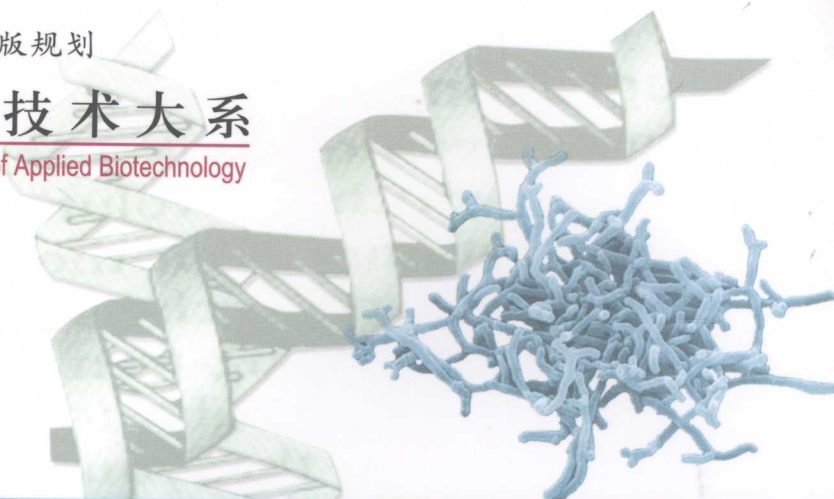


“十一五”国家重点图书出版规划



应用生物技术大系

Comprehensive Series of Applied Biotechnology



益生乳酸细菌

—— 分子生物学及生物技术

主 编 郭兴华

副主编 曹郁生 东秀珠

Probiotic Lactic Acid Bacteria

Molecular Biology
and Biotechnology



科学出版社

www.sciencep.com

应用生物技术大系

益生乳酸细菌

——分子生物学及生物技术

Probiotic Lactic Acid Bacteria

Molecular Biology and Biotechnology

主 编 郭兴华

副主编 曹郁生 东秀珠

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书分上、下两篇。上篇有十二章, 主要介绍: 一、益生乳酸细菌的遗传组织结构及功能, 包括基因组学中的结构基因组学、蛋白质基因组学和功能基因组学。二、益生乳酸细菌的基因工程及其调控, 各类载体和受体的分子克隆体系及转化方法; 细胞表面工程及应用; 益生乳酸细菌作为抗原基因载体和药物分子载体的应用和前景; 食用乳酸菌的代谢及基因修饰。三、益生乳酸细菌对生产和应用中遇到的各种环境的应激反应机理。四、益生乳酸细菌的主要代谢产物和次生代谢产物。五、益生乳酸细菌的发酵工程, 包括直投式发酵、高密度培养、细胞的浓缩收集和噬菌体的防治。六、益生乳酸细菌在生产和应用中防御各种环境对细胞损伤的措施和定向靶位给药(菌)的方法。下篇有20个与上篇有关的实验, 包括菌的生理功能、分子生物学方法的鉴定、噬菌体的分离、DNA的提取、遗传转化和DNA洗牌育种等。

本书对从事微生物学、微生态学、食品科学、免疫学、疫苗、分子克隆、乳酸、多糖、细菌素等研究人员、教师、研究生以及从事益生菌、乳品工业、食品工业、制药工业、发酵工业的工作人员和其他相关人员具有重要的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

益生乳酸细菌: 分子生物学及生物技术/郭兴华主编. —北京: 科学出版社, 2008

(应用生物技术大系)

ISBN 978-7-03-020564-3

I. 益… II. 郭… III. 乳酸细菌-生物技术 IV. Q939.11

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第016215号

责任编辑: 罗 静 莫结胜/责任校对: 包志虹

责任印制: 钱玉芬/封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008年3月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2008年3月第一次印刷 印张: 27 1/4 插页: 1

印数: 1—3 000 字数: 615 000

定价: 68.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈环伟〉)

编委会名单

主 编 郭兴华

副主编 曹郁生 东秀珠

编委成员 (按拼音排序)

曹郁生	陈乃用	东秀珠	郭红霞	郭兴华	还连栋
贾盘兴	孔 健	雷肇祖	李海星	李平兰	李 寅
刘晓华	吕燕妮	田洪涛	佟卉春	杨洁彬	杨子彪
张秀红	赵景阳	钟 瑾	朱 岩		

