Review Article | Iran J Med Microbiol. 2022; 16(2): 83-97

10.30699/ijmm.16.2.83

Iranian Journal of Medical Microbiology | ISSN:2345-4342

Antiviral Effects of Probiotic Metabolites

Mohammadreza Ghorani*

Pathobiology Department, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran

ABSTRACT

Presently, viral diseases are incrementing all over the world, for which the definitive solutions are difficult since there are no effective drugs. In the 1990s, antiviral probiotics first appeared when they acted as drugs for protecting the intestinal epithelium against viral infection and reducing diarrhea. Thus, further studies have been performed to define the mechanisms behind this antiviral impact. Over 100 years ago, lactic acid bacteria (LAB) were accidentally utilized naturally exist in fermented products, against viral infections. Producing several active ingredients like active ribosomal proteins, acids, hydrogen peroxide, non-ribosomal synthetase peptides (NRPS), and other metabolites is an important feature of lactic acid bacteria. Numerous studies have recently assessed the significance of these active ingredients in both nutrition and medicine. LAB was utilized in food fermentation to present a good taste for food while protecting it from pathogenic microorganisms and spoilage. In this article, the LAB metabolites' antiviral activity was assessed.

Keywords: Antiviral metabolites; Antiviral probiotics; Antiviral peptide; Antiviral bacteriocins

Received: 2021/08/16; **Accepted**: 2022/01/15; **Published Online:** 2022/02/10

Corresponding Information: **Mohammadreza Ghorani**, *Pathobiology Department, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran*
Email: mo_gh66@yahoo.com

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

Ghorani M. Antiviral Effects of Probiotic Metabolites. Iran J Med Microbiol. 2022; 16 (2) :83-97

Download citation: BibTeX | RIS | EndNote | Medlars | ProCite | Reference Manager | RefWorks|
Send citation to: Mendeley Zotero RefWorks

1 Introduction

The rate of viral infections is rising dramatically around the world, and definitive solutions to them seem difficult. In addition, effective antiviral drugs are scarce due to the genetic mutations of many viruses. Respiratory infections and gastroenteritis are the leading causes of death worldwide in developing and developed countries. Despite the widespread adoption of vaccination strategies, some pathogens remain a threat to public health worldwide. Fassi *et al.* (2005) and the National Institutes of Health (NIH) reported the emergence of 16 new infectious diseases, six of which were considered recurrent infections **(1)**. Hardy *et al.* (2013) consider strengthening the immune system as the most important key factor in preventing infectious diseases. Dietary balance in meals, prescribing supplements such as fiber and probiotics are three ways to strengthen and stimulate the immune system, thus protecting the mucosa against the entry of pathogens. Probiotics have been shown to stimulate and modulate the immune system **(2)**. Alkasa *et al.* (2015) believe that in addition to the antibacterial activity of probiotics, some strains have shown effective antiviral activity that can be a solution to the deficiency of antiviral agents **(3)**. In the following, the antiviral activities of probiotic metabolites are investigated.

2. Antiviral Activity of Probiotic Metabolites

1. Non-organic Substances

Hydrogen peroxide (H_2O_2) is an antimicrobial agent, which is made by various species of bacteria including Streptococcus pneumoniae (S. pneumonia) and Streptococcus pyogenes (S. pyogenes) that are pathogenic or opportunistic bacteria **(4, 5)**. H_2O_2 is produced by some probiotic strains as a defense mechanism. Moreover, some species of Bifidobacteria are allowed by H_2O_2 to survive under microaerobic circumstances **(6)**. H_2O_2 has a key role in animals and humans, particularly in the vaginal ecosystem. H_2O_2 is also made by some lactobacilli as a natural antimicrobial in the vaginal environment. It is toxic to some microorganisms such as HIV-1 and HSV-2 **(7, 8)**. According to Mentel *et al.* (1977), a concentration of 3% hydrogen peroxide within 1-30 min, adeno type 3

and 6 viruses, influenza A and B, adeno type 4 viruses, coronavirus inactivates strain 229E, rhinovirus 1A and 1B and type 7, myxoma, and senile senile virus (9). Organic acids were classified by the Food and Drug Administration (FDA) as completely safe for humans. Most microorganisms are sensitive to organic acids since they are killed by a specific mechanism where undecomposed molecules are ionized within their own cell membrane. Therefore, by releasing hydrogen ions, the cells immediately react thus reducing the pH and consequently cell damage (10). Producing lactic acid is a key resistance mechanism preventing the acid-sensitive microorganisms' growth including those causing infectious diseases (11). Kenti *et al.* (8) reported that the viability of microorganisms was significantly reduced by lactic acid physiological concentrations of (not acetic acid). Here, it is hypothesized that antimicrobial activity is not directly associated with pH, however, it is associated with the organic acid nature. All LAB species produce lactic acid as the end carbohydrate metabolism product. Lactic acid is in charge of the regulation of vaginal pH physiologically in the human ecosystem. HIV (12) and HSV-2 (13) are inactivated by acidic pH. Besides, HSV-2 is inactivated irreversibly by lactic acid in a healthy person's vagina (8). It seems that compounds are produced by lactobacilli, which help host cells hinder the replication of the virus (14). Therefore, HSV-2 proliferation is effectively reduced in cell culture by a non-protein cell wall component extracted from vaginal Lactobacillus brevis. According to Strobe *et al.* (2011), lactic acid imposes antiviral impacts against non-envelope viruses like ECHO and FCV. It was also indicated that enteroviruses are inactivated based on the type of virus since the ECHO virus was more stable than FCV while existing lactic acid D / L (15).

2. Organic Substances

Protein substances secreted by probiotic strains and LAB are further characterized molecules as a result of their consequent antiviral effect and antimicrobial activity. Though, the direct influences of various non-protein compounds have already been reported including polyphenols (16) or taflavins (17), against rotaviruses. However, proteinaceous materials with non-microbial origin are less explained based on their antiviral activity. Lactoferrin is the most extensively reported protein with at least part of the antiviral features of breast milk (18) and stops rotaviruses from being absorbed into target cells owing to its capability at binding to virus particles. (19). It was indicated that Capacazine has the antiviral activity to HuRoVs. Through glycan residues, it can bind rotavirus particles together (20).

2-1. Bacteriocins

Bacteriocins are antimicrobial peptides made in the ribosome pathway. Tag *et al.* (1976) indicated the activity of bacteriocins against bacteria related to the producer strain (21). However, it has been recently indicated that some bacteriocins made by lactic acid bacteria belonging to the enterococcus (enterosin E50-52 and enterosin E760) and genus Lactobacillus (bacteriocin OR7) (bacteriocin XDSM) have further activities such as Gram-positive and Gram-negative like Campylobacter jejuni, Salmonella, Yersinia, Escherichia coli O157: H7, Moganla Morgani, Shigella dysentery, Listeria, and Staphylococcus aureus (22-26). Clanhammer (1993) (27) classified bacteriocins into 4 groups in terms of primary amino acid sequence, structure, molecular weight (kDa), and stability with alterations in pH and temperature. This categorization was severely changed owing to various scientific results. Cotter *et al.* (28) presented the next classification into three categories. In this classification, Class I is lantibiotics as the small hydrophobic peptides (<KDa5) containing unusual amino acids of beta-methyl lanthionine and lanthionine. Ray *et al.* divided this class into 6 subclasses (29). Class II peptides are non-antibiotic classified into 4 subclasses IIa, IIb, IIc, and IId. The Class II general properties are determined by thermal stability and a molecular weight less than KDa10. Heat-resistant bacteriocins are included in Class III as a protein, not a peptide since it has a higher molecular weight (> 30 KDa).

Lactic acid bacteria-produced bacteriocins have several benefits. Indeed, they provide a competitive effect for bacteriosynogenic lactic acid bacteria on access to nutrients in natural ecosystems comprising various microorganisms (30). They are preferred by humans in food preservation since they can be utilized as alternatives to antibiotics or combined with natural antibiotics (28, 31, 32). Although the bacteriocins' antibacterial activity was described partially, their antiviral activity is not comprehended yet. Various speculated or reported models and unknown models are included in the set of bacteriocins with antiviral activity. Bacteriocins such as Staphylococcus 188, enterosin AAR-74, enterosin AAR-71and arvinusin NA4 were examined against the HSA coliform virus isolated from raw wastewater specimen (collected from a local wastewater treatment plant). Enterosin AAR-74 and staphylococcus aureus 188 reduced virus replication by factor 10. However, arvinusin NA4 and enterosin AAR-71 removed virus replication completely (33). Moreover, Staphylococcus 188 was active against Newcastle disease virus and influenza virus in vitro and in vitro models (34). Antiviral activity against HSV-1 (35) was exhibited by Enterosin ST5Ha (ST5Ha). In particular, cell viability (CC50) was reduced by enterosin ST5Ha at a concentration of 8645 mg/ml by more than 50%. This concentration was higher than the ST4V and CRL35 bacteriocins' antiviral concentrations (2500 and 1600 mg/ml), respectively (36, 37). In Vero and BHK-21 cells, the antiviral activity of

enterosin ST4V and CRL35 against positive and defective strains of herpes simplex thymidine kinase type 1 and 2 was found affecting the intracellular virus proliferation and inhibiting the last proliferation phases **(36- 38)**. The CRL35 amino acid sequence plays a vital role in anti-HSV-1 and anti-HSV-2 activities. CRL35 derivatives were examined without at least two cysteine residues. It was indicated they have no antibacterial activity with no antiviral activity.

