

Review

A Review of Antimicrobial activity of flavonoids

Zahra Salehi¹, Setareh Agha Kuchak Afshari², Sassan Rezaie³, Sohila Mahmoodpour⁴, Sadegh Khodavaisy^{5*}

1. PhD Student in Medical Mycology, Department of Mycology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
 2. PhD Student in Medical Mycology, Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
 3. Professor, Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
 4. Medical Laboratory Technical Officer, Pasteure Laboratory, Sanandaj, Iran.
 5. Assistant Professor, Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- *. Corresponding Author: E-mail: sadegh_7392008@yahoo.com

(Received 14 December 2016; Accepted 20 May 2017)

Abstract

During the last decades, with increased mortality of immunocompromised patients due to increasing of antibiotic resistance in bacterial infections, needs essential affords to develop therapeutic agents with less toxicity, effectiveness and new mechanism of action. Therefore, usage of natural products such as flavonoids to treat microbial diseases have been increasingly developed. This paper will be an overview of the structural characteristics of flavonoids as well as the antimicrobial activity of new derivatives flavones against microbial pathogens especially on fungi. In this study, we Searched data base such as PubMed, Elsevier, Scopus, and Google scholar to have comprehensive review on antimicrobial activity of flavonoids derivatives. Nowadays, it is shown that polyphenols that commonly derived from cereals, herbs and spices have different biological effects on human health, which among polyphenols, increasingly usage of the flavonoids, are becoming the subject of anti- microbial research. Also, optimization of these compounds through structural alteration might lead to development of acceptable antimicrobial agents. Therefore, further studies on other structures of flavonoids as antimicrobial agents is important for progress of control and treatment strategies for infections caused by pathogenic drug resistant bacteria and fungi.

Keywords: Antimicrobial Activities, Microbial Infections, Flavonoids, Fungal Infection, Drug Resistance.

Clin Exc 2017; 6(2): 12-21 (Persian).

مروری بر فعالیتهای ضد میکروبی مشتقات فلاونوئیدها

زهره صالحی^۱، ستاره آقاچوک افشاری^۲، ساسان رضایی^۳، سهیلا محمد پور^۴، صادق خداویسی^{۵*}

چکیده

در طی دهه‌های اخیر با افزایش مرگ‌ومیر بیماران دچار نقص سیستم ایمنی در اثر افزایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در عفونت‌های میکروبی نیاز مبرم به توسعه عوامل درمانی میکروبی با سمیت کمتر، اثربخشی بهتر و مکانیسم عمل جدید وجود دارد. از این رو استفاده از محصولات طبیعی از جمله فلاونوئیدها برای درمان بسیاری از بیماری‌های با منشأ میکروبی افزایش یافته است. مطالعه حاضر مروری بر ویژگی‌های ساختاری فلاونوئیدها و نیز فعالیت ضد میکروبی مشتقات جدید فلاوان‌ها علیه پاتوژن‌های میکروبی به‌ویژه قارچ‌ها خواهد داشت. در این مطالعه با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Elsevier، Scopus، Pubmed و Google scholar به بررسی همه‌جانبه فعالیت‌های ضد میکروبی مشتقات فلاونوئیدها پرداخته می‌شود. امروزه نشان داده شده که پلی‌فنول‌های به‌دست آمده از غلات، حبوبات، گیاهان و ادویه‌جات اثرات مفیدی بر سلامت انسان دارند که از میان پلی‌فنول‌ها، به‌طور فزاینده‌ای استفاده از فلاونوئیدها به‌عنوان موضوعات تحقیقاتی جهت مقابله با عفونت‌ها مطرح شده‌اند. در نتیجه بهینه‌سازی این ترکیبات در آینده از طریق تغییر ساختاری ممکن است عامل توسعه داروی ضد میکروبی قابل قبول باشد. لذا مطالعات بیشتر بر روی سایر ساختارهای فلاوان‌ها به‌عنوان عوامل ضد میکروبی، برای پیشبرد استراتژی‌های کنترل و درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌ها و قارچ‌های پاتوژن مقاوم به داروهای موجود، حائز اهمیت است.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ضد میکروبی، عفونت‌های میکروبی، بیماری‌های قارچی، فلاونوئیدها، مقاومت دارویی.

مقدمه

اهمیت توجه به عفونت‌های قارچی شده است (۱-۳). با وجود چنین اهمیتی، لزوم درمان سریع و مناسب عفونت‌های میکروبی بیش‌ازپیش احساس می‌شود (۴). امروزه تنوع داروهای مؤثری که در پزشکی جهت این عفونت‌ها تجویز می‌شوند، بسیار کمتر و محدودتر از داروهای است که برای بیماری‌های باکتریایی مصرف می‌شوند.

در طول دهه‌های اخیر، بروز عفونت‌های میکروبی از جمله باکتریایی و قارچی به‌طور قابل ملاحظه‌ای، در بیماران دچار نقص ایمنی، معتادان تزریقی، دریافت‌کننده مغز استخوان و سایر پیوندها و نیز استفاده‌کنندگان کاتترهای داخلی افزایش یافته است. افزایش شیوع این عفونت‌ها در این بیماران به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر آن‌ها باعث افزایش

۱. دانشجوی دکتری قارچ‌شناسی پزشکی، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس.