序

有益微生物在人类的生存和发展中功不可没，乳酸细菌更是佼佼者，这在古埃及、古巴比伦以及中国古老的文明史中都有记载。面包、发酵乳制品以及酒精饮料的出现无不与乳酸细菌相关，尽管人们当时并不知道它们的作用理论，但这些事实与历史永存。随着科学技术的发展和对乳酸细菌的进一步了解，我们更加认识到它们在人类生活以及探索生命奥秘中的重要意义和潜力。

近 20 多年，我国对益生乳酸细菌的研究有了很大进展，其相关产品也随之进入市场，在人和动物的保健方面取得了较好的效果。但和国外相比，有以下几方面的差距：

一、少数产品技术含量低，质量不高，无竞争力，而许多国外产品正在步入我国市场。

二、创新工作较少，有的资料零散，推测的作用机制较多。

三、所用菌株遗传背景不太清楚，完整的生物学特性数据不多，缺乏免疫学方面的系统研究。

四、对所用菌株的分子生物学工作做得少，对生理功能的分子机制缺乏深入探讨，没有理想的分子克隆体系。

五、没有国际上知名的菌株和品牌产品。

对于这些问题，近年来国内的一些研究单位、高校和大的企业正在结合我国实际情况，深入研究，做了大量的工作，正向国际水平迈进。

由郭兴华研究员等编写的《益生乳酸细菌——分子生物学及生物技术》汇集了近年来益生乳酸细菌研究的成果，包括相关基础理论研究进展、应用实践方面的研究进展、实验技术方面的进展等。从该书的内容可以看出：乳酸细菌基因组的分析，对了解、利用和改造菌株提供了完整全新的信息；食品级的基因工程系统，已使外源的原核基因和真核基因诱导表达，其产物既可用于工农业，又可用于食品和药品；细胞表面工程为研究胞外酶、黏附素、传感器、信息分子、多糖、细菌素、固定化细胞和固定化酶提供了重要的技术；乳酸细菌作为抗原基因的载体已成为黏膜免疫疫苗的热门课题，作为药物分子的载体有可能成为局部定向给药的重要手段；乳酸细菌在生产和应用过程中所遇到的酸（低 pH）、低温、高温、氧、渗透压、胆汁、饥饿的应激反应，实际上是乳酸细菌蛋白质组学的重要内容，研究预防这些不良环境因子对细胞的损伤设计出了多种多样的生产工艺和多种剂型，这对保证产品的质量有着重要的意义。L-乳酸，尤其是聚乳酸，已用于国民经济建设；乳酸细菌产生的细菌素有的已用于食品防腐，对其基因的结构分析和调控的研究之后构建的分子克隆体系已为分子生物学的研究和应用做出了巨大的贡献；利用质粒防止噬菌体感染更是乳酸细菌特有的生物学特性。因此该书的出版对目前我国有关益生乳酸细菌的研究和应用有着较好的帮助和指导作用。

参与编写的学者都是多年来从事这方面研究的专家，对相关问题既有理论方面的深度，又有实践方面的积累，使读者可从不同的层面得到教益。

该书具有以下特点:

一、内容新颖:绝大部分都是近几年报道的资料;
二、水平较高:反映国际上益生乳酸细菌领域所采用的高新技术和最新研究成果;
三、内容广泛:几乎包含了益生乳酸细菌分子生物学的各个领域,同时也有常规培养和发酵的技术;

四、有系统性:涵盖了从理论阐述到实验技术;

五、图文并茂:除了文字叙述还有大量的图表解释;

