

编者按:面对新一轮科技革命和产业变革,科学与技术的日益交叉融合,坚持科技创新,加强基础研究,突破关键核心技术,是实现高水平科技自立自强的关键所在。食品科技已进入“大食物观”时代,我国由食品大国向食品强国迈进,尚需解决技术“卡点”、产业“痛点”、体制机制“难点”问题,畅通创新链、产业链、供应链的利益链条,实现重要产业“自由可控”、重点技术“并跑领跑”、重大产品“特色优势”。为共享食品科技的最新研究成果与研究进展,本刊特约专栏将连续刊载有关文章(出自中国食品科学技术学会第十九届年会“2022 食品科学前沿热点问题论坛”及 2022 中国食品科技十大进展)。

(本刊主编:中国工程院院士陈坚教授。本栏目得到福州日兴水产食品有限公司的支持。)

基于人工智能的益生乳酸菌精准筛选及产业化关键技术

张和平, 高广琦

(内蒙古农业大学 乳品生物技术与工程教育部重点实验室 呼和浩特 010018)

摘要 随着益生乳酸菌的健康益处被广泛认可,益生菌产业迎来了繁荣的黄金时期。尽管如此,我国益生菌产业发展相对滞缓,不仅缺乏自主知识产权的益生菌菌株,而且筛选及产业化技术滞后。目前,我国主要依赖于传统的纯培养技术筛选乳酸菌,这种方法耗时、耗力,且准确率有待提高。近年来,高通量测序和人工智能技术的兴起,为益生乳酸菌的筛选开启了新篇章。研究人员基于基因组大数据和人工智能,开发了乳酸菌精准筛选技术,显著提高了筛选速度和准确率,也推动了益生乳酸菌的产业化进程。本文将全面综述基于人工智能的益生乳酸菌精准筛选及产业化技术,并进一步探讨我国益生乳酸菌产业的发展趋势。

关键词 乳酸菌; 益生菌; 筛选; 产业化

文章编号 1009-7848(2023)06-0001-07 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.06.001

益生菌是一类活性微生物,当摄入量足够时,对宿主健康有益^[1]。近年来,大量研究揭示了益生菌的健康益处,包括有效缓解或改善便秘、腹泻、炎症性肠病、肠易激综合征、食物过敏、心血管疾病以及癌症等多种代谢性疾病^[2]。正因如此,益生菌在保健、医疗和食品工业中得到广泛应用。然而,尽管益生菌市场日益繁荣,我国市场上绝大多数益生菌产品还是以外国菌株为主。发展具有自主知识产权的本土菌株,以更精准地维护中国人肠道健康,既是当务之急,也是提高我国益生菌市场竞争力的关键。

乳酸菌是益生菌家族的重要成员,广泛分布于土壤、水体、植被以及人类和动物的肠道等环境

中^[3]。目前,我国仍使用传统的纯培养技术从自然界分离和筛选具有益生潜力的乳酸菌,再通过高密度发酵等技术将其商品化。然而,这种方法策略面临两大问题:一是筛选过程耗时耗力,投入成本高;二是高密度发酵和产业化技术相对滞后。这两个问题严重阻碍了我国益生乳酸菌产业的发展。

随着基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等高通量技术的快速发展,乳酸菌遗传、代谢、生长和衰亡机制,以及益生功能相关基因被深入研究。利用这些基因组数据和人工智能技术,建立更精准的益生乳酸菌筛选技术,将极大地推动益生乳酸菌资源的开发和产业化进程。

1 益生乳酸菌筛选技术概述

益生菌发挥其益生功能的前提,是它们必须能在消化道苛刻的环境中生存和定植。消化道中高酸度(pH 1.5~4.0)的胃酸、具有抑菌活性的胆

收稿日期: 2023-06-17

基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFD2100702)