۲. دانشجوی دکتری قارچ‌شناسی پزشکی، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

۳. استاد قارچ‌شناسی پزشکی، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

۴. مسئول فنی آزمایشگاه تشخیص پزشکی پاستور، سندج.

۵. استادیار قارچ‌شناسی پزشکی، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

E-mail: sadegh_7392008@yahoo.com.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۹/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۱/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۲/۳۰

سال‌های ۲۰۱۶-۱۹۸۰ میلادی استخراج و مطالعه مروری بر آن انجام گرفت.

تعریف فلاونوئیدها

فلاونوئیدها به‌طور طبیعی در سلسله گیاهان به‌ویژه سلول‌های فتوسنتز کننده وجود دارند که نقش ویژه‌ای در فعالیت‌های حیاتی گیاهان ایفا می‌کنند (۹). فلاونوئیدها در سلول‌های فتوسنتز کننده، ساقه گیاهان، گل‌ها و در میوه‌ها، سبزی‌ها، آجیل، دانه‌ها، چای، بره موم و عسل یافت می‌شوند. عملکرد فلاونوئیدها در گل، باعث ایجاد رنگ‌های جذاب می‌شود. در برگ‌ها، این ترکیبات به‌طور فزاینده‌ای در فیزیولوژی بقای گیاه، محافظت آن از پاتوژن‌های قارچی و اشعه UV-B مؤثر است. علاوه بر این، فلاونوئیدها در فتوسنتز، انتقال انرژی، فعالیت هورمون رشد گیاه و تنظیم‌کننده‌های رشد، کنترل تنفس و فتوسنتز، مورفوژن و تعیین جنسیت نیز نقش دارند (۱۱). از سالیان دور این ترکیبات به‌عنوان ترکیبات اصلی فعال فیزیولوژیکی در درمان بیماری‌های انسان مورداستفاده قرار می‌گیرند. در امریکا، رژیم غذایی روزانه حاوی ۱۰۰۰-۵۰۰ میلی‌گرم فلاونوئید است اما این میزان برای مردمی که رژیم غذایی خود را با فلاونوئیدها غنی می‌کنند می‌تواند بالاتر از چند گرم باشد (۱۰).

ساختار، طبقه‌بندی و نام‌گذاری فلاونوئیدها

این ترکیبات دارای اسکلت هتروسیکلی آروماتیک هستند. به‌طور کلی ساختار پایه‌ای ترکیبات فلاوان شامل؛ ۲-فنیل بنزوپیران یا هسته فلاوان بوده که شامل دو حلقه بنزنی A، B و یک حلقه پیران (C) می‌باشد (شکل شماره ۱). تغییرات سنتتیک بر روی ساختار طبیعی فلاونوئیدها اولین بار در سال ۱۹۸۱ صورت گرفت. این ترکیبات براساس تغییر موقعیت زیرمجموعه‌های خود بر روی حلقه‌های A، B و C به کلاس‌های مختلفی تقسیم می‌شوند (۱۱). بعضی محققین ایزوفلاونوئیدها را به‌عنوان جزئی از خانواده فلاونوئید طبقه‌بندی می‌کنند. ایزوفلاونوئیدها با سایر فلاونوئیدها در داشتن حلقه B

از طرف دیگر استفاده وسیع از عوامل ضد قارچی در سال‌های اخیر و همچنین یکسان و محدود بودن داروها در درمان بیماری‌های مختلف قارچی، سبب افزایش مقاومت شده است (۵). این مقاومت‌ها به‌صورت ذاتی و یا اکتسابی در گونه‌های متعددی از باکتری‌ها و قارچ‌ها نسبت به عوامل آنتی‌بیوتیکی کلاسیک که قبلاً حساس بودند گزارش شده‌اند (۶-۷). از این رو تلاش‌های فراوان برای توسعه داروهای ضد میکروبی با سمیت کمتر، اثربخشی بیشتر و مکانیسم عمل جدید صورت گرفته است. علی‌رغم توسعه داروهای ضد میکروبی در دهه‌های اخیر، هنوز تعداد و طیف درمان‌های مؤثر، محدود بوده و از طرفی سمیت و مسائل فارماکوکینتیک مرتبط با آن‌ها مشکل‌ساز است (۱). لذا با توجه به افزایش مقاومت‌های دارویی در پی استفاده بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان و پیشگیری در بیماران بستری در بیمارستان‌ها و همچنین استفاده بی‌رویه آفت‌کش‌ها در مزارع و شالیزارها که منجر به پیدایش مقاومت‌های دارویی در عوامل بیماری‌زا می‌شود لزوم یک مطالعه اپیدمیولوژیک در این زمینه و پیدا کردن راهکاری مناسب و جدید برای جلوگیری از گسترش مقاومت، جهت درمان و نجات افراد مبتلا به آن آشکار می‌شود (۸). در سال‌های اخیر کشف ترکیبات جدید ضدباکتریایی و ضدقارچی و مقایسه آن‌ها نسبت به برخی از داروها موجب تغییر عقیده بسیاری از میکروبی شناسان شده و بیش‌ازپیش نیاز به آزمایش تعیین حساسیت دارویی جهت این عوامل احساس گشته است (۶).

