

# 基因體研究對乳酸菌機能 保健品之產業發展潛力

撰文/陳倩琪·彭宣融·廖麗玲

## 一、前言

乳酸菌及其相關發酵產品已被認為是機能性食品 (functional food)，主要是因此類產品無論是菌種本身或是其發酵產品是否含活菌，在臨床研究的報告均具有改善腸胃的蠕動及正常菌叢的穩定，而且有預防腸道細菌感染的效果，其在於預防及治療細菌性及病毒相關性引起之腹瀉，此外，還有增加乳糖的耐受、增強免疫能力、降低發炎反應、降低膽固醇、改善過敏及預防癌症等保健功效。這一類菌叢被稱之為益生菌 (probiotics)，屬乳酸菌菌叢者如 *Lactobacillus* 及 *Bifidobacterium* 屬，屬非乳酸菌菌叢者如 *Bacillus cereus*、*Escherichia coli*、*Propionibacterium freudenreichii*、*Saccharomyces cerevisiae* 等。因為益生菌具有促進健康之活性，使得這一類機能性食品之市場蓬勃發展，估計全球每年有五億美元的市場值，而且市場集中在歐洲、澳洲及日本。雖然有相關文獻紀錄乳酸菌叢具有上述功能，但是其詳細之分子機制到目前為止仍不是非常清楚。為了解決這個議題，可應用基因與基因體研究的方法來確認乳酸菌本身的功效，及乳酸菌株與宿主之間在分子特性上的關係。由此可獲得相關資訊，以建立菌種之保健特性、開發新菌種之篩選方法、建立發酵製程的控制與條件探討、建立新的保存方法及細胞之利用性等，甚至研發新的菌種鑑定方法。

本文首先介紹乳酸菌基因體的研究近況，接

着說明如何利用基因體資訊協助改良乳酸菌的特性及訂定新產品開發的策略，最後以乳酸菌胞外多醣作為例子，闡述乳酸菌基因研究的實際應用情形。

## 二、乳酸菌基因體之研究

當人類基因體解碼後，以基因體為基礎的研究技術陸續被應用在其他物種上，直至 2007 年 8 月 13 日為止，在公開的資訊紀錄中，已有 2,868 個物種基因體計畫在國際間展開，可見基因體定序解碼已成為研究潮流，並被認為所提供的大量資訊可加速研發的腳步。因此在 2001 年國際乳酸菌聯盟大會中，已決定了 11 株不同菌屬的乳酸菌由美國能源部 JGI (Joint Genome Institute) 進行基因體解碼工作。這 11 株乳酸菌被認為具有生態價值 (生存並分離自牛奶、肉品、植物、酒及腸胃道) 與經濟價值 (益生及發酵用途) 之多樣性，其菌名、主要用途及基因體大小整理於表一。事實上，所有的工作幾乎已在 2005 年完成，但是除了這 11 株外，其他研究團隊亦陸續於 2001 至 2004 年間發表 *Lactobacillus lactis* IL403、*Bifidobacterium longum* NCC2705、*L. plantarum* WCFS1、*L. johnsonii*、*L. acidophilus*、*Streptococcus thermophilus* 等之基因體研究結果，由學者整理之公開及未公開的定序計畫共有 47 株菌，分屬 25 個學名，從此現象可看出，乳酸菌市場的潛力讓各國先後投入基因體的研究，由這眾

