

人乳与牛乳脂肪球的主要成分及结构 功能对比研究进展

李晓东, 于晓雪, 刘璐, 张秀秀, 贾志斌, 许燕玲, 毕连吉
(东北农业大学食品学院, 乳品科学教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150030)

摘要: 乳脂肪作为乳中重要的营养物质, 以乳脂肪球的形式存在于乳中。牛乳作为人乳重要的替代乳, 其乳脂肪球与人乳的差异有待明确。本文综合国内外的研究, 综述人乳与牛乳脂肪球的蛋白质、脂质组成及结构功能的主要差异, 并对不同的研究结果进行对比。人乳脂肪球膜蛋白的种类明显高于牛乳, 某些特殊蛋白的丰度也存在明显差异。在脂质差异方面, 牛乳与人乳不饱和脂肪酸和饱和脂肪酸组成分布不同。人乳极性脂中鞘磷脂更丰富, 而在牛乳中卵磷脂含量更高。所有哺乳动物中脂质结构均以甘油三酯为核心, 包裹复杂的三层膜, 在组成和结构方面, 同一物种和物种间的乳脂肪球膜 (milk fat globule membrane, MFGM) 存在异质性。通过总结人乳与牛乳脂肪球差异, 旨在为增加牛乳MFGM的利用率及价值、提升模拟乳脂肪球结构提供参考, 以期进一步优化婴儿配方乳粉的组成。

关键词: 人乳脂肪球; 牛乳脂肪球; 蛋白质; 脂质; 结构

Research Progress in Components, Structure and Functions of Human Milk and Bovine Milk Fat Globules

LI Xiaodong, YU Xiaoxue, LIU Lu, ZHANG Xiuxiu, JIA Zhibin, XU Yanling, BI Lianji

(Key Laboratory of Dairy Science, Ministry of Education, College of Food Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: As an important nutrient in milk, fat exists in the form of milk fat globules. Cow's milk is an important substitute for breast milk, but the difference between its milk fat globules and those of human milk remains to be clarified. In this paper, the main differences in protein composition, lipid composition, structure and function between cow's and human milk fat globules are reviewed. The types of milk fat globule membrane proteins (MFGMPs) in human milk are significantly more than those in cow's milk, and there are also obvious differences in the abundance of some special proteins. The composition and distribution of unsaturated and saturated fatty acids in cow's milk and human milk are also different. Sphingomyelin is more abundant in human milk phospholipids, but in cow's milk, lecithin is the main phospholipid. In all mammalian milk, the core of the lipid structure is triglyceride, encapsulated by a complex three-layer membrane. In terms of composition and structure, there is heterogeneity in milk fat globule membrane (MFGM) between the same species and different species. By summarizing the differences between human milk and cow's milk fat globules, this review aims to increase the utilization rate and value of milk MFGM, to improve the structure of simulated milk fat globules, and to further optimize infant formula.

Keywords: human milk fat globules; cow's milk fat globules; protein; lipid; structure

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220831-371

中图分类号: TS252.1

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2023) 13-0390-07

引文格式:

李晓东, 于晓雪, 刘璐, 等. 人乳与牛乳脂肪球的主要成分及结构功能对比研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(13): 390-396. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220831-371. <http://www.spkx.net.cn>

LI Xiaodong, YU Xiaoxue, LIU Lu, et al. Research progress in components, structure and functions of human milk and bovine milk fat globules[J]. Food Science, 2023, 44(13): 390-396. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220831-371. <http://www.spkx.net.cn>

收稿日期: 2022-08-31

基金项目: 中国食品科学技术学会-雅培食品营养与安全专项科研基金项目 (2020-01)

第一作者简介: 李晓东 (1968—) (ORCID: 0000-0003-2348-926X), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品科学。