六、权威性:作者都是从事这个领域的科研教学和有一定生产经验的专家及工作人员。

我相信该书能为我国益生乳酸细菌的基础研究和应用作出一定的贡献。

中国科学院院士

中国科学院微生物研究所研究员

张树政

2007年9月3日

序 二

首先对《益生乳酸细菌——分子生物学及生物技术》一书的出版表示祝贺！相信它的出版将为中国益生菌研究的发展起到重大作用。

人们至今使用抗生素及疫苗作为对抗各种病原微生物的主要手段。但近年来抗甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）、抗万古霉素肠球菌（VRE）等各种较强耐药性菌的出现给人类造成很大威胁，同时使人们看到了抗生素疗法的局限性和不良后果。因此对人体自身的抵抗因素——肠内菌群以及重要免疫器官，肠道的再评价自然成为新的防御手段。这也是益生乳酸细菌引人注目的原因所在。说到益生乳酸细菌，人们会追溯到俄罗斯的梅奇尼科夫（1907）的长寿论。他认为“人体的消化管下部栖息着可引发自身中毒的蛋白质分解性细菌。为防止此类细菌所造成的肠内腐败，摄取酸奶中糖分解性乳酸细菌可抑制自身中毒进而获得长寿”。这也成为利用乳酸细菌使之造福于人类健康而进行科学研究的基础和契机。

益生乳酸细菌的研究是肠内菌群研究的应用，而肠内菌群的研究是从医学儿科领域开始的。儿科医生很早就注意到与非母乳喂养相比，母乳喂养儿对各种疾病的抵抗力较高且死亡率也低。可以推测摄取母乳不仅在很大程度上影响婴儿的营养及健康，并且可由此推测：增加婴儿肠内菌群，可以提高他们的感染抵抗能力。几乎与此同时，巴斯德（Pasteur）研究所附属医院的儿科医生蒂歇尔（Tissier, 1899）从母乳营养儿的大便中分离出双歧杆菌（*Bacillus bifidus communis*），并发表了论文《健康与病态时的乳儿肠内菌群的研究》，初步确立了肠内菌群的概念。在20世纪初这些有卓见的研究者已经筛选出今天作为益生菌的代表菌——乳酸杆菌和双歧杆菌，并指出了今后的研究方向，可以想象出其功劳之大。值得一提的是，日本 Yakult（养乐多，益力多）的创业者代田稔博士（京都帝国大学医学部）于1930年就以健肠长寿思想作为益生菌发展的动力，在亚洲就开始对这一思想进行普及、宣传与实践。

与抗生素相比，针对益生菌的定义很多，但 Fuller 于1989年提出的“通过改善肠内菌丛的平衡，对宿主发挥有益作用的活性微生物”的定义被广泛接受。2002年，FAO/WHO的专家小组提出的“有充足的菌数能到达活动部位，对健康发挥有益效果的活性微生物”的定义也在国际上认同。

肠内菌群研究的最重要课题应该是明确作为微生物生态系的肠内菌群与宿主间的相互作用。从细菌学的始祖 Pasteur 及 Koch 开始，使用培养法作为鉴定细菌的标准方法至今已经持续了近1个世纪。今天的肠内菌群检查法从取样到培养的所有操作均是在与空气隔绝后的厌氧条件下进行。这些研究结果使人们了解到：1g 成人粪便中有1000亿个以上菌，菌种有数百种，其中 *Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Eubacterium*、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus* 等专性厌氧菌群占优势，大肠菌群及肠球菌群等兼性厌氧菌群占整个菌群的1/100~1/1000。与海洋、河川、土壤等环境中微生物培养出不足1%的菌数相比，人体肠内菌群可培养出约50%，成为自然界中分析方法先进，分析数

量最多的微生物生态体系。因此我们不得不为先人的努力而感叹！

自从 20 世纪 80 年代细菌学领域中分子生物学的出现，微生物生态学领域发生了巨大的变革。利用微生物的 16SrRNA 基因碱基序列信息已有 16 000 条以上的文献报道，从而确立了微生物的检出及分类鉴定技术。如荧光原位杂交（FISH，影像解析装置和特异性探针的一种技术）；PCR 方法（利用细菌特异性引物扩增由样品提供的 DNA 或 RNA 模板的多聚酶链反应技术，含定量 PCR）；以及 16SrRNA 克隆文库方法（研究利用对所有细菌的通用引物所扩增的 16SrDNA 序列的技术）。可根据研究所需选用不同方法。

21 世纪，在分子生物学及基因组学的支持下，益生菌学将得到进一步发展。这将为眼下正在进行中的针对各种以便秘症、腹泻症为代表的炎症性肠病（IBD，克隆病）、免疫病（过敏症，自身免疫症）、癌症、富贵病（高血压、糖尿病、高血脂症）等疾病的应用性研究提供预防医学或代替医疗的强有力手段。