表一 國際乳酸菌聯盟選定之乳酸菌基因體計畫名單

菌種名稱	主要用途或功能	基因體大小 (Mb)
<i>Bifidobacterium longum</i> DJO10A	1. 常存在於腸胃道 2. 促進人體腸胃道健康之主要菌種	2.4
<i>Brevibacterium linens</i> BL2	1. 工業生產維生素及胺基酸等精密化學品 2. 乳酪發酵生產菌 3. 可存活在高鹽、缺乏碳水化合物及極端乾燥之環境中	4.5
<i>Lactobacillus brevis</i> ATCC 367	發酵食物、飼料及酒類中極為重要的菌種	1.8
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 334	1. 發酵乳及生產大量乳酸之菌種 2. 常分離自植物、牛奶及發酵麵團之環境中，甚至是人體腸胃道、口腔及陰道	2.8
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ATCC BAA-365	用於大量生產乳酸之菌種	1.6
<i>Lactobacillus gasseri</i> ATCC 33323	1. 自然界生活在人體及動物腸胃道 2. 維持人體腸道健康之正常菌叢	1.9
<i>Lactococcus lactis subsp. cremoris</i> SK11	食品發酵特別是乳酪製品之典型菌種	2.6
<i>Leuconostoc mesenteroides</i> ATCC 8293	工業及食品發酵之菌種	2.0
<i>Oenococcus oeni</i> PSU-1	1. 自然界存在在水果殘渣 2. 常用於酒類發酵 3. 耐酸及耐酒精	1.8
<i>Pediococcus pentosaceus</i> ATCC 25745	1. 具酸耐性 2. 常用於臘腸、胡瓜、青豆及豆奶發酵 3. 乳酪熟成的菌種	1.8
<i>Streptococcus thermophilus</i> LMD-9	1. 乳酪及優格發酵之常用菌種 2. 耐高溫 3. 為胞外多醣的生產菌	1.8

註：資料來源為Joint Genome Institute, JGI公佈於網站之資料

多完整的資訊中，包括公開及不公開的資訊，被選定的菌株大多具備產業價值及益生活性，若能透過基因體序列的比較、功能基因體研究—包括轉錄體 (transcriptome)、蛋白質體 (proteome) 及代謝體 (metabolome) —資訊的整合，建立代謝模型以了解基因之調控方式，進而結合基因與代謝工程技術，達到對乳酸菌相關產品之風味及機能性代謝物的生產控制。

如何由基因體研究導入到工業製程及產品開發，有學者指出這是一條漫長且彎曲的道路，其中最重要之影響因素之一，是工業上使用的菌株必須擁有多種特性及風貌，儼然不單只是從單一個基因體研究可獲得解決，同時若將功能特性基因轉殖入生產菌株，將又面臨基因改造微生物的議題。

### 三、利用基因體研究開發乳酸菌之保健機能性

研究開發乳酸菌的保健機能性，主要是從三方面著手。一為增加活菌的數目，目前大多利用發酵製程的控制便可達到產業的需求；其次是增加乳酸菌對環境的耐受性，尤其是提高在腸胃道內的存活率與定殖率；最後是了解乳酸菌與宿主作用的分子機制，以便找出可促進身體健康的標靶，進而擬定出新產品的研發策略。因此基因體資訊的揭露，已經為傳統乳酸菌發酵食品在保健機能性之應用上開展出新的產業利基。

#### (一) 修改發酵製程以增加菌體數目及生產益生物質

##### 1. 改善乳酸菌在有氧呼吸作用下的發酵製程

在乳酸菌菌群中，大多屬於厭氧性菌株，其中 *Lactococcus* 屬菌種都必須利用厭氧性的發酵方式來進行生產，一方面增加生產成本，另一方面，在活菌產品或菌的保存包裝上需有特別的設計。*Lactococcus* 屬菌種醃在工業上之用途十分重要，例如生產其代謝物 -- 乳酸，此外，生產製備大量活菌體而成為菌醃，該菌醃後續可應用在乳酪的熟成與其他乳製品上。在過去的研究中，研發人員一直希望能突破這一屬菌株能在有氧的環境下進行發酵生產，其次還希望該乳酸菌產品的保存方式及儲存效價不會受到氧壓力之影響，而能降低產品包裝的成本，並維持產品的活菌數。

當分析 *Lactococcus lactis* IL 1403 菌株之全基因體序列資料後，證實該菌種雖具有呼吸作用所需的細胞色素氧化酶 (cytochrome oxidase) 基因，但是卻沒有血基質 (heme) 的生合成路徑。血基質是一種含鐵的色素，為細胞色素氧化酶的酵素系統作用中所需之輔助因子，會形成血紅素 (hemoglobin) 並攜帶氧分子而進行呼吸作用。因此法國國家農業研究院 INRA 研究發現，在發酵培養基中添加血基質後，能使該菌種進行呼吸作用，且同時可增加其菌體總數，這項研究便以有氣呼