روش مطالعه

در مطالعه مروری حاضر با استفاده از بانک‌های اطلاعاتی خارج کشور نظیر؛ ISI Web، Medline، Science، Scopus، Google scholar، of science، Ebsco، Direct و بانک‌های اطلاعاتی داخل کشور مثل Iranmedex، Magiran، SID، Irandoc، MEDLIB با واژه‌های کلیدی flavonoids، Antimicrobial activities، Microbial infections، fungal infection و مقالات مرتبط منتشر شده طی

ردو کتاز می باشد (۱۶). با توجه به خصوصیات منحصر به فرد این گروه از داروها و سمیت ناچیز آنها در قیاس با داروهای پرمصرف، لزوم مطالعات بیشتر بر روی این طیف از داروها حائز اهمیت به نظر می رسد (۱۷). لذا با توجه به مطالب ذکر شده مقاله حاضر مروری بر فعالیت ضد میکروبی مشتقات جدید فلاوانها علیه پاتوژنهای میکروبی خواهد داشت.

خواص دارویی فلاونوئیدها

امروزه به طور چشمگیری، فلاونوئیدها به موضوع تحقیقات پزشکی تبدیل شده اند. طبق گزارشها، آنها دارای خواص مفید بسیاری از جمله فعالیت ضد التهابی، فعالیت استروژنیک، مهار آنزیم، فعالیت ضد میکروبی، ضد حساسیت، آنتی اکسیدانی، فعالیت عروقی، سیتوتوکسیک و ضد توموری هستند. همچنین فلاونوئیدها دارای قدرت مهار تعداد زیادی از انواع آنزیمهای یوکاریوتی و طیف فوق العاده گسترده ای از فعالیتهای دیگر می باشند. در مورد مهار آنزیم، این بدیهی است به دلیل تعامل آنزیم با بخشهای مختلف مولکول فلاونوئید، به عنوان مثال کربوهیدرات، حلقه فنیل، فنل و حلقه بنزوپورین مهار اتفاق می افتد. چندین بررسی در تعامل بین فلاونوئیدها و سلولهای پستانداران انجام شده است از جمله مقالات جامعی که توسط هارپورن و همکاران (۱۸) و میدلتون و همکاران (۱۹) انجام شد. همچنین اخیراً یک بررسی گسترده در زمینه بیوشیمی و اهمیت فلاونوئیدها در پزشکی توسط هاوستن انجام شده است (۲۰). از آنجا که این ترکیبات به طور گسترده در گیاهان خوراکی و نوشیدنیها وجود دارند و قبلاً در طب سنتی استفاده می شدند، پیشنهاد شده است احتمالاً باید دارای حداقل سمیت باشند. مطالعه هایی در این زمینه نیاز به ارزیابی سمیت این مواد شیمیایی گیاهی به صورت اختصاصی و جداگانه دارد (۹). مشخص است که انتخاب فلاونوئید، برای اثر بر روی آنزیم یوکاریوتی از ترکیبی به ترکیب دیگر متفاوت است (۱۸). با این حال، مجموعه این ترکیبات فعالیت های متنوعی را در سلولهای پستانداران انجام

متصل به حلقه C در موقعیت ۳ به جای موقعیت ۲ تفاوت می کنند. طبقه بندی فلاونوئیدها می تواند بر اساس منشأ بیوسنتز آنها باشد. برخی از کلاسها مانند، چالکونها و فلاونونها، flavan-3-ols و flavan-3,4-diols که واسطه های بیوسنتز و محصولات پایانی هستند و می توانند در بافت های گیاه تجمع یابند (۱۲). کلاس های دیگر تنها به عنوان محصولات نهایی بیوسنتز شناخته شده اند، برای مثال می توان به انتوسیانیدین، پروآنتوسیانیدین، فلاون و فلاونول اشاره کرد. نام گذاری فلاونوئیدها ممکن است به سه طریق مختلف انجام شود. نام های عمومی به وفور به کار می روند و معمولاً نشان دهنده کلاس فلاونوئید و یا منبع گیاهی هستند. مثلاً، نام هایی که در انتهایشان inidin وجود دارد می تواند به معنای آنتی سیانیدین باشد، نام هایی که به etin ختم می شوند به طور کلی معنی فلاونول و ترکیبات tricin و hypolaetin از گیاهان جنس Hypolaena و Triticum استخراج می شوند (۱۳). همچنین فلاونوئیدها ممکن است به صورت نیمه سیستماتیک و بر اساس نام های عمومی مانند فلاون و یا چالکون به عنوان ساختار منشأ، مثل؛ ۴،۳،۵،۷ پنتاهیدروکسی فلاون یا ۷،۵،۴،۳،۳ پنتاهیدروکسی نام گذاری شوند. در نهایت، فلاونوئیدها ممکن است بر اساس نام شیمیایی سیستماتیک نام گذاری شوند، به عنوان مثال ۳،۴ دی هیدرو-۲-فنیل-۲- HI بنزوپیران برای فلاوان، اما این روش دست و پا گیر است و به ندرت استفاده می شود (۱۴).