日本 YAKULT 本社中央研究所所长

田中隆一郎

2007 年 8 月 31 日

前 言

今天的基础研究，明天的应用和产品

产乳酸的菌不只是细菌，产乳酸的细菌也不都是对人体有益的。书中的内容主要是讲对人和动物有益细菌的分子生物学和生物技术，所以本书名为《益生乳酸细菌——分子生物学及生物技术》(Probiotic Lactic Acid Bacteria: Molecular Biology and Biotechnology)。

在自然界存在的人类、动物和植物，不论体表还是体内都有大量的微生物参与活动。微生物和宿主有各自的生理生化体系，但是两者存在着相互促进和相互制约的关系。宿主的正常生理生化参数和病理参数都是两者相互作用的结果。

益生乳酸细菌能促进机体微生物菌群和酶的平衡以及刺激特异性和非特异性的免疫机制，达到防治某些疾病、促进发育、增强体质、延缓衰老和延长寿命的目的。

益生乳酸细菌资源丰富、种类繁多，在理论上有重要的学术价值。益生乳酸细菌有丰富的基因库，它是生物多样性的依据，是研究分类、生理生化、遗传、分子生物学、基因工程的理想材料，也是利用其生物学特性和发酵产物为工、农、医、食品、饲料、化工等服务的极好资源。从遗传物质的组成上讲，益生乳酸细菌除了有正常的染色体DNA外，还有不同类型的转座子、插入序列以及质粒，这类质粒在每个细胞中数量大、功能多，这在其他菌中是少见的；从生长特性上讲，益生乳酸细菌有兼性厌氧和专性厌氧两个类型；从形态上讲，这类菌有杆状、球状、不规则等多种形态；从生态上讲分布极为广泛，除极端环境外，到处可见。

益生乳酸细菌与人和动物的生命活动息息相关，是人和动物体内必不可少的重要生理菌群，它有重要的生理功能、理想的保健和医疗效果。它阻止致病菌的定植、诱发肠道黏膜免疫、降低胆固醇、控制内毒素、清除基因毒素 (genotoxin)、制造营养物质、刺激组织发育，所以它对机体的营养状态、生理功能、细胞感染、药物效应、毒性反应、免疫应答、肿瘤发生、衰老过程及应激反应等都有作用，因此说，不了解益生乳酸细菌的生理功能，等于不完全了解人和动物的生命活动，如果益生乳酸细菌在体内停止生长或消失，人和动物就难以健康生存。

益生乳酸细菌在国民经济建设中起着不可替代的作用，具有很好的经济效益。益生乳酸细菌产生的L-乳酸能合成聚乳酸，可用于医疗和生物可降解的各种制品；寡糖和多糖可用于食品的生产，能促进有益菌的生长，增加免疫功能，它还是生物表面活性剂。益生乳酸细菌产生的次生代谢产物——细菌素和类细菌素是国际公认的食品级防腐剂，已用于食品防腐和防治某些传染性疾病，不会引起细菌耐药性；它产生的D-氨基酸是合成某些药物的原料。益生乳酸细菌产生的特殊蛋白酶能分解牛乳蛋白并产生肽类，这种肽类有抑制血管紧张肽转换酶的作用，进而起到降低血压的功效。不同类型的原料经益生乳酸细菌发酵后能产生具有生物活性的物质，如植酸酶、糖苷酶和异黄酮，各种类型的发酵食品以及可口健身的饮料和葡萄酒中的苹果酸——乳酸。益生乳酸细菌

还是青贮饲料必不可少的发酵剂。

益生乳酸细菌对微环境和大环境有扶正祛邪、去污保洁的绿色环保作用，有很好的生态效应。人和动物的呼吸道、消化道和泌尿生殖道的微环境生态系统是长期进化形成的，各类微生物是以“定性、定量、定位和定主”的方式组成和存在的，在这个系统中，益生乳酸细菌对各个菌群起着平衡、抑制和清除毒物的作用，在这“四定”中只要有一个出问题，生态的平衡就可能被打破从而导致疾病发生。在某些大环境中，益生乳酸细菌也有维持和恢复生态平衡的功能，益生乳酸细菌所产生的酶类，对脱毒脱臭起着重要作用。