Bacteriocin ST5Ha (50 mg/mL) decreased HSV-1 viral production in cell culture by more than 50% (EC50) with a selective index (CC50 / CE50) of 173 **(35)**. It was indicated that strong anti-listeria activity is exhibited by pediatric enterotin like NKR-5-3 C **(35)**. Assessing the anti-HSV-1 activity of NKR-5-3C, its CC50 was found less than 1200 µg/mL. However, the CE50 value was 30 mg/ mL. Labyrinosopeptin A1 (LabyA1) is a sample peptide from a new group of carbocyclic lantibiotics **(39)**. Widespread and persistent anti-HSV (EC50: 0.29-2.8mM) and anti-HIV (EC50: 0.70-3.3mM) activity were exhibited by LabyA1 in cell cultures **(39)**. LabyA1 represented the virus's cell-to-cell transmit-ssion between CD4 + T4 uninfected cells and HIV-infected T cells (EC50: 2.5 mM) thus preventing the transmission of HIV-derived DC-SIGN + cells to CD4 + T-infected cells (EC50: 4.1 mM) **(38, 39)**. To demonstrate the synergistic effect on anti-HIV-1 and anti-HSV-2 activities, LabyA1 was used in dual combination with acyclovir, tenofovir, saquinavir, anfovovitid, and raltegravir **(39)**.

It is not well known how bacteriocins work against viruses. Washman *et al.* **(38)** indicated that the receptors accumulation is hindered by bacteriocins on host cells resulting in the accumulation of viral particles. They can also hinder the key reactions in the proliferative cycle. Presently, a non-cytotoxic Lacto-bacillus delbrokii-produced class IV bacteriocin was isolated under Bulgarius 1043 and represented to kill the influenza virus (**40**). The bacteriocins' nature is responsible for the antiviral activity. Lang *et al.* supp-orted this hypothesis reporting that MuNoV, herpes-virus (FHV), H1N1, and Newcastle disease (NDV) viruses were not reduced by saccharin A nisin **(41)**.

2-2. Non-ribosomal Peptides (NRPs)

NRPs are natural and biologically active compounds with various clinical applications. Some NRPs are utilized as antitumor drugs (bleomycin), antibiotics (daptomycin), immunosuppressants (cyclosporine), or antifungal drugs **(42)**. This diverse biological activity can be clarified by the combination of these molecules in nature. NRPs are made by the secondary metabolism of fungi and bacteria by the amino acids sequential densification made by several non-ribosomal synthetase peptides (NRPSs) and multimodular enzymes **(42, 43)**. Several reports indicated that some NRPSs can be utilized as antiviral agents against enveloped viruses. In the study of Wollenbroch *et al.* (1997) **(44)**, the surfactant biosurfactant (Bacillus subtilis-made NRPS antifungal) can be herpes simplex virus (HSV-1, HSV-2), Semicolon virus (SFV), and herpes simplex virus (SHV), vesicular stomatitis virus (VSV), feline calcareous virus (FCV) monkey immune-deficiency virus (SIV), and mouse encephalomyo-carditis virus (EMCV). Furthermore, the Coxsackie B4 virus can be inhibited by surfactants at lower concentrations.

Probiotics and Their Proteinaceous Metabolites

According to current clinical trials, some probiotic strains can enhance acute rotavirus diarrhea **(45)**. It is thought that mucosal barrier enhancement, intestinal microbial balance, and modulation of the immune response protect against rotavirus diarrhea **(46)**. Though, the underlying mechanisms for the protective effects of probiotics against viruses has been investigated in a few studies. Lee *et al.* **(47)** revealed that rotavirus infection is strongly prevented by Lactobacillus acidophilus (LA) and Bifidobacterium langum (IBG) in the Vero cell line, while they identify no mechanism.

Under Infentis CECT7210, bifidobacterium fungus represented the capability of inhibiting rotavirus replication in both in vivo and in vitro circumstances. In the study of Chanel *et al.* **(48)**, the antiviral mechanism of this strain was investigated. Therefore, this supernatant was gathered and examined for RoV in both MA-104 and HT-29 cell lines. Based on the findings, the supernatant possessed antiviral activity, and protease digestion represented both the proteinaceous nature of the active substance. Moreover, the molecule inhibiting the rotavirus replication was released in the supernatant. Further purifying and identification was performed on the peptide. It was revealed that this antiviral peptide includes 11 amino acids with a molecular weight of 1.282 kDa and MHQPHQPLPPT sequence. After various experiments, it was found that a protease was secreted by Bifidobacterium langum secreted by Infentis CECT7210, which digested casein in MRS broth. Among the outcomes of casein digestion was antiviral peptide **(48)**.

Galen *et al.* (2016) presented another mechanism by these two strains along with the blocking effects of Lactobacillus casei rotavirus and Bifidobacterium adelsantis, Olia. It was revealed that proteinaceous substances are secreted by these two strains interfering with the final quantity of intracellular NSP4, formerly explained as rotavirus enterotoxin. Thus, the duration and cell lysis of diarrhea were decreased. Moreover, Ca2 + can be also regulated by these metabolites thus preventing its release from the enterocytes' endoplasmic reticulum and reducing the cell damage **(49)**.

VHHs are nanobodies formerly utilized for treating rotavirus-related diarrhea **(50)**. These nanobodies are fragments of antibodies extracted from light chain-free immunoglobulins found in camels **(51)**. Alvarez *et al.* selected LGGs, with antiviral activity represented by several mechanisms **(56-52)** for antiviral VHH expression **(57)**. various strains of GG (ATCC 53103), LGG (GG (CMC), GG (UT), and GG (NCC 3003)) were examined for their capability to possess nanobodies in their cell wall. Only the GG (UT) strain could represent ARP1 (VHH antiviral rotavirus) on the bacteria surface since this strain includes the inactivated welF EPS and welE genes. No expression of EPS permits the efficient display of ARP1 on its surface. A mouse model was used in an in vitro experiment representing that GG strains (UT) had a protective level against rotavirus diarrhea. The lack of EPS had no effect on the antiviral activity. However, further studies are required on this strain, particularly on its capability at binding to enterocytes **(57)**.

Unspecified Antiviral Metabolites

Various studies revealed the probiotics' antiviral activity while not specifying the specific antiviral molecules.

Thus, further studies are required to assess low-toxicity, high-performance, and minor side effects of antivirals. Moreover, an urgent need exists for antiviral molecules against viral pathogens in animals and humans. In 1986, the antiviral activity (influenza virus) of boiled yogurt was screened among various milk preparations. According to the results, the infected mice treated with boiled yogurt had a longer survival rate than the infected mice. Furthermore, the treated mice had lower hemagglutinin titers compared to the infected mice **(58)**. The cell-free supernatant (CFS) of seven probiotic strains was also tested for its antiviral activity against vesicular stomatitis virus (VSV). The strain included Bifidobacterium go DSM 20091, Lactobacillus para-casei F14, Bifidobacterium Langum Q 46, Lactobacillus rhamnosus Q 85, Lactobacillus 12S, Lactobacillus D1, which were cultured in MRS broth, a coated virus related to the rhabdoviridae family. All probiotic strains represented antiviral activity in their superficial fluids. Moreover, the viral infection rate was reduced by around 68%. It was revealed that this activity is associated with three possible mechanisms including the interaction between bacterial cells and host, trapping of viral particles via direct probiotic strains interaction, and ultimately neutralizing the viral particles via probiotic metabolites like protein molecules or organic acids **(59)**.

Both yogurt and CSF MRS cultures of seven probiotic strains were examined by Choi *et al.* including Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus plantarum, and Bifidobacterium bifidum. CFSs were examined against numerous RNA-infected viruses such as Influenza virus A / WS / 33; influenza A / PR / 8/34 virus; Influenzavirus B / Lee / 40; swine epidemic diarrhea virus D (PEDV) CV 777, and Coxsackievirus A16 (CA16), CB3 and CB4. Along with the nonexistence of cytotoxicity in the Vero and MDCK cell lines, these CFSs represented antiviral activity via inhibition of virus replication. Moreover, yogurt-derived CFSs represented the strongest activity **(60)**. It was also indicated that yogurt-derived CFSs filtered by Amicon (Millipore, Bilrica, USA) with MW CO <3000 Da had the same antiviral activity. Moreover, the antiviral compounds' MW was less than Da 3000.

The antiviral activity of CFS Lactococcus lactis subunit Lactis LM0230 was represented, which is a probiotic strain cultured in MRS broth. This CFS was assessed in the Crandell Reese (CRFK) cats' kidneys against cat kidney virus (FCV) as a substitution for NoV. According to the results, the viral load was reduced by CFS. Though, the viral load was not affected by neutral CFS (pH = 7.0) **(61)**. It was found that for denaturing the viral capsid lactic acid is essential (Roger *et al.*) **(62)**.

Lang Stark *et al.* **(41)** assessed the antiviral activity of both D / L lactic acid and various LAB CFS sausages against H1N1, MuNoV, FHV and NDV followed by evaluating the sacacin A and nisin. D / L lactic acid was examined against H1N1 and MuNoV. The viral load was reduced by lactic acid by 2.5 and 3.25 units in H1N1 and MuNoV, respectively. There was no cytotoxicity in the lactic acid's active concentration. Moreover, LF CFS was examined against MuNoV. According to the results, in MuNoV, only the culture supernatant of Lactobacillus corvatus 1 was active. Furthermore, catalytic refining, thermal refining, freezing, and neutralization of CFS Lactobacillus corvatus 1 revealed that the antiviral compound is a protein. By separating this CFS via chromatographic technique, it was hypothesized that this antiviral compound had the MW of kDa 2, which is very close to a bacteriocin. However, this hypothesis is disproved by the thermal variability of this compound since the heat-resistant bacteriocins possess an MW> 30 kDa **(27)**. Shearer *et al.* **(63)** also reported the antiviral activity of CFSs for Enterococcus faecalis 19433 and Bacillus subtilis 168 against MuNoV 1 and Tulane virus. In CFSs, no direct effect was found on the viral particles. Nevertheless, a weak inhibitory effect was represented by CFSs on virus replication in LLCMK2 and RAW 264.7 cell lines.