کاربرد فلاونوئیدها در بالین

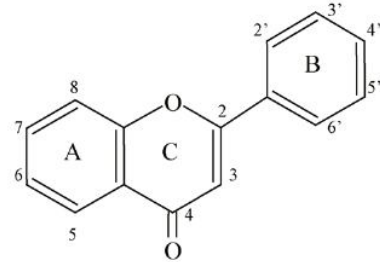
در سال های اخیر مطالعات بسیاری در زمینه پزشکی بر روی ترکیبات فلاوان انجام شده است که نشان دهنده ویژگی های قابل توجه این ترکیبات مانند فعالیت های ضد میکروبی، ضد آلرژی، ضد سرطان، ضد التهابی، اثر مهارکنندگی بر روی فعالیت آنزیم ها بوده است (۱۵). مکانیسم ضد میکروبی فلاونوئیدها شامل؛ تخریب غشا سیتوپلاسمی، کاهش سیالیت غشاء، جلوگیری از سنتز اسیدهای نوکلئیک به وسیله مهار توپوایزومرازها و اختلال در متابولیسم تولید انرژی با مهار NADH سیتوکروم C

می‌دهند و تأیید محل اثر آن‌ها داخل بدن برای ارزیابی سودمندی آن‌ها در زمینه طب مدرن لازم می‌باشد (۱۹). امروزه به‌طور فزاینده، این دسته از محصولات طبیعی در حال بررسی تحقیقاتی در جهت استفاده ضد عفونی، ضدقارچی، ضد ویروسی و ضدباکتریایی هستند. علاوه بر این، چندین سینتریزم بین فعالیت فلاونوئیدها و همچنین بین فلاونوئیدها و درمان‌های شیمیایی نشان داده شده است (۱۳). این ترکیبات عوامل جدیدی هستند و در مطالعات آینده ممکن است منجر به توسعه داروی ضد میکروبی جدیدی شوند.

برده و در کنترل مقاومت‌های دارویی نیز مفید باشد. به‌طور طبیعی فلاونوئیدها دارای فعالیت ضدقارچی می‌باشند برای مثال فلاونون جدیدی از درختچه *Eysenhardtia texana* تحت عنوان ۴،۷-تری هیدروکسی-۸-متیل-۶-متیل-۳-متیل [۲-یوتیل]-(۲S)- فلاونون، جدا شده است که دارای فعالیت ضدقارچی علیه پاتوژن فرصت طلب کاندیدا آلیکنس می‌باشد (۲۵-۲۴). همچنین فلاونوئید ۷-هیدروکسی-۴،۳-متیلن دی اکسی) فلاوان، جدا شده از پوست میوه *Terminalia bellerica*، دارای فعالیت علیه کاندیدا آلیکنس می‌باشد (۲۵). دو فلاون جدید از *Artemisia giraldi* جدا شده‌اند به نام‌های ۴،۶،۷-تری هیدروکسی-۳، ۵-دی متوکسی فلاوون و ۵،۵-دی هیدروکسی-۴،۲،۸-تری متوکسی فلاوون، به همراه ۴،۵،۷-تری هیدروکسی-۵،۳-دی متوکسی فلاوون، دارای فعالیت علیه آسپرژیلوس فلاووس (عامل بیماری‌های قارچی تهاجمی در افراد دچار ضعف سیستم ایمنی) می‌باشند (۲۶). همچنین فعالیت بره موم در برابر درماتوفیت‌ها و گونه‌های کاندیدا تا حدی به محتوای فلاونوئید بالای آن نسبت داده شده است (۲۷). گالانجین، یک فلاونول شایع در نمونه بره موم است که فعالیت مهاری آن در مقابل آسپرژیلوس تاماری، آسپرژیلوس فلاووس، کلادوسپوریوم اسفاروسپوریوم، پنسیلیوم دیجیتاتوم و پنی سیلیوم ایتالیکوم نشان داده شده است (۲۸). برخی از محققان سینتریزم بین فلاونوئیدها و دیگر عوامل ضدباکتری در برابر سویه‌های مقاوم به باکتری را گزارش کرده‌اند. نمونه‌هایی از این عوامل شامل اپیکاتچین گالات و اسفروفلاونون G می‌باشند (۲۹).

علاوه بر این سینتریزم بین فلاونوئیدها با فعالیت ضدباکتری نشان داده شده است (۳۰). فلاون‌های طبیعی اصلاح شده و از نظر فعالیت ضدباکتری مورد بررسی قرار گرفتند. به‌عنوان مثال، وانگ و همکارانش نشان دادند که با ترکیب ۵-هیدروکسی-۷، ۴-دی متوکسی فلاون با برخی از فلزات واسطه، فعالیت ضدباکتری آن افزایش می‌یابد (۳۱). گروه دیگری گزارش دادند هنگامی که حلقه B حاوی برم یا کلر باشد فعالیت ضدباکتری ۳-متیلن

می‌دهند و تأیید محل اثر آن‌ها داخل بدن برای ارزیابی سودمندی آن‌ها در زمینه طب مدرن لازم می‌باشد (۱۹). امروزه به‌طور فزاینده، این دسته از محصولات طبیعی در حال بررسی تحقیقاتی در جهت استفاده ضد عفونی، ضدقارچی، ضد ویروسی و ضدباکتریایی هستند. علاوه بر این، چندین سینتریزم بین فعالیت فلاونوئیدها و همچنین بین فلاونوئیدها و درمان‌های شیمیایی نشان داده شده است (۱۳). این ترکیبات عوامل جدیدی هستند و در مطالعات آینده ممکن است منجر به توسعه داروی ضد میکروبی جدیدی شوند.



