus, and wzm in K. pneumoniae, were significantly downregulated compared to the reference gene 16S rRNA.
Conclusion: It is concluded that CuQDs and ZnOQDs could be effective on the expression of biofilm-related genes in *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*.
Keywords: *Quantum dots, Gene expression, Pathogen, Biofilm.*

Cited as: Nabipour YE, Hesampour A, Ahmadi S, Tajabadi M, Rostamzad A. Comparative study of the effects of biologically synthesized copper and zinc oxide quantum nanodots on biofilm-forming genes in *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* bacteria. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2026; 36(2): **189-199.**

Correspondence to: Ardeshir Hesampour
Tel: *+98 9123017118*
E-mail: Ardeshir.hesampour@iau.ac.ir
ORCID ID: 0000-0002-7324-5469
Received: 29 Apr 2025; **Accepted:** 8 Oct 2025

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۶، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۵، صفحات ۱۸۹ تا ۱۹۹

Original Article

بررسی مقایسه‌ای اثرات نانو نقاط کوانتومی مس و اکسید روی سنتز شده به روش زیستی بر ژن‌های ایجاد کننده بیوفیلم در باکتری‌های کلبسیلا پنومونیه و استافیلوکوکوس اورئوس

یاسمن السادات نبی پور[۱]، اردشیر حسام پور[۱]، سلمان احمدی اسبچین[۲]، مریم تاج آبادی[۱]، آرمان رستم زاد[۳]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ، ایران
[۲] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران
[۳] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *در شرایط کنونی، افزایش باکتری‌های بیماری‌زای مقاوم به چند دارو (MDR) به یکی از تهدیدهای مهم برای بخش مراقبت های بهداشتی تبدیل شده است. بیوفیلم یکی از عوامل حیاتی برای ظهور عفونت‌های باکتریایی مقاوم به چند دارو است. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثرات نقاط کوانتومی مس و نقاط کوانتومی اکسید روی سنتز شده به روش سبز بر ژن تولید بیوفیلم باکتری-های استافیلوکوکوس اورئوس و کلبسیلا پنومونیه بود.*

روش بررسی: *این مطالعه به منظور مقایسه اثر نقاط کوانتومی (نیمه هادی‌های کوچک و با اندازه زیر ۱۰ نانومتر) اکسید روی و مس بر باکتری های پاتوژن گرم مثبت و گرم منفی مقاوم به دارو طراحی شد. میوه بلوط برای سنتز سبز نقاط کوانتومی به روش هیدروترمال استفاده شد. مقدار MIC برای نقاط کوانتومی اکسید روی و مس تعیین شد. سپس سطح بیان ژن‌های دخیل در تشکیل بیوفیلم در استافیلوکوکوس اورئوس و کلبسیلا پنومونیه با استفاده از ارزیابی‌های ریل تایم PCR مورد مطالعه قرار گرفت.*

یافته‌ها: *نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در غلظت sub-MIC نقاط کوانتومی اکسید روی (۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر) و نقاط کوانتومی مس (۲۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر)، میزان بیان ژن های تولید کننده بیوفیلم ica (A,D,R) در باکتری استافیلوکوکوس اورئوس و Wzm در باکتری کلبسیلا پنومونیه نسبت به ژن مرجع rRNA 16S کاهش معنی‌داری داشت.*

نتیجه‌گیری: *از یافته‌های این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که نقاط کوانتومی اکسید روی و مس می‌توانند در کنترل بیان ژن های ica (A,D,R) در استافیلوکوکوس اورئوس و نیز wzm در کلبسیلا پنومونیه و به عنوان عوامل ضد بیوفیلم مفید باشند.*

واژگان کلیدی: *نقاط کوانتومی ، بیان ژن ، پاتوژن، بیوفیلم.*

مقدمه

مقاومت ضد میکروبی (Antimicrobial resistance (AMR)) به عنوان یکی از مهم‌ترین تهدیدات جهانی بهداشت عمومی قرن بیست و یکم ظاهر شده است (۱) زندگی و سلامت انسان به دلیل افزایش مقاومت ضد میکروبی در خطر است. نیاز مبرمی به توسعه ترکیبات ضد باکتریایی جدید برای مبارزه با میکروارگانیسم‌های مقاوم به آنتی بیوتیک وجود دارد. برای دستیابی به این هدف، نقاط کوانتومی در نظر گرفته شده است. یک ویژگی اساسی نقاط کوانتومی (QDs) فعالیت ضد میکروبی آنها است .برخلاف آنتی‌بیوتیک‌های سنتی، QD ها نه تنها پایداری ساختاری قوی دارند، بلکه دارای ثبات ساختاری نیز هستند (۱). اثربخشی نقاط کوانتومی در مقایسه با روش‌های آنتی‌بیوتیک معمولی، با حساسیت کمتر به ایجاد مقاومت و

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، گروه زیست شناسی، اردشیر حسام پور (**email**: Ardeshir.hesampour@iau.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0002-7324-5469
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۲/۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۷/۱۶

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]
[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]

عملکرد وسیع الطیف قابل توجه است. پایداری و دوام QD ها فعالیت پایدار بیوفیلم را حتی در شرایط محیطی چالش برانگیز تضمین می کند. این بررسی جامع به سنتز، خواص و کاربردهای نقاط کوانتومی (QD)، که به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌پردازد و پیشرفت‌های پیشگامانه‌ای را به نمایش می‌گذارد که این نانومواد را در خط مقدم تحقیقات و نوآوری‌های پیشرفته قرار می‌دهد. این نانومواد مکانیسم‌های چندوجهی را نشان می‌دهند، دیواره‌های سلولی و غشاها را مختل می‌کنند، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تولید می‌کنند و به مواد هسته‌ای متصل می‌شوند و به طور موثری از تکثیر میکروبی جلوگیری می‌کنند. از این پس، این بررسی با هدف بررسی QD ها به عنوان عوامل بالقوه برای مهار بیوفیلم‌های میکروبی بیماری‌زا و برجسته کردن پتانسیل امیدوارکننده آینده آنها است (۲). سنتز نقاط کوانتومی کربنی از پیش‌سازهای طبیعی، رویکردی نوآورانه و پایدار در فناوری نانو است. پیش‌سازهای طبیعی منبع غنی از کربن را ارائه می‌دهند که به دلیل آن، برای سنتز نقاط کوانتومی کربنی با حداقل تأثیر زیست‌محیطی ایده‌آل هستند و به دلیل سمیت کم یا حداقل مواد اولیه، پتانسیل بالایی برای کاربردهای زیست‌پزشکی و زیست‌محیطی دارند (۳).