吸方式生產乳酸菌菌醃而取得專利，而且在進行放大實驗時亦獲得同樣的結果。由於其他菌屬的乳酸菌基因體定序計畫已經完成，經 INRA 的研究比對後，也發現在 *Leuconostoc* 屬、*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 及 *Streptococcus agalactiae* 可獲得同樣的結果，在這已解碼的基因體資訊中，有兩株 *Streptococcus thermophilus* 菌株確實分析不到細胞色素氧化酶基因，也發現並無血基質及醌類 (quinone) 的合成路徑，所以即使發酵培養基中添加血基質，甚至醌類也無法進行有氣發酵。

不可否認，研究室的實驗工作必須考量在實際工業生產上所面臨的問題，主要包括：(1) 在放大試驗及發酵調控制程的修改過程，是否會改變最終產品的風味；(2) 利用有氣呼吸的製備流程所得到的菌醃，是否會改變微生物在後續的加工流程走向不同的代謝路徑，因而引發不同的代謝物對乳酪熟成及其他乳製品在標準化加工過程的影響。因此，許多研究學者認為，基因體研發要進入產業市場的道路是一條漫長且充滿挑戰的。可是，在 2004 年時卻有一重大的研發結果發表，在有氣的發酵製程下，*Lactococcus lactis* IL 1403 菌株已成功進入工業生產線上，並可生產至少 10 萬公噸的菌醃。因此，在利用基因體資訊和發酵製程的控制下，上述問題已有效獲得解決。

##### 2. 改進乳酸菌生產維生素等代謝物的產量

利用乳酸菌大量生產維生素同樣值得研究開發，主要目的是可增加發酵乳品的營養價值，例如維生素 B11 (菸鹼酸) 是一種必需維生素，能促進生長發育，並能預防冠狀心臟病及神經性疾病。當分析 *L. lactis* MG1363 基因體的序列後，證實該菌株具有菸鹼酸生合成相關基因群，有研究報告指出，已能利用代謝工程方法使之大量產生菸鹼酸，並同時生產維生素 B2。在發酵食品中，利用單一菌株生產多種維生素是目前產業界開發的新方向。

具生理活性的胜肽類目前已成爲保健機能性之熱門產品，特別是具有血管加壓素 I 轉化酶 (angiotensin-I converting enzyme, ACE) 抑制作用的乳酸菌發酵乳，可用於治療或預防高血壓，該產品是利用 *L. helveticus* 發酵生產此類具生理活性物質的胜肽，目前已有商品化之發酵乳製品 CALPIS，在日本大量生產及銷售。同樣也從基因體資訊分析中得知，*L. acidophilus*、*L. casei* 及 *B. longum* 具有轉換生產 *cis*-9 及 *trans*-11 之 conjugated linoleic acid (CLA) 異構物的基因，目前已著手開發包括 *Lactobacillus*、*Propionibacterium* 及 *Bifidobacterium* 屬在乳製品發酵過程中同時生產 CLA，因爲 CLA 是一種對人體有益且具有抗癌及抗發炎之生理活性物質，可作爲乳酸菌新的保健標的。

## (二) 耐酸及耐膽鹽特性之存活與功能影響

乳酸菌要發揮保健機能的活性，首要需能通過腸胃道，並存活定殖在宿主表皮細胞，因此耐酸及耐膽鹽成爲篩選菌株的必要條件。尤其是耐酸特性除了讓乳酸菌能發揮其功能性外，亦在發酵生產過程中維持菌株的穩定性，研究學者 Klaenhammer 及其團隊利用 *L. acidophilus* NCFM 基因體序列之解碼，找出註解與已知酸耐性有關的基因群，利用插入一段 DNA 破壞相關基因功能的方法，所得到的突變株於乳酸調控的酸環境 (pH 3.5) 下，便影響到菌株的存活，因此證實這些註解基因功能確實是和酸耐性有關。此外利用晶片研究方法，在酸耐性下探討基因表現的差異，發現部分胺基酸合成相關酵素 aspartokinase 及 diaminopimelate epimerase，而推論因細胞壁胜肽聚醣 (peptidoglycan) 的形成而改變細胞型態及增加長度，使菌株能耐受酸的環境。