شکل شماره ۱: ساختار اسکلتی فلاون‌ها

فعالیت ضد میکروبی فلاونوئیدها

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، مقاومت به عوامل ضد میکروبی به‌طور فزاینده‌ای به یکی از مشکلات جهانی تبدیل شده است. در هر سال از ۲ میلیون نفری که در بیمارستان‌های ایالات متحده به عفونت‌های میکروبی مبتلا هستند حداقل ۷۰ درصد از موارد به یکی از داروها مقاوم هستند (۲۱). این مقاومت‌ها دلایل بسیاری دارند برای مثال مهارکننده‌های آنزیم با موفقیت طراحی و سنتز شدند اما متأسفانه فعالیت ضدباکتری متوسطی داشتند که احتمالاً مربوط به مسئله پیچیده جذب دارو توسط سلول است (۲۲). طراحی منطقی دارو همیشه بر روی فعالیت آنتی‌بیوتیک‌ها مؤثر نیست، ثابت شده که اصلاح ساختاری داروهای ضد میکروبی که مقاومت در آن‌ها افزایش یافته است یک ابزار مؤثر در طول عمر عوامل ضدقارچی مانند آزول‌ها می‌باشد (۱۰). اعمال این دسته از تغییرات در ساختار فلاون‌ها نیز می‌تواند طول عمر و کارایی این عوامل را بالا

غلظت مهارى فلاونوئیدها در مقابل این قارچ‌های توکسین‌زا، طیفى بین ۴-۱۱ ($\mu\text{g/mL}$) را در برداشت. نتایج حاصله فعالیت ضدقارچى بالای فلاونوئیدها علیه اسپرژیلوس اکراسئوس را نشان داد. نتایج حاصل از این بررسی مطرح کننده توانایی ضدقارچى بالقوه این ترکیبات فلاونوئیدی است که می‌توانند به‌ویژه در سیستم‌های حفاظتی غذا جهت ممانعت از تولید مایکوتوکسین و حذف قارچ‌های توکسین‌زا استفاده شوند (۳۶).

مکانیسم‌های ضد میکروبی فلاونوئیدهای مختلف

جلوگیری از سنتز اسید نوکلئیک

در مطالعه موری و همکارانش سنتز اسید نوکلئیک با استفاده از پیش‌سازهای رادیواکتیو نشان داد که سنتز DNA توسط فلاونوئیدها در پروتئوس ولگاریس به‌شدت مهار شده، درحالی‌که در استافیلوکوکوس اورئوس سنتز RNA تحت تأثیر قرار گرفت. فلاونوئیدها این فعالیت را در روییتین، میریستین اپیگالاکاتچین نشان دادند. همچنین با درصد پایین‌تری سنتز پروتئین و چربی نیز تحت تأثیر قرار گرفت. نویسندگان این مقاله پیشنهاد کردند که حلقه B فلاونوئیدها ممکن است نقشی در جاده‌ی یا پیوند هیدروژن بازهای اسید نوکلئیک داشته باشد و این ممکن است توضیح مهار سنتز DNA و RNA باشد (۳۷).

جلوگیری از عملکرد غشای سیتوبلاسمی

یک گروه تحقیقاتی که قبلاً اسفورا فلانوان G را پیدا کرده بودند بر روی فعالیت ضدباکتری علیه MRSA و استرپتوکوک متمرکز شده و اخیراً تلاش برای روشن کردن مکانیسم عمل این فلاونون نیز انجام شده است (۳۸). اثر اسفورا فلانوان G در سیالیت غشاء با استفاده از مدل لیپوزومی غشاء و در مقایسه با کاهش فعالیت فلاوانان naringenin که فاقد گروه‌های ۸-لاواندولیل و ۲-هیدروکسیل هستند مورد مطالعه قرار گرفت (۳۹). در غلظت مورد نظر MIC، اسفورا فلانوان G به‌طور قابل توجهی افزایش فلورسانس از لیپوزوم‌ها را نشان داد.

