



بیوفیلیم های هوشمند: ادغام نانوحسگرهای زیستی و هوش مصنوعی برای پایش دینامیک های سیگنالینگ حد

نصاب و مهار هدفمند عفونت های گرم منفی

امین روزبھی^{۱*}، امیرحسین رفیعی وردنجانی^۲

۱. گروه زیست شناسی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد، ایران

۲. گروه پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی، واحد بروجن، ایران

*نویسنده ی مسئول: amin.roozbehi.1370@gmail.com

چکیده	اطلاعات مقاله
تشکیل بیوفیلیم توسط پاتوژن های گرم منفی مقاوم به چندین دارو یک بحران درمانی مهم در محیط های بالینی است. مکانیسم کلیدی حاکم بر این ساختارها، سیگنالینگ حد نصاب است که هماهنگی ژنتیکی برای تولید ماتریکس پلیمر خارج سلولی را ممکن می سازد. به دلیل ناهمگونی فضایی و زمانی بیوفیلیم، درک آستانه های بحرانی سیگنالینگ حد نصاب برای درمان، محدود است. این مقاله مروری، الگوی پیشگام بیوفیلیم های هوشمند یعنی ادغام نانوحسگرها برای پایش در لحظه سیگنالینگ حد نصاب و تحلیل پیش بینی کننده توسط هوش مصنوعی و نیز نقش محوری الگوریتم های یادگیری تقویتی را معرفی و تأکید می کنیم. این مدل ها داده های چندعاملی سنسورها را تحلیل کرده و امکان مدل سازی سینتیک رشد و پیش بینی آستانه بحرانی تشکیل بیوفیلیم و مقاومت آنتی بیوتیکی را فراهم می آورند. در نهایت، بر پتانسیل سامانه های نانومواد پاسخگو به محرک که تحت فرمان، عوامل ضدبیوفیلیم را دقیقاً در زمان و مکان بهینه یعنی مفهوم مهار بر اساس تقاضا آزاد سازند، تمرکز می شود. این نوشتار، یک نقشه راه بسیار دقیق برای تحقیقات آینده به سوی مداخلات درمانی دقیق و هوشمند ارائه می دهد.	تاریخچه مقاله: دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۱۶ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۱۵ چاپ: پاییز ۱۴۰۴ DOI: doi.org/10.82415/NACMS.1404.1227423 کلمات کلیدی: بیوفیلیم، سیگنالینگ حد نصاب، نانوحسگر، هوش مصنوعی * نویسنده مسئول: amin.roozbehi.1370@gmail.com

مقدمه

مقاومت آنتی‌بیوتیکی در پاتوژن‌های گرم منفی مانند سودوموناس آئروژینوزا^۱ و اسینتوباکتر بومانی^۲ که عمدتاً به صورت فنوتیپ بیوفیلم خود را نشان می‌دهد، یک بحران سلامت جهانی است (۵). بیوفیل‌ها، اجتماعات میکروبی هستند که در یک ماتریکس پلیمری خارج سلولی سفت و متراکم شامل پلی‌ساکاریدهای آبدوست، پروتئین‌های فیبریلی و DNA خارج سلولی محصور شده‌اند. این ماتریکس یک سد نفوذ فیزیکی قوی ایجاد کرده، سرعت نفوذ آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش می‌دهد و محیطی را با شیب‌های متابولیکی شدید مانند کمبود اکسیژن و pH پایین فراهم می‌کند که منجر به تحمل دارویی و ظهور سلول‌های نهفته می‌شود؛ این عوامل مقاومت را تا هزار برابر افزایش می‌دهند (۳، ۹). سیگنالینگ حد نصاب از طریق تولید و حس مولکول‌های پیام‌رسان مانند هوموسرین لاکتون‌های آسیل^۳ (AHLs) در گرم منفی‌ها، فرآیندهای حیاتی بیوفیلم، شامل تشکیل ماتریکس، بلوغ و بیان فاکتورهای ویروالانس (مانند اگزوتوکسین‌ها و پیوسی‌نین) را کنترل می‌کند (۳). چالش اصلی، ناتوانی در پایش دینامیک و لحظه‌ای غلظت این مولکول‌ها در محیط ناهمگن و متغیر بیوفیلم در شرایط بالینی است (۲). برای حل این مشکل، الگوی "بیوفیلم‌های هوشمند"، فناوری‌های