利用蛋白質體進行基因體之功能研究，同樣可找出環境耐性的相關基因及其蛋白質。Vogel 等人以比較蛋白質體的研究方法，利用 2D 蛋白質電

泳膠片找出受環境壓力而表現之差異蛋白質點，利用質譜分析及 N 端胺基酸定序，發現其中有 16 個蛋白質的表現有差異性。由於乳酸菌多個基因體定序的完成，透過資料庫的搜尋比對，可鑑定蛋白質身分。由此功能表現的差異，確認在各種壓力環境包括氧、離子濃度、溫度及酸鹼度下，伴護蛋白 (chaperone) 及蛋白酶 (protease) 會高度表現，目的是使新合成的蛋白質能折疊成該蛋白質特殊的立體結構，或修飾及維持該蛋白質的結構。此外，還包括在過去研究中一直被認爲是受到熱休克所誘導之蛋白質 DnaK 及 GroEL，這類蛋白質會伴隨著二類 ATP-dependent Clp proteases 的作用，將錯誤摺疊及失活之蛋白質進行裂解，而此四種蛋白質不單只是熱休克時會大量表現，在其他壓力形成下，也會高度表現。因此基因體序列解碼隨著蛋白質體的功能研究，而正確找出受壓力反應之蛋白質，研究人員亦已成功將 GroES 及 GroEL 基因利用重組 DNA 方法殖入 *L. paracasei* NFBC 338 菌體中，利用 *nicin* 啟動子誘導基因表現，在溫度及丁醇之環境壓力下，相對於未殖入相關基因群的菌種更能存活。

運用基因工程的方法而進行菌種改良研發工作，受到基因改造食品的議題而有重大的影響。可是，利用 self-cloning 的基因操作，剔除外來 DNA 片段，僅保留乳酸菌本身的基因，這樣的改良轉型株在歐洲已獲得安全驗證可上市，這樣的技術演進，使得基因體研究邁向產業化的路程越來越容易達成。

## (三) 保健特性之分子機制研究

除了增加乳酸菌的活菌菌數和使能在腸胃道存活外，如何能有促進身體健康之保健活性，更是一重要研究課題。因此，必須了解宿主與菌體之間的相關性。利用體外試驗探討菌體與宿主腸道表皮細胞的相互作用，得知乳酸菌的調節免疫功能之分子機制，是透過 NF- $\kappa$ B 及 MAPK 的訊號傳遞路徑，能活化細胞激素，並能調控 T 細胞

的活性。

研究發現病原細菌 *Klebsiella pneumoniae* 與乳酸菌 *L. rhamnosus* 進入體內，尤其是腸胃道黏膜細胞時，會活化抗原呈現細胞中的樹枝狀細胞 (dendritic cell, DC)，並表現不同的細胞激素圖譜。*K. pneumoniae* 主要是活化輔助型 T 細胞 (Th1) 的表現，而 *L. rhamnosus* 則降低腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 及介白素 (interleukins, ILs)，以調節發炎反應，這項試驗同樣在 VSL#3 的乳酸菌產品中獲得證實。此產品為八種不同菌屬之乳酸菌混合物，臨床上特別用於治療發炎性大腸 (inflammatory bowel) 疾病，因細菌性之脂多醣體 (lipopolysaccharide, LPS) 所引起的前發炎性反應，受到介白素 IL-12 生成降低而受到控制，而調節體內免疫反應的介白素 IL-10 卻維持很高的濃度，同時也證實這個現象是 VSL#3 產品中 *Bifidobacterium breve* 及 *B. infantis* 之影響，而由基因體資訊的比較結果得知，此影響是因為 *Bifidobacterium* 屬的 GC 含量較多，在人體內 CpG 甲基化是用來辨識外來抗原，高含量 GC 經細胞激素產生誘導免疫系統的活化。

由 *B. longum* 的基因體序列解碼中，分析到 *Bifidobacteria* 菌種，存在 serine protease 抑制因子 serpin 的生成相關基因，而此類物質群已鑑定能利用抑制宿主 elastase 活性機制而抑制發炎反應。目前研究也證實，體外試驗中 *B. longum* 會抑制人類 elastase 活性，而在老鼠腸炎之動物試驗中，其發炎反應確實受到控制。

此外，在體外試驗也發現乳酸菌的胞外多醣 (expolysaccharide, EPS) 在接觸到腸道表皮黏膜細胞 Caco2 時，同樣會誘導細胞激素的產生，特別是 IL-10 的增加，以調節輔助型 T 細胞的活性進行免疫調節的功能。此外，從 *L. acidophilus*、*L. gasseri* 及 *L. johnsonii* 的基因體資訊中找到胞外多醣合成相關基因，可應用遺傳工程技術開發具新穎性的乳酸菌的胞外多醣或提高其產量。