第一作者: 张和平,男,博士,教授

E-mail: hepingdd@vip.sina.com

胆汁盐以及各种消化酶^[4],对乳酸菌来说,既是生存压力,也是筛选其作为优质益生菌的重要指标。联合国粮食及农业组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)在2003年联合发布的《食品益生菌评价指南》中明确指出,必须对益生菌的耐酸、耐胆汁能力进行评价。这种评价乳酸菌耐受消化道酸性和胆汁盐的筛选方法通常在体外进行。一般认为,可用的、具有益生潜质的乳酸菌需要先后在人工胃液(0.3%胃蛋白酶,pH2.5)条件下耐受3h,在人工肠液(0.1%胰蛋白酶,1.8%胆汁,pH8.0)条件下耐受8h后仍具有较高的存活率,以此作为耐受胃肠液的衡量标准。

遵循以上标准,国际上已成功筛选出多株益生菌。其中,最出名的是动物双歧杆菌乳双歧亚种BB-12株(*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, BB-12)和鼠李糖乳杆菌GG株(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG)。这两株菌不仅在肠道环境中表现出出色的生存和定植能力,还被证明具有多种健康益处。比如, BB-12被报道能够调节肠道菌群,提高机体免疫力,缓解特应性湿疹的症状,促进婴幼儿免疫系统的成熟和降低轮状病毒和呼吸道感染率^[5]。LGG被证明能改善肠胃道功能,缓解便秘和腹泻症状,刺激机体免疫力,预防呼吸道感染和龋齿,排除毒素和促进有益菌生长^[6]。

总体来看,传统的益生乳酸菌筛选技术虽有一定的成效,但效率低、耗时长,并可能遗漏某些有益菌株。随着现代生物技术,尤其是高通量基因组学技术的发展,开发更精准、更高效的筛选技术十分必要。这些创新手段或能加速筛选速度,降低经济成本,并有机会发现更多未知的益生菌,推进益生乳酸菌的研究和应用进程。

2 基于人工智能的益生乳酸菌精准筛选技术

近年来,得益于测序技术的快速迭代和测序成本的大幅降低,大量乳酸菌基因组序列数据被上传并存储在公共数据平台中。目前,美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)数据库已公开约6000个乳杆菌和双歧杆菌的基因组序列。同时,一些科研机

构还在不断地收集和建立更大规模的乳酸菌基因组数据库。这些丰富的基因组数据为乳酸菌科学研究带来了前所未有的机遇和挑战。通过利用生物信息学和人工智能技术,研究人员在这海量的基因组数据中对乳酸菌基因组结构、代谢通路和潜在的功能基因进行全面、深入分析和挖掘。

在这一领域,Xiao等^[7]及其团队采用机器学习模型和算法对乳杆菌和双歧杆菌基因组数据进行深度解析,并对其肠道定植模式进行准确预测。这不仅为理解益生菌在肠道中的定植行为提供了新的视角,也为挖掘其它益生菌的基因组数据提供了重要的理论和技术支撑。内蒙古农业大学研究团队开发了一种基于机器学习算法和基因组大数据的益生乳酸菌筛选和预测平台。他们对多个益生菌菌株的基因组数据集进行k-mer分析,发现了益生乳酸菌基因组的寡核苷酸组成和特性,并成功建立了益生乳酸菌的预测模型,经降噪处理和k-mer优化,该模型的预测准确率达到97.77%,曲线下面积达到98.00%。在此基础上,还利用GO、KEGG和RAST等数据库对益生乳酸菌基因组进行功能注释,并成功挖掘到与益生特性相关的基因和代谢通路。此外,还发现益生菌的益生功能并非由单一基因决定,而是由整体的k-mer组成共同影响。为了便于其他科研人员进行益生乳酸菌的快速筛选和研究,该团队开发了一个在线且免费的生物信息学筛选工具——iProbiotics^[8]。

实际上,在iProbiotics工具开发之前,基于基因组数据筛选益生乳酸菌的理念和方法已有先例。2010年,内蒙古农业大学研究团队成功完成了我国首个乳酸菌——干酪乳杆菌Zhang(*Lactocaseibacillus casei* Zhang, LCZ)的全基因组测序。通过对基因组序列进行深度解析,该团队发现LCZ携带多个潜在的益生特性基因^[9]。在随后的几年里,LCZ的一系列益生功能,如维持肠道菌群稳态^[10]、减轻炎症反应^[11]、缓解过敏症状^[12]、调节血脂代谢^[13]以及改善急性和慢性肾脏疾病^[14]等,在临床和动物试验中得到验证。这项技术的本质是依托乳酸菌种质资源库,结合公开发布数据库收集的乳酸菌基因组信息,通过生物信息学处理,全面梳理乳酸菌的物种分类、功能基因、培养条件、