نانوبیوسنسورینگ، هوش مصنوعی^۴ و دارورسانی فعال را به صورت سینرژیک ادغام می‌کند تا یک حلقه بازخورد بسته برای مدیریت عفونت ایجاد کند.

تحلیل دینامیک‌های سیگنالینگ حد نصاب توسط

نانوبیوسنسورها

پایش سیگنالینگ حد نصاب نیازمند ابزاری است که بتواند با قدرت تفکیک فضایی و زمانی بالا عمل کند تا به لایه‌های عمیق ماتریکس^۵ EPS نفوذ کند و تغییرات لحظه‌ای مولکول‌های پیام‌رسان را ثبت کند.

تقویت سیگنال و اهمیت شیمی تثبیت از اصول

عملکرد نانوسنسورهای الکتروشیمیایی

نانوسنسورهای الکتروشیمیایی بر اساس تغییر در جریان یا ولتاژ در پاسخ به اتصال مولکول هدف QS عمل می‌کنند. این سنسورها با استفاده از نانومواد رسانا مانند نانولوله‌های کربنی تک دیواره، نانوذرات طلا یا لایه نازک گرافن اکساید سطح الکتروود را اصلاح می‌کنند (۲).

³ Acyl Homoserine Lactones (AHLs)

⁴ Artificial Intelligence (AI)

⁵ Quorum Signaling (QS)

⁶ Extracellular Polymeric Substances (EPS)

¹ *Pseudomonas aeruginosa*

² *Acinetobacter baumannii*

• **نانوسنسورهای و کوانتوم دات‌ها:** این سیستم‌ها

امکان پایش غیرتهاجمی و مکانی را فراهم می‌کنند (۴). کوانتوم دات‌ها^{۱۰} (QDs) یا نانوذرات کربنی به عنوان دهنده‌های انرژی، پس از اتصال مولکول QS به گیرنده سطحی‌شان، به دلیل تغییر فاصله، باعث خاموشی یا تقویت سیگنال فلورسانس می‌شوند. این تغییرات نوری، امکان نقشه‌برداری فضایی دقیق از توزیع ناهمگون AHLs را در لایه‌های مختلف بیوفیلم فراهم می‌آورد (۴).

• **سنسورهای زنده مهندسی‌شده^{۱۱}:** این

میکروارگانیسم‌های گزارشگر که با زیست‌سازگاری بالا عمل می‌کنند، به طور ژنتیکی برای بیان یک پروتئین گزارشگر^{۱۲} مانند GFP یا پروتئین‌های لوسیفرز در پاسخ مستقیم به غلظت یک QS-AI خاص مهندسی شده‌اند (۷). پتانسیل اصلی آن‌ها در ردیابی درونی و نشانه‌گذاری مناطق خاص فعالیت QS در محیط‌های بیولوژیکی پیچیده و حتی درون‌تنی است. چالش‌های اساسی شامل حفظ پایداری ژنتیکی طولانی‌مدت در حضور فشارهای انتخابی محیطی و مسائل مربوط به نفوذ نور در بافت‌های عمقی است (۷).

• **مکانیسم تقویت:** CNTs^۷ و GO^۸ نه تنها سطح

مؤثر الکتروود را به صورت نمایی افزایش می‌دهند، بلکه مسیرهای انتقال الکترون مستقیم و سریع را فراهم می‌کنند. این تقویت الکتروکاتالیتیک، حساسیت اندازه‌گیری را تا سطح پیکومولار افزایش می‌دهد که برای تشخیص غلظت‌های بسیار پایین QS در مراحل اولیه تشکیل بیوفیلم ضروری است (۲).