علت انتخاب میوه بلوط در این تحقیق این است که مواد خام پایدار یا زیست توده سبز یکی از منابع ایده آل برای ساخت نقاط کربنی است؛ زیرا سازگار با محیط زیست و ارزان بوده و مهم‌تر از همه به حداقل رساندن تولید زباله کمک می‌کند (۵،۴).

سازمان بهداشت جهانی استافیلوکوکوس اورئوس را به عنوان یک پاتوژن با اولویت بالا در نظر می‌گیرد که باید درمان‌های جدیدی برای آن ایجاد شود. این بررسی رویکردهای درمانی جدید و نانوسیستم‌ها به عنوان ابزاری برای درمان عفونت‌های مرتبط با بیوفیلم استافیلوکوکوس اورئوس ارائه می‌کند (۶).

نقش بیماری‌زا بودن لایه پلی ساکاریدی بیوفیلم در باکتری استافیلوکوکوس اورئوس بسیار مهم است، به طوری که درسال ۲۰۰۷ کمیته کنترل کننده سلامت و یا وابسته به سازمان (HICPAC) بهداشت جهانی، طی یک دستورالعمل خاص، روش-های مقابله با این عوامل بیماری‌زا، از جمله بیوفیلم را ارئه داد (۷).حضور این لایه توسط گروه خاصی از اوپرون های ساختاری به نام اوپرون های داخل سلولی یا Intracellular Adhesin (ICA) کد می‌شود که دارای لوکوس‌های ژنی مختلف شامل icaD، icaC، icaA و icaR است (۸).

سویه‌های کلبسیلا پنومونیه معمولاً به عنوان فرصت‌طلب، هایپرویرولانت (hyKp) یا مقاوم به چند دارو (MDR) طبقه‌بندی می‌شوند (۹). در حالی که کلبسیلا پنومونیه کلاسیک (cKp) شامل سویه‌های فرصت‌طلب است که اغلب با عفونت‌های بیمارستانی مرتبط هستند، سویه‌های هایپر ویرولانت به‌عنوان باکتری‌های اکتسابی جامعه در نظر گرفته می‌شوند که می‌توانند افراد در تمام سنین، از جمله افراد سالم را آلوده کنند (۱۰).

یک ویژگی مهم بیماری‌زای مورد استفاده توسط کلبسیلا پنومونیه توانایی آن برای تشکیل بیوفیلم‌ها است. تشکیل بیوفیلم منجر به افزایش مقاومت در برابر عوامل استرس‌زای اگزوژن و عوامل ضد میکروبی می‌شود (۱۱).

باکتری‌های با بیوفیلم قوی، نمونه‌های ساختارهای پایدار و پیچیده‌تری تشکیل می‌دهند که شبیه به شرایط واقعی طبیعت یا بالینی است. در باکتری‌های قوی، بیان ژن‌های مرتبط با بیوفیلم (مانند ژن‌های تولید بیوفیلمWzmو (A,D,R) ica) معمولاً بالاتر و قابل تشخیص است؛ به همین دلیل در این پژوهش از سویه‌های دارای بیوفیلم قوی استفاده شد.

هدف از این مطالعه بررسی تاثیر نقاط کوانتومی مس و اکسید روی بر میزان بیان ژن‌های موثر در تولید بیوفیلم شامل ica(A,D,R) و Wzm بود که در ایجاد بیوفیلم در سویه‌های مقاوم به داروی استافیلوکوکوس اورئوس و کلبسیلا پنومونیه موثرند. در مطالعه حاضر اثرات ضدمیکروبی نقاط کوانتومی سنتز شده از منابع گیاهی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

تمام مراحل انجام پروژه طبق موازین کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و کد اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی به شناسه IR.ILAM.REC.1401.008 از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه ایلام اخذ گردید.

سویه‌های باکتریایی، مواد شیمیایی و شرایط رشد

باکتری‌های پاتوژن مورد مطالعه شامل ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس* (تعداد=۴۶) و ایزوله *کلبسیلا پنومونیه* (تعداد=۳۴) از بیمارستان رازی مربوط به عفونت زخم دیابتی ، زخم سوختگی و زخم جراحی بین خرداد ۱۴۰۲ تا آذر ۱۴۰۳ جمع آوری شد. نمونه‌ها با تست‌های معمول بیوشیمیائی و میکروبیولوژیکی مانند کاتالاز، ایندول، سیترات بررسی شدند. علاوه بر این *کلبسیلا پنومونیه* (NCTC 5056)، *استافیلوکوکوس اورئوس* (ATCC 29213)، به عنوان سویه استاندارد در این مطالعه استفاده شدند.

سنتز نقاط کوانتومی و شناسایی MIC و sub-MIC باکتری های *استافیلوکوکوس اورئوس* و *کلبسیلا پنومونیه*

سنتز نقاط کوانتومی کربن

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]
[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]

از میوه بلوط برای سنتز سبز نقاط کوانتومی اکسید روی و مس به روش هیدروترمال استفاده شد که برای اولین بار در این خصوص مورد استفاده قرار گرفت. در ابتدا میوه بلوط با آب دیونیزه و استون شستشو داده شد و در دمای محیط خشک وبه وسیله آسیاب کاملا پودر شد. پس از بهینه سازی، ابتدا ۵ گرم از نمونه پودر شده را به ۱۰۰ میلی لیتر آب دیونیزه اضافه کرده و به مدت ۳۰ دقیقه روی استیرر تحت هم‌زدن شدید، تا حد جوش حرارت داده شد. محلول به دست آمده، توسط سانتریفیوژ با سرعت rmp ۵۰۰۰ (دور در دقیقه) به مدت ۱۵ دقیقه جداسازی شد. پس از سانتریفیوژ، دو فاز تشکیل شد که برای حذف ذرات درشت از فاز رویی با استفاده از کاغذ واتمن شماره ۱ ،عملیات فیلتراسیون انجام شد. سپس ml 2 از محلول به دست آمده در اتاقک TLC – UV قرار داده شد و تشکیل ذرات کوانتومی به وسیله بازتاب نور فلورسنت سبز تائید شد. بقیه محلول به دست آمده در اتوکلاو به مدت ۵ ساعت در دمای ۱۹۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد و پس از اینکه در دمای اتاق خنک شد، ذرات سوسپانسیون زرد رنگ به دست آمده و به وسیله آون به مدت ۲ ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شده و به پودرکریستالی قهوه ای رنگ تبدیل شد و پس از اینکه در دمای اتاق خنک شد، برای آزمایشات بعدی در دمای ۴ درجه سانتی-گراد نگهداری شد.