菌株来源和益生特性等信息,构建乳酸菌基因组大数据集。利用乳酸菌基因组数据中海量的基因、基因结构域和代谢通路注释结果,基于人工智能方法建立基于菌株基因组特征、代谢特征和生产特性的全新乳酸菌功能基因挖掘方法,明确与益生特性相关的功能基因或位点,构建低噪声的优良益生特性乳酸菌的高通量筛选技术,结合超级计算机平台优化筛选模型的计算效率,为优良乳酸菌的筛选提供以数据为导向的解决方案,挖掘出具有调节肠道菌群、强化免疫平衡等功能的益生乳酸菌。同时可针对不同乳酸菌菌株耐酸耐胆盐、抗氧化、抗炎以及降血脂等益生功能的差异性,结合比较基因组学、转录组学和代谢组学等多组学联用技术解析不同乳酸菌菌株在转录水平以及代谢水平的差异,筛选乳酸菌候选益生功能基因。如今,通过使用 iProbiotics,内蒙古农业大学研究团队从自然发酵乳制品、自然发酵食品、母乳、婴儿粪便等样品中成功筛选出 28 株具有潜在益生特性的乳酸菌。如具有治疗急性慢性腹泻^[15]、溃疡性结肠炎^[16]、多囊卵巢综合征^[17]功效的乳双歧杆菌 V9 (*Bifidobacterium lactis* V9),具有降解体内有机磷农药、缓解农药高暴露诱发的炎症反应作用的植物乳杆菌 P9 (*Lactobacillus plantarum* P9)^[18-19],具有通过“肠-脑轴”调节精神健康,缓解阿尔茨海默症^[20]、帕金森^[21]等症状的乳双歧杆菌 Probio-M8 (*Bifidobacterium lactis* Probio-M8),以及具有免疫调节、提高抗肿瘤免疫应答作用的鼠李糖乳酪杆菌 Probio-M9 (*Lactocaseibacillus rhamnosus* Probio-M9)等。这种基于群体基因组学和功能基因精准定位策略的益生乳酸菌人工智能筛选技术,通过超算集群实现了益生菌高效靶向筛选,不仅筛选出具有调节肠道菌群、强化免疫平衡等功能的益生乳酸菌,而且构建了多维度肠道菌群互作的益生功能评价体系。iProbiotics 的诞生和广泛应用,标志着我国益生乳酸菌的筛选和评价全面进入基因组时代。

3 益生乳酸菌的高密度发酵及产业化技术

益生乳酸菌产业化的关键在于生产尽可能多的活菌。乳酸菌的生长和活性受诸多因素的影响,

包括培养温度、pH 值、营养物质供应等。为了更好地控制这些因素,工业生产常采用高密度发酵 (High Cell Density Fermentation) 技术进行乳酸菌培养。高密度发酵技术可以精准控制培养温度、实时调节 pH 值,并向生物反应器及时补充营养物质,以创造最佳的乳酸菌生长环境。目前,该技术能使乳酸菌的菌体密度达到甚至超过静态培养的 10 倍以上。此外,针对不同的乳酸菌株,开展个性化的优化试验,如优化高密度发酵的培养条件和调整培养基成分,还可以进一步提高乳酸菌活性。董安利^[22]使用单因素实验和正交试验,优化了乳酸乳球菌乳酸亚种 BL19 (*Lactococcus lactis* subsp. *lactis* BL19) 高密度培养基中碳源、氮源、营养因子和缓冲盐,使 BL19 的活菌数提高了 6.07 倍。苏馨^[23]不仅优化了嗜酸乳杆菌 IMAU81186 (*Lactobacillus acidophilus* IMAU81186) 的培养基成分,还调整了温度、接种量和 pH 值等培养条件,使 IMAU81186 的活菌数提高了 7.03 倍。