The probiotics' antiviral effect was also studied in a work, which showed no effect of probiotics on rota-virus infection in pregnant Lewis G14 mice while exis-ting Bifidobacterium M-16 V as a probiotic strain **(64)**.

3. Conclusion

In both the medical and food sectors it is possible to activate some LAB and probiotic metabolites against various viruses like membrane and non-membrane viruses. The most significant antiviral compounds of probiotic metabolites are hydrogen peroxide, organic acids, and protein molecules. The safety of D / L lactic acid and bacteriocins was extensively studied. It appears that antiviral activity is molecularly specific since no antiviral activity was represented by LAB CFSs comprising lactic acid and some bacteriocins. Moreover, their activity is based on the virus's type or subtype. There are complex experiments to evaluate these metabolites. The cytotoxicity of some metabolites has attracted a huge deal of attention to assessing the direct influences of these metabolites on the target virus. Levin-Le Maval and Servin (2014) indicated a cytotoxic effect of some Lactobacillus CFSs on Caco-2 cell lines possibly covering the primary antiviral effects of these CFSs, for instance in the rotavirus replication cycle. **(65)**. To identify the true antiviral compound and in-depth investigate the mechanism of action of these molecules, broken CFS is vital.

Considering the arrival of antibiotic resistance, the recent frightening predictions regarding antibiotic resistance, and the spread of untreated emergent viral infections, probiotics, and prebiotics will be further required in the future. Hence, further studies are required to provide promising findings of the effects of probiotics.

Acknowledgment

None.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Reference

1. Fauci AS, Touchette NA, Folkers GK. Emerging infectious diseases: a 10-year perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Int J Risk Saf Med. 2005;17(3, 4):157-67. [DOI:10.3201/eid1104.041167] [PMID] [PMCID]
2. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. Nutrients. 2013;5(6):1869-912. [DOI:10.3390/nu5061869] [PMID] [PMCID]
3. Al Kassaa I, Hober D, Hamze M, Caloone D, Dewilde A, Chihib N-e, et al. Vaginal Lactobacillus gasseri CMUL57 can inhibit herpes simplex type 2 but not Coxsackievirus B4E2. Arch Microbiol. 2015;197(5):657-64. [DOI:10.1007/s00203-015-1101-8] [PMID] [PMCID]
4. Pericone CD, Park S, Imlay JA, Weiser JN. Factors contributing to hydrogen peroxide resistance in Streptococcus pneumoniae include pyruvate oxidase (SpxB) and avoidance of the toxic effects of the Fenton reaction. J Bacteriol. 2003;185 (23):6815-25. [DOI:10.1128/JB.185.23.6815-6825.2003] [PMID] [PMCID]
5. Seki M, Iida K-i, Saito M, Nakayama H, Yoshida S-i. Hydrogen peroxide production in Streptococcus pyogenes: involvement of lactate oxidase and coupling with aerobic utilization of lactate. J Bacteriol. 2004;186(7):2046-51. [DOI:10.1128-/JB.186.7.2046-2051.2004] [PMID] [PMCID]
6. Kawasaki S, Satoh T, Todoroki M, Niimura Y. b-Type dihydroorotate dehydrogenase is purified as a H2O2-forming NADH oxidase from Bifidobacterium bifidum. Appl Environment Microbiol. 2009;75(3):629-36. [DOI:10.1128/AEM.02111-08] [PMID] [PMCID]
7. Klebanoff SJ, Coombs RW. Viricidal effect of Lactobacillus acidophilus on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission. J Experiment Med. 1991;174(1):289-92. [DOI:10.1084/jem.174.1.289] [PMID] [PMCID]
8. Conti C, Malacrino C, Mastromarino P. Inhibition of herpes simplex virus type 2 by vaginal lactobacilli. J Physiol Pharmacol. 2009;60(6):19-26.
9. Mentel R, Shirrmakher R, Kevich A, Dreĭzin R, Shmidt I. Virus inactivation by hydrogen peroxide. Voprosy Virusologii. 1977(6):731-3.
10. In YW, Kim JJ, Kim HJ, Oh SW. Antimicrobial activities of acetic acid, citric acid and lactic acid against S higella species. J Food Saf. 2013;33(1): 79-85. [DOI:10.1111/jfs.12025]
11. Boskey E, Telsch K, Whaley K, Moench T, Cone R. Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. Infect Immun. 1999;67(10):5170-5. [DOI:10.1128/IAI.67.10.5170-5175.1999] [PMID] [PMCID]
12. Martín V, Maldonado A, Fernández L, Rodríguez JM, Connor RI. Inhibition of human immunedeficiency virus type 1 by lactic acid bacteria from human breastmilk. Breastfeeding Med. 2010;-

5(4):153-8. [DOI:10.1089/bfm.2010.0001] [PMID] [PMCID]

13. Tuyama AC, Cheshenko N, Carlucci MJ, Li J-H, Goldberg CL, Waller DP, et al. ACIDFORM inactivates herpes simplex virus and prevents genital herpes in a mouse model: optimal candidate for microbicide combinations. J Infect Dis. 2006;194(6):795-803. [DOI:10.1086/506948] [PMID]
14. Mastromarino P, Hemalatha R, Barbonetti A, Cinque B, Cifone M, Tammaro F, et al. Biological control of vaginosis to improve reproductive health. Indian J Med Res. 2014;140(1):91.
15. Straube J, Albert T, Manteufel J, Heinze J, Fehlhaber K, Truyen U. In vitro influence of d/l-lactic acid, sodium chloride and sodium nitrite on the infectivity of feline calicivirus and of ECHO virus as potential surrogates for foodborne viruses. Int J Food Microbiol. 2011;151(1):93-7. [DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2011.08.010] [PMID]
16. Kwon H-J, Kim H-H, Ryu YB, Kim JH, Jeong HJ, Lee S-W, et al. In vitro anti-rotavirus activity of polyphenol compounds isolated from the roots of Glycyrrhiza uralensis. Bioorganic & Med Chem. 2010;18(21):7668-74. [DOI:10.1016/j.bmc.2010.07.073] [PMID]
17. Clark K, Grant P, Sarr A, Belakere J, Swaggerty C, Phillips T, et al. An in vitro study of theaflavins extracted from black tea to neutralize bovine rotavirus and bovine coronavirus infections. Vet Microbiol. 1998;63(2-4):147-57. [DOI:10.1016/S0378-1135(98)00242-9]
18. Van der Strate B, Beljaars L, Molema G, Harmsen M, Meijer D. Antiviral activities of lactoferrin. Antiviral Res. 2001;52(3):225-39. [DOI:10.1016/S0166-3542(01)00195-4]
19. Superti F, Ammendolia M, Valenti P, Seganti L. Antirotaviral activity of milk proteins: lactoferrin prevents rotavirus infection in the enterocyte-like cell line HT-29. Med Microbiol Immunol. 1997;186(2):83-91. [DOI:10.1007/s004300050049] [PMID]
20. Inagaki M, Muranishi H, Yamada K, Kakehi K, Uchida K, Suzuki T, et al. Bovine κ-casein inhibits human rotavirus (HRV) infection via direct binding of glycans to HRV. J Dairy Sci. 2014;97(5):2653-61. [DOI:10.3168/jds.2013-7792] [PMID]
21. Tagg JR, Dajani AS, Wannamaker LW. Bacteriocins of gram-positive bacteria. Bacteriol Rev. 1976;40(3):722-56. [DOI:10.1128/br.40.3.722-756.1976] [PMID] [PMCID]
22. Line J, Svetoch E, Eruslanov B, Perelygin V, Mitsevich E, Mitsevich I, et al. Isolation and purification of enterocin E-760 with broad antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chem. 2008;52(3):1094-100. [DOI:10.1128/AAC.01569-06] [PMID] [PMCID]
23. Stern N, Svetoch E, Eruslanov B, Perelygin V, Mitsevich E, Mitsevich I, et al. Isolation of a Lactobacillus salivarius strain and purification of its bacteriocin, which is inhibitory to Campylobacter jejuni in the chicken gastrointestinal system. Antimicrob Agents Chem. 2006;50(9):3111-6. [DOI:10.1128/AAC.00259-06] [PMID] [PMCID]
24. Svetoch EA, Eruslanov BV, Perelygin VV, Mitsevich EV, Mitsevich IP, Borzenkov VN, et al. Diverse antimicrobial killing by Enterococcus faecium E 50-52 bacteriocin. J Agri Food Chem. 2008;56(6):1942-8. [DOI:10.1021/jf073284g] [PMID]
25. Messaoudi S, Kergourlay G, Rossero A, Ferchichi M, Prévost H, Drider D, et al. Identification of lactobacilli residing in chicken ceca with antagonism against Campylobacter. Int Microbiol. 2011;14(2):103-10.
26. Messaoudi S, Kergourlay G, Dalgalarrondo M, Choiset Y, Ferchichi M, Prévost H, et al. Purification and characterization of a new bacteriocin active against Campylobacter produced by Lactobacillus salivarius SMXD51. Food Microbiol. 2012;32(1):129-34. [DOI:10.1016/j.fm.2012.05.002] [PMID]
27. Klaenhammer TR. Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. FEMS Microbiol Rev. 1993;12(1-3):39-85. [DOI:10.1016/0168-6445(93)90057-G]
28. Cotter PD, Hill C, Ross RP. Bacteriocins: developing innate immunity for food. Nature Rev Microbiol. 2005;3(10):777-88. [DOI:10.1038/nrmicro1273] [PMID]
29. Rea MC, Ross RP, Cotter PD, Hill C. Classification of bacteriocins from Gram-positive bacteria. Prokaryotic Antimicrob Peptides: Springer; 2011. p. 29-53. [DOI:10.1007/978-1-4419-7692-5_3]
30. O'Shea EF, Gardiner GE, O'Connor PM, Mills S, Ross RP, Hill C. Characterization of enterocin-and salivaricin-producing lactic acid bacteria from the mammalian gastrointestinal tract. FEMS Microbiol Let. 2009;291(1):24-34. [DOI:10.1111/j.1574-6968.2008.01427.x] [PMID]
31. Naghmouchi K, Baah J, Hober D, Jouy E, Rubrecht C, Sané F, et al. Synergistic effect between colistin

and bacteriocins in controlling Gram-negative pathogens and their potential to reduce antibiotic toxicity in mammalian epithelial cells. Antimicrob Agents Chem. 2013;57(6):2719-25. [DOI:10.1128/AAC.02328-12] [PMID] [PMCID]