• **تثبیت شیمیایی:** لایه شناسایی که شامل

مولکول‌های بیوریسپتور^۹ مانند پروتئین‌های LuxR^۹ یا پپتیدهای اتصال‌دهنده است، با استفاده از روش‌هایی مانند خودآرایی یا تثبیت کووالانسی از طریق گروه‌های عاملی (مانند آمین و کربوکسیل) بر روی نانومواد رسانا تثبیت می‌شود. اتصال این گیرنده‌ها به AHLs منجر به یک تغییر کنفورماسیونی در سطح مشترک الکتروود-الکتروولیت می‌شود که یک سیگنال الکتریکی قابل اندازه‌گیری (ولتاژمتری یا امپدانس) تولید می‌کند.

سنسورهای نوری و زیست‌سازگار: تصویربرداری

فضایی و پایداری

¹ Engineered Living Biosensors (ELBs)

¹ Green Fluorescent Protein (GFP)

⁷ Carbon Nanotubes (CNTs)

⁸ Graphene Oxide (GO)

⁹ LuxR-type Transcriptional (LuxR)

¹ Quantum Dots (QDs)

ادغام با سیستم‌های میکروسیالات

شبکه‌های عصبی عمیق: تحلیل سری‌های زمانی و

ترکیب داده‌های Multi-Omics

• شبکه‌های عصبی^{۱۴} برای تحلیل سینتیک:

معماری‌های LSTM، به دلیل توانایی در یادگیری وابستگی‌های زمانی طولانی‌مدت، برای تحلیل سری‌های زمانی (Time-Series) داده‌های سنسوری بهینه هستند (۱). LSTM می‌تواند تأخیر فاز در پاسخ ژنی به سیگنال‌های محیطی را مدل‌سازی کند. این قابلیت امکان پیش‌بینی دقیق لحظه فعال شدن ژن‌های کلیدی ساختاری ماتریکس EPS مانند ژن‌های *pel*, *psl*, *alg* و انتقال از فاز پلانکتونیک به فاز تهاجمی بیوفیلم را فراهم می‌سازد (۱۰).

• مهندسی ویژگی و ترکیب داده‌های Multi-Omics

مدل‌های DNN^{۱۵} برای ترکیب داده‌های ناهمگن طراحی شده‌اند. این مدل‌ها ورودی‌هایی شامل غلظت QS، پارامترهای محیطی pH، دما و اکسیژن را با داده‌های ترانسکریپتومیکس (الگوی بیان ژن) و پروتئومیکس ترکیب می‌کنند (۱۰). این ادغام به مدل کمک می‌کند تا نه تنها میزان مولکول‌های QS، بلکه پاسخ عملکردی سلول‌ها به آن غلظت و در نتیجه،

برای شبیه‌سازی دقیق شرایط فیزیولوژیک درون‌تنی، نانوسنسورها در تراشه‌های میکروسیالی ادغام می‌شوند. این سامانه‌ها امکان کنترل دقیق پارامترهای حیاتی بیوفیلم، مانند شیب‌های مواد مغذی، تنش برشی و سرعت جریان سیال را فراهم می‌کنند که همگی بر تشکیل بیوفیلم تأثیر می‌گذارند. الکترودهای نانوسنسوری می‌توانند به صورت متوالی در طول کانال‌های میکروسیالی قرار گیرند تا سینتیک چسبندگی اولیه و فاز بلوغ بیوفیلم را پایش کنند، در نتیجه یک بستر ایده‌آل برای جمع‌آوری داده‌های دینامیک چندمتغیره برای هوش مصنوعی ایجاد می‌شود (۲).

مدل‌سازی پویایی بیوفیلم با هوش مصنوعی و

الگوریتم‌های یادگیری تقویتی^{۱۳}

داده‌های دینامیک، چندعاملی و حجیم تولید شده توسط شبکه‌های نانوسنسور، ورودی ایده‌آلی برای الگوریتم‌های پیشرفته هوش مصنوعی هستند (۱۰، ۱۱). هدف اصلی، استخراج الگوهای پنهان برای پیش‌بینی رویدادهای بحرانی و مهم‌تر از آن، فرماندهی خودکار و بهینه بر سامانه‌های درمانی است.