سنتزنانو نقاط کوانتومی اکسید روی

برای سنتز نقاط کوانتومی اکسید روی با خلوص بالا ابتدا ۱۵۰ میلی‌لیتر از محلول مایع نیترات روی (۱/۵ میلی مولار) به ۲۰ میلی لیتر از محلول میوه بلوط (۱۰ میلی گرم در میلی لیتر) اضافه شد و سپس با ۱۰ میلی لیتر سدیم هیدروکسید (۱ مولار) تیمار شد. ترکیب حاصل در تاریکی و بر روی استیرر در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد انکوبه شد. بعد از ۲۴ ساعت، کلوئید سفید رنگ که نشان دهنده ظهور نقاط کوانتومی اکسید روی است مشاهده شد. محلول حاصل برای خالص سازی بیشتر به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۰۰۰۰ دور سانتریفیوژ شده و سپس در آون به مدت ۲ ساعت در ۸۰ درجه سانتی گراد خشک شد.

سنتز نقاط کوانتومی مس

ابتدا به ۲۰ میلی لیتر محلول (۱۰ میلی گرم در میلی لیتر) به دست آمده از میوه بلوط ، ۲۰ میلی لیتر از محلول سولفات مس (۰/۰۱ مولار) تازه تهیه شده در حالی که روی استیرر به طور دائم هم زده می‌شد اضافه شد و مخلوط به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد بر روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. در ادامه به مخلوط فوق سدیم هیدروکسید (۱ مولار) به صورت قطره قطره اضافه شد تا pH مخلوط به ۱۲ رسید و مخلوط به مدت ۲ ساعت در این شرایط هم زده شد. pH مخلوط قبل از افزودن سدیم هیدروکسید در حدود ۳ بوده و کاملاً اسیدی بود، اما با افزودن تدریجی سدیم هیدروکسید قلیایی شد. در این مرحله کم کم رنگ مخلوط تغییر کرد و از آبی به سبز و سبز تیره و در نهایت به رنگ قهوه ای تیره تغییر یافت. رنگ قهوه‌ای تیره نشان از تشکیل نقاط کوانتومی اکسید مس است. پس از مدت ۲ ساعت ذرات بسیار ریز قهوه‌ای رنگ به دست آمد و سپس محلول به مدت ۱۰ دقیقه در۱۲۰۰۰ دور سانتریفیوژ شد. این عمل دو بار تکرارشد تا تمام ناخالصی‌ها از بین بروند. نانوذرات سنتز شده در آون به مدت ۲۴ ساعت و دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای آنالیزهای بعدی خشک شد.

سنجش پایداری ذرات کوانتومی

آنالیز طیف سنجی مرئی فرابنفش

جهت تائید ساختار نقاط کوانتومی سنتز شده، بعد از گذشت ۱۲۰ دقیقه از زمان واکنش و تغییر رنگ واکنش، آنالیز طیف سنجی مرئی فرابنفش نقاط کوانتومی با استفاده از دستگاه طیف سنجی UV-Vis 200 (Agilent،USA)تا ۷۰۰ نانومتر مورد ارزیابی قرار گرفت.

میکروسکوپ الکترونی گذاره

به منظور ریخت شناسی و تأیید اندازه نقاط کوانتومی، عکس برداری از نقاط کوانتومی سنتز شده توسط دستگاه میکروسکوپ الکترونی TEM (Zeiss-EM10C) انجام شد.

تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی و بازدارندگی (MIC و MBC)

مقادیر MIC وMBC از طریق تکنیک Microdilution Broth مطابق دستورالعمل CLSI اندازه گیری گردید (۱۲). به این ترتیب که در ابتدا سویه‌های باکتریایی هر کدام به طور جداگانه در محیط کشت MHB به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و هوادهی ۱۲۰rpm کشت داده شدند. در مرحله بعد ، ۵۰ میکرولیتر رقت های سریالی جداگانه از نانوذرات اکسید روی، مس در محیط کشت MHB با رقت‌های ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ (µg/ ml) در میکروپلیت ۹۶ چاهی اضافه شد؛ سپس ۵ میکرولیتر سوسپانسیونی با کدورت استاندارد ۰/۵ مک فارلند به چاهک‌ها اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. یک چاهک حاوی محیط کشت و سویه باکتری مورد نظر بدون نانو پارتیکل به عنوان کنترل در نظر گرفته شد. پس از گرماگذاری میزان MIC و sub-MIC برای هر سویه باکتریایی به عنوان کمترین غلظتی که هیچ رشدی در آن مشاهده نگردید تعیین شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]
[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]

تشخیص تولید بیوفیلم و فعالیت ضد بیوفیلم نقاط کوانتومی

تشکیل بیوفیلم با استفاده از روش میکروتیتر پلیت پروتکل Lee و همکارانش ارزیابی می‌شود که در آن اندازه‌گیری جذب نوری انجام می‌شود. آزمون میکروتیتر پلیت در سه تکرار انجام شد و به اندازه سه چاهک برای هر سویه محاسبه شد (۱۳).

سنجش میزان تشکیل بیوفیلم

وضعیت تشکیل بیوفیلم در چاهک‌ها نیز طبق فرمول زیر محاسبه شد که در آن ODC میانگین جذب نوری چاهک‌های کنترل و OD میانگین جذب نوری چاهک‌های تیمار است (۱۴).

باکتری‌ها براساس توانایی تشکیل بیوفیلم تقسیم شدند و چهار گروه برای طبقه‌بندی نتایج در نظر گرفته شدند:

عدم تولید بیوفیلم= $OD \leq ODC$

تولیدکننده بیوفیلم ضعیف= $ODc < OD \leq 2ODc$

تولیدکننده بیوفیلم متوسط= $2\ ODc < OD \leq 4ODc$

تولیدکننده بیوفیلم قوی= $4\ ODc < OD$

استخراج توتال RNA

در پژوهش حاضر استخراج RNA از باکتری‌های *کلبسیلا پنومونیه* و *استافیلوکوکوس اورئوس* به منظور بررسی بیان ژن‌های Wzm و ica (A,D,R) پس از تیمار با غلظت sub MIC نانو نقاط کوانتومی فلزی صورت گرفت. استخراج RNA توسط دستورالعمل تهیه شده از شرکت کیاژن انجام گرفت. به طور خلاصه، کلنی منفرد از هر یک انتخاب شد و در ۵ میلی لیتر براث LB تلقیح شد و سپس در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در ۲۴ ساعت انکوباسیون شد. صد میکرولیتر از کشت‌های مایع به ۱۰ میلی‌لیتر براث LB تازه تلقیح شد و تا فاز نمایش میانی (چگالی نوری تقریبا ۰/۵ در ۶۰۰ نانومتر) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در شیکر ۱۸۵ دور در دقیقه رشد کرد. در آخر توتال RNA با استفاده از کیت استخراج شد (۱۵).