32. Naghmouchi K, Le Lay C, Baah J, Drider D. Antibiotic and antimicrobial peptide combinations: synergistic inhibition of Pseudomonas fluorescens and antibiotic-resistant variants. Res Microbiol. 2012;163(2):101-8. [DOI:10.1016/j.resmic.2011.11.002] [PMID]
33. Qureshi H, Saeed S, Ahmed S, Rasool SA. Coliphage hsa as a model for antiviral studies/spectrum by some indigenous bacteriocin like inhibitory substances (BLIS). Pak J Pharma Sci. 2006;19(3):182-5.
34. Saeed S, Rasool S, Ahmad S, Zaidi S, Rehmani S. Antiviral activity of staphylococcin 188: A purified bacteriocin like inhibitory substance isolated from Staphylococcus aureus AB188. Res J Microbiol. 2007;2(11):796-806. [DOI:10.3923/jm.2007.796.806]
35. Todorov SD, Wachsman M, Tomé E, Dousset X, Destro MT, Dicks LMT, et al. Characterisation of an antiviral pediocin-like bacteriocin produced by Enterococcus faecium. Food Microbiol. 2010;27(7):869-79. [DOI:10.1016/j.fm.2010.05.001] [PMID]
36. Todorov SD, Wachsman MB, Knoetze H, Meincken M, Dicks LM. An antibacterial and antiviral peptide produced by Enterococcus mundtii ST4V isolated from soya beans. Int J Antimicrob Agents. 2005;25(6):508-13. [DOI:10.1016/j.ijantimicag.2005.02.005] [PMID]
37. Wachsman MB, Farías MaE, Takeda E, Sesma F, de Ruiz Holgado AP, de Torres RA, et al. Antiviral activity of enterocin CRL35 against herpesviruses. Int J Antimicrob Agents. 1999;12(4):293-9. [DOI:10.1016/S0924-8579(99)00078-3]
38. Wachsman MB, Castilla V, de Ruiz Holgado AP, de Torres RA, Sesma F, Coto CE. Enterocin CRL35 inhibits late stages of HSV-1 and HSV-2 replication in vitro. Antiviral Res. 2003;58(1):17-24. [DOI:10.1016/S0166-3542(02)00099-2]
39. Férir G, Petrova MI, Andrei G, Huskens D, Hoorelbeke B, Snoeck R, et al. The lantibiotic peptide labyrinthopeptin A1 demonstrates broad anti-HIV and anti-HSV activity with potential for microbicidal applications. PLOS ONE. 2013;8(5):-e64010. [DOI:10.1371/journal.pone.0064010] [PMID] [PMCID]
40. Al Kassaa I, Hober D, Hamze M, Chihib NE, Drider D. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. Probiotics Antimicrob Protein. 2014;6(3-4):177-85. [DOI:10.1007/s12602-014-9162-6] [PMID]
41. Lange-Starke A, Petereit A, Truyen U, Braun P, Fehlhaber K, Albert T. Antiviral potential of selected starter cultures, bacteriocins and d, l-lactic acid. Food Environment Virol. 2014;6(1):42-7. [DOI:10.1007/s12560-013-9135-z] [PMID] [PMCID]
42. Walsh CT. The chemical versatility of natural-product assembly lines. Accounts Chem Res. 2008;41(1):4-10. [DOI:10.1021/ar7000414] [PMID]
43. Finking R, Marahiel MA. Biosynthesis of nonribosomal peptides. Annu Rev Microbiol. 2004;58:453-88. [DOI:10.1146/annurev.micro.58.030603.123615] [PMID]
44. Vollenbroich D, Özel M, Vater J, Kamp RM, Pauli G. Mechanism of inactivation of enveloped viruses by the biosurfactant surfactin from Bacillus subtilis. Biologicals. 1997;25(3):289-97. [DOI:10.1006/biol.1997.0099] [PMID]
45. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. BMC Infec Dis. 2010;10(1):1-7. [DOI:10.1186/1471-2334-10-253] [PMID] [PMCID]
46. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation. Int J Antimicrob Agents. 2012;40(4):288-96. [DOI:10.1016/j.ijantimicag.2012.06.006] [PMID]
47. Lee DK, Park JE, Kim MJ, Seo JG, Lee JH, Ha NJ. Probiotic bacteria, B. longum and L. acidophilus inhibit infection by rotavirus in vitro and decrease the duration of diarrhea in pediatric patients. Clin Res in Hepatol Gastroenterol. 2015;39(2):237-44. [DOI:10.1016/j.clinre.2014.09.006] [PMID]
48. Chenoll E, Casinos B, Bataller E, Buesa J, Ramón D, Genovés S, et al. Identification of a peptide produced by Bifidobacterium longum CECT 7210 with antirotaviral activity. Front Microbiol. 2016;7:655. [DOI:10.3389/fmicb.2016.00655] [PMID] [PMCID]
49. Olaya Galán N, Ulloa Rubiano J, Velez Reyes F, Fernandez Duarte K, Salas Cardenas S, Gutierrez Fernandez M. In vitro antiviral activity of Lactobacillus casei and Bifidobacterium adolescentis against rotavirus infection monitored by NSP 4

protein production. J Appl Microbiol. 2016;120-(4):1041-51. [DOI:10.1111/jam.13069] [PMID]

50. Garaicoechea L, Olichon A, Marcoppido G, Wigdorovitz A, Mozgovoj M, Saif L, et al. Llama-derived single-chain antibody fragments directed to rotavirus VP6 protein possess broad neutralizing activity in vitro and confer protection against diarrhea in mice. J Virol. 2008;82(19): 9753-64. [DOI:10.1128/JVI.00436-08] [PMID] [PMCID]

51. Hamers-Casterman C, Atarhouch T, Muyldermans Sa, Robinson G, Hammers C, Songa EB, et al. Naturally occurring antibodies devoid of light chains. Nature. 1993;363(6428):446-8. [DOI:10.1038/363446a0] [PMID]

52. Aoki-Yoshida A, Saito S, Fukiya S, Aoki R, Takayama Y, Suzuki C, et al. Lactobacillus rhamnosus GG increases Toll-like receptor 3 gene expression in murine small intestine ex vivo and in vivo. Benef Microb. 2016;7(3):421-9. [DOI:10.3920/BM2015.0169] [PMID]

53. Hagbom M, Sharma S, Lundgren O, Svensson L. Towards a human rotavirus disease model. Current Opinion Virol. 2012;2(4):408-18. [DOI:10.1016/j.coviro.2012.05.006] [PMID]

54. Liu F, Li G, Wen K, Bui T, Cao D, Zhang Y, et al. Porcine small intestinal epithelial cell line (IPEC-J2) of rotavirus infection as a new model for the study of innate immune responses to rotaviruses and probiotics. Viral Immunol. 2010;23(2):135-49. [DOI:10.1089/vim.2009.0088] [PMID] [PMCID]

55. Mao X, Gu C, Hu H, Tang J, Chen D, Yu B, et al. Dietary Lactobacillus rhamnosus GG supplementation improves the mucosal barrier function in the intestine of weaned piglets challenged by porcine rotavirus. PLOS ONE. 2016;11(1):e0146312. [DOI:10.1371/journal.pone.0146312] [PMID] [PMCID]

56. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: The effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhea in children. Alimen Pharma Ther. 2011;34(9):1079-87. [DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04837.x] [PMID]

57. Álvarez B, Krogh-Andersen K, Tellgren-Roth C, Martínez N, Günaydın G, Lin Y, et al. An exopolysaccharide-deficient mutant of Lactobacillus rhamnosus GG efficiently displays a protective llama antibody fragment against rotavirus on its surface. Appl Environm Microbiol. 2015;81(17):5784-93. [DOI:10.1128/AEM.00945-15] [PMID] [PMCID]

58. Prahoveanu E, Eşanu V, Cajal N, Veidenfeld-Stein R, Brinduşă-Diaconescu E. Effect of several unpurified milk preparations on experimental influenza infection in mice. Virologie. 1986;37(1):49-53.