在益生乳酸菌产业化过程中,另一大挑战是如何长期保持菌株活性。由于大多数益生菌怕水、怕氧、怕热,工业生产常采用真空冷冻干燥 (Vacuum Freezing Technology) 技术把益生菌细胞中 95% 的水分在低温和低氧条件下去除,从而使益生菌变成一种极端“干燥”的状态并进入深度休眠。这种状态可以暂停益生菌的生命活动,直到水分重新进入细胞,活性才会恢复。因此,真空冷冻干燥技术既保持了益生菌的活性,又提高了其在长期储藏中的稳定性。然而,冷冻干燥过程中的极寒环境会引起菌体应激反应,导致菌体失活。如何提高乳酸菌在冷冻干燥过程中的存活率,仍然是益生乳酸菌产业化过程中需要突破的技术瓶颈^[24]。通过改变培养条件提高菌株冻干存活率是该领域的研究热点,例如在针对植物乳植杆菌 LIP-1 的研究中,利用亚细胞损伤鉴定流程发现培养基中加入氨基酸和碱基类物质影响菌株的冷冻干燥存活率。不同的培养条件促使菌株通过增加细胞膜蛋白,调整细胞膜脂肪酸组成成分,增加细胞壁肽聚糖及表层蛋白含量的途径减少细胞膜和细胞壁的损伤,或通过代谢碱基为 DNA 合成提供原料和调节胞内 pH 的方式减少 DNA 损伤,以及通过合成生物膜和应激蛋白,使菌株自身获得

更高的冷冻干燥存活率^[25]。

近年来,基因组、转录组、蛋白组和代谢组等多组学技术逐渐成为突破益生乳酸菌产业化瓶颈的关键技术。借助多组学技术,研究人员深入探究了乳酸菌在冷冻干燥过程中的应激响应和生理适应机制,找到了与乳酸菌抗寒和生物膜组分调节相关的基因和蛋白^[26-29],这为开发乳酸菌冷冻干燥保护技术奠定了重要的理论基础。王昊乾等^[30]从乳清蛋白水解物中筛选出一种具有较强抗氧化活性的多肽,能够作为冻干保护剂减少真空冷冻干燥过程中对乳双歧杆菌 Probio-M8 的细胞损伤,显著提高菌种存活率至 $(88.31\pm 0.02)\%$,同时还能够降低胞内活性氧水平并保护细胞活力。此外,通过建立 LCZ 不同生长时期的蛋白质表达谱,不同发酵条件和发酵阶段关键基因的表达分析,发现菌株生长特性与葡萄糖转运、糖酵解和分子伴侣蛋白等 13 个功能基因的表达相关,明确了这些基因在菌株生长中的重要作用,构建了菌株差异化的代谢通路,发明了不同菌株精准营养的高密度发酵技术,液体培养活菌数提高至 3.0×10^{10} CFU/mL,突破了高密度发酵的技术瓶颈,菌体生物量提高了 1 个数量级。此外,通过研究乳酸菌在培养过程中的代谢调控网络^[31-36],研究者发现了乳酸菌特殊的营养需求,以及其对某些营养物质吸收和代谢途径的缺陷^[37-39]。基于单细胞层面探索了高密度发酵和冷冻干燥过程中菌体受损和衰亡的机理,发现了还原型辅酶 I 氧化酶和氧损伤修复蛋白编码基因显著高表达的规律,明确了细胞膜氧化损伤是益生乳酸菌高密度发酵、冷冻干燥和储存过程中菌株衰亡的主要原因。通过添加谷胱甘肽和蛋白水解抗氧化肽,并进行菌体微包膜隔氧干燥处理,维持细胞不饱和脂肪酸比例,减轻自由基对细胞组分的破坏,保护菌体细胞膜完整性,研创了微包膜高效保护的乳酸菌冷冻干燥技术,使活菌得率提高至 90% 以上,生产出的发酵剂(制剂)活菌数在 1.5×10^{12} CFU/g 以上^[40]。这些发现为进一步优化高密度培养基成分,提高菌体密度提供了新的思路。