#### 四、乳酸菌胞外多醣之基因研究

##### (一) 乳酸菌胞外多醣的用途和保健功效

有一部份乳酸菌具有產生 EPS 的能力，雖然在葡萄酒或清涼飲料的製造過程中，有些乳酸菌株所生成的葡聚醣合成酶 (glucan synthase) 會將酒或飲品中殘留的糖聚合而成 EPS，進而造成飲料的黏稠性，使風味降低，甚至造成腐敗現象。但大部分乳酸菌自體生成的 EPS 於酸酪乳的製備上，卻具有增黏劑、保水劑、安定劑等作用，可改善傳統酸酪乳常存在之問題，如低黏度、凝乳易破碎、高乳析出等。近年更有研究發現，有些乳酸菌株所產生之 EPS 可在腸道內停留一段時間，因此可增進益生菌的拓殖，除此之外，有一類 EPS 更被認定具有抗腫瘤、調節免疫活性及降低血液中膽固醇等功能，所以越來越備受業界所重視。

##### (二) 乳酸菌胞外多醣的特性及合成途徑

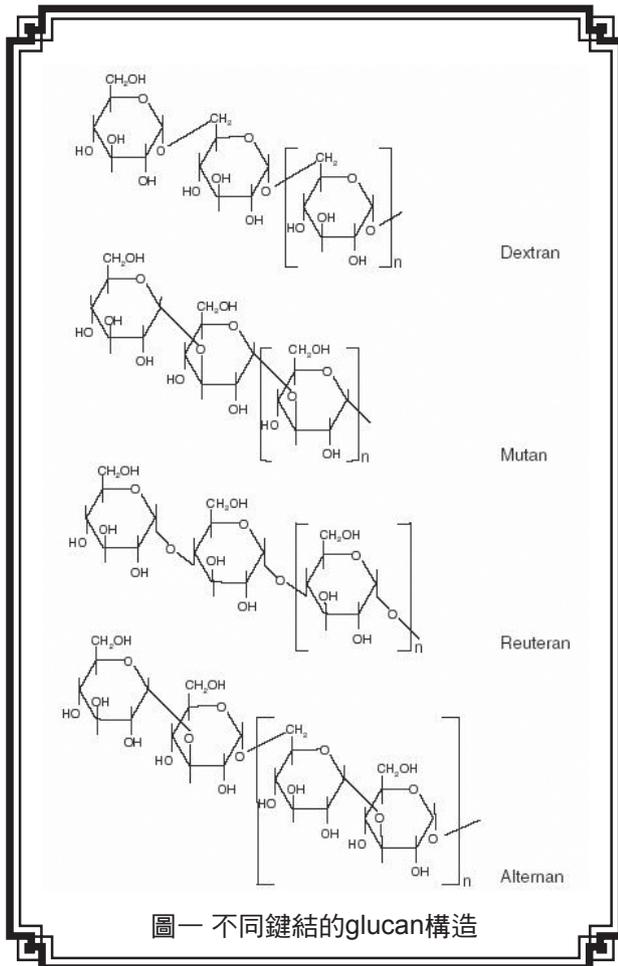
事實上，有許多微生物都能合成多醣而分泌至細胞外，通常附著於細胞表面的稱為莢膜多醣，或者分泌到胞外的培養基中稱作黏質多醣。對微生物本身而言，這類多醣是與病原菌的致病性有關，使細菌抵抗外界環境或防止噬菌體與原生動物攻擊之用，而與提供細菌生長所需能量及作為碳源無關。

乳酸菌 EPS 並無病原性，其結構為長鏈分



枝多醣，由重複單位的醣類或其衍生物聚合而成的稱為同源多醣體，包含不同鍵結方式之葡聚醣  $\alpha$ -D-glucan (如 dextran、mutan) (圖一) 及  $\beta$ -D-glucan、聚果醣 fructan (如 levan)，以及具有多種糖苷鍵連接方式的多聚醣 (如 polygalactan)，代表菌株為 *Pediococcus* spp.。若由具有不同配糖鍵結的重複單元所組成，則稱為異源多醣體，包含 gellan 及 xanthan，代表菌株為 *Lactococcus lactis subsp. cremoris*。