E-mail: hrblxd@163.com

众所周知,人乳是婴幼儿最理想的天然食物,人乳中丰富的营养物质为婴幼儿的生长发育提供了能量和营养。但是当人乳不能满足婴幼儿营养需求时,一般选择婴幼儿配方乳粉作为营养补充食品,目前大部分的配方乳粉来源于牛乳^[1],婴幼儿配方乳粉的基本原则是调节牛乳成分,使其最大程度接近人乳^[2]。而脂质作为一种重要的能量来源,占人乳的3%~5%,可以为婴儿提供超过50%的能量^[3]。所以研究人乳与牛乳的脂肪差异,为配方乳粉提供理论依据成为必要的研究课题。

乳脂大部分以脂肪球的形式分散在乳中,脂滴被完整的脂肪球膜(milk fat globule membrane, MFGM)包裹形成乳脂肪球。MFGM由乳脂肪球膜蛋白(milk fat globule membrane proteins, MFGMPs)和乳脂肪球膜脂质(milkfat globule membrane lipids, MFGML)构成。复杂的MFGM结构确保了脂质在乳中的稳定分散,膜上的极性脂质和糖蛋白诱导静电和空间排斥,防止脂肪球聚集^[4]。大部分的乳脂质分布在乳脂肪球中(甘油三酯、部分胆固醇及未酯化的脂肪酸、脂溶性维生素等),磷脂和胆固醇在MFGM及水相中都有分布。近年来,乳脂肪球由于在婴幼儿发育成长中发挥着重要作用而被人们广泛关注。牛乳与人乳的乳脂肪球是否具有相同的作用逐渐成为研究热点。目前,许多婴幼儿配方乳粉中已加入牛乳MFGM(提取到的MFGM是不完整的),与普通配方粉和人乳喂养对比发现,其喂养效果明显好于未添加MFGM配方乳粉,但还不能达到人乳喂养的效果^[5]。这说明MFGM具有一定的特殊功能性,同时牛乳与人乳的MFGM在的功能性也存在一定差异,仍需进一步探索。本文综合国内外的实验研究,从蛋白质、脂类组成和结构功能对比分析牛乳与人乳脂肪球的异同,旨在为增加牛乳MFGM的利用率及价值,改善模拟乳脂肪球结构提供参考,以期进一步优化婴儿配方乳粉的组成。

1 脂肪球膜蛋白质组成差异

随着质谱分析技术结合生物信息学分析在蛋白质组成分析和结构预测方面的应用^[6],MFGMPs得到广泛研究。对于人乳与牛乳脂肪球蛋白质的差异,主要表现为蛋白质种类和丰度的不同。

MFGMPs是膜结合蛋白,蛋白质的分子质量各不相同(15~240 kDa),包括大量的糖基化蛋白和跨膜蛋白,还有一些蛋白(如乳凝集素PAS 6/7)松散地吸附在膜表面^[7]。MFGMPs主要是由黄嘌呤氧化还原酶、嗜乳脂蛋白、乳脂肪球表面生长因子8这3种膜蛋白构成^[8]。由于MFGMPs具有抗癌、增肌、提升运动能力、防止幽门螺杆菌感染、促进肠道健康以及提高自身免疫的作用,已作为原料被应用于食品加工中^[9]。差异蛋白的

研究可以促进MFGMPs在产品中的正确管理,如补充特定MFGMPs或者特定蛋白的干扰素等。

1.1 脂肪球膜蛋白种类差异

国内一项研究采用纳升液相色谱-静电场轨道组合式高分辨质谱对成熟期(超过6个月)的人乳和牛乳中的MFGMPs进行检测。相关生物信息学分析结果表明,人乳和牛乳中分别检测到863种和454种蛋白,分别独有688种和279种,其中二者共有175种^[10],其共有蛋白质的种类与Lu Jing等^[11]鉴定的结果(166种共有蛋白)相近。人乳中差异蛋白数量约为牛乳的2倍。而另一项相关研究利用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳和基于基质辅助激光解吸飞行时间质谱的蛋白组学方法对人乳(泌乳期为1~3个月健康人乳)与牛乳中的MFGMPs进行分离鉴定,结果表明,人乳MFGM中鉴定出1545种蛋白,牛乳MFGM中鉴定出488种蛋白,其中人乳中有1230种特异性蛋白,牛乳中有173种特异性蛋白,人乳与牛乳MFGM中共有蛋白为315种^[12],人乳MFGMPs的种类约为牛乳MFGMPs的3.17倍。两项研究利用不同的方法,结果数据中牛乳MFGMs种类相差34种,而人乳MFGMPs种类相差682种。这种数据差异不但与分析方法相关,也与所用人乳样品泌乳期紧密相关。泌乳早期人乳中的蛋白质种类远比大于成熟期的人乳,这说明不同泌乳期的乳中蛋白质的差异不仅表现为酪蛋白和乳清蛋白不同,MFGMPs的差异也很大。泌乳期间人乳是动态变化的,因此对配方乳粉进行严格分段十分必要。