59. Botić T, Danø T, Weingartl H, Cencič A. A novel eukaryotic cell culture model to study antiviral activity of potential probiotic bacteria. Int J Food Microbiol. 2007;115(2):227-34. [DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2006.10.044] [PMID]

60. Choi H-J, Song J-H, Ahn Y-J, Baek S-H, Kwon D-H. Antiviral activities of cell-free supernatants of yogurts metabolites against some RNA viruses. Europ Food Res Tech. 2009;228(6):945-50. [DOI:10.1007/s00217-009-1009-0]

61. Aboubakr HA, El-Banna AA, Youssef MM, Al-Sohaimy SA, Goyal SM. Antiviral effects of Lactococcus lactis on feline calicivirus, a human norovirus surrogate. Food Environm Virol. 2014;6(4):282-9. [DOI:10.1007/s12560-014-9164-2] [PMID] [PMCID]

62. Rodger SM, Schnagl RD, Holmes I. Further biochemical characterization, including the detection of surface glycoproteins, of human, calf, and simian rotaviruses. J Virol. 1977;24(1):91-8. [DOI:10.1128/jvi.24.1.91-98.1977] [PMID] [PMCID]

63. Shearer AE, Hoover DG, Kniel KE. Effect of bacterial cell-free supernatants on infectivity of norovirus surrogates. J Food Protect. 2014;77(1):145-9. [DOI:10.4315/0362-028X.JFP-13-204] [PMID]

64. Rigo-Adrover M, Saldaña-Ruíz S, Van Limpt K, Knipping K, Garssen J, Knol J, et al. A combination of scGOS/lcFOS with Bifidobacterium breve M-16V protects suckling rats from rotavirus gastroenteritis. Europ J Nut. 2017;56(4):1657-70. [DOI:10.1007/s00394-016-1213-1] [PMID]

65. Liévin-Le Moal V, Servin AL. Anti-infective activities of lactobacillus strains in the human intestinal microbiota: from probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):167-99. [DOI:10.1128/CMR.00080-13] [PMID] [PMCID]

مقاله مروری

مجله میکروب‌شناسی پزشکی ایران

سال ۱۶ ـ شماره ۲ ـ فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۰

Journal homepage: www.ijmm.ir

اثرات ضدویروسی متابولیت‌های پروبیوتیک‌ها

محمدرضا قرآنی*

گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله

تاریخچهٔ مقاله

دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۲۵

پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۲۵

انتشار آنلاین: ۱۴۰۰/۱۱/۲۱

موضوع: مواد ضد میکروبی

نویسندهٔ مسئول:

محمدرضا قرآنی ، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

ایمیل:

mo_gh66@yahoo.com

چکیده

امروزه بیماری‌های ویروسی به صورت فزاینده‌ای در سراسر جهان در حال افزایش هستند و راه‌حل‌های قطعی مقابله با آن‌ها به دلیل کم بودن داروهای موثر، دشوار می‌باشد. پروبیوتیک‌های ضد ویروسی برای اولین بار در سال ۱۹۹۰، هنگامی که به‌عنوان داروهایی برای محافظت از اپیتلیوم روده در برابر عفونت ویروسی و کمک به کاهش اسهال عمل کردند، پدیدار شدند. با توجه به این اثربخشی، برخی محققان مطالعات بیشتری را برای تعیین مکانیسم‌های ایجادکننده این اثر ضد ویروسی انجام دادند. بیش از یک قرن پیش، دانشمندان، به طور اتفاقی، با استفاده از باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) که به‌طور طبیعی در محصولات تخمیر شده موجود بودند، برای مبارزه با عفونت‌های ویروسی استفاده کردند. یکی از مهمترین ویژگی‌های باکتری‌های اسید لاکتیک تولید انواع زیادی از مواد فعال مانند اسیدها، پروتئین‌های فعال ریبوزومی، پپتیدهای غیرریبوزومی سنتتاز (NRPS)، پراکسید هیدروژن و سایر متابولیت‌ها است. در دهه‌های اخیر، مطالعات متعددی اهمیت این مواد فعال را در دو بخش پزشکی و غذایی ارزیابی کرده‌اند. LAB چندین سال است که در تخمیر مواد غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد تا طعم خوبی به غذا بدهد و از مواد غذایی در برابر فاسد شدن و میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا محافظت کند. در این مقاله، به بررسی فعالیت ضدویروسی متابولیت‌های LAB پرداخته می‌شود.

کلید واژه‌ها: متابولیت‌های ضدویروسی، پروبیوتیک‌های ضدویروسی، پپتیدهای ضدویروسی، باکتریوسین‌های ضدویروسی

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

مقدمه

میزان عفونت‌های ویروسی به طور چشم‌گیری در سراسر جهان در حال افزایش است و راه حل‌های قطعی مقابله با آن‌ها، سخت به نظر می‌رسند. علاوه بر این، داروهای ضد ویروسی موثر به دلیل جهش‌های ژنتیکی بسیاری از ویروس‌ها، انگشت‌شمار هستند. عفونت‌های تنفسی و گاستروانتریت مهم‌ترین علل مرگ و میر در سراسر جهان، در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته هستند. با وجود اتخاذ گسترده راهبردهای واکسیناسیون، برخی از عوامل بیماری‌زا هم‌چنان تهدیدی برای سلامت عمومی در سراسر جهان هستند. Fauci و همکاران (۲۰۰۵) و مؤسسه ملی بهداشت ایالات متحده آمریکا (NIH) پیدایش ۱۶ بیماری عفونی جدید را اعلام کردند، که شش مورد از آن‌ها به‌عنوان عفونت‌های بازپدید درنظرگرفته شدند (۱). Hardy و همکاران (۲۰۱۳) تقویت سیستم ایمنی را مهم‌ترین عامل کلیدی در پیش‌گیری از بیماری‌های عفونی می‌دانند. تعادل رژیم غذایی در وعده‌های غذایی، تجویز مکمل‌هایی مانند فیبر و پروبیوتیک‌ها سه روش برای تقویت و تحریک سیستم ایمنی بدن هستند، بنابراین از مخاط در مقابل ورود عوامل بیماری‌زا محافظت می‌کنند. پروبیوتیک‌ها ظرفیت خود را برای تحریک و تعدیل سیستم ایمنی نشان داده‌اند (۲). Al Kassaa و همکاران (۲۰۱۵) اعتقاد دارند علاوه بر فعالیت ضد باکتریایی پروبیوتیک‌ها، برخی از سویه‌ها فعالیت‌های ضد ویروسی مؤثری را نشان داده‌اند که می‌تواند راه حلی برای کمبود عوامل ضد ویروسی باشند (۳). در ادامه به بررسی فعالیت‌های ضدویروسی متابولیت های پروبیوتیکی پرداخته می‌شود.

فعالیت ضدویروسی متابولیت‌های پروبیوتیکی

۱- مواد غیرآلی

پراکسید هیدروژن (H_2O_2) یک ماده ضد میکروبی است که به‌وسیلهٔ چندین گونه باکتری تولید می‌شود، مانند *استرپتوکوکوس پیوژنز* (*S. pyogenes*) و *استرپتوکوکوس پنومونیه* (*S. pneumoniae*)، که باکتری‌های فرصت طلب یا بیماری‌زا هستند (۴, ۵). برخی از

سویه‌های پروبیوتیکی، H_2O_2 را به‌عنوان یک مکانیسم دفاعی تولید می‌کنند. علاوه بر این، H_2O_2 به برخی از گونه‌های بیفیدوباکتر اجازه می‌دهد تا در شرایط خرد هوازی زنده بمانند (۶). در انسان و حیوان، H_2O_2 به ویژه در اکوسیستم واژن نقش مهمی ایفا می‌کند. برخی از لاکتوباسیل‌ها H_2O_2 را به‌عنوان یک میکروب کش طبیعی در محیط واژن تولید می‌کنند و برای تعدادی از میکروارگانیسم‌ها از جمله HIV-1 و HSV-2 سمی است (۷, ۸). Mentel و همکاران (۱۹۷۷) در پژوهشی اعلام کردند که غلظت سه درصد پراکسیدهیدروژن در مدت زمان ۱ تا ۳۰ دقیقه، ویروس های آدنو تیپ ۳ و ۶، ویروس های وابسته به آدنو تیپ ۴، آنفلوانزای A و B، رینوویروس 1A و 1B و تیپ ۷، کروناویروس سویه 229E، میکسوما و ویروس سن سیشیال تنفسی را غیرفعال می‌کند (۹).

سازمان غذا و دارو (FDA[1]) اسیدهای آلی را به‌عنوان به‌طور کامل ایمن برای انسان طبقه‌بندی کرده است. اکثر میکروارگانیسم‌ها به اسیدهای آلی که آن ها را از طریق یک مکانیسم مشخص از بین می‌برند، حساس هستند، در این مکانیسم مولکولهای تجزیه نشده از طریق غشای سلولی خودشان و از درون یونیزه می‌شوند. بنابراین، سلولها با آزاد کردن یون‌های هیدروژن بلافاصله واکنش نشان می‌دهند، که منجر به کاهش pH و در نتیجه آسیب سلولی می‌شود (۱۰). تولید اسید لاکتیک یک مکانیسم دفاعی مهم است که از رشد میکروارگانیسم‌های حساس به اسید، مانند موارد مرتبط با بیماری‌های عفونی جلوگیری می‌کند (۱۱). غلظت‌های فیزیولوژیکی اسید لاکتیک، اما نه اسید استیک، به‌طور قابل توجهی میزان زنده بودن میکروارگانیسم‌ها را کاهش می‌دهد، که این امر به‌وسیلهٔ Conti و همکاران گزارش شده است (۸). این داده‌ها فرضیه را بر این می‌گذارند که فعالیت ضد میکروبی به طور مستقیم با مقدار pH ارتباط ندارد اما به ماهیت اسید آلی مرتبط است.