فلاونون افزایش می‌یابد (۳۲). دو گروه از محققین استفاده از فلاونوئیدها در داخل بدن را شرح دادند؛ که در یک مطالعه انجام شده توسط Vijaya و Ananthan، نشان داده شده تجویز خوراکی ۱۴۲/۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین یا ۲۱۴/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین، خوکیچه‌هندی را در برابر عفونت شینگلا محافظت می‌کند، درحالی‌که در گروه کنترل منجر به مرگ حیوانات شاهد شده بود (۳۳). اخیراً، Dastidar و همکاران گزارش کردند که تزریق داخل صفاقی ۱/۵۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم سوپورایزوفلاوان A یا ۳/۱۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم diprenylgenistein حفظت قابل توجهی را در مقابل $10^8 \times 9/5$ واحد تشکیل‌دهنده کلونی^۱، از سالمونلا تیفی موریوم به موش‌ها می‌دهد (۳۴). کوشین و همکاران، طی مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۱، ویژگی‌های ضدباکتریایی فلاونوئیدها و دستاوردهای جدید در این زمینه را در سال‌های اخیر مورد بررسی قرار دادند و همچنین مکانیسم عمل و تأثیر این ترکیبات را بر روی باکتری‌هایی مختلف از جمله استافیلوکوک ارئوس، سم آلفاتوکسین این باکتری و نیز اثر آن بر روی هلیکوباکتر پیلوری را طی مطالعات مختلف ارزیابی نمودند (۱۲). در مطالعه Soto-Cabrera و همکاران بررسی کمی پلی‌فنول‌ها و محتوی فلاونوئیدی عصاره *Stenocereus stellatus* و همچنین ارزیابی فعالیت‌های ضد التهابی و ضد میکروبی آن انجام شد، نتایج حاصل از این مطالعه اثرات ضد میکروبی عصاره مورد بررسی علیه بعضی از گونه‌های قارچی را نشان داد. در این بررسی کمترین غلظت مهارى^۲ برای کاندیدا آلبیکنس ($31 \mu\text{g/mL}$) و در مورد رایزوپوس اوریزه آ ($15 \mu\text{g/mL}$) به دست آمد (۳۵). همچنین در بررسی دیگری فعالیت ضدقارچی ترکیب دو فلاونوئید مرتبط به هم شامل ۴،۷-۵-تری‌هیدروکسی آنتوسینیدین و ۳،۵-دی‌هیدروکسی-۷-متوکسی آنتوسینیدین، علیه قارچ‌های توکسین‌زای مرتبط با جنس‌های اسپرژیلوس، فوزاریوم و پنی سیلیوم مورد ارزیابی قرار گرفت. حداقل

1. CFU

2. Minimum Inhibitory Concentration

برخی از مواد این مکانیسم مشخص شده است از این جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد، فعالیت ضد میکروبی کوئرستین تا حدی به مهار DNA gyrase نسبت داده شده است. همچنین sophoraflavone G و epigallocatechin gallate عملکرد غشای سیتوپلاسمی را کاهش داده و لیکوکالکون های A و C در مهار متابولیسم انرژی نقش دارند. فعالیت ضد میکروبی فلاونوئیدهای دیگر مانند میریستین، apigenin، rutin و lonchocarpol A نیز مشخص گردیده است (۱۶). امروزه مقاومت به داروها موضوع مهم و کلیدی است که سلامت عموم را تحت تأثیر قرار می‌دهد بنابراین کلاس جدید داروهای ضد میکروبی به شدت مورد نیاز است. با اینکه پذیرفته شده است که فیتوکمیکال‌ها فعالیت ضد میکروبی کمتری از عواملی با منشأ میکروبی، به عنوان مثال آنتی‌بیوتیک‌ها دارند. با این وجود می‌توان از فلاونوئیدها به عنوان نسل جدید و کارا در این زمینه نام برد. علاوه بر این، چندین سینرژسم بین فعالیت فلاونوئیدها و همچنین بین فلاونوئیدها و درمان‌های شیمیایی نشان داده شده است. این فعالیت‌های مستقیم و سینرژسم فلاونوئیدها عوامل بیماری‌زایی میکروارگانیسم‌ها، از جمله سیگنال دریافت‌کننده احساس، آنزیم‌ها و سموم را نیز مهار می‌کنند. مدارک و شواهد در مهار تشکیل بیوفلم، مهار اتصال باکتری به لیگاند میزبان و خنثی‌سازی سمیت سلول‌های کشت شده انسان دیده شده است. به‌طور کلی تولید انبوه و مقرون‌به‌صرفه انواع مختلف فلاونوئیدها به منظور اهداف دارویی، با کمک بیوتکنولوژی میکروبی ممکن شده است. نکته مهم در اینجا بهینه‌سازی این ترکیبات است که از طریق تغییر ساختاری ممکن است عامل توسعه یک داروی ضد میکروبی قابل قبول باشد. پیشرفت سریع در مورد روشن شدن مسیر بیوسنتز فلاونوئیدها ممکن است اجازه تولید ساختارهای آنالوگ از فلاونوئیدهای فعال با دست‌کاری ژنتیکی را دهد. غربالگری این آنالوگ‌ها می‌تواند منجر به شناسایی ترکیباتی شود که از نظر فعالیت ضدقارچی، ضد ویروسی و ضدباکتریایی قوی باشند. لذا می‌توان پیشنهاد داد که

این افزایش نشان‌دهنده تغییر سیالیت غشا در مناطق آب‌دوست و آب‌گریز بوده و مطرح‌کننده این است که اسفوراflavonان G باعث کاهش سیالیت لایه‌های بیرونی و درونی غشاء شده است. نارنجین نیز بر روی غشاء ولی در غلظت‌های بسیار بالاتر مؤثر می‌باشد. این ارتباط بین فعالیت ضدباکتریایی و تداخل غشاء، از این نظریه که اسفوراflavonان G فعالیت ضدباکتری خود را با کاهش سیالیت غشاء سلول باکتری انجام می‌دهد حمایت می‌کند (۴۰).