人乳和牛乳MFGM在参与宿主防御的蛋白质组分方面也不同。Hettinga等^[13]研究证实,人乳(在人乳MFGM鉴定的234种蛋白质中有51种宿主防御蛋白)和牛乳(在牛乳MFGM鉴定的232种蛋白质中有44种宿主防御蛋白)之间的宿主防御蛋白种类总数相近。然而,与牛乳MFGM相比,人乳MFGM中富含更多免疫球蛋白,而牛乳MFGM中富含较多抗菌蛋白。蛋白质分子功能分析结果表明,人乳MFGMPs高度参与甘油三酯代谢过程、无机物的反应和翻译延伸过程;牛乳MFGMPs高度参与调节肌动蛋白细胞骨架组织、碳水化合物分解代谢过程和防御反应。MFGM起源于内质网和质膜,人乳MFGM富含内质网蛋白,而牛乳MFGM富含质膜蛋白^[12]。来源于内质网的蛋白大多是分泌蛋白,其与抗体免疫有关,而质膜上的蛋白与受体识别等免疫功能相关。

与牛乳MFGMPs的种类相比,人乳MFGMPs中蛋白种类更加丰富,免疫蛋白含量更多。研究结果的差异是不同研究中采用的鉴定和定量蛋白质组学方法不同以及样品差异所致。人乳MFGM特异性蛋白在生物过程中主要参与代谢过程,在分子功能方面主要具有结合作用,在细胞组成方面主要参与细胞器的组成,所以母乳对于婴儿早期的免疫系统尤为重要。

1.2 脂肪球膜特殊蛋白丰度差异

除种类的不同,牛乳与人乳MFGMPs的丰度也存在显著差异。景萌娜等^[10]对人乳和牛乳蛋白样品的比对结果进行分析,发现人乳中MFGMPs含量明显比牛乳高,并且绝大部分蛋白在人乳中的含量均高于牛乳,如聚簇蛋白等;少数蛋白则在牛乳中的丰度高于人乳,如S100-A8、Mucin-15等;个别蛋白在两种乳品中没有明显差异,如嗜乳脂蛋白亚族的嗜乳脂蛋白亚家族1成员A1等。Yang Mei等^[14]研究牛初乳(牛初乳样品取自产后0~5 d的中国荷斯坦奶牛)的蛋白表达,确定了某些MFGMs在人乳和牛乳中具有不同的丰度。方差分析结果显示人乳和牛乳之间26种初乳MFGMPs丰度存在显著差异($P<0.05$)。与牛初乳MFGMs相比,人初乳中这些蛋白质有9种上调、17种下调,上调的蛋白质主要参与免疫功能,由此可见早期的人乳对于婴儿的免疫功能建立特别重要。然而,人初乳中下调的17种蛋白质,其功能对于牛犊十分重要,但对婴幼儿而言,这些蛋白质含量的增加可能会加重婴儿消化吸收负担。例如,被下调的MFG-E8能够提供营养,加速清除凋亡细胞^[15];聚集素蛋白参与多种生物加工过程并具有聚集细胞的生物功能^[16]。婴幼儿生长发育相比牛犊较慢,对营养和生物合成的蛋白需求量较牛犊少;其次 β -乳球蛋白对小牛具有一定的生物活性和免疫功能^[17],但对于婴儿却是主要的过敏原,这是由于婴儿的消化系统尚未发育完全, β -乳球蛋白较容易被完整吸收,并被免疫系统判断为病原体,容易造成婴儿过敏。此外,下调的葡萄糖苷酶是生物体内糖代谢途径中的重要成员之一,葡萄糖苷酶可以参与纤维素、淀粉及糖原的代谢以及多种生理生化途径,这对小牛较为重要,而婴幼儿基本不摄入淀粉和纤维素,对这种酶的需求小。