4 结语

随着消费者对健康饮食认知的提升,益生乳

酸菌产品逐渐为大众所知,并得到广泛的认可。作为全球人口最多的国家,中国益生乳酸菌产业有巨大的增长潜力,未来或有望成为全球最大的益生菌消费市场。然而,我国当前的益生乳酸菌筛选及产业化技术落后,也缺乏自主知识产权的益生菌菌株。鉴于此,继续提高益生乳酸菌筛选及产业化技术方面的投入,发展具有自主知识产权的本土菌株,才能更好地维护中国人肠道健康。此外,也要重视并加强技术创新,充分利用好大数据以及人工智能等现代技术,着力解决益生乳酸菌产业化过程中的技术瓶颈,以实现中国益生乳酸菌产业的高质量、可持续发展。

参 考 文 献

- [1] HILL C, GUARNER F, REID G, et al. Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506-514.
- [2] SHOKRYAZDAN P, FASELEH JAHROMI M, LIANG J B, et al. Probiotics: from isolation to application [J]. *J Am Coll Nutr*, 2017, 36(8): 666-676.
- [3] MATHUR H, BERESFORD T P, COTTER P D. Health benefits of lactic acid bacteria (LAB) fermentates [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1679.
- [4] LEE Y R, BANG W Y, BAEK K R, et al. Safety evaluation by phenotypic and genomic characterization of four *Lactobacilli* strains with probiotic properties [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(11): 2218.
- [5] SZAJEWSKA H, HOJSAK I. Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12 in children [J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(5): 441-451.
- [6] CAPURSO L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A review [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(Suppl 1): S1-S41.
- [7] XIAO Y, ZHAI Q X, ZHANG H, et al. Gut colonization mechanisms of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*: An argument for personalized designs [J]. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2021, 12(1): 213-233.

- [8] SUN Y, LI H C, ZHENG L, et al. iProbiotics: a machine learning platform for rapid identification of probiotic properties from whole-genome primary sequences[J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab477.
- [9] ZHANG W, YU D, SUN Z, et al. Complete genome sequence of *Lactobacillus casei* Zhang, a new probiotic strain isolated from traditional homemade koumiss in Inner Mongolia, China[J]. *J Bacteriol*, 2010, 192(19): 5268–5269.
- [10] YAO G Q, CAO C X, ZHANG M, et al. *Lactobacillus casei* Zhang exerts probiotic effects to antibiotic-treated rats[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 5888–5897.
- [11] MA C, SUN Z, ZENG B H, et al. Cow-to-mouse fecal transplantations suggest intestinal microbiome as one cause of mastitis[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 200.
- [12] FU L L, XIE M H, WANG C, et al. *Lactobacillus casei* Zhang alleviates shrimp tropomyosin-induced food allergy by switching antibody isotypes through the nf-kappab-dependent immune tolerance[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(10): e1900496.
- [13] HE Q W, ZHANG Y, MA D, et al. *Lactobacillus casei* Zhang exerts anti-obesity effect to obese glut1 and gut-specific-glut1 knockout mice via gut microbiota modulation mediated different metagenomic pathways[J]. *Eur J Nutr*, 2022, 61(4): 2003–2014.
- [14] ZHU H, CAO C J, WU Z C, et al. The probiotic *L. casei* Zhang slows the progression of acute and chronic kidney disease [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10): 1926–1942 e8.
- [15] 王记成, 高鹏飞, 周琦, 等. 双歧杆菌 V9 对便秘和腹泻患者的临床研究[J]. *营养学报*, 2011, 33(1): 5.
- WANG J C, GAO P F, ZHOU Q, et al. The clinical study on the effect of *Bifidobacterium animals* V9 in patients with constipation and diarrhea[J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2011, 33(1): 5.
- [16] CHEN P, XU H Y, TANG H, et al. Modulation of gut mucosal microbiota as a mechanism of probiotics-based adjunctive therapy for ulcerative colitis [J]. *Microb Biotechnol*, 2020, 13(6): 2032–2043.
- [17] ZHANG J C, SUN Z H, JIANG S M, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain axis [J]. *mSystems*, 2019, 4(2): e00017–19.
- [18] LI C K, MA Y Z, MI Z H, et al. Screening for *Lactobacillus plantarum* strains that possess organophosphorus pesticide-degrading activity and metabolomic analysis of phorate degradation[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2048.
- [19] LIU W J, LI C K, LI B H, et al. *Lactiplantibacillus plantarum* P9 improved gut microbial metabolites and alleviated inflammatory response in pesticide exposure cohorts[J]. *iScience*, 2022, 25(7): 104472.
- [20] CAO J N, AMAKYE W K, QI C L, et al. *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 regulates gut microbiota to alleviate Alzheimer's disease in the APP/PS1 mouse model[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(7): 3757–3769.
- [21] SUN H R, ZHAO F Y, LIU Y Y, et al. Probiotics synergized with conventional regimen in managing Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 62.
- [22] 董安利. 乳酸乳球菌乳酸亚种 BL19 的高密度培养研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2019.
- DONG A L. Study on high cell density culture of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* BL19 [D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2019.
- [23] 苏馨. 嗜酸乳杆菌的体外筛选及优良菌株的高密度发酵研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2021.
- SU X. Screening of *Lactobacillus acidophilus* *in vitro* and study on high density fermentation of excellent strain [D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2021.
- [24] 刘彩虹, 邵玉宇, 任艳, 等. 高密度发酵和真空冷冻干燥工艺对乳酸菌抗冷冻性的影响[J]. *微生物学通报*, 2013, 40(3): 8.
- LIU C H, SHAO Y Y, REN Y, et al. Effect of the technology of high cell density cultivation and vacuum freeze-drying on cryotolerance property of lactic acid bacteria [J]. *Microbiology China*, 2013, 40(3): 8.
- [25] 鄂晶晶. 培养条件对植物乳植杆菌 LIP-1 冷冻干燥存活率的影响及其内在机制的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2022.
- E J J. Effect of culture conditions on *Lactiplantibacillus plantarum* LIP-1 freeze-drying survival rate and the internal mechanism of action [D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2022.
- [26] 许家齐, 郑新飞, 冯燕, 等. 基于蛋白质组学研究