¹ Deep Neural Network (DNN) ⁵

¹ Reinforcement Learning (RL) ³

¹ Long Short-Term Memory (LSTM)

فنونتیپ مقاومت آنتی‌بیوتیکی^۱ AMR را با دقت بالا پیش‌بینی کند.

جزئیات فنی یادگیری تقویتی برای فرماندهی

خودکار

یادگیری تقویتی یک چارچوب محاسباتی قدرتمند برای بهینه‌سازی توالی اقدامات درمانی در طول زمان و در یک محیط دینامیک است و نقشی محوری در ایجاد یک حلقه بازخورد بسته و خودکار ایفا می‌کند (۱،۶).

ساختار عملکردی RL:

- **عامل فرماندهی:** مغز محاسباتی سیستم هوشمند که از طریق مدل‌های شبکه عصبی عمیق Q^{۱۷} (DQN) پیاده‌سازی می‌شود. وظیفه آن، تصمیم‌گیری بهینه در مورد نحوه، دوز و زمان رهاسازی عامل درمانی است.
- **محیط:** سیستم بیوفیلیم عفونی، شامل پویایی‌های میکروبی و پارامترهای محیطی است.
- **وضعیت:** وضعیت فعلی محیط که به صورت یک مجموعه از داده‌های لحظه‌ای گزارش می‌شود. این وضعیت شامل پارامترهایی مانند غلظت لحظه‌ای AHLs، میزان pH موضعی، تراکم بیوفیلیم و امتیاز

پیش‌بینی‌شده مقاومت دارویی است که همگی توسط نانوسنسورها و مدل‌های DNN به دقت اندازه‌گیری می‌شوند.

• اقدام: مجموعه‌ای از اقدامات درمانی که عامل

می‌تواند در آن لحظه انجام دهد. این اقدامات شامل انتشار هدفمند دوز مشخصی از مهارکننده QS، فعال‌سازی رهایش آنزیم تجزیه‌کننده ماتریکس EPS، یا تصمیم به عدم انجام اقدام برای صرفه‌جویی در دارو و جلوگیری از مقاومت هستند.

• تابع پاداش: این تابع، بازخورد و ارزش‌گذاری را

بر اساس پیامدهای اقدام انجام شده ارائه می‌دهد و عامل را به سمت اهداف درمانی مطلوب هدایت می‌کند. پاداش‌ها به گونه‌ای طراحی می‌شوند که کاهش پایدار و سریع بار میکروبی و سرکوب ژن‌های ویروالانس با پاداش‌های مثبت بالا و افزایش مقاومت دارویی یا سمیت ناخواسته با جریمه‌های منفی شدید همراه باشند.

فرآیند تصمیم‌گیری بهینه:

الگوریتم DQN از یک شبکه عصبی برای تخمین ارزش مورد انتظار هر اقدام در یک وضعیت معین استفاده می‌کند. با یادگیری سیاست بهینه، عامل تضمین می‌کند که بر اساس داده‌های لحظه‌ای سنسورها و تجربه انباشته‌شده‌اش، عملی را

¹ Deep Q-Networks (DQN)

¹ Antimicrobial Resistance (AMR)^۶

انتخاب کند که بهترین شانس را برای شکست بیوفیلیم در طول زمان داشته باشد. این مکانیسم کنترلی پیچیده، مفهوم "رهایی بر اساس تقاضا" را به صورت خودتنظیم‌شونده محقق می‌سازد.

سامانه‌های مهارکننده هدفمند نانوذرات: تحقق

مفهوم "مهار بر اساس تقاضا"

سیستم‌های نانوحامل هوشمند برای غلبه بر مقاومت چندگانۀ بیوفیلیم از طریق انتشار کنترل‌شده عوامل درمانی طراحی می‌شوند. موفقیت این رویکرد به دقت زمان‌بندی رهاسازی بستگی دارد که توسط AI تعیین می‌شود تا درمان دقیقاً در پنجره زمانی آسیب‌پذیری بیوفیلیم اعمال شود.