1.3 糖蛋白

虽然MFGM中不含纯碳水化合物,但具有一些糖缀合物。在MFGM中,寡糖多与含氮化合物连接,主要以糖基化形式出现,其次还有糖脂。糖基化在许多生物过程中发挥至关重要的作用,包括细胞间通讯、定位、免疫系统过程和发育。国外一项研究从荷斯坦奶牛和人乳MFGM制剂中分离出糖胺聚糖,并对其表征。人乳MFGMPs组分中的糖胺聚糖含量是牛乳MFGMPs组分的5~10倍^[17]。

Cao Xueyan等^[18]在两个泌乳阶段收集人乳和牛乳,并采用蛋白质组学方法分析和比较人乳和牛乳MFGM的糖蛋白质组。在人初乳、人成熟乳、牛初乳和牛成熟乳中分别鉴定出843、718、614种和273种N-糖苷肽,对应于465、423、334个和176个糖蛋白。关于初乳,人乳和牛乳共有65种糖肽和156种糖蛋白。人类初乳特有的N-糖蛋白主要参与吞噬体、细胞黏附分子、溶酶体和结核途径,而牛初乳特有的N-糖蛋白与补体和凝血级联、

金黄色葡萄球菌感染和溶酶体有关^[19]。研究表明,大多数已鉴定的糖蛋白在人初乳、人成熟乳、牛初乳和牛成熟乳中都只有一个氮糖苷。此外还发现,N-糖蛋白分别参与人初乳、人成熟乳、牛初乳和牛成熟乳中163、141、101个和67个京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)途径^[18]。人乳糖蛋白代谢途径明显多于牛乳,机体借助于各种不同的代谢途径充分利用营养素或消化产物从中获得能量,以及机体构成所需要的各种“原材料”。

随着蛋白质组学和糖组学的发展,有研究者使用液相色谱-质谱联用仪比较了人乳和牛乳的MFGM糖基位和糖链的差异^[20],牛乳MFGM的O-连接寡糖主要基于核心1型结构,而人乳MFGM的O-连接寡糖几乎完全基于核心2型结构,核心2型结构为O-连接寡糖的进一步延伸提供了途径,核心2酶——N-乙酰葡萄糖胺 β 1-6转移酶被认为是产生更复杂类型的O-连接寡糖的关键酶^[21]。此外,Lewis血型抗原的Lewis a和Lewis b碳水化合物抗原表位存在于人乳中,但在牛乳MFGM中没有,如人乳MFGM的N-连接寡糖经岩藻糖基化的末端表位修饰,而牛乳没有,并且没有观察到与人乳一样的糖基化复杂性^[22]。总之,从不同的角度切入,人乳和牛乳MFGM的糖基化和糖缀合物显著不同,且牛乳的糖基化提供了与人乳不同的针对病原体的保护作用。

2 脂肪球脂质组成差异

脂肪球由甘油三酯核心和MFGM构成,MFGM中的脂质主要由极性脂质(如磷脂)组成,中性脂质,如三酰基甘油、二酰基甘油、单酰基甘油,以及游离脂肪酸和固醇也存在于MFGM脂质组分中^[23],人乳与牛乳中的这些成分差异近年来不断受到关注。乳脂肪球的存在是为了运输乳脂肪,MFGM能够保持甘油三酯均匀分散在乳体系的水相中^[24],使乳脂肪球保持稳定。它们不仅是能量的主要传递载体,还具有许多重要功能,如预防胆固醇诱导的动脉粥样硬化、增强免疫反应和抗糖尿病作用。此外,乳脂在胃和肠消化过程中产生的游离脂肪酸等消化产物还具有抗病毒和抗原动物活性^[25]。