در مرحله بعد سنتز cDNA توسط کیت تجاری تاکارا ژاپن kits (reagent RT™ Script Prime Takara) صورت گرفت. به این منظور میزان ۵۰۰ نانوگرم از RNA کل استخراج شده در مرحله قبل برداشته و سنتز cDNA با استفاده از دستور العمل کیت انجام گرفت.

بررسی بیان ژن تولید کننده بیوفیلم با روش Real Time PCR

در این پژوهش برای انجام تست RealTime PCR از مسترمیکس حاوی سایبر گرین (SYBER green Biosystem Applied، انگلستان) استفاده شد. طراحی پرایمرهای این تحقیق با نرم افزارهای Primer Express و Runner Gene انجام گرفت. سپس به منظور تایید پرایمرها، با استفاده از توالی‌های موجود در بانک‌های ژنی و ابزار آنلاین BLAST، صحت پرایمرها انجام شد. در این پژوهش تفاوت بیان ژن‌های هدف، بین نمونه‌های کنترل و تیمار شده با روش آماری Tukey's HSD post hoc- test محاسبه شد.

سطح بیان ژن‌های Wzm و ica (A,D,R) به عنوان نسبت بیان ژن بین ژن هدف و ژن مرجع با کمی سازی نسبی اندازه گیری شد. در جدول ۱ توالی جفت پرایمرهای فوروارد و ریورز ژن‌های Wzm و ica (A,D,R) مشخص شده است.

استخراج RNA توسط دستورالعمل انجام گرفت. غلظت RNA مورد استفاده حدود ۱ تا ۲ میکروگرم در نظر گرفته شد. برای این منظور، جذب نوری آن در طول موج ۲۶۰ نانومتر اندازه گیری شد. هم چنین جذب نوری در طول موج ۲۸۰ برای اطمینان از عدم آلودگی پروتئینی و جذب نوری در ۲۳۰ نانومتر برای اطمینان از عدم طول موج آلودگی نمک و سایر مواد آلی سنجیده شد که برای RNA این نسبت جذب برابر با ۲ قبول بود.

جدول ۱. توالی پرایمرهای الیگونوکلئوتیدی استفاده شده برای RealTime PCR

ژن		توالی پرایمر (′3 - ′5)	اندازه آمپلیکون(bp)
Ica R	F	TACTGTCCTCAATAATCCCGAA	453
	R	GGTACGATGGTACTACACTTGATG	
Ica A	F	TCTCCCCCTTATTCAATTTTCT	1411
	R	CGATACAATACATCCAAAATACTC	
Ica D	F	CAGACAGAGGCAATATCCAAC	225
	R	ACAAACAAACTCATCCATCCG	
Wzm	F	TGCCAGTTCGGCCACTAAC	148
	R	GACAACAATAACCGGGATGG	
16srRNA	F	GCCCTCAAGTTCGATTTCGC	99
	R	ATGGAAGATCAGTGGCGTGG	

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]
[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]

بر طبق دستورالعمل، مسترمیکس، پرایمرها و cDNA سنتز شده در حجم مناسبی مخلوط شده و توسط دستگاه Bioneerexieycler 96 Real -time PCR واکنش انجام شد. حجم واکنش ۲۵ میکرولیتر و شامل ۲ میکرولیتر cDNA , 10 پیکومول از پرایمرهای جلوبر و برگشتی برای ژن‌های Wzm و ica (A,D,R)، ۱۰ میکرولیتر از مسترمیکس Bioneer و ۱۱میکرولیتر آب مقطر دوبار تقطیر استریل بود . چرخه دمایی شامل دناتوراسیون اولیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ سیکل در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه، ۵۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه بود. مرحله نهایی جهت ترسیم منحنی ذوب (Melting Curve) به صورت ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه،۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه انجام شد.. برای هر نمونه، واکنش دو مرتبه انجام گرفت و میانگین مقادیر به دست آمده به عنوان مقدار (کمیت) بیان ژن برای آن نمونه در نظر گرفته شد.

تحلیل آماری

تحلیل و آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (بسته نرم افزاری SPPSS Inc. برای ویندوز نسخه ۱۸) انجام شد. مقایسه نتایج با استفاده از آنالیز واریانس (one-way ANOVA) یک طرفه با میزان احتمال کمتر از ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

نتایج حاصل از سنتز نانو نقاط کوانتومی

سنتز نقاط کربنی و نقاط کوانتومی های مس و اکسید روی به صورت پراکنده و کروی با اندازه متوسط کمتر از ۱۰ نانومتر در تصویر TME توسط آزمایشگاه فناوری نانو دانشگاه صنعتی شریف مورد تایید قرار گرفت.

تصاویر TME مربوط به سنتز نانونقاط کوانتومی

تشخیص تولید بیوفیلم

در مجموع ۴۳ ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس* و ۳۹ ایزوله *کلبسیلاپنومونیه* مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲). از بین جدایه‌های دارای بیوفیلم قوی ۶ جدایه استافیلوکوکوس اورئوس و ۶ جدایه *کلبسیلاپنومونیه* (به طور رندوم ۲ جدایه قوی در تولید بیوفیلم از نمونه هر نوع زخم)، برای مطالعه بیان ژن بیوفیلم تحت تاثیر نقاط کوانتومی انتخاب شدند. جدایه‌هایی که توانایی تولید بیوفیلم متوسط و ضعیفی داشتند، در این مطالعه حذف شدند. توانایی تولید بیوفیلم در جدایه های *استافیلوکوکوس اورئوس* درجدول ۲ و توانایی تولید بیوفیلم در جدایه‌های *کلبسیلاپنومونیه* در جدول ۳ مشخص شده است.

جدول ۲. توانایی تولید بیوفیلم در جدایه‌های استافلوکوکوس اورئوس. ت

نمونه	ضعیف	متوسط	قوی	جمع
زخم دیابتی	۳* (۳۱)	۶(۲۴)	۵(۴۵)	۱۶
زخم سوختگی	۱(۲۴)	۵(۴۱)	۳(۳۵)	۱۳
زخم جراحی	۱ (۲۱)	۴(۳۷)	۳(۳۲)	۱۴

*تعداد (درصد)

جدول ۳. توانایی تولید بیوفیلم در جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه

نمونه	ضعیف	متوسط	قوی	جمع
زخم دیابتی	۲*(۱۹)	۷(۳۴)	۶(۴۷)	۱۵
زخم سوختگی	۳(۲۱)	۳(۴۳)	۴(۳۶)	۱۰
زخم جراحی	۲(۲۵)	۵(۳۷)	۷(۳۸)	۱۴

*تعداد (درصد)