- 冷冻干燥对副干酪乳杆菌 PC-01 细胞活性的影响[J]. 中国食品学报, 2023, 23(3): 10.
- XU J Q, ZHENG X F, FENG Y, et al. Effects of freeze-drying on the activity of *Lactobacillus paracasei* PC-01 cells based on proteomics[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2023, 23(3): 10.
- [27] 张静雯. 温度对副干酪乳杆菌高密度培养过程中生长特性的影响机制[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2023.
- ZHANG J W. Mechanism of the effect of temperature on the growth characteristics of *Lactocaseibacillus paracasei* during high-density culture [D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2023.
- [28] E J J, MA R Z, CHEN Z C, et al. Improving the freeze-drying survival rate of *Lactobacillus plantarum* LIP-1 by increasing biofilm formation based on adjusting the composition of buffer salts in medium[J]. Food Chemistry, 2020, 338: 128134.
- [29] WANG H Q, HUANG T, LIU K L, et al. Protective effects of whey protein hydrolysate on *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Probio-M8 during freeze-drying and storage[J]. J Dairy Sci, 2022, 105(9): 7308-7321.
- [30] 王昊乾, 刘怡婷, 张静雯, 等. 乳清蛋白水解产物中抗氧化肽的分离纯化及应用[J]. 中国食品学报, 2023, 23(4): 35-47.
- WANG H Q, LIU Y T, ZHANG J W, et al. Isolation, purification and applications of antioxidant peptides from whey protein hydrolysis[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2023, 23(4): 35-47.
- [31] WANG J C, ZHANG W Y, ZHONG Z, et al. Transcriptome analysis of probiotic *Lactobacillus casei* Zhang during fermentation in soymilk [J]. J Ind Microbiol Biotechnol, 2012, 39(1): 191-206.
- [32] 王记成, 张文弈, 张和平. 基于转录组学对益生菌 *Lactobacillus casei* Zhang 在牛乳和豆乳中生长机理的研究: 第七届乳酸菌与健康国际研讨会暨第三届亚洲乳酸菌研讨会论文集[C]. 无锡: 中国食品科学技术学会, 2012.
- WANG J C, ZHANG W Y, ZHANG H P. Study on the growth mechanism of probiotic *Lactobacillus casei* Zhang in milk and soymilk based on Transcriptome: The 7th International Symposium on Lactic Acid Bacteria and Health & The 3rd Asian Symposium on Lactic Acid Bacteria Abstracts [C]. Wuxi: Chinese Institute of Food Science and Technology, 2012.
- [33] 乌日娜, 岳喜庆, 张和平. 干酪乳杆菌对数生长期与稳定期蛋白质组比较分析[J]. 食品科学, 2012, 33(13): 4.
- WU R N, YUE X Q, ZHANG H P. Comparative proteomic analysis of *Lactobacillus casei* XM2-1 between exponential and stationary phases[J]. Food Science, 2012, 33(13): 4.
- [34] WANG J C, ZHONG Z, ZHANG W Y, et al. Comparative analysis of the gene expression profile of probiotic *Lactobacillus casei* Zhang with and without fermented milk as a vehicle during transit in a simulated gastrointestinal tract[J]. Res Microbiol, 2012, 163(5): 357-365.
- [35] WU P Y, AN J, CHEN L, et al. Differential analysis of stress tolerance and transcriptome of probiotic *Lactocaseibacillus casei* Zhang produced from solid-state (SSF-SW) and liquid-state (LSF-MRS) fermentations[J]. Microorganisms, 2020, 8(11): 1656.
- [36] E J J, CHEN J, CHEN Z C, et al. Effects of different initial pH values on freeze-drying resistance of *Lactiplantibacillus plantarum* LIP-1 based on transcriptomics and proteomics [J]. Food Res Int, 2021, 149: 110694.
- [37] SUN Y R, PENG C T, WANG J C, et al. Metabolic footprint analysis of volatile metabolites to discriminate between different key time points in the fermentation and storage of starter cultures and probiotic *Lactobacillus casei* Zhang milk [J]. J Dairy Sci, 2021, 104(3): 2553-2563.
- [38] WANG J C, ZHAO W, GUO S, et al. Different growth behaviors and metabolomic profiles in yogurts induced by multistrain probiotics of *Lactobacillus casei* Zhang and *Bifidobacterium lactis* V9 under different fermentation temperatures [J]. J Dairy Sci, 2021, 104(10): 10528-10539.
- [39] PENG C T, YAO G Q, SUN Y R, et al. Comparative effects of the single and binary probiotics of *Lactocaseibacillus casei* Zhang and *Bifidobacterium lactis* V9 on the growth and metabolomic profiles in yogurts[J]. Food Res Int, 2022, 152: 110603.
- [40] 张和平, 陈霞. 干酪乳杆菌 Zhang 微胶囊及其制备方法与它们的用途: CN200910250670.8[P]. 2023-06-27.