2.1 脂肪球膜脂质组成差异

极性脂是生物膜结构的骨架,乳中的极性脂主要存在于MFGM中。此外,MFGM磷脂在新生儿抵御病原体中发挥重要作用^[26]。人乳极性脂含量(1 462.99 $\mu\text{g/mL}$)显著高于牛乳($P<0.05$),且人乳及牛乳遵循鞘磷脂(sphingomyelin, SM) >神经酰胺(ceramide, Cer) >磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC) >己糖基神经酰胺(hexosyl ceramide, HexCer)的分布规律^[27]。牛乳与人乳所有极性脂质总量均存在显著差异,磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)在人乳脂肪膜中的含量

比在牛乳脂肪膜中高, Hex2Cer含量在人乳中比牛乳中低^[28]。并且人乳磷脂中SM含量也比牛乳中更丰富, 而牛乳中PC和磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE), 即卵磷脂和脑磷脂比人乳中多^[29]。人乳中含量最高的PC脂质分子是PC(18:0/18:2), 占8.53%, 而其在牛乳中仅占3.01%。相反地, PC(16:0/18:1)在牛乳中占4.95%, 是含量最高的PC类脂质分子, 而其在人乳仅为1.17%。人乳中含量最高的SM类脂质分子为SM(d16:0/26:1), 牛乳中含量较高的SM为SM(d15:0/24:1)和SM(d14:0/18:1)^[28]。

在极性脂的脂肪酸组成方面, 研究结果显示, 牛乳极性脂质中不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acid, UFA)含量为42.9%, 人乳中极性脂质的UFA含量为37.1%, 表明在牛乳MFGM中存在的UFA比在人乳MFGM中多。这可能因为人乳极性脂中较牛乳含有更多的SM, 而SM含有更多的饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)^[30], 并且人乳中连接超长链脂肪酸的SM高于牛乳, 连接超长链脂肪酸的SM是MFGM脂筏区的主要成分, 这种独特的结构构成了细菌和病毒特定的黏附部位, 从而使MFGM具有抗菌特性。因此可以推断人乳较牛乳具有更高的抗菌特性^[28]。人乳MFGM的主要脂肪酸是油酸(C_{18:1}), 而牛乳MFGM的主要脂肪酸是棕榈酸(C_{16:0})^[1]。

胆固醇是牛乳中最丰富的甾醇, 在乳中有重要作用。大多数胆固醇位于MFGM中, 胆固醇最重要的功能是其作为膜的一个组成部分, 提供了足够的稳定性和流动性。另外, 胆固醇与SM紧密排列共同形成脂筏区, 脂筏在脂质代谢中发挥重要作用^[31]。研究表明, 牛乳和人乳中的胆固醇含量分别为293 mg/100 g和351 mg/100 g, 链甾醇(即24-脱氢胆固醇)是人乳中主要的微量甾醇^[29], 这与Benoit等^[32]的报道结果一致。相比之下, 牛乳中主要的微量甾醇是7-烯胆(甾)烷醇。与人乳相比, 牛乳中未检出链甾醇和羊毛甾醇^[30]。

2.2 甘油三酯核心的差异

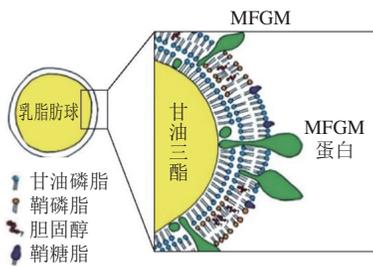
人乳中性脂质量浓度(47 749.40 μg/mL)显著高于牛乳($P < 0.05$)。甘油三酯在人乳与牛乳间存在显著差异, 牛乳中16种甘油三酯的含量高于人乳, 而牛乳中TG(14:0/16:0/18:0)与TG(16:0/17:0/18:0)的含量显著高于人乳($P < 0.05$)^[27]。此外, 牛乳中10种甘油二酯含量高于人乳, 人乳中SFA含量较低, 其中C_{14:0}、C_{15:0}、C_{16:0}、C_{17:0}及C_{18:0}的含量显著低于牛乳^[28], 而长链SFA可产生与便秘和骨矿化有关的不可吸收钙皂^[33]。Yao Yunping等^[34]研究显示人乳中的UFA比牛乳中的UFA多约2倍, 该结果和Malacarne^[35]、Ceballos^[36]等的研究结果一致; 但对比发现, 其研究中中国人乳脂肪中多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)含量略高于北美和欧洲地区^[37]。这可能与中国妇女食用植物油(主要是