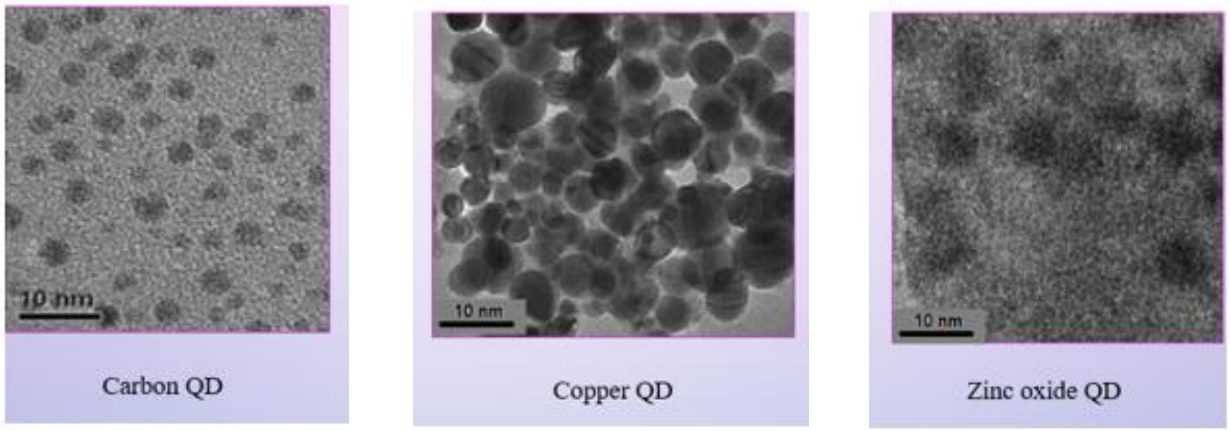
تعیین MIC و sub-MIC نقاط کوانتومی اکسید روی و مس به روش میکرودایلوشن

از هر سویه باکتری شش ایزوله که بیوفیلم‌های قوی تشکیل دادند، برای مطالعه انتخاب شدند. نتایج روش میکرودایلوشن نشان داد که MIC نقاط کوانتومی مس ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و نقاط کوانتومی اکسید روی ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر درشش جدایه تشکیل دهنده بیوفیلم بود. همچنین از ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر (sub-MIC) نقاط کوانتومی مس و ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر (sub-MIC) نقاط کوانتومی اکسید روی برای ارزیابی فعالیت ضد بیوفیلمی استفاده شد.

فعالیت ضد بیوفیلمی نقاط کوانتومی اکسید روی و مس در برابر *استافیلوکوکوس اورئوس* و کلبسیلا پنومونیه مولد بیوفیلم

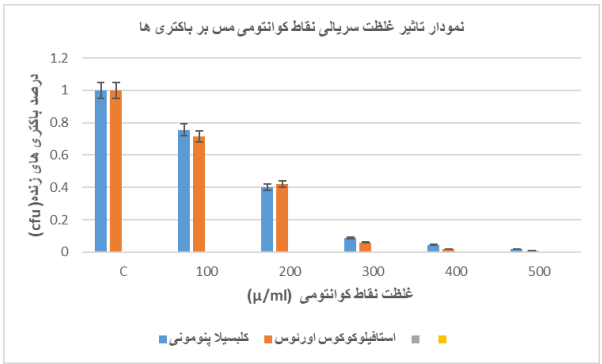
فعالیت‌های ضد بیوفیلم ذرات کوانتومی در برابر۶ ایزوله از هر باکتری مورد ارزیابی قرار گرفت، به طوری که آنها قادر به مهار رشد بیوفیلم باکتری‌ها در غلظت‌های بیشتر از ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از نقاط کوانتومی اکسید روی و همچنین مهار رشد بیوفیلم باکتری‌ها در غلظت‌های بیش از ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از نقاط کوانتومی مس شدند. در نتیجه، تمام جدایه‌ها توسط نقاط کوانتومی اکسید روی و مس در سطح OD (۰/۲۲) مهار شدند. سویه‌های مرجع *استافیلوکوکوس اورئوس و کلبسیلا پنومونیه* به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. بر اساس اطلاعات نمودارهای ۱ و ۲ بیشترین میزان مهار تشکیل

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]
[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]

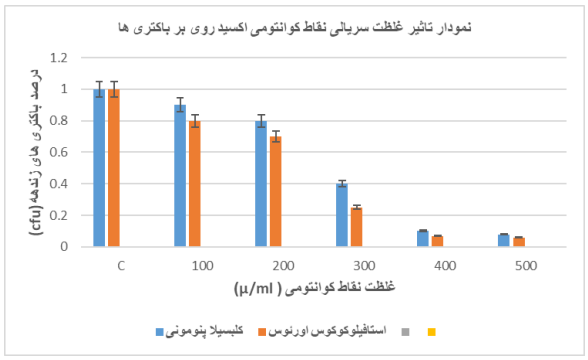


شکل ۱. تصاویر TME مربوط به سنتز نانونقاط کوانتومی

بیوفیلم باکتری‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* و *کلبسیلا پنومونیه*، توسط نقاط کوانتومی مس به میزان ۹۵ درصد و توسط نقاط کوانتومی اکسید روی به میزان ۸۵ درصد بود. درپژوهش حاضر، نتایج به خوبی نشان داد نقاط کوانتومی مس و اکسید روی می‌توانند مانع تشکیل بیوفیلم این باکتری‌ها شوند. همان طور که مشاهده می‌شود تاثیر بازدارندگی تشکیل بیوفیلم توسط نقاط کوانتومی مس نسبت به نقاط کوانتومی اکسید روی بیشتر است و همچنین تاثیر نقاط کوانتومی بر باکتری گرم مثبت (*استافیلوکوکوس اورئوس*) بیشتر از باکتری گرم منفی (*کلبسیلا پنومونیه*) است.



نمودار ۱. تاثیر رقت‌های مختلف نقاط کوانتومی مس بر باکتریهای مورد بررسی



نمودار ۲. تاثیر رقت های مختلف نقاط کوانتومی اکسید روی بر باکتری های مورد بررسی

اثر sub-MIC نقاط کوانتومی اکسید روی و مس بر بیان ژن‌های تولیدکننده بیوفیلم

جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* و *کلبسیلا پنومونیه* تولید کننده بیوفیلم که توسط نقاط کوانتومی اکسید روی و مس در غلظت‌های ساب MIC مهار شده بودند، برای مطالعه حاضر انتخاب شدند. نتایج Real-time PCR نشان داد که بیان ژن‌های تولید کننده بیوفیلم در این جدایه‌ها مشابه است (بدون تغییر معنی‌دار). مشخص شد که بیان ژن‌های Wzm و ica (A,D,R) هنگام قرار گرفتن در معرض غلظت‌های زیر MIC نقاط کوانتومی کاهش می‌یابد (شکل ۱) و این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/05$).