ZHANG H P, CHEN X. Microcapsules of *Lacticas-eibacillus casei* Zhang and their preparation methods

and applications: CN200910250670.8[P]. 2023-06-27.

The Key Technologies of Precise Isolation and Industrialization of Probiotic Lactic Acid Bacteria Based on Artificial Intelligence

Zhang Heping, Gao Guangqi

(Inner Mongolia Agricultural University, Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering, Ministry of Education, Hohhot 010018)

Abstract With the widespread recognition of the health benefits of probiotic lactic acid bacteria, the probiotic industry has ushered in a golden period of prosperity. Nevertheless, the development of China's probiotics industry is lagged by lack of independent intellectual property rights for probiotic strains and outdated screening and industrialization technologies. At present, China mainly relies on traditional pure culture techniques for lactic acid bacteria isolation, which is time-consuming, labor-intensive, and has limited accuracy. However, in recent years, the rise of high-throughput sequencing and artificial intelligence technology has opened a new chapter in the screening of probiotic lactic acid bacteria. Based on genome Big Data and artificial intelligence, researchers have developed precise isolation and identification technology for lactic acid bacteria, significantly improving the screening speed and accuracy, and also promoting the industrialization of probiotics. This article will comprehensively review the precise isolation and industrialization technology of probiotic lactic acid bacteria based on artificial intelligence, and further explore the development trend of China's probiotics industry.

Keywords lactic acid bacteria; probiotics; isolation; industrialization