大豆油)较多有关, 这可能导致人乳脂肪中C_{18:2}含量较高。牛乳比人乳含有较高比例的SFA, 因此牛乳比人乳的熔点温度高, 人乳MFG比牛乳流动性好, 并且SFA和单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, MUFA)已被证明会影响新生儿肠道的微生物群多样性^[38]。而人乳n-3 PUFA和n-6 PUFA含量以及n-3/n-6与PUFA/MUFA的比例显著高于牛乳($P < 0.05$)。

人乳与牛乳相比含有更少的短链及中链甘油三酯、更多的长链甘油三酯。人乳中的花生四烯酸(C_{20:4})含量非常低, 而油酸(C_{18:1})含量很高^[39]。脂肪酸在甘油骨架的3个立体特异性位置(*sn*-1、*sn*-2和*sn*-3)酯化形成甘油三酯^[40]。乳脂中脂肪酸在甘油三酯分子上的排布不是随机的, 这种非随机排布是由乳腺组织中酰基转移酶的特异性决定, 不同动物乳中脂肪酸在甘油三酯中的位置分布也有一定差异。就甘油三酯的组成和结构而言, 在人乳中约70%~88%的棕榈酸(C_{16:0})位于*sn*-2位, 而在牛乳中*sn*-2位上仅发现40%~45%的棕榈酸^[41]。由于人体内参与消化的主要酶(胃脂酶和胰脂酶)偏向作用于甘油三酯*sn*-1,3位的酯键, 棕榈酸在*sn*-2位上可以增加婴儿对脂肪酸的吸收, 降低钙的流失, 确保了脂肪酸和钙的更高吸收^[40], 使得人乳比牛乳更易消化。而且这种构型, 对肠黏膜稳态、肠道微生物群和免疫反应十分重要。但是在临床试验中缺乏证据证明*sn*-2位棕榈酸与新生儿健康之间存在明确的因果关系, 基于此, 欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学学会建议在婴儿配方乳粉中不应含高含量的*sn*-2棕榈酸^[42]。因此需要进一步研究证实, *sn*-2棕榈酸的自身作用及其与其他物质结构的复合作用。

3 脂肪球的结构和功能

在所有哺乳动物乳中脂肪均以脂肪球的形式存在。在电子显微镜中可观察到正常乳的脂肪球呈明亮的小滴状, 有强烈的折射光, 在小脂滴表面每个脂肪球表面都被膜所包覆, 由于光学效应, 膜呈褐色^[43]。脂类在乳中以脂肪球的特定形式存在^[44](图1), 即基于甘油三酯非极性核心的脂蛋白组合体, 由复杂的三层膜稳定。三层膜由与一般生物膜相同的磷脂双分子层和一层磷脂单分子层组成, 蛋白质、酶和胆固醇等物质镶嵌在磷脂层表面或者贯穿其中^[45]。通过共聚焦激光扫描显微镜观察发现, 三层磷脂膜以不同的极性脂质为骨架, 蛋白和糖蛋白在MFGM上不均匀分布, 呈补丁或网状结构^[46], 且这种脂质结构为哺乳动物乳汁中所共有。极性脂在MFGM中的非随机分布具体可分为由包含PE、PC、PI、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)的甘油磷脂与蛋白质、糖蛋白共同组成的液相无序区以及由SM和胆固醇构成的液相有序区^[44]。

图1 乳脂肪球结构图^[44]Fig. 1 Structure of milk fat globules^[44]