ارزیابی تاثیر نقاط کوانتومی مس و اکسید روی بر بیان ژن‌های مرتبط با بیوفیلم ica (A,D,R) در باکتری استافیلوکوکوس اورئوس

در این مطالعه، تاثیر دو نوع نقاط کوانتومی روی (ZnO-QDs) و نقاط کوانتومی مس (Cu-QDs) بر میزان بیان ژنوم‌های مرتبط با بیوفیلم در دو پاتوژن مقاوم به دارو، *استافیلوکوکوس اورئوس* و *کلبسیلا پنومونیه* مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

در سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس*، بیان ژن ica به‌عنوان ژن موثر در سنتز پلی‌ساکارید بین‌سلولی (PIA) و تشکیل بیوفیلم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده از آزمون‌های RT-PCR نشان داد که تاثیر هر دو نوع نقطه کوانتومی به کاهش میزان بیان ژن ica منجر شد. بر اساس اطلاعات نمودار ۳، بیشترین میزان کاهش بیان ژن ica، مربوط به تاثیر نقاط کوانتومی مس بر ica D بود که به میزان ۵۵ درصد کاهش بیان ژن در مقایسه با بیـــان

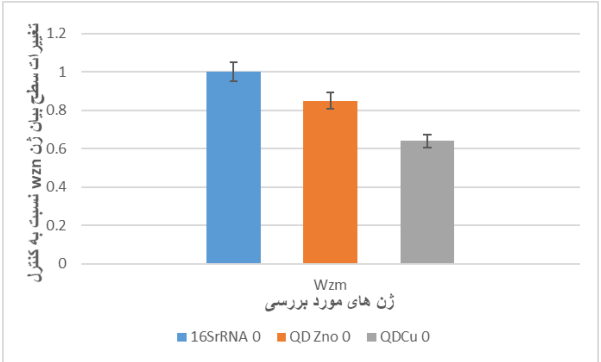
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]
[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]

ژن rRNA 16S را نشان داد. در نتیجه نقاط کوانتومی مس نسبت به نقاط کوانتومی دی اکسید روی (که به میزان ۴۱ درصد کاهش بیان ژن ایجاد نمودند)، کاهش چشمگیرتری در بیان ژن rRNA 16S از خود نشان دادند که از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).

نمودار ۳. نتایج بررسی بیان ژن ica دربیوفیلم *استافیلوکوکوس اورئوس* تحت تاثیر نقاط کوانتومی

ارزیابی تاثیر نقاط کوانتومی مس و اکسید روی بر بیان ژن‌های مرتبط با بیوفیلم wzm در باکتری *کلبسیلا پنومونیه*

در سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه*، ژن wzm که در فرآیند ساخت کپسول و بیوفیلم نقش دارد، به‌عنوان هدف انتخاب شد. کاهش قابل توجه بیان این ژن تحت تأثیر هر دو نوع نقطه کوانتومی قرار می‌گیرد، اما شدت آن توسط نقاط کوانتومی مس به‌طور معنی‌داری بیشتر از اکسید روی بود و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در مقایسه با بیان ژن rRNA 16S از خود نشان داد (P<۰/۰۵). براساس نمودار ۴، بیشترین میزان کاهش بیان ژن wzm، مربوط به تاثیر نقاط کوانتومی مس بود که به میزان ۴۶ درصد کاهش بیان ژن در مقایسه با بیان ژن rRNA 16S را نشان داد.



نمودار ۴. نتایج بررسی بیان ژن Wzm دربیوفیلم باکتری کلبسیلا پنومونیه تحت تاثیر نقاط کوانتومی

بحث

در سال‌های اخیر، بشریت با چالش رو به رشد ناشی از افزایش شیوع باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک مواجه شده است. این امر منجر به افزایش هشداردهنده مرگ و میر و ظهور بیماری‌هایی شده است که مدیریت آنها سخت است. در بسیاری از کشورها به دلیل مصرف بی رویه آنتی بیوتیک‌ها سویه های *کلبسیلا پنومونیه* به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها مقاوم شده‌اند و می‌توانند آنزیم‌های مختلف مانند بتالاکتامازهای وسیع الطیف جهت مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها تولید کنند. هم چنین یکی از مکانیسم‌های مقاومت آنتی بیوتیکی در این باکتری تولید بیوفیلم است (۱۶). به طور کلی ژن‌های متنوعی در تشکیل بیوفیلم در سویه‌های *کلبسیلا پنومونیه* نقش دارند. یکی از ژن‌های تولید بیوفیلم ژن wzm در *کلبسیلا پنومونیه* نقش به سزایی در تولید بیوفیلم دارد که مسئول سنتز آنتی ژن O در ساختار لیپوپلی ساکارید است. ژن wzm آنزیم‌های سنتز کننده آنتی ژن O لیپوپلی ساکارید را کد می‌کند که نقش مهمی در تشکیل بیوفیلم دارد. مطالعات نشان داده‌اند که موتانت های فاقد ژن wzm در ارتباط با ژن‌های حس حد نصاب (Quorum sensing) نیز است (۱۷). بنابراین محققان به دنبال راهکارهای درمانی جایگزین برای کنترل عفونت‌های ناشی از کلبسیلا پنومونیه هستند که یکی از این راهکارها استفاده از پلیمرهای طبیعی، سنتتیک و فلزی است (۱۸).

همچنین استافیلوکوکوس اورئوس، به عنوان یک پاتوژن انسانی، عامل اصلی عفونت‌های جامعه و همچنین مراقبت‌های بهداشتی است. این باکتری از عوامل بیماری‌زایی است که به دلیل مقاومت در برابر چندین دارو می‌تواند باعث طیف وسیعی از عفونت‌های شدید و تولید بیوفیلم در دستگاه‌های پزشکی شود. چنین عفونت‌های مزمن مرتبط با بیوفیلم اغلب منجر به افزایش عوارض و مرگ و میر می‌شود و بار اجتماعی-اقتصادی بالایی به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه ایجاد می‌کند (۱۹). بیوفیلم یکی از عوامل حیاتی برای ظهور بیماری‌های مقاوم به چند دارو است. مرگ و میر بالا، عوارض و آسیب‌های مرتبط با دستگاه‌های پزشکی با تشکیل بیوفیلم همراه است که در درجه اول نیاز به جستجوی راهکارهای درمانی جایگزین دارد. اخیراً، نانوتکنولوژی به عنوان روشی توسعه‌دهنده برای ایجاد آسیب‌های مرتبط با بیوفیلم ظاهر می‌شود. کارایی نانوذرات (NPs) در تحقیقات علمی توجه بسیاری را به خود جلب

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]
[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]

می‌کند و تحقیقات در این زمینه به سرعت در حال افزایش است (۲۰).