اسید لاکتیک، محصول نهایی متابولیسم کربوهیدرات، به‌وسیلهٔ تمام گونه‌های LAB[2] تولید می‌شود. در اکوسیستم انسانی، اسید لاکتیک مسئول تنظیم pH واژن از نظر فیزیولوژیکی است. pH اسیدی، HIV (۱۲) و HSV-2 (۱۳) را غیرفعال می‌کند. علاوه بر این، HSV-2 در اثر اسید لاکتیک موجود در واژن انسان سالم به‌طور برگشت‌ناپذیر غیرفعال می‌شود (۸). به نظر می‌رسد که لاکتوباسیل‌ها می‌توانند ترکیباتی تولید کنند که این ترکیبات می‌توانند به سلول‌های میزبان در جلوگیری از تکثیر ویروس کمک کنند (۱۴). در رابطه با این موضوع، یک جزء دیواره سلولی غیر پروتئینی که از سویه لاکتوباسیلوس برویس واژن استخراج می‌شود، به صورت اثربخشی منجر به کاهش تکثیر HSV-2 در کشت سلول می‌شود. Straube و همکاران (۲۰۱۱) گزارش دادند که اسید لاکتیک در برابر ویروس‌های بدون غشا مانند FCV[3] و ECHO[4] اثرات ضدویروسی دارد. آن ها هم چنین خاطرنشان کردند غیرفعال شدن انترو ویروس‌ها به نوع ویروس بستگی دارد، زیرا در حضور اسید لاکتیک D/L، ویروس ECHO ثبات بیشتری را نسبت به FCV نشان داد (۱۵).

۲- مواد آلی

مواد پروتئین‌دار ترشح‌شده توسط LAB و سویه‌های پروبیوتیک، مولکول‌هایی هستند که به دلیل فعالیت ضدمیکروبی و در نتیجه اثر ضدویروسی خود بیشتر تحت مطالعات تعیین مشخصات قرارگرفته‌اند. با این حال، اثرات مستقیم ترکیبات غیر پروتئین‌دار مختلف، مانند پلی فنول‌ها (۱۶) یا تافلاوینها (۱۷)، علیه روتاویروس‌ها از قبل گزارش شده‌اند. در مقابل، مواد پروتئین‌دار منشأ غیر میکروبی از نظر فعالیت ضدویروسی خودشان کمتر توصیف شده‌اند. در مقالات، پروتئینی که بیشترین گزارش در مورد آن وجود دارد، لاکتوفرین است که حداقل بخشی از خاصیت ضدویروسی شیر مادر را به خود اختصاص می‌دهد (۱۸) و به دلیل توانایی خود در اتصال به ذرات ویروس، مانع از جذب روتاویروس‌ها به سلول‌های هدف می‌شود (۱۹). کاپاکازئین فعالیت ضدویروسی در برابر HuRoV[5]ها را نشان داده است. کاپاکازئین می‌تواند ذرات روتاویروس را از طریق باقیمانده‌های گلیکان به یکدیگر متصل کند (۲۰).

۲-۱- باکتریوسین‌ها

باکتریوسین‌ها پپتیدهای ضد میکروبی هستند که در مسیر ریبوزوم ساخته می‌شوند. طبق گفته Tagg و همکاران (۱۹۷۶) باکتریوسین‌ها علیه باکتری‌های مرتبط با سویه تولیدکننده، فعال هستند (۲۱). با این حال، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که برخی از باکتریوسین‌های تولید شده به‌وسیلهٔ باکتری‌های اسید لاکتیک متعلق به تیره لاکتوباسیلوس (باکتریوسین OR7) (باکتریوسین XDSM) و انتروکوکوس (انتروسین E50-52 و انتروسین E760) از طیف فعالیت بسیار گسترده‌تری برخوردار هستند، از جمله

[1] Food and Drug Administration
[2] Lactic acid bacteria
[3] Feline calicivirus
[4] Echovirus
[5] Human rotavirus

باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مانند کمپیلوباکتر ژژونی، یرسینیا، سالمونلا، اشرشیاکلای O157: H7، شیگلا دیسنتریا، موگانلا مورگانی، استافیلاکوکوس اورئوس و لیستریا (۲۲-۲۶).

Klaenhammer (۱۹۹۳) (۲۷) طبقه‌بندی باکتریوسین‌ها به چهار طبقه را بر اساس توالی اسید آمینه اولیه، وزن مولکولی (kDa[1])، ساختار و پایداری با تغییرات گرما و pH پیشنهاد کرد. این طبقه‌بندی به دلیل فراوانی نتایج علمی دستخوش تغییرات بسیاری شده است. طبقه‌بندی بعدی به سه کلاس توسط Cotter و همکاران ارائه شده است (۲۸). طبق گفته کوتر و همکاران، کلاس I لانتی بیوتیک است، که پپتیدهای آبگریز کوچکی هستند (<۵ KDa) که حاوی اسیدهای آمینه غیرمعمول هستند: لانتیونین و بتا متیل لانتیونین. طبق گفته Rea و همکاران، این کلاس به شش زیرکلاس تقسیم شد (۲۹). کلاس II پپتیدهای غیر لانتی بیوتیک هستند. این کلاس به چهار زیرکلاس IIa، IIb، IIc و IId تقسیم شده است. خصوصیات کلی کلاس II با پایداری حرارتی و وزن مولکولی کمتر از ۱۰ KDa تعیین می‌شود. کلاس III شامل باکتریوسین‌های مقاوم به حرارت است و به دلیل داشتن وزن مولکولی بالا (بیش از ۳۰ KDa) پروتئین و نه پپتید در نظر گرفته می‌شود.

باکتریوسین‌های تولید شده توسط باکتری‌های اسید لاکتیک چندین مزیت دارند. در واقع، آن‌ها اجازه می‌دهند تا باکتری‌های اسید لاکتیک باکتریوسینوژنیک، تأثیر رقابتی بر دسترسی به مواد مغذی موجود در اکوسیستم‌های طبیعی حاوی انواع میکروارگانیسم‌ها را داشته باشند (۳۰). آن‌هایی مورد توجه انسان‌ها، از جمله در حفظ مواد غذایی هستند که می‌توانند به‌عنوان گزینه‌های جایگزین برای آنتی‌بیوتیک‌ها یا در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی نیز استفاده شوند (۲۸, ۳۱, ۳۲).

در حالی که فعالیت ضد باکتریایی باکتریوسین‌ها تا حدی توضیح داده شده است، فعالیت ضدویروسی آن‌ها هنوز قابل درک نیست. مجموعه باکتریوسین‌های دارای فعالیت ضدویروسی شامل چندین مدل گزارش شده و یا گمانه‌زنی شده و همچنین مدل‌های ناشناخته است. باکتریوسین‌هایی از جمله استافیلوکوکوس ۱۸۸، انتروسین AAR-71، انتروسین AAR-74 و اروینیوسین NA4 ، در برابر ویروس کولیفاژ HSA[2] جدا شده از یک نمونه فاضلاب خام (جمع‌آوری شده از یک تصفیه خانه فاضلاب محلی) بررسی شده‌اند.

نشان داده شد که استافیلوکوک ۱۸۸ و انتروسین AAR-74 به‌وسیلهٔ عامل ۱۰ باعث کاهش تکثیر ویروس می‌شوند، در حالی که انتروسین AAR-71 و اروینیوسین NA4 تکثیر ویروس را به‌طور کامل از بین می‌برند (۳۳). علاوه بر این، *استافیلوکوکوس* ۱۸۸ در هنگام مطالعه با استفاده از مدل‌های درون تنی و برون تنی در برابر ویروس آنفلوانزا و ویروس بیماری نیوکاسل فعال بود (۳۴). انتروسین ST5Ha (ST5Ha) فعالیت ضدویروسی را در برابر HSV-1 به نمایش گذاشت (۳۵) به طور خاص، انتروسینST5Ha با غلظت ۸۶۴۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر میزان زنده ماندن یک سلول (CC50) را تا ۵۰ درصد کاهش داد. این غلظت بالاتر از غلظت‌های ضدویروسی باکتریوسین‌های ST4V و CRL35، به ترتیب ۱۶۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و ۲۵۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود (۳۶, ۳۷). فعالیت ضدویروسی انتروسین CRL35 و ST4V در برابر سویه‌های ناقص و مثبت تیمیدین کیناز سیمپلکس هرپس نوع ۱ و ۲ در سلول‌های Vero و BHK-21 مشاهده شده است، که تکثیر ویروس درون‌سلولی را تحت تأثیر قرار داد و مراحل آخر تکثیر را مهار کرد (۳۶-۳۸). شایان ذکر است، انتظار می‌رود که توالی اسید آمینه CRL35 در فعالیت‌های ضد HSV-1 و ضد HSV-2 ایفای نقش کند. مشتقات CRL35 بدون حداقل دو باقیمانده سیستئین مورد سنجش قرار گرفتند و نشان داده شد که هیچ فعالیت ضد باکتریایی ندارند و نویسندگان فرض کردند که این مشتقات هیچ فعالیت ضد هرپس ویروسی هم نخواهند داشت.

باکتریوسین ST5Ha در غلظت ۵۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر تولید ویروسی HSV-1 در کشت سلولی را تا ۵۰ درصد (EC50) با شاخص انتخابی (CC50 / CE50) ۱۷۳ کاهش داد (۳۵). هم چنین نشان داده شد که انتروتین پدیوسین مانند NKR-5-3 C فعالیت ضد لیستریایی قوی را از خود بروز می‌دهد (۳۵). فعالیت ضد HSV-1 از NKR-5-3C بررسی شد و CC_{50} آن کمتر از ۱۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود، در حالی که مقدار CE_{50} برابر با ۳۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود. لابیرینسوپپتین (LabyA1) A1 یک پپتید نمونه از طبقه جدیدی از لانتی بیوتیک‌های کربوسیکلی است (۳۹). LabyA1[3] یک فعالیت مداوم و گسترده ضد HIV (EC_{50}: 0.70-3.3mM) و ضد HSV (EC_{50}: 0.29-2.8mM) را در کشت‌های سلولی به نمایش گذاشت (۳۹). LabyA1 از انتقال سلول به سلول ویروس بین سلول‌های T آلوده به HIV و سلولهای آلوده نشده CD4+ T4 (EC_{50}: 2.5 mM) جلوگیری کرده و از

[1] Dalton

[2] Coliphage HSA

[3] Labyrinthopeptin A1

انتقال HIV گرفته شده توسط سلول‌های DC-SIGN+ به سلول‌های آلوده به CD4+ T (EC50: 4.1mM) جلوگیری می‌کند (۳۸, ۳۹). اثر هم‌افزایی در فعالیت‌های ضد HIV-1 و ضد HSV-2 با استفاده از LabyA1 در ترکیب دوتایی با تنوفوویر، آسیکلوویر، ساکیناویر، رالتگراویر و آنفوویتید نشان داده شده است (۳۹).