مهار متابولیسم انرژی

Haraguchi و همکارانش به‌تازگی تحقیقی در مورد فعالیت ضدباکتری retrochalcones لیکوچالکون A و C از ریشه شیرین بیان انجام دادند (۴۱). این فلاونوئیدها فعالیت مهاری در برابر استافیلوکوکوس اورئوس و لوتوس میکروکوکوس نشان دادند ولی در برابر اشیشیاکلی اثر مهاری نداشت. در آزمایش‌های اولیه نشان داده شد لیکوچالکون A، اتصال پیش‌سازهای رادیواکتیو به مولکول‌های DNA، RNA و پروتئین را مهار می‌کند. فرض می‌شود که لیکوچالکون‌ها ممکن است با سوخت‌وساز انرژی در یک روش مشابه در مهار تنفسی آنتی‌بیوتیک (از آنجا که انرژی برای جذب فعال متابولیت‌های مختلف و بیوسنتز ماکرومولکول‌ها مورد نیاز است) تداخل ایجاد کنند (۴۲-۴۱).

بحث و نتیجه‌گیری

اثرات مفید و مختلف فلاونوئیدها از جمله فعالیت ضدالتهابی، مهار آنزیم، فعالیت ضد میکروبی، ضد حساسیت، آنتی‌اکسیدانی، فعالیت عروقی، سیتوتوکسیک و ضدتوموری در مطالعات مختلفی به اثبات رسیده است. همین موضوع باعث تبدیل شدن این محصولات طبیعی به موضوع تحقیقات ضد عفونی، ضدقارچ، ضد ویروسی و ضدباکتریایی شده است. در مورد فعالیت ضد میکروبی فلاونوئیدها نکته حائز اهمیت مشخص شدن مکانیسم و محل اثر ماده است که در مورد

ضدمیکروبی فلاونوئیدها را بیان کرده که می‌توانند در آینده توسط صنایع دارویی جهت تولید داروهای ضدمیکروبی ارزان‌تر با کارایی بهتر مورد استفاده قرار گرفته گیرند.

افزایش نظارت بر ایزوله‌های مقاوم به داروهای روتین و ادامه‌ی غربالگری مقاومت‌های دارویی و مطالعات بیشتر بر روی سایر ساختارهای فلاوان‌ها به‌عنوان عوامل ضدقارچی، برای پیشبرد استراتژی‌های کنترل و درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌ها و قارچ‌های پاتوژن مقاوم حائز اهمیت است. به‌طورکلی به‌طورکلی مقاومت آنتی‌بیوتیکی یک مشکل عمده در جهان است و نیاز مبرم به توسعه عوامل درمانی جدید وجود دارد، بنابراین استفاده از فلاوان‌های جدید، مطالعه اثر فلاوان‌های موجود بر میکروارگانیسم‌های مختلف و یافتن مکانیسم اثر این مواد در پیشبرد حل این مشکل کمک‌کننده است. مطالعه مروری حاضر کلیاتی در ارتباط با پتانسیل فعالیت

References

- Kantarcioglu AS, Yucel A. The presence of fluconazole-resistant *Candida dubliniensis* strains among *Candida albicans* isolates from immunocompromised or otherwise debilitated HIV-negative Turkish patients. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19(1): 44-48.
- Hedayati MT, Khodavaisy S, Alialy M, Omran SM, Habibi MR. Invasive aspergillosis in intensive care unit patients in Iran. *Acta Medica*. 2013;56(2): 52-56.
- Okoth DA, Chenia HY, Koobanally NA. Antibacterial and antioxidant activities of flavonoids from *Lannea alata* (Engl.) Engl. (Anacardiaceae) *Phytochem Lett*. 2013;6(3): 476-481.
- Hedayati MT, Khodavaisy S, Aliali M. A review on invasive aspergillosis in patients admitted to intensive care unit with emphasis on diagnostic methods *JMUMS*. 2009;20(74): 99-112.
- Manuel R, Kibbler C. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis *J Hosp Infect*. 1998;39(2): 95-109.
- Perfect JR, Schell WA. The new fungal opportunists are coming. *Clin. Infect. Dis*. 1996;22(2):112-118.
- Vaezi A, Haghani I, Davoudi MM, Mousavi B, Ansari S, Noshak MA, et al. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* Isolates *JMUMS*. 2013;23(103).
- Khodavaisy S, Badali H, Hashemi S, Aala F, Nazeri M, Nouripour-Sisakht S, et al. In vitro activities of five antifungal agents against 199 clinical and environmental isolates of *Aspergillus flavus*, an opportunistic fungal pathogen *JMM*. 2016;26(2):116-121.
- Havsteen B. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency *Biochem Pharmacol*. 1983;32(7): 1141-1148.
- Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(3): 375-383.
- Brown J. A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *Mutat Res-Rev Genet*. 1980;75(3): 243-277.
- Cushnie TT, Lamb AJ. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(2): 99-107.
- Cushnie TT, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(5): 343-56.
- Harborne JB, Baxter H. The handbook of natural flavonoids, Volume 1 and Volume 2. Department of Botany, Plant Science Laboratories, University of Reading: John Wiley & Sons, 1999.
- Paarakh PM, Ravichandra V. Natural Compounds as Anti Microbial Agents with In Silico Technique: A Review. *Int*