人类从古代就有意或无意地利用益生乳酸细菌进行保健，但其真正从科学上进行定性、定量的分析和临床的验证，也只有 30 多年的历史。就在这 30 多年中，由于有了科学的理论依据，益生乳酸细菌在世界范围内取得了突飞猛进的发展。应该说，益生乳酸细菌作为微生物生态学的重要部分，对它的研究和开发，只是刚刚开始。要知道，我们对微生物和宿主之间相互作用的了解还远远不够，一大堆生物学问题摆在我们面前去探讨。对它的研究有助于了解两者之间相互作用所导致的生理生化变化、病理变化、免疫反应和衰老过程等一系列生理、病理参数。同时也能进一步改进益生乳酸细菌的生理功能，扩大应用范围。

国际上的基础研究在这方面已取得了巨大进展，诸如基因组的分析、保守序列的确认、质粒功能的鉴定、特异性功能噬菌体的发现、细胞表面的遗传修饰、应激反应机理的探讨、细菌素的开发、代谢工程的调控、乳酸的定向合成、多糖积累的生化机制、各种载体的构建、有益基因的克隆等都有很高的水平。紧随基础研究的深入，应用研究也在蓬勃发展，利用分子技术已能快速准确鉴定菌种；遗传修饰的发酵剂（起子）已能使乳酪早熟、风味改善；细菌素杀菌谱已经拓宽；应激反应的机制也已用于生产；质粒已能控制相应噬菌体的感染；具有经济价值和生理功能的代谢产物正在开发；胞外多糖可用做食品添加剂，食用这种食品可提高免疫功能；乳酸的产量已大大提高，可制备聚乳酸；益生乳酸细菌的细胞表面工程前景诱人，能应用于多个领域；克隆载体种类繁多；有益基因的克隆更增加了益生乳酸细菌的生理功能；口服疫苗更是热门，有的已在临床试用；基因工程菌正在用于替代治疗（replacement therapy）。总之，高技术正在使益生菌成为大产业。

为了使我国的微生物学和益生乳酸细菌的研发工作健康发展，为国民经济建设做出更大的贡献，为我国的益生乳酸细菌及其制品在国际上占一席之地，有必要对益生乳酸细菌的分子生物学和生物技术做系统介绍。

本书作者中有几位曾和有关专家共同撰写过《乳酸菌生物学基础及应用》（杨洁彬、郭兴华、张麓、凌代文等，中国轻工业出版社，1996 年第一版，1999 年第二版），《乳酸细菌分类鉴定及实验方法》（凌代文、东秀珠，中国轻工业出版社，1999 年）及《益生菌基础及应用》（郭兴华、杨洁彬、曹郁生等，北京科学技术出版社，2002 年），前两者重点是讲乳酸细菌的应用和生物学特性；后者除讲述乳酸细菌之外，还包括另一些对人和动植物有益的菌。这三本书偏重于基础知识和传统发酵及应用，而本书则偏重于分子生物学知识和生物技术及应用，它是前几本书的延伸、深化和提高。

本书综合了当今这个领域的科学进展，并指出了未来应探讨的重大课题和用分子生

物学技术改造益生乳酸细菌的方法，希望在不久的将来研制出具有创新性的产品，使益生乳酸细菌在原有益生的基础上增加新的内涵，如虎添翼，在医疗和保健方面有更好的效果，在经济、社会和生态方面有更大的效益。

本书分为上下两篇和附录，上篇为分子生物学及生物技术的基础理论和应用，下篇是与上篇相应的一些实验。附录记载了最新报道的乳杆菌和双歧杆菌种和亚种。

本书上篇撰写者为：第一章东秀珠（一～五节）、朱岩和李寅（六节）；第二章孔健、郭兴华；第三章曹郁生；第四章曹郁生、刘晓华；第五章陈乃用；第六章郭红霞、郭兴华；第七章曹郁生；第八章雷肇祖；第九章郭兴华（一、九节）、还连栋和钟瑾（二、四、六、八节）、李平兰和吕燕妮（三、五、七节）；第十章李平兰（一节）、李平兰和杨子彪（二、三节）、杨洁彬（四节）；第十一章贾盘兴；第十二章赵景阳、郭兴华。