در مقابل باکتری‌ها، نحوه عملکرد باکتریوسین‌ها در برابر ویروس‌ها هنوز مشخص نیست. به گفته Waschman و همکاران (۳۸) باکتریوسین‌ها می‌توانند با مسدود کردن محل گیرنده روی سلول‌های میزبان به تجمع ذرات ویروسی منجر شوند، یا اینکه ممکن است واکنش‌های کلیدی را در چرخه تکثیر مهار کنند. اخیراً، یک باکتریوسین کلاس IV غیر سیتوتوکسیک تولید شده توسط *لاکتوباسیلوس دلبروکی* زیرسویه بولگاریوس ۱۰۴۳ جداشده و نشان داده شد که ویروس آنفلوانزا را می‌کشد (۴۰)

فعالیت ضدویروسی مربوط به ماهیت باکتریوسین‌ها است. این فرضیه توسط Lange-Starke و همکاران پشتیبانی شده است، آنها گزارش داده‌اند که ساکارین A نیسین باعث کاهش عفونت ویروسی MuNoV[1]، H1N1، ویروس هرپس گربه‌ای (FHV[2]) و ویروس بیماری نیوکاسل (NDV[3]) نمی‌شود (۴۱).

۲-۲- پپتیدهای غیرریبوزومی (NRPs)[4]

NRPها ترکیبات بیولوژیکی فعال و طبیعی هستند. NRPها طیف گسترده‌ای از کاربردهای بالینی دارند. برخی از NRPها به‌عنوان آنتی‌بیوتیک‌ها (دپتومایسین)، داروهای ضد تومور (بلوومایسین)، داروهای ضد قارچ یا سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی بدن (سیکلوسپورین) استفاده می‌شوند (۴۲). این فعالیت زیستی متنوع را می‌توان با نحوه ترکیب این مولکول‌ها در طبیعت توضیح داد. NRPها توسط متابولیسم ثانویه باکتری‌ها و قارچ‌ها توسط چگالش پیاپی اسیدهای آمینه تولید می‌شوند، که توسط آنزیم‌های بزرگ چندمدولاری، پپتیدهای غیرریبوزومی سنتتاز (NRPSs) حاصل می‌شود (۴۲, ۴۳). مطالعات متعددی گزارش داده‌اند که برخی از NRPSها می‌توانند به‌عنوان عوامل ضدویروسی در برابر ویروس‌های پوشش‌دار استفاده شوند. Vollenbroich و همکاران (۱۹۹۷) (۴۴) نشان دادند که بیوسورفکتانت سورفکتین (NRPS ضد قارچ تولید شده توسط *باسیلوس سوبتیلیس*) می‌تواند ویروس جنگل سملیکی (SFV)، ویروس هرپس سیمپلکس (HSV-1، HSV-2)، ویروس هرپس سوید (SHV- 1)، ویروس وزیکولار استوماتایتیس (VSV)، ویروس نقص ایمنی میمون (SIV)، ویروس کلیسی گربه (FCV) و ویروس انسفالومیوکاردیت موشی (EMCV) را مهار کند. علاوه بر این، سورفکتین همچنین می‌تواند ویروس کوکساکی B4 را در غلظت‌های پایین مهار کند.

پروبیوتیک ها و متابولیت‌های پروتئین‌دار آن‌ها

کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند که برخی از سویه‌های پروبیوتیکی قادر به بهبود اسهال حاد روتاویروسی هستند (۴۵). فرض بر این است که تعادل میکروبیاتای روده، تقویت سد مخاطی و تعدیل پاسخ ایمنی بدن موجب محافظت در برابر اسهال روتاویروسی می‌شوند (۴۶). با این حال، مطالعات کمی مکانیسم‌های پایه اثر محافظتی پروبیوتیک‌ها در برابر ویروس‌ها را بررسی کرده‌اند.

Lee و همکاران (۴۷) دریافتند که *بیفیدوباکتریوم لانگوم* (IBG) و *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* (LA) به شدت از عفونت روتاویروس در رده سلولی Vero جلوگیری می‌کنند، اما آن‌ها مکانیسم دیگری را شناسایی نکردند.

بیفیدوباکتریوم لانگوم[5] زیرسویه اینفنتیس CECT7210 توانایی مهار تکثیر روتاویروس را در هر دو شرایط برون تنی و درون تنی نشان داد. Chenoll و همکاران (۴۸) مکانیسم ضد ویروس سویه فوق را مورد مطالعه قرار دادند. به همین دلیل، این مایع رویی جمع‌آوری و در هر دو رده سلولی HT-29 و MA-104 در برابر RoV آزمایش شد. نتایج نشان دادند که مایع رویی دارای فعالیت ضدویروسی است و هضم پروتئاز هم ماهیت پروتئین‌دار ماده فعال را نشان داد و هم این حقیقت را نشان داد که مولکول مسئول مهار تکثیر روتاویروس در ماده رویی آزاد می‌شود. پپتید بیشتر خالص‌سازی و مشخص شد. نویسندگان نشان دادند که این پپتید ضدویروسی حاوی ۱۱ اسید آمینه با توالی MHQPHQPLPPT، با وزن مولکولی ۱.۲۸۲ kDa است. پس از چندین آزمایش، آن‌ها نشان دادند که *بیفیدوباکتریوم لانگوم* زیرسویه اینفنتیس CECT7210 پروتئازی را ترشح می‌کند که کازئین موجود در آبگوشت MRS[6] را هضم می‌کند. پپتید ضدویروسی یکی از نتایج هضم کازئین بود (۴۸).

[1] Murine norovirus
[2] Feline herpesvirus
[3] Newcastle disease virus
[4] Nonribosomal peptide
[5] *Bifidobacterium longum*
[6] De Man, Rogosa and Sharpe

علاوه بر اثر بلاک‌کننده روتاویروس *لاکتوباسیلوس کازئی* و *بیفیدوباکتر ادلسانتیس*، Olaya Galán و همکاران (۲۰۱۶) مکانیسم دیگری از این دو سویه را نشان دادند. آن‌ها نشان دادند که این دو سویه مواد پروتئین‌داری را ترشح می‌کنند که با مقدار نهایی NSP4 درون سلولی –که قبلاً به‌عنوان انتروتوکسین روتاویروس توصیف شده است- تداخل می‌کنند. بنابراین، لیز سلولی و مدت زمان اسهال کاهش یافتند. علاوه براین، این متابولیت‌ها همچنین می‌توانند Ca^{2+} را تنظیم کرده و از آزاد شدن آن از شبکه اندوپلاسمی انتروسیت‌ها جلوگیری کنند و در نتیجه باعث کاهش آسیب سلولی می‌شوند (۴۹).

VHH[1]ها نانوبادی‌هایی هستند که قبلاً در درمان اسهال مرتبط با روتاویروس مفید بوده‌اند (۵۰). این نانوبادی‌ها قطعاتی از آنتی‌بادی‌های حاصل از ایمونوگلوبولین‌های بدون زنجیره‌های سبک هستند که در بچه شترها یافت می‌شوند (۵۱). LGG[2]ها، که قبلاً فعالیت ضدویروسی را توسط چندین مکانیسم نشان داده‌اند (۵۲-۵۶)، برای بیان VHH ضدویروسی در یک مطالعه انجام شده به‌وسیلهٔ Álvarez و همکاران (۵۷) انتخاب شدند. چندین سویه LGG ((CMC) GG، (ATCC 53103) GG، GG (NCC 3003)، و (UT) GG) به دلیل توانایی آن‌ها برای داشتن نانوبادی‌هایی در دیواره سلولی خود مورد بررسی قرار گرفتند. فقط سویه (UT) GG قادر به نمایش ARP1 (VHH ضد ویروس روتا) بر روی سطح باکتری‌ها بود، زیرا این سویه ژن‌های غیرفعال شده welE و welF EPS را دارد. عدم بیان EPS امکان نمایش کارآمد ARP1 بر روی سطح آن را فراهم می‌آورد. در یک آزمایش درون‌تنی با استفاده از یک مدل موش، به نظر می‌رسد که سویه‌های (UT) GG یک سطح محافظتی در برابر اسهال ناشی از روتاویروس دارند. عدم وجود EPS بر فعالیت ضدویروسی تأثیر نمی‌گذارد، اما باید تحقیقات بیشتری در مورد این سویه، به خصوص در مورد ظرفیت چسبندگی آن به انتروسیت‌ها، انجام شود (۵۷).

متابولیت‌های ضدویروسی غیراختصاصی

مطالعات متعددی، فعالیت های ضدویروسی پروبیوتیک‌ها را بدون مشخص کردن مولکول‌های ضدویروسی اختصاصی نشان داده‌اند.