Zanabria等^[47]的研究结果显示MFGM热变性程度与抗增殖能力的丧失有一定关系,当用胰蛋白酶或磷脂酶水解时,MFGM的生物活性明显降低,表明MFGM的生物活性不仅与其活性成分相关,还与其结构密切相关。例如,MFG-E8具有PS和高曲率膜的选择结合性质,而这正是MFGM的成分和结构特征。这些研究证实了MFGM的超分子结构具有重要的生物学意义。近些年研究表明,乳脂肪球结构的存在有助于消化,而且MFGM还具有许多特殊功能,如免疫、促进大脑和神经发育等功能^[40]。因此乳脂肪球的结构与功能还需进一步探索研究。

3.1 结构差异

牛乳和人乳MFGM的结构差异在于人乳脂肪球表面排列着长0.5 μm的丝状体,而牛乳脂肪球表面没有,经鉴定这种丝状体为糖蛋白,可以通过加热除去^[48]。这种丝状体可能具有促进脂肪球结合肠黏膜细胞的作用或是作为脂肪吸收中解脂酶的受体。Evers等^[49]报道在组成和结构方面,同一物种和物种间MFGM具有异质性。不同物种间乳脂肪的平均粒径也存在显著差异。脂肪球粒径从0.1 μm到20 μm不等。人乳脂肪球粒径在1~10 μm范围内,平均粒径范围为3~5 μm,其中大部分为4 μm,而牛乳脂肪球的平均粒径约为3.4~4.0 μm^[40],其中水牛乳为5.0 μm,乳脂肪球的平均粒径受到动物种类、遗传倾向、季节和营养等多种因素影响。多项研究发现,MFGM结构中的磷脂在调控MFG粒径中发挥重要作用^[50]。此外还有研究发现MFGMPs的组成和含量也会影响乳脂肪球直径,因此人乳与牛乳因组成不同其乳脂肪球粒径也不同^[51]。

近几年,用亲脂性荧光探针和外源凝集素进行染色处理后,通过共聚焦激光扫描显微镜研究原乳中的MFGM结构十分普遍。Lopez等^[52]研究发现在不同物种中,液体有序结构域以不同的形状和数量存在。Yao Yunping等^[34]研究发现,在牛乳中非荧光区域仅呈现圆形,而在人乳中既有圆形区域也有不规则区域。对此现象的解释存在两种假说,目前被广泛接受的观点是MFGM是完整的,但其存在一定区域不能与荧光探针结合^[53]。非荧光区域是类似于细胞膜上的脂筏区,

即Lopez等^[54]所提及的刚性液相有序区,由于这部分区域结构紧密,荧光探针不能与之结合。荧光区域是液态无序区,人乳的不规则区域可能是富含SM的微区,这可能导致人乳比牛乳MFGM含有更多SM。这也意味着MFGM的结构与构成MFGM的磷脂及其脂肪酸的组成有很大的关系。由此可以推测由于牛乳与人乳MFGM中的磷脂和脂肪酸的不同,其结构也存在明显差异。获取乳脂肪球结构特别是MFGM结构的信息将是未来研究的关键,其结构与功能的关系也将成为研究的热点问题之一。

3.2 功能差异

目前,对于牛乳脂肪球与人乳脂肪球功能作用的差异研究较少。但现有的研究已表明,脂肪球成分的差异导致两者的功能也会存在较大的差异。不同的蛋白和脂质均有其特殊功能,不同的磷脂会对婴儿大脑和神经发育产生影响;不同的蛋白也会影响婴幼儿的免疫系统和消化功能,例如Mucin-1能够抑制某些肠道致病菌与树突状细胞的结合,黄嘌呤氧化还原酶的抗微生物活性,这些MFGMPs的特殊功能活性为新生儿肠道提供营养保护^[55]。除此之外,人乳中高比例的UFA对婴儿的生长和发育也发挥重要作用。研究发现,来自人乳MFGM的乳凝集素作为一种跨膜蛋白,可以在体外抑制轮状病毒感染,而来自牛乳MFGM的乳凝集素不能够抑制轮状病毒感染。人乳中的乳凝集素可能通过一种涉及蛋白质与病毒相互作用的机制发挥抗病毒作用,具体作用机制尚不明确,但这可能与牛乳和人乳蛋白质结构或附着的聚糖的差异有关^[56]。