实验撰写者为：李平兰和吕燕妮（一）、李平兰（三、四、六）、还连栋和钟瑾（二、十九）、曹郁生和李海星（五）、孔健和张秀红（七、八）、孔健（九）、郭红霞（十、二十）、佟卉春和东秀珠（十一～十四）、田洪涛（十五～十八）。

本书由作者的研究成果和国内外论文资料收集加工整理而成，在此对所有资料的作者表示谢意；本书在撰写、文稿修饰和编排过程中得到了很多同志的帮助，尤其是杨朝祥同志付出了更多的辛勤劳动，特表感谢；本书的出版得到了日本养乐多（中国）投资有限公司和云南大理来思尔乳业有限责任公司的出版经费的资助，对此表示衷心的感谢。

由于益生乳酸细菌的分子生物学发展迅猛异常，而且没有系统资料可借鉴，所以尽管我们努力试图系统反映进展的全貌，但鉴于水平有限，难免出现遗漏和错误，我们真诚期望和欢迎读者给予批评指正。

中国科学院微生物研究所

郭兴华

2007年9月1日

目 录

序一

序二

前言

上篇 益生乳酸细菌的分子生物学及生物技术基础

第一章 乳酸细菌基因组学	3
第一节 乳酸细菌的基因组学研究	3
一、基因组学定义	3
二、乳酸细菌的基因组学研究	3
第二节 乳杆菌的基因组	5
一、嗜酸乳杆菌的基因组学	5
二、植物乳杆菌的基因组学	6
三、约氏乳杆菌的基因组学	8
第三节 乳酸乳球菌的基因组学	9
一、基因组结构	9
二、信息加工	10
三、能量代谢和转运蛋白	10
四、细胞壁代谢	10
第四节 嗜热链球菌的基因组学	11
一、基因组结构	11
二、失活的嗜热链球菌基因	11
三、嗜热链球菌中无毒力基因	11
四、嗜热链球菌中基因的横向转移	11
第五节 双歧杆菌的基因组学	12
第六节 乳酸细菌功能基因组学	13
一、乳酸细菌功能基因组学研究方法与遗传工具	13
二、乳酸细菌功能基因组学研究	16
缩写词	22
主要参考文献	23
第二章 乳酸细菌的基因工程	25
第一节 乳酸细菌分子克隆载体	25
一、乳酸细菌质粒型克隆载体	25
二、乳酸细菌质粒型表达载体	29
三、乳酸细菌整合型载体	40

第二节 乳酸细菌分子克隆的受体和转化	44
一、受体的选择	44
二、转化	49
主要参考文献	52
第三章 乳酸细菌细胞表面工程及应用	56
第一节 细菌细胞表面的 S-层	56
一、S-层的结构	56
二、S-层的化学和分子生物学特征	56
三、S-层的功能及应用	58
第二节 乳杆菌细胞表面的 S-层	59
一、乳杆菌 S-层的特点	59
二、乳杆菌 S-层的基因	60
三、S-层与细胞的吸附	61
第三节 微生物表面展示技术	61
一、噬菌体展示技术	62
二、酵母细胞表面展示技术	63
三、细菌表面异源分子的锚定	65
第四节 乳杆菌细胞表面 S-层的应用	66
一、异源蛋白生产	66
二、活菌疫苗	67
三、展示异源抗原表位	68
主要参考文献	68
第四章 食品用乳酸细菌的代谢和遗传修饰	71
第一节 乳酸细菌产生的香味物质	71
一、双乙酰(丁二酮)	71
二、乙醛	73
三、酯	75
四、氨基酸代谢产物	78
第二节 乳酸细菌与干酪生产	80
一、乳酸细菌的肽酶	80
二、食品级重组体的肽酶活性	82
第三节 活性物质的合成与调控	83
一、叶酸	83
二、共轭亚油酸	85
主要参考文献	87
第五章 乳酸细菌对环境的应激反应	89
第一节 乳酸细菌对酸的应激反应	89
一、保持 pH 体内稳态的机制	90
二、乳酸细菌在酸适应中诱导和阻抑的基因和蛋白质	91