大部分的乳酸菌 EPS 合成途徑是經過一系列複雜的、非生成 ATP 及乳酸的代謝作用，乳酸菌由胞外吸收乳糖、半乳糖後轉換成為 UDP-Glucose、UDP-Galactose、dTDP-rhamnose，再經由醣基轉移酶 (Glycosyltransferases；GTFs) 作用，

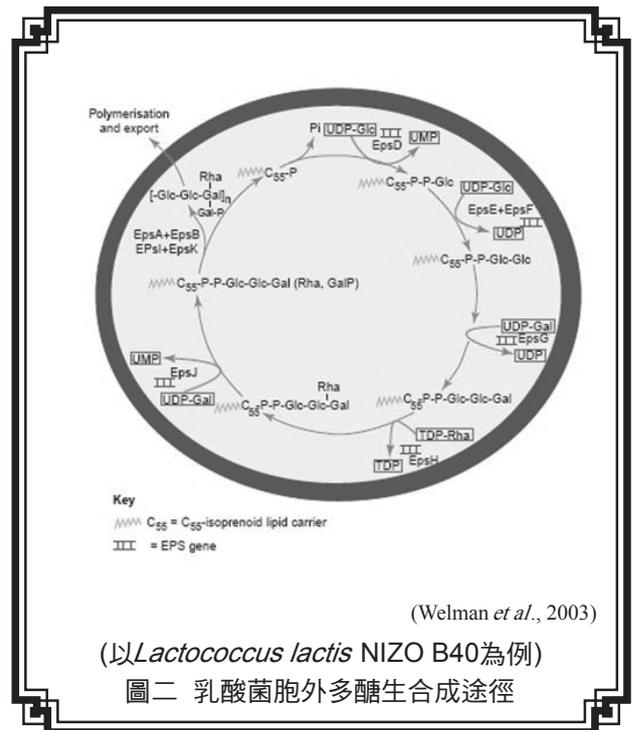


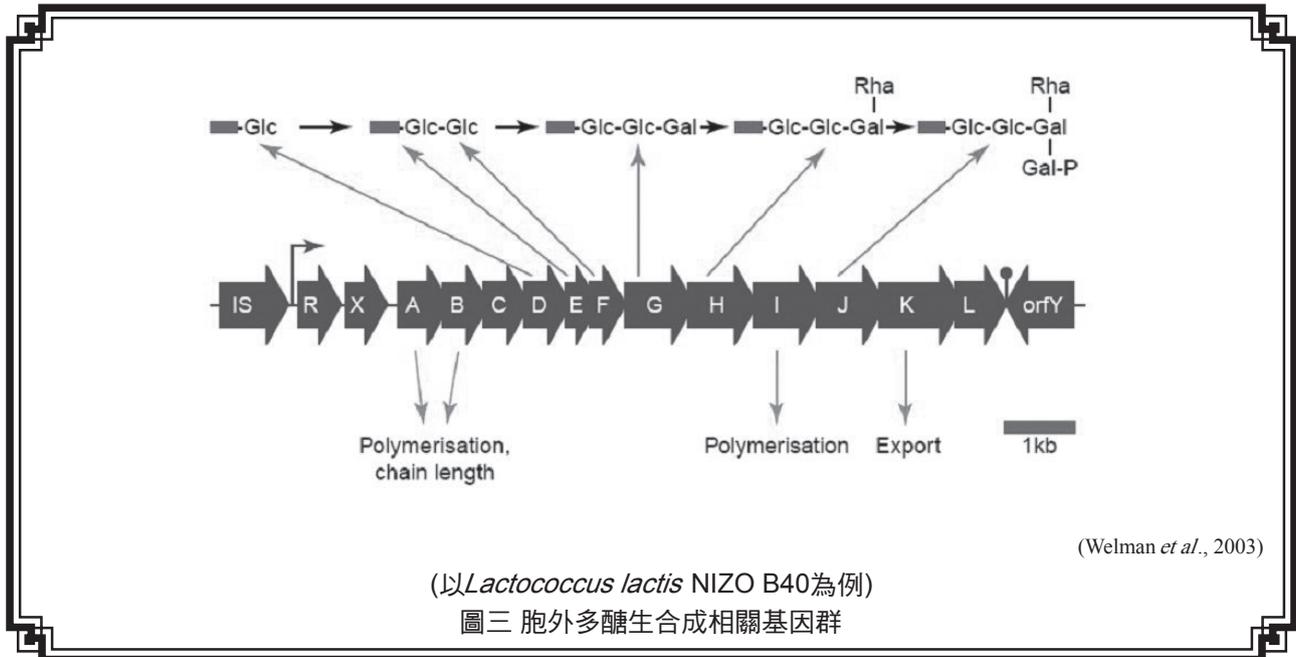
並利用  $C_{55}$ -isoprenoid lipid carrier 作為骨架而形成多醣的重複單位，最後再經由釋出酵素將聚合物與  $C_{55}$ -isoprenoid lipid carrier 分離而分泌到細胞外，便形成 EPS (圖二)。只有少數乳酸菌，如 *Pediococcus damnosus* 被推測是以其內生質體 pF8001 上的基因 *dps*，轉譯成具葡聚醣合成酶酵素活性的蛋白質 *Dps*，可使胞外環境中的殘醣進行聚合反應形成 EPS。