- J Pharma Res Health Sci. 2016;4(4): 1252-1260.
16. Hendrich AB, Malon R, Pola A, Shirataki Y, Motohashi N, Michalak K. Differential interaction of Sophora isoflavonoids with lipid bilayers. *Eur J Pharm Sci.* 2002;16(3): 201-208.
 17. Cushnie T, Hamilton V, Chapman D, Taylor P, Lamb A. Aggregation of *Staphylococcus aureus* following treatment with the antibacterial flavonol galangin. *J Appl Microbiol.* 2007;103(5): 1562-1567.
 18. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry.* 2000;55(6): 481-504.
 19. Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4): 673-751.
 20. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther* 2002;96(2): 67-202.
 21. Poole K. Overcoming antimicrobial resistance by targeting resistance mechanisms. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(3): 283-294.
 22. Taylor PW, Stapleton PD, Luzio JP. New ways to treat bacterial infections. *Drug Discov Today.* 2002;7(21): 1086-1091.
 23. Wächter GA, Hoffmann JJ, Furbacher T, Blake ME, Timmermann BN. Antibacterial and antifungal flavanones from *Eysenhardtia texana*. *Phytochemistry.* 1999;52(8): 1469-1471.
 24. Xie Y, Yang W, Tang F, Chen X, Ren L. Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. *Curr Med Chem.* 2015;22(1): 132-149.
 25. Valsaraj R, Pushpangadan P, Smitt UW, Adersen A, Christensen SB, Sittie A, et al. New anti-HIV-1, antimalarial, and antifungal compounds from *Terminalia bellerica*. *J Nat Prod.* 1997;60(7): 739-742.
 26. Zheng W, Tan R, Yang L, Liu Z. Two flavones from *Artemisia giraldii* and their antimicrobial activity. *Planta Med.* 1996;62(02): 160-162.
 27. Cafarchia C, De Laurentis N, Milillo M, Losacco V, Puccini V. Antifungal activity of Apulia region propolis. *Parassitologia.* 1999;41(4): 90-97.
 28. Afolayan A, Meyer J. The antimicrobial activity of 3, 5, 7-trihydroxyflavone isolated from the shoots of *Helichrysum aureonitens*. *J Ethnopharmacol.* 1997;57(3): 177-181.
 29. Hamilton-Miller J, Shah S. Activity of the tea component epicatechin gallate and analogues against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(5): 852-853.
 30. Arima H, Ashida H, Danno G-i. Rutin-enhanced antibacterial activities of flavonoids against *Bacillus cereus* and *Salmonella enteritidis*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002;66(5): 1009-1014.
 31. Wang S-X, Zhang F-J, Li Y-L, Feng Q-P. Synthesis, characterization, and antibacterial activity of transition metal complexes with 5-hydroxy-7, 4'-dimethoxyflavone. *J. Inorg. Biochem.* 1992;46(4): 251-257.
 32. Ward FE, Garling DL, Buckler RT, Lawler DM, Cummings DP. Antimicrobial 3-methylene flavanones. *J. Med. Chem.* 1981;24(9): 1073-1077.
 33. Vijaya K, Ananthan S. Therapeutic efficacy of medicinal plants against experimentally induced shigellosis in guinea pigs. *Indian J. Pharm. Sci.* 1996;58: 191-193.
 34. Dastidar SG, Manna A, Kumar KA, Mazumdar K, Dutta N, Chakrabarty A, et al. Studies on the antibacterial potentiality of isoflavones. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23(1): 99-102.
 35. Soto-Cabrera D, Salazar JR, Noguera-Gutiérrez I, Torres-Olvera M, Cerón-Nava A, Rosales-Guevara J, et al. Quantification of polyphenols and flavonoid content and evaluation of anti-inflammatory and antimicrobial activities of *Stenocereus stellatus* extracts. *Nat. Prod. Res.* 2016;30(16): 1885-1889.
 36. Clara C, Matasyoh JC, Wagara IN, Nakavuma J. Antifungal activity of flavonoids isolated from *Monanthotaxis littoralis* against mycotoxigenic fungi from maize. *Am J Chem Appl.* 2014;1(4): 54-60.
 37. Mori A, Nishino C, Enoki N, Tawata S. Antibacterial activity and mode of action of plant flavonoids against *Proteus vulgaris* and *Staphylococcus aureus*. *Phytochemistry.* 1987;26(8): 2231-2236.
 38. Sakagami Y, Mimura M, Kajimura K, Yokoyama H, Iinuma M, Tanaka T, et al. Anti-MRSA activity of sophoraflavanone G and synergism with

- other antibacterial agents. *Lett Appl Microbiol.* 1998;27(2): 98-100.
39. Pascoal A, Rodrigues S, Teixeira A, Feás X, Estevinho LM. Biological activities of commercial bee pollens: Antimicrobial, antimutagenic, antioxidant and anti-inflammatory. *Food Chem Toxicol.* 2014;63: 233-239.
40. Tsuchiya H, Iinuma M. Reduction of membrane fluidity by antibacterial sophoraflavanone G isolated from *Sophora exigua*. *Phytomedicine.* 2000;7(2): 161-165.
41. Haraguchi H, Tanimoto K, Tamura Y, Mizutani K, Kinoshita T. Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry.* 1998;48(1): 125-129.
42. Liu J-R, Ye Y-L, Lin T-Y, Wang Y-W, Peng C-C. Effect of floral sources on the antioxidant, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of honeys in Taiwan. *Food chemistry.* 2013;139(1): 938-943.