مقالات مروری متعددی یک مرور کلی از جنبه‌های مختلف استراتژی‌های ضد بیوفیلم مبتنی بر فناوری نانو ارائه می‌دهند. وو و همکارانش (۲۰۲۳) آخرین رویکردهای مبتنی بر فناوری نانو را برای جلوگیری از چرخه رشد بیوفیلم ها بررسی کرده‌اند. نویسندگان رویکردهای نانوفناوری فعلی را که باعث تداخل با تشکیل بیوفیلم باکتریایی در مراحل مختلف می‌شود، مورد بحث قرار دادند و بر اهمیت تنظیم بیوفیلم تأکید کردند (۲۱).

در حالی که چندین بررسی مروری جامع از استراتژی‌های ضد بیوفیلم مبتنی بر فناوری نانو ارائه کرده‌اند، بررسی ما به طور خاص بر فعالیت‌های ضد بیوفیلم و ضد میکروبی طیفی از نانوذرات و نانومواد، از جمله نقاط کوانتومی فلزی بود.

سنتز سبز یک روش سازگار با محیط زیست برای سنتز نانوذرات با طیف گسترده ای از خواص منحصر به فرد است که به عصاره های گیاهی مورد استفاده بستگی دارد (۲۲). در این مطالعه نانوذرات کوانتومی اکسید روی و مس با اثرات ضد باکتریایی و آنتی بیوفیلمی با استفاده از سنتز سبز از عصاره گیاهی میوه بلوط تهیه شد.

در مطالعه حاضر، ترکیب بیوفیلم *استافیلوکوکوس اورئوس* و *کلبسیلا پنومونیه* از نمونه‌های خلط و زخم عفونی از بیماران بستری در بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه جدا شد و تاثیرات نقاط کوانتومی اکسید روی و مس بر روی ژن تشکیل بیوفیلم این باکتری‌ها بررسی شد.

در این مطالعات، نقاط کوانتومی با غلظت ساب MIC استفاده شد. مطالعه ما نشان داد که نقاط کوانتومی اکسید روی و مس در ساب MIC و بالاتر، فعالیت‌های آنتی بیوتیکی در برابر *کلبسیلا پنومونیه* و *استافیلوکوکوس اورئوس* تولیدکننده بیوفیلم نشان داده است.

اثر نانوذرات اکسید روی بر علیه *استافیلوکوکوس اورئوس* و MIC در ۳۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر توسط Banerjee و همکارانش (۲۳) گزارش شد.

مجموعه باکتری‌ها از جمله اشریشیا کلی، باسیلوس سوبتلیس و انتروکوکوس فکالیس برای خواص ضد باکتریایی و آنتی بیوفیلمی با استفاده از نانوذرات آزمایش شده اند (۲۵، ۲۴). با این حال، این مطالعه برای اولین بار به اثر نقاط کوانتومی اکسید روی و مس بر روی ژن‌های مربوط به تشکیل بیوفیلم ica (A,D,R) در *استافیلوکوکوس اورئوس* و نیز wzm در *کلبسیلا پنومونیه* می‌پردازد.

نتایج تحقیقات افراسیابی و همکارانش در سال ۲۰۲۴ (۲۶) که مشابه مطالعات کنونی است مشخص کرد که یکی از رویکردهای امیدوارکننده در برابر بیوفیلم‌ها، درمان مبتنی بر نانوذرات (NP) است که در آن نانوذرات با مکانیسم‌های متعدد مانع مقاومت سلول‌های باکتریایی در اشکال پلانکتونیک یا بیوفیلم می‌شوند. به عنوان مثال، NP هایی مانند اکسید روی (Ag)، اکسید مس (Cu) و اکسید آهن (Fe3O4) از طریق استراتژی های مختلف با بیان ژن باکتری‌های مرتبط با بیوفیلم تداخل می کنند. NPها می‌توانند به ساختار بیوفیلم نفوذ کنند و بر بیان پمپ جریان، حسگر حد نصاب و ژن‌های مرتبط با چسبندگی تأثیر بگذارند که منجر به مهار تشکیل یا توسعه بیوفیلم می‌شود (۲۶).

در مطالعات قیدار و همکارانش (۲۷)، سطح بیان ژن‌های دخیل در تشکیل بیوفیلم در استافیلوکوکوس اورئوس، از جمله icaA، icaD، fnbA و fnbB، برای تجزیه و تحلیل واکنش فیزیولوژیکی به غلظت‌های کنترل‌شده چنین نانوذراتی با استفاده از ارزیابی‌های RT-qPCR مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج مطالعه ما نشان داد که نانوذرات بر ایزوله‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار مؤثر بوده و از این ترکیبات می‌توان در درمان باکتری‌های مقاوم استفاده کرد. علاوه بر این، این مطالعه همچنین پتانسیل امیدوارکننده استفاده از نانوذرات را به عنوان عوامل ضد تشکیل بیوفیلم نشان می‌دهد.

با توجه به یافته‌های این مطالعه دریافتیم که بین میزان تشکیل بیوفیلم و بیان ژن همبستگی وجود دارد. نتایج ما نشان داد که نقاط کوانتومی اکسید روی و مس بیان ژن های ica (A,B,R) را در *استافیلوکوکوس اورئوس* و بیان ژن‌های wzm را در *کلبسیلا پنومونیه* به شدت کاهش داد. بنابراین، این مطالعه نشان داد که نقاط کوانتومی بیوسنتز شده باعث کاهش بیوفیلم می شود.

از یافته‌های این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که نقاط کوانتومی اکسید روی و مس، تشکیل بیوفیلم در *استافیلوکوکوس اورئوس* و *کلبسیلا پنومونیه* را مهار می‌کنند و می‌توانند به عنوان عوامل ضد بیوفیلم پتانسیل داشته باشند. علاوه بر این، نتایج این مطالعات بر اثر نقاط کوانتومی اکسید روی و مس بر تشکیل بیوفیلم و ارتباط آنها با نسبت بیان ژن‌های ica (A,D,R) در باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* و ژن‌های Wzm در باکتری *کلبسیلا پنومونیه* تاکید کرد. ژن‌های ica (A,D,R) در *استافیلوکوکوس اورئوس* و نیز wzm در *کلبسیلا پنومونیه* پس از تیمار با نقاط کوانتومی اکسید روی و مس سرکوب شد. نکته مهم، تاثیر قوی تر نقاط کوانتومی مس

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]
[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]

بر جلوگیری از تشکیل بیوفیلم در هر دو باکتری مورد بررسی بود. بنابراین، نقاط کوانتومی اکسید روی و مس می‌توانند در کنترل بیان ژن‌های ica (A,D,R) در *استافیلوکوکوس اورئوس* و نیز wzm در *کلبسیلا پنومونیه* و به عنوان عوامل ضد بیوفیلم مفید باشند. همچنین مطالعه و بررسی سایر ژن‌های موثر بر تشکیل بیوفیلم در *استافیلوکوکوس اورئوس* و *کلبسیلا پنومونیه* مورد نیاز است.