نانوحامل‌های پاسخگو به محرک‌های محیطی و

شیمیایی

این نانوحامل‌ها به دنبال سیگنال‌های محیطی خاص و محلی در بیوفیلیم هستند تا دارو را آزاد کنند:

- **پاسخگویی به pH :** در هسته بیوفیلیم‌های متراکم، متابولیسم بی‌هوازی منجر به تولید اسیدهای آلی و کاهش شدید pH (معمولاً زیر ۶٫۵) می‌شود. لیپوزوم‌های پلیمریزه شده حساس به pH مانند لیپوزوم‌های اصلاح شده با پلی‌اتیلن گلیکول آمینو اسیدها یا نانوذرات میسلی پلیمری که با

پلیمرهای اسید-لبیل ساخته شده‌اند، در این pH پایین ناپایدار شده و بار دارویی را به صورت انتخابی در هسته بیوفیلیم رها می‌کنند (۸).

• پاسخگویی به ردوکس و آنزیم‌ها: غلظت بالای

عوامل کاهنده مانند گلوتاتیون درون سلولی باکتریایی، می‌تواند به عنوان محرک عمل کند. نانوحامل‌های حساس به ردوکس که با پیوندهای دی‌سولفیدی (S-S) یا پیوندهای تری‌سولفیدی در ساختار هسته یا پوشش خود اصلاح شده‌اند، در برابر این غلظت بالای ردوکس تخریب شده و دارو را آزاد می‌سازند. علاوه بر این، ترشح آنزیم‌های خاص تجزیه‌کننده (مانند الاستاز یا DNAase) توسط پاتوژن‌ها، می‌تواند پیوندهای پپتیدی سطحی نانوحامل‌ها را هدف قرار داده و رهایش کنترل‌شده را آغاز کند (۸).

هدفمندی فعال و تخریب سینرژیک چندگانۀ

برای افزایش تجمع درمانی، از روش هدفمندی فعال استفاده می‌شود. سطح نانوذرات با لیگاندهای پپتیدی، آپتامرها یا مولکول‌های کوچک (مانند سابستریتهای چسبندگی باکتریایی) پوشش داده می‌شود که به طور انتخابی به ساختارهای بیرونی بیوفیلیم (مانند پلی‌ساکاریدهای ماتریکس یا پروتئین‌های چسبندگی) متصل می‌شوند تا تجمع نانوحامل‌ها در محل دقیق عفونت افزایش یابد (۹).

استراتژی رهایش سینرژیک سه گانه: مؤثرترین استراتژی، رهاسازی عوامل با عملکرد چندگانه به صورت زمان بندی شده و با دستور AI است (۴،۹):

۱- مرحله اول (تخریب ماتریکس): نانوحامل ها تحت فرمان AI، عامل تخریب ماتریکس (مانند آنزیم DNAase یا آلزینات لیز) را رها می کنند تا یکپارچگی EPS شکسته شده و نفوذپذیری افزایش یابد.

۲- مرحله دوم (سرکوب ویروانس): همزمان یا بلافاصله پس از آن، مهارکننده های QS آزاد می شوند تا ژن های ویروانس خاموش شده و ساختار بیوفیلیم تضعیف شود.

۳- مرحله سوم (کشتار): در لحظه ای که بیوفیلیم در آسیب پذیرترین حالت خود قرار دارد که توسط مدل RL پیش بینی شده است، آنتی بیوتیک ها یا نانوذرات فلزی ضدباکتری با دوز بهینه و کمینه، آزاد می شوند (۴،۹). این عمل سه گانه، کارایی درمان را در برابر بیوفیلیم های مقاوم به حداکثر می رساند.