三、酸应激反应中的全局应激调节系统	96
第二节 乳酸细菌对高温的应激反应	96
一、乳酸细菌在热适应中诱导和阻抑的基因和蛋白质	97
二、乳酸细菌热激蛋白的调节作用	98
三、乳酸细菌热激反应的全局调节作用	99
第三节 乳酸细菌对低温的应激反应	99
一、乳酸细菌对低温的适应性反应和冷诱导蛋白	100
二、乳酸细菌的冷激蛋白	100
三、乳酸细菌的耐冷性和交互保护作用	101
第四节 乳酸细菌的抗氧化应激反应	102
一、细胞内还原环境	103
二、防止活性氧品种的形成	103
三、清除活性氧组分	104
四、氧化伤害的修复	104
五、参与防御氧化胁迫的基因和诱导的蛋白质	104
第五节 乳酸细菌对渗透胁迫的抗性	105
一、渗透胁迫和可混溶溶质	105
二、甘氨酸甜菜碱吸收系统	106
三、乳酸细菌在渗透胁迫中诱导和阻抑的基因和蛋白质	107
第六节 乳酸细菌对胆汁的耐性	108
一、乳酸细菌和胆汁盐水解酶	108
二、乳酸细菌对胆汁胁迫的适应性反应	108
三、抗多种药物的排出系统	109
第七节 乳酸细菌的饥饿反应和全面应激状态	110
一、稳定期和营养饥饿反应	110
二、全面应激反应和通用应激蛋白	111
三、严紧型反应和全局调节子	111
第八节 乳酸细菌应激反应在生产中的应用	112
一、适应性反应和乳酸细菌的应激抗性	112
二、基因工程技术和抗应激菌株的选育	114
主要参考文献	117
第六章 益生乳酸细菌作为抗原和药物分子的载体	121
第一节 黏膜免疫系统与益生乳酸细菌	121
一、黏膜免疫的重要性	121
二、胃肠道黏膜免疫系统	121
三、Toll 样受体在免疫调节中的作用	122
四、益生乳酸细菌的免疫调节作用	124
第二节 益生乳酸细菌的黏膜免疫疫苗	129
一、黏膜免疫疫苗的设计	129

二、黏膜疫苗的运载释放系统·····	129
三、黏膜免疫佐剂·····	131
四、黏膜免疫的接种途径·····	132
五、乳酸细菌作为 TTFC 的疫苗载体 ·····	133
第三节 益生乳酸细菌作为抗原的载体·····	135
一、防感染疫苗·····	137
二、防敏疫苗·····	137
三、计生疫苗·····	138
四、防宫颈癌疫苗·····	138
五、防艾滋病疫苗·····	139
六、防寄生虫疫苗·····	139
七、防动物感染疫苗·····	139
八、DNA 疫苗 ·····	140
第四节 益生乳酸细菌作为药物分子的载体·····	140
一、细胞因子与免疫反应和抗炎反应的关系·····	140
二、局部定位给药治疗的新途径·····	142
第五节 研制安全高效方便价廉的疫苗·····	143
一、生物防范外源基因和遗传修饰菌在环境中释放·····	143
二、把抗原基因锚定在细胞表面·····	145
三、乳酸乳球菌外壳—蛋白锚定系统·····	147
主要参考文献·····	150
第七章 乳酸细菌的胞外多糖·····	152
第一节 乳酸细菌的胞外多糖·····	152
一、乳酸细菌 EPS 的结构与特性 ·····	152
二、乳酸细菌 EPS 结构与功能的关系 ·····	154
第二节 乳酸细菌胞外多糖的生物合成和遗传调控·····	154
一、概述·····	154
二、乳酸细菌 EPS 的生物合成及基因调控 ·····	158
第三节 乳酸细菌胞外多糖的功能及应用·····	160
一、乳酸细菌 EPS 的功能 ·····	160
二、乳酸细菌 EPS 的应用 ·····	161
第四节 乳酸细菌胞外多糖的生产·····	163
一、影响乳酸细菌 EPS 合成的因素 ·····	163
二、提高乳酸细菌 EPS 产量的方法 ·····	164
主要参考文献·····	165
第八章 乳酸细菌的乳酸发酵·····	168
第一节 概述·····	168
第二节 乳酸的一般理化性质·····	170
第三节 发酵法生产乳酸的微生物·····	171