REFERENCES

1. Seth S, Rathinasabapathi P, Selvarajan E, Samuel MS, Chandrasekar N, Balaji R. Quantum dots as antibacterial agents. In: Yun Y, Govindaraju S. Carbon and graphene quantum dots for biomedical applications. Sawston, United Kingdom: Woodhead Publishing; 2023. p. 119-28.

2.Koul K, Jawanda IK, Soni T, Singh P, Sharma D, Kumari S. Quantum dots: a next generation approach for pathogenic microbial biofilm inhibition; mechanistic insights, existing challenges, and future potential. Arch Microbiol 2024;206:158.

3.Harmeet Kaur Kohli, Deepa Parab, Green synthesis of carbon quantum dots and applications: An insight. Next Materials 2025;8:100527.

4. Dinç S, Kara M, Yavuz E. Synthesis of carbon dots from biomass resources. In: Khan R, Murali S, Gogoi S, eds. Carbon Dots in Agricultural Systems Strategies to Enhance Plant Productivity. Carbon Dots Agric. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2022. p.69–116.

5.Lou Y, Hao X, Liao L, Zhang K, Chen S, Li Z, et al. Recent advances of biomass carbon dots on syntheses, characterization, luminescence mechanism, and sensing applications. Nano Select. 2021;2:1117–1145

6.Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis 2018;18:318-27.

7.Thilakavathy P, Priyan RV, Jagatheeswari P, Charles J, Dhanalakshmi V, Lallitha S, et al. Evaluation of ica gene in cWzm rison with phenotypic methods for detection of biofilm production by coagulase negative staphylococci in a tertiary care hospital. J Clin Diagn Res 2015;9:DC16-9.

8.Tyner H, Patel R. Propionibacterium acnes biofilm–A sanctuary for Staphylococcus aureus? Anaerobe 2016;40:63-67.

9.Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella Pneumoniae. Int J Environ Res Public Health 2020;17:1–17.

10.Russo TA, Marr CM. Hypervirulent Klebsiella Pneumoniae. Clin Microbiol Rev 2019: 32: 1–42.

11.Brindhadevi K, LewisOscar F, Mylonakis E, Shanmugam S, Verma TN, Pugazhendhi A. Biofilm and Quorum Sensing Mediated Pathogenicity in Pseudomonas Aeruginosa. Process Biochemistry 2020;96:49–57.

12.Jayaprakash J, Ganesh M, Nandhini K. Green biogenic synthesis of zinc oxide nanoparticles using Pseudomonas putida culture and it's In vitro antibacterial and anti -biofilm activity. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology 2019; 2: 101327.

13.Lee B, Schjerling CK, Kirkby N, Hoffmann N, Borup R, Molin S, et al. Mucoid Pseudomonas aeruginosa isolates maintain the biofilm formation capacity and the gene expression profiles during the chronic lung infection of CF patients. APMIS 2011;119:263-74.

14.Nyenje ME, Gree E, Ndip RN. Biofilm Formation and adherence characteristics of *Listeria ivanovii* strains isolated from ready-to-eat foods in Alice, South Africa. ScientificWorldJournal 2012;2012:873909.

15.Shakerimoghaddam A, Ghaemi EA, Jamalli A. Zinc oxide nanoparticle reduced biofilm formation and antigen 43 expressions in uropathogenic Escherichia coli. Iran J Basic Med Sci 2017; 20: 451–56.

16.Minha N, Usman A, Bushra K, Bin C. Green route to synthesize Zinc Oxide Nanoparticles using leaf extracts of Cassia fistula and Melia azadarach and their antibacterial potential. Sci Rep 2020; 10: 9055-103.

17.Valadbeigi H, Sadeghifard N, Kaviar VH, Haddadi MH, Ghafourian S, Maleki A. Effect of ZnO nanoparticles on biofilm formation and gene expression of the toxin-antitoxin system in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2023;22:89.

18.Ahuatzin-Flores OE, Torres E, Chávez-Bravo E. Acinetobacter baumannii, a Multidrug-Resistant Opportunistic Pathogen in New Habitats: A Systematic Review. Microorganisms 2024;12:644.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]

[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]

19.Manandhar S, Singh A, Varma A, Pandey S, Shrivastava N. Biofilm producing clinical Staphylococcus aureus isolates augmented prevalence of antibiotic resistant cases in tertiary care hospitals of Nepal. Front Microbiol 2018;9:2749.

20.Al-Wrafy FA, Al-Gheethi AA, Ponnusamy SK, Noman EA, Fattah SA. Nanoparticles approach to eradicate bacterial biofilm-related infections: A critical review. Chemosphere 2022;288:132603.

21.Wu J, Zhang B, Lin N, Gao J. Recent nanotechnology-based strategies for interfering with the life cycle of bacterial biofilms. Biomater Sci 2023;11:1648-64.

22.Hosnedlova B, Kabanov D, Kepinska M, B Narayanan VH, Parikesit AA, Fernandez C, et al. Effect of biosynthesized silver nanoparticles on bacterial biofilm changes in Staphylococcus aureusand E. coli. Nanomaterials (Basel) 2022;12:2183.

23.Pourkhosravani E, Dehghan Nayeri F, Mohammadi Bazargani M. Decoding antibacterial and antibiofilm properties of cinnamon and cardamom essential oils: a combined molecular docking and experimental study. AMB Express 2021;11:143.

24.Asadi S, Nayeri-Fasaei B, Zahraei-Salehi T, Yahya-Rayat R, Shams N, Sharifi A. Antibacterial and anti-biofilm properties of carvacrol alone and in combination with cefixime against Escherichia coli. BMC Microbiol 2023;23:55.

25.Wang Z, Shen Y, Haapasalo M. Antimicrobial and Antibiofilm Properties of Bioceramic Materials in Endodontics. Materials (Basel) 2021;14:7594.

26.Afrasiabi S, Partoazar A. Targeting bacterial biofilm-related genes with nanoparticle-based strategies. Front Microbiol 2024;15:1387114.

27.Gheidar H, Haddadi A, Sadeghi Kalani B, Amirmozafari N. Nanoparticles Impact the Expression of the Genes Involved in Biofilm Formation in S. aureus, a Model Antimicrobial-Resistant Species. J Med Bacteriol 2018;7:30-41.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-06]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.5.0]

[DOI: 10.66224/iau.36.2.189]