چشم انداز آینده و چالش های انتقال بالینی

الگوی "بیوفیلیم های هوشمند" مسیر درمان عفونت های مزمن را به سمت مداخلات دقیق و پیشگیرانه تغییر می دهد، اما برای رسیدن به مرحله بالینی باید بر موانع فنی، بیولوژیکی و نظارتی جدی غلبه کند.

چالش های فارماکولوژی نانو و زیست سازگاری

• سرنوشت نانوذرات و کورونای پروتئینی: در

سیستم های درون تنی^{۱۸} نانوذرات بلافاصله توسط پروتئین های سرم پوشیده می شوند و یک لایه به نام کورونای پروتئینی تشکیل می دهند. این لایه می تواند خواص سطحی، توزیع زیستی و هدف گیری فعال نانوحامل را کاملاً تغییر داده و منجر به حذف سریع آن توسط سیستم رتیئکولاندوتلیال^{۱۹} RES شود (۸). برای مقابله، طراحی نانوحامل هایی با سطوح پگیله شده و پوشش های غیرفعال کننده برای افزایش زمان ماندگاری حیاتی است.

• فارماکوکینتیک و دوزینگ: دستیابی به غلظت

درمانی مؤثر در عمق بیوفیلیم و بافت عفونی، بدون ایجاد سمیت سیستمیک، یک چالش^{۲۰} PK/PD پیچیده است. مدل های AI می توانند با تنظیم دوز

² Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD)

¹ In Vivo

¹ Reticuloendothelial System (RES)

چارچوب‌های ارزیابی جدیدی برای اثبات ایمنی و کارایی این سیستم‌های خودکار و پویا هستند.

نتیجه‌گیری

این مقاله مروری به طور جامع، الگوی "بیوفیلیم‌های هوشمند" را به عنوان یک راهکار دگرگون‌ساز برای غلبه بر مقاومت چندگانه بیوفیلیم‌های گرم منفی معرفی کرد. نانوبیوسنسورها با قابلیت پایش مکانی و لحظه‌ای فعالیت QS، داده‌های دینامیک لازم را فراهم می‌آورند. این داده‌ها ورودی‌های کلیدی برای هوش مصنوعی (AI) هستند که با استفاده از الگوریتم‌های پیشرفته، به‌ویژه یادگیری تقویتی (RL)، می‌توانند آستانه بحرانی بیوفیلیم را پیش‌بینی کرده و فرمان‌های دقیق درمانی را صادر کنند. این امر، رهایش هدفمند و کنترل‌شده نانوحامل‌های پاسخگو را دقیقاً در زمان و مکان پیش‌بینی شده توسط AI ممکن ساخته و پتانسیل بالایی در غلبه بر مقاومت چندگانه بیوفیلیم‌ها دارد.

بخش دوم

این متن بخش دوم است.

بر اساس داده‌های لحظه‌ای سنسورها، این بهینه‌سازی را انجام دهند.

- **ایمنی و دفع:** سمیت طولانی‌مدت نانومواد و مکانیسم دفع آن‌ها از بدن (به ویژه نانوذرات غیرقابل تجزیه) یک نگرانی جدی است. تمرکز بر استفاده از مواد کاملاً زیست‌تخریب‌پذیر و با دفع سریع از طریق کلیه یا مدفوع ضروری است (۸).

چالش‌های هوش مصنوعی و نظارتی

- **استانداردسازی و اعتبارسنجی داده‌ها:** برای آموزش مدل‌های AI به منظور پیش‌بینی دقیق، نیاز حیاتی به مجموعه داده‌های مرجع کالیبره‌شده، استاندارد و با کیفیت بالا است که مستقیماً از شرایط بالینی و درون‌تنی جمع‌آوری شده باشند (۶،۱۰). تعمیم‌پذیری مدل به سویه‌های مختلف و محیط‌های عفونی متنوع، یک ضرورت است.
- **تفسیرپذیری XAI:** پذیرش بالینی منوط به آن است که سیستم‌های پیچیده DNN و RL بتوانند دلایل تصمیمات درمانی خود را به صورت شفاف و قابل فهم برای پزشکان بیان کنند.
- **تأییدیه نظارتی:** این سامانه‌ها به عنوان محصولات ترکیبی طبقه‌بندی می‌شوند (شامل دارو، دستگاه پزشکی و نرم‌افزار AI). نهادهای نظارتی نیازمند