### (三) 乳酸菌胞外多醣的基因研究

學者們也發現，各種乳酸菌生產的 EPS 重複單位鍵結形式都不一樣，這現象表示 EPS 的合成是有數種醣基轉移酶參與，因此可斷定乳酸菌基因體中與 EPS 生合成相關基因組中，是包含了具有聚合、調控、鏈長決定、醣基轉移以及釋出等功能之蛋白質合成基因。

學者們利用限制酶片段長度多樣性以及同源搜尋，將具有合成 EPS 能力的乳酸菌進行分類，並利用跳躍子進行插入式突變，配合平板篩選技術找出無法生成 EPS 的突變株，之後進行基因定





序，便可比對出含有上述基因的基因群（圖三），同時也發現基因群內的基因都是同方向的轉錄成同一條之 mRNA，唯獨某些如 *Lactococcus lactis* 及 *Lactobacillus casei* 的基因群是位於質體上，而其他的嗜高溫乳酸菌則大多位於染色體上。

*S. thermophilus* Sfi6 的 EPS 基因群是最早利用跳躍子 Tn916 進行插入式突變後，將相關合成基因定序出來的乳酸菌菌株，其基因大小為 15.25 kb 共可轉錄出 15 個的開放讀架 (ORFs)，而其中的 14.52 kb 可轉錄出 *epsA* 到 *epsM* 共 13 個合成 EPS 的基因。經由試驗比對後推論，由 *epsA* 基因轉譯成的蛋白質 EpsA 與基因調控有關；基因 *epsE*、*F*、*G*、*H* 和 *I* 則可轉譯出不同的醣基轉移酶 EpsE、*F*、*G*、*H* 和 *I* 以合成多醣之重複單位；由基因 *epsC*、*D* 及 *epsJ*、*K* 轉譯出的蛋白質則跟 EPS 鏈長決定、聚合與釋出有關；至於 *epsB*、*L* 和 *M* 雖沒找到同源性基因，但實驗證實若經突變破壞後，仍會影響 EPS 的合成。

當第一株 EPS 生產菌株 *S. thermophilus* Sfi6 的基因群被完整解碼後，學者們接着利用南方墨點法等技術從已知的序列設計探針，將其他乳酸

菌 EPS 生產株如 *S. pneumoniae*、*S. agalactiae*、*L. lactis* NIZO B40、*L. lactis subsp. cremoris* SMQ-461 及 *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* 的基因群挑出來，並進行定序分析。

#### (四) 乳酸菌胞外多醣基因研究成果之未來應用

由於 EPS 的日益重視，學者們開始針對如何增進 EPS 產量來做探討，不但從基本代謝著手，利用反應曲面法探討不同的環境因子（如溫度、溼度、碳源、營養等）對於生產株的影響，以獲得 EPS 生產的最適條件；另一方面，藉由 EPS 基因群的研究結果，許多科學家以基因工程的方法於分子層次上進行菌株之改良，例如利用基因重排技術將醣基轉移酶進行排列組合，以產生新的鍵結方式而增進 EPS 的產量或功能性；或是將整段基因群殖入乳酸菌表現載體，轉形進入非 EPS 生產株中進行表現，以賦予轉型株生產 EPS 的能力，例如學者 Stingle 等人即把 *S. thermophilus* Sfi6 的 EPS 基因群，利用載體 pJIM2279 轉形入 *L. lactis* MG1363 使其獲得 EPS 的生產能力。另外 Kranenburg 等學者也利用將 *L. lactis* NIZO B40 的第一個醣基轉移酶 EpsD 大量表現，而增進 EPS 產