بنابراین، جستجوی مواد ضدویروسی با کارایی بالا، سمیت کم و عوارض جانبی جزئی باید ادامه یابد و نیاز مبرم به مولکولهای ضدویروسی در برابر عوامل بیماری‌زای ویروسی در زمینه‌های انسانی و حیوانی وجود دارد. در سال ۱۹۸۶، غربالگری فعالیت ضدویروسی (ویروس آنفلوانزا) ماست جوشانده شده، در بین آماده سازی‌های مختلف شیر انجام شد. نتایج نشان دادند که میزان بقای موش‌های آلوده درمان شده با ماست جوشانده شده طولانی‌تر از موش‌های آلوده بود. علاوه بر این، تیتر هماگلوتینین در موش‌های درمان شده از موش‌های آلوده شاهد کمتر بود (۵۸). در یک مطالعه دیگر، مایع رویی عاری از سلول (CFS[3]) هفت سویه پروبیوتیکی بیفیدوباکتر برو DSM 20091، بیفیدوباکتر لانگوم Q 46، لاکتوباسیلوس پاراکازئی A14، لاکتوباسیلوس پاراکازئی F19، لاکتوباسیلوس رامنوسوس Q 85، لاکتوباسیلوس پلانتاروم M1. 1، و لاکتوباسیلوس روتری DSM 12246، کشت شده در آبگوشت MRS، برای فعالیت ضدویروسی آن در برابر ویروس استوماتیت وزیکولی (VSV[4])، یک ویروس پوشش‌دار متعلق به خانواده رابدوویریده مورد بررسی قرار گرفت. محققان نشان دادند که همه سویه‌های پروبیوتیکی در مایع‌های رویی خود فعالیت ضدویروسی را نشان می‌دهند و میزان عفونت ویروسی حدود ۶۸ درصد کاهش یافته است. نویسندگان اظهار داشتند که این فعالیت به سه مکانیسم ممکن مربوط می‌شود: به دام افتادن ذرات ویروسی از طریق تعامل مستقیم سویه‌های پروبیوتیکی، تعامل بین سلول‌های باکتریایی و میزبان و در آخر خنثی‌سازی ذرات ویروسی توسط متابولیت‌های پروبیوتیکی مانند اسیدهای آلی یا مولکول‌های پروتئین‌دار (۵۹).

Choi و همکاران، هم ماست و هم CSFهای کشت MRS هفت سویه پروبیوتیکی را بررسی کرده است: لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس رامنوسوس، لاکتوباسیلوس پلانتاروم، استرپتوکوکوس ترموفیلوس و بیفیدوباکتر بیفیدوم. CFSها در برابر تعداد زیادی از ویروس‌های RNA دار مورد آزمایش قرار گرفتند: ویروس آنفلوانزا A/PR/8/34؛ ویروس آنفلوانزا A/WS/33؛ ویروس آنفلوانزا B/Lee/40؛ ویروس کوکساکی A16 (CA16)، CB3 و CB4؛ و ویروس اسهال اپیدمی خوکD CV 777(PEDV[5]). علاوه بر عدم سمیت سلولی در رده‌های سلولی Vero و MDCK، این CFSها با مهار تکثیر ویروس، فعالیت ضدویروسی را نشان دادند. علاوه بر این، CFSهای حاصل از ماست، قوی‌ترین فعالیت را نشان دادند (۶۰). علاوه بر این، نویسندگان نشان دادند که CFSهای حاصل از ماست فیلتر شده توسط آمیکون[6] (شرکت میلیپور[7]،

[1] Variable domain of the heavy chain
[2] Lactobacillus rhamnosus GG
[3] cell-free supernatant
[4] vesicular stomatitis virus
[5] porcine epidemic diarrhea virus
[6] Amicon
[7] Millipore

بیلریکا[1]، ایالات متحده) با MW[2] CO <3000 Da ، همان فعالیت ضدویروسی را نشان می‌دهد. نویسندگان اظهار داشتند که میزان MW ترکیب‌های ضدویروسی کمتر از ۳۰۰۰ Da است.

مطالعه دیگر فعالیت ضدویروسی CFS *لاکتوکوکوس لاکتیس* زیرسویه لاکتیس LM0230 -سویه پروبیوتیکی کشت شده در آبگوشت MRS– را نشان داد. این CFS در کلیه گربه کراندل ریس (CRFK[3]) در برابر ویروس کلیسی گربه (FCV[4]) به‌عنوان یک جانشین NoV بررسی شد. نتایج نشان دادند که CFS، بار ویروسی را کاهش داد. با این حال، CFS خنثی (pH = 7.0) هیچ تاثیری بر بار ویروسی نداشت (۶۱). نویسندگان اظهار داشتند که اسید لاکتیک برای دناتوره کردن کپسید ویروسی ضروری است که توسط Rodger و همکاران هم گزارش شده است (۶۲).

پس از ارزیابی ساکاسین A و نیسین، Lange-Starke و همکاران (۴۱) فعالیت ضدویروسی هر دو اسید لاکتیک D/L و طیف وسیعی از LAB CFS سوسیس را در برابر MuNoV، H1N1، FHV و NDV ارزیابی کردند. اسید لاکتیک D/L در برابر MuNoV و H1N1 مورد بررسی قرار گرفت. اسید لاکتیک به ترتیب بار ویروسی را باندازه ۳.۲۵ واحد و ۲.۵ واحد در MuNoV و H1N1 کاهش داد. غلظت فعال اسید لاکتیک سایتوتوکسیک نبود. علاوه بر این، LF CFS در برابر MuNoV مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج نشان دادند که تنها ماده رویی کشت *لاکتوباسیلوس کورواتوس* ۱ در MuNoV فعال بود. علاوه بر این، پالایش حرارتی، پالایش کاتالیزی، انجماد و خنثی‌سازی CFS *لاکتوباسیلوس کورواتوس* ۱ نشان دادند که ترکیب ضدویروسی یک پروتئین است. جدایی این CFS با روش کروماتوگرافی، این فرض را مطرح کرد که MW این ترکیب ضدویروسی kDa ۲ است. این MW به یک باکتریوسین بسیار نزدیک است، اما تغییرپذیری تحت حرارت این ترکیب این فرضیه را از بین می‌برد، زیرا باکتریوسین‌های مقاوم به گرما دارای MW> 30 kDa هستند (۲۷).

مطالعه دیگری توسط Shearer و همکاران (۶۳) انجام شده است، این مطالعه فعالیت ضدویروسی CFSهای باسیلوس سابتیلیس ۱۶۸ و انتروکوک فکالیس ۱۹۴۳۳ در برابر MuNoV 1 و ویروس Tulane را گزارش کرد. CFSها هیچ اثر مستقیمی را بر روی ذرات ویروسی نشان ندادند. بااین‌حال، CFSها، اثر مهاری ضعیفی بر تکثیر ویروس در رده‌های سلولی RAW 264.7 و LLCMK2 را نشان دادند.

در مطالعه دیگری به بررسی اثر ضدویروسی پروبیوتیک‌ها پرداخته شد. این تحقیق، اثر پروبیوتیک‌ها بر عفونت روتاویروسی در موش‌های باردار لوئیس G14 در حضور بیفیدوباکتر M-16 V به‌عنوان یک سویه پروبیوتیکی را نشان نداد (۶۴).

برخی از متابولیت‌های LAB و پروبیوتیک می‌توانند در برابر چندین نوع ویروس مانند ویروس‌های غشادار و فاقد غشا موجود در هر دو بخش پزشکی و غذایی فعال شوند. اسیدهای آلی، پراکسید هیدروژن و مولکول‌های پروتئین‌دار، مهمترین ترکیبات ضدویروسی متابولیت‌های پروبیوتیکی بودند. اسید لاکتیک D/L و باکتریوکسین‌ها به دلیل ایمنی در استفاده بیشتر از موارد دیگر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. به نظر می‌رسد فعالیت ضدویروسی دارای اختصاصیت مولکولی است، زیرا LAB CFS های حاوی اسید لاکتیک و برخی باکتریوسین‌ها هیچ فعالیت ضدویروسی نشان ندادند. علاوه بر این، فعالیت آن ها به تیپ و یا تحت تیپ ویروس نیز بستگی دارد. آزمایش ها در ارزیابی این متابولیت‌ها پیچیده هستند. سمیت سلولی برخی متابولیت‌ها می‌تواند نظر محققان را تحت تأثیر قرار دهد تا اثرات مستقیم این متابولیت‌ها را بر روی ویروس هدف مشاهده کنند. همانطور که توسط لیوین-لو موال و سروین (۲۰۱۴) نشان داده شد، برخی از CFSهای لاکتوباسیل‌ها اثر سمیت سلولی بر روی رده‌های سلولی Caco-2 داشتند، که می‌تواند اثر ضدویروسی اولیه این CFSها ، به‌عنوان مثال در چرخه تکثیر روتاویروس، را پوشش دهد (۶۵). CFS شکسته شده در شناسایی ترکیب ضدویروسی واقعی و انجام بررسی عمیق مکانیسم عملکرد چنین مولکول‌هایی بسیار مهم است.

نتیجه‌گیری

باتوجه به مقاومت های آنتی‌بیوتیکی به وجود آمده و پیش‌بینی‌های ترسناکی که محققان نسبت به مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی از سال‌های آینده دارند و از طرف دیگر گسترش عفونت‌های ویروسی نوپدید فاقد درمان، نیاز به پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها در آینده بیشتر احساس خواهد شد. لذا مطالعات همچنان ادامه دارند و تاکنون نتایج امیدوارکننده‌ای از اثرات

[1] Billerica
[2] Molecular weight
[3] Crandell–Reese feline kidney
[4] feline calicivirus

پروبیوتیک‌ها گزارش شده است که دانشمندان را به ادامه راه تحقیق و پژوهش امیدوار نگه می‌دارد.

سپاسگزاری

وجود ندارد.

تعارض در منافع

وجود ندارد.

منابع مالی

وجود ندارد.