一、产乳酸的乳酸菌·····	171
二、乳酸细菌的一般特性及产乳酸的代表菌株·····	173
三、乳酸发酵菌种的选择和改良·····	176
第四节 乳酸发酵的工艺条件·····	181
一、乳酸发酵所用的主要原料及培养条件·····	181
二、乳酸发酵的工艺过程·····	184
第五节 降低乳酸发酵生产成本的若干措施·····	193
一、培养基和培养条件的优化·····	193
二、工业下脚料及废料的再开发利用·····	195
三、解除产物(乳酸)抑制的工艺方法·····	198
第六节 乳酸及其衍生物的应用·····	199
一、乳酸、乳酸盐及乳酸酯的应用·····	199
二、聚乳酸的应用·····	201
第七节 结语·····	205
缩写词·····	207
主要参考文献·····	208
第九章 乳酸细菌产生的细菌素和类细菌素 ·····	214
第一节 细菌素是生物活性肽的重要成员·····	214
一、肽和生物活性肽·····	214
二、细菌素·····	215
三、乳酸细菌产生的细菌素·····	215
第二节 第一类细菌素·····	220
一、羊毛硫细菌素·····	220
二、乳链菌肽·····	224
第三节 第二类细菌素·····	225
一、小分子、热稳定的Ⅱa类细菌素·····	226
二、片球菌素 PA-1·····	230
第四节 第一类细菌素的遗传结构与基因调控·····	233
一、细菌素生物合成基因簇的座位·····	233
二、细菌素生物合成基因的遗传分析·····	235
三、细菌素的生物合成·····	239
第五节 第二类细菌素的遗传结构和基因调控·····	241
一、Ⅱa类细菌素的合成及分泌基因·····	241
二、片球菌素的生物合成·····	243
第六节 细菌素的作用机理·····	245
一、细菌素的结构·····	245
二、膜插入·····	248
三、孔洞形成模型·····	250
四、展望·····	252

第七节 第二类细菌素结构与功能的关系	252
一、YGNGV 序列的作用	253
二、N 端疏水/两亲性 β 折叠结构的作用	253
三、中央疏水/两亲性 α 螺旋的作用	253
四、C 端疏水/两亲性 α 螺旋的作用	255
五、二硫键的作用	255
六、带正电荷氨基酸的作用	256
第八节 细菌素的应用	256
一、乳链菌肽的应用	257
二、其他细菌素的应用	261
三、结语	262
第九节 细菌素的前景展望	262
一、天然细菌素的生物学特性	262
二、细菌素的发展趋势	264
缩写词	267
主要参考文献	267
第十章 乳酸细菌的发酵工程	272
第一节 乳酸细菌的高密度培养生产技术	272
一、高密度培养技术	272
二、高细胞密度培养的类型	273
三、乳酸细菌高密度培养的工艺流程	275
四、乳酸细菌高密度培养的生产技术	278
五、乳酸细菌高密度培养的前景与展望	280
第二节 乳酸细菌制剂的安全生产技术	280
一、乳酸细菌制剂生产的工艺流程	280
二、乳酸细菌制剂生产工艺要点	283
三、乳酸细菌制剂生产中的不安全因素	285
四、乳酸细菌制剂生产的卫生标准及检测	286
第三节 双歧杆菌制剂的安全生产技术	286
一、双歧杆菌制剂的生产工艺流程	287
二、双歧杆菌制剂的生产工艺要点	288
三、双歧杆菌制剂生产中的不安全因素	289
四、双歧杆菌制剂生产中质量保证体系的实施	289
五、双歧杆菌制剂生产的卫生标准及检测	294
第四节 乳酸细菌在果酒和黄酒生产中的利与弊	294
一、果酒和黄酒的简要概述	295
二、乳酸细菌在果酒和黄酒生产中的利	295
三、乳酸细菌在酿酒生产中的弊	299
四、乳酸细菌在酿造酒中应用的发展趋势	302