量。除此之外，未來也可以利用改良表現調控元件如：啟動子、調控子、結尾子及插入不同的醣基轉移酶基因，在醣類供應充足的情況下以達到轉形株大量生產 EPS 的目的。因此，業界期望利用胞外多醣的基因研究成果，能對提高產量及開發新穎性 EPS 等議題有所助益。

隨著基因工程的進步，不同醣基轉移酶造成的鍵結形式將會被確定，複雜的聚合及傳送作用也能清楚的呈現過程機制。最終當 EPS 合成的機制完全被解開，我們即可利用訂製的方式合成重組基因去生產符合需求特性的 EPS，為人類的健康多一分助益。

## 五、後基因體時代在保健機能性的研究發展

乳酸菌的篩選一直以來是從菌體的表現型，例如耐酸或耐膽鹽或腸胃道存活特性，但是這並

非促進健康之主要因素，因此對於促進健康或是降低身體危害之益生特性，必須由宿主與菌體間的相互作用，透過分子機制的了解，開發篩選平台。人類、實驗動物基因體與乳酸菌基因體解碼已經完成，大量資訊的公開促使研究策略不再是單方面而是朝向雙方面，即是利用相互作用找出乳酸菌益生之生物標記，用於乳酸菌產品的篩選開發，同時以生物標記作為體外試驗，例如基因剔除之轉基因動物模式，並可用於監控人體臨床試驗之反應指標，以能更明確訂出乳酸菌的保健機能性，這才是基因體之科學研究所創造人類福祉的最終目標。

AgBIO

陳倩琪 食品工業發展研究所 研究員  
 彭宣融 食品工業發展研究所 副研究員  
 廖麗玲 食品工業發展研究所 研究員

### 參考文獻

1. Deveau, H. and Moineau, S. 2003. Technical note: Use of RFLP to characterize *Lactococcus lactis* strains producing exopolysaccharides. *Journal of dairy science* 86: 1472-1475
2. Hormanns, S., Scheyhing, C., Behr, J., Pavlovic, M., Ehrmann, M. and Vogel, R.F. 2006. Comparative proteome approach to characterize the high-pressure stress response of *Lactobacillus sanfranciscensis* DSM 20451. *Proteomics* 6: 1878-1885.
3. Marco, M.L., Pavan, S. and Kleerebezem, M. 2006. Towards understanding molecular modes of probiotic action. *Current Opinion in Biotechnology* 17: 204-210.
4. Pedersen, M.B., Iversen, S.L., Sorensen, K.I. and Johansen, E. 2005. The long and winding road from the research laboratory to industrial applications of lactic acid bacteria. *FEMS Microbiology Reviews* 29:611-624.
5. Peril, M.A.A., Altermann, E., Fitzula, R.L.H., Cano, R.J. and Klaenhammer, T.R. 2004. Identification and inactivation of genetic loci involved with *Lactobacillus acidophilus* acid tolerance. *Applied and Environmental Microbiology* 70:5315-5322.
6. Saxelin, M., Tynkynen, S., Sandholm, T.M. and Vos, W.M. 2005. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Current Opinion in Biotechnology* 16:204-211.
7. Stanton, C., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F. and Sinderen, D.V. 2005. Fermented functional foods based on probiotics and their biogenic metabolites. *Current Opinion in Biotechnology* 16:198-203.
8. Stingle, F., Neeser, J.R. and Mollet, B. 1996. Identification and characterization of the eps (Exopolysaccharide) gene cluster from *Streptococcus thermophilus* Sfi6. *Journal of bacteriology* 178: 1680-1690.
9. Walling, E., Gindreau, E. and Lonvaud-Funel, A. 2005. A putative glucan synthase gene dps detected in exopolysaccharide-producing *Pediococcus damnosus* and *Oenococcus oeni* strain isolated from wine and cider. *International Journal of Food Microbiology* 98: 53-62.
10. Welman, A.D. and Maddox, I.S. 2003. Exopolysaccharides from lactic acid bacteria: perspectives and challenges. *Trends in biotechnology* 21: 269-274.