مراجع

1. Chen S, Wang X, Li M. AI-Powered Diagnostics and Antimicrobial Resistance: A Review of Machine Learning Applications in Microbiology. **Nat Microbiol.** 2024; 9(2): 301-315.
2. Sharma A, Gupta R. Recent Advances in Nanosensors for Real-Time Monitoring of Bacterial Quorum Sensing Signals. **Biosens Bioelectron.** 2023; 220: 114815.
3. Al-Tawfiq MAA, Al-Hajji YH, Jones KP. Strategies for Biofilm Dispersion and Quorum Quenching: A New Era of Anti-Infective Agents. **J Control Release.** 2022; 348: 83-97.
4. Li J, Wang Z. Integrating Nanosensors and Artificial Intelligence for Smart Drug Delivery Systems. **Adv Drug Deliv Rev.** 2021; 176: 113854.
5. Al-Jabri TE, Al-Mansoori WH, Peters VS. The Role of Biofilms in Persistent Bacterial Infections: New Insights and Therapeutic Strategies. **Clin Microbiol Rev.** 2023; 36(4): e00010-23.
6. Song X, Huang W, Zhang Y. Machine Learning in Quorum Sensing Research: A Comprehensive Review. **Trends Biotechnol.** 2020; 38(11): 1205-1215.
7. Kim S, Lee Y. Engineered Living Materials for Sensing and Interacting with Bacterial Quorum Sensing. **Nat Biomed Eng.** 2024; 8(3): 245-259.
8. Singh PK, Kumar A, Rai M. Stimuli-Responsive Nanomaterials for On-Demand Drug Release in the Context of Biofilm Inhibition. **Small.** 2022; 18(30): 2201944.
9. Kim HK, Tsang M, T. A. Advanced Nanotechnological Approaches to Combatting Multidrug-Resistant Gram-Negative Biofilms. **Adv Funct Mater.** 2021; 31(17): 2008899.
10. Long L, Ma V, Garcia J. Developing Predictive Models for Biofilm Formation Using Transcriptomic and AI Data. **Mol Cell.** 2023; 83(15): 2617-2633.

Smart Biofilms: Integrating Nanosensors and Artificial Intelligence (AI) for Monitoring Quorum Sensing Dynamics and Targeted Inhibition of Gram-Negative Infections

Amin Roozbehi^{*1}, Amirhossein Rafiei Vardanjani²

1.Department of Biology, ShK.C., Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

2.Department of Nursing and Midwifery, Borujen University of Medical Sciences, Iran

Corresponding author: amin.roozbehi.1370@gmail.com

Abstract:

The formation of biofilms by multi-drug resistant Gram-negative pathogens represents a major therapeutic crisis in clinical settings. The key regulatory mechanism governing these structures is Quorum Sensing, which enables genetic coordination for the production of the Extracellular Polymeric Substances matrix. Due to the spatial and temporal heterogeneity of biofilms, understanding critical QS thresholds for treatment remains limited. This review introduces the pioneering paradigm of "Smart Biofilms": integrating nanosensors for Real-Time QS monitoring and predictive analysis by Artificial Intelligence. We emphasize the central role of Reinforcement Learning algorithms. These models analyze multifactorial data from the sensors, enabling the modeling of growth kinetics and the prediction of the critical threshold for biofilm formation and antimicrobial resistance. Finally, the potential of stimuli-responsive nanomaterial systems is highlighted. Under the command of RL, these systems precisely release anti-biofilm agents at the optimal time and location (the concept of "inhibition on demand"). This paper provides a highly detailed roadmap for future research toward precise and intelligent therapeutic interventions.

Keywords: Biofilm, Quorum Signaling, Nanosensor, Artificial Intelligence