MFGM除能够保持甘油三酯分散在乳体系的水相中,也能够调节乳脂的反应性及其对消化脂肪酶的敏感性^[57]。MFGM决定了脂肪在界面上的反应性和与消化脂肪酶的相互作用。比较人乳和牛乳的膜提取物(在牛酪乳粉中提取)的物理化学特性发现,胃脂肪酶在单层人乳膜提取物中比在单层牛乳膜提取物中的渗透更均匀,人乳MFGM可能有利于胃脂肪酶的插入和在胃环境条件下更高的界面反应性,因此消化吸收性更好^[58]。Pan Yue等^[41]通过模拟体外消化研究也发现,牛乳与人乳在消化特性、消化物组成及脂解率等方面均存在显著差异。

4 结语

乳脂肪球结构的存在有助于消化,并且MFGM还具有许多特殊功能,如已被明确的磷脂能够促进大脑和神经发育以及发挥免疫功能。目前对于人乳和牛乳MFGMPs的研究比较成熟,牛与人乳MFGMPs种类和丰度以及糖蛋白种类存在显著差异,蛋白的差异与牛乳和人乳的MFGM在消化过程和各种生物功能方面的差异密切相关。脂肪球脂质的差异主要表现为磷脂组成的差异

和UFA和SFA分布比例的差异。尽管极性脂在细胞功能方面具有重要的作用(信号传导)^[59],但是,目前对婴幼儿配方乳粉的磷脂添加还没有具体要求,这需要根据对乳磷脂进一步的研究作出调整。

关于脂肪球结构的研究还鲜有报道。牛乳与人乳脂肪球更微观的结构域存在不同,但其结构的差异是否影响婴幼儿的发育成长,这些仍不明确,需要进一步探索。乳的营养功能与其中的活性物质、结构紧密联系,牛乳和人乳脂肪球在消化、免疫、促进发育等功能方面表现出的不同是研究其活性物质、结构差异的目的所在。应了解两者的不同,寻找减小两者差异的方式。了解用不同物种的乳脂肪球特性有利于设计补充乳脂肪球组分的产品,以满足消费者特定的需求,如增强免疫功能、调节胆固醇代谢或提供有益的极性脂质以支持认知功能等功能性食品。改善牛乳的处理加工方式,从而进一步优化配方乳粉,使其具有与人乳尽可能相似的功能性质是婴儿配方乳粉母乳化研究长久以来的重要目标。

参考文献:

- [1] 庞彩霞. 婴儿配方乳研究现状[J]. 农产品加工(学刊), 2008(11): 66-68. DOI:10.3969/j.issn.1671-9646-B.2007.11.020.
- [2] SUN Y, TIAN S F, HUSSAIN M, et al. Profiling of phospholipid classes and molecular species in human milk, bovine milk, and goat milk by UHPLC-Q-TOF-MS[J]. Food Research International, 2022, 161: 111872. DOI:10.1016/J.FOODRES.2022.111872.
- [3] RAMIRO-CORTIJO D, SINGH P, LIU Yan, et al. Breast milk lipids and fatty acids in regulating neonatal intestinal development and protecting against intestinal injury[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 534-534. DOI:10.3390/nu12020534.
- [4] ARRANZ E, CORREDIG M. Milk phospholipid vesicles, their colloidal properties, and potential as delivery vehicles for bioactive molecules[J]. Journal of Dairy Science, 2017, 100(6): 4213-4222. DOI:10.3168/jds.2016-12236.
- [5] 李晓东, 林爽, 刘璐, 等. 婴儿配方乳粉脂质母乳化的研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(7): 339-348. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20210302-023.
- [6] 李贺, 腾飞. 乳脂肪球膜蛋白组成及其功能特性[J]. 中国乳品工业, 2022, 50(3): 37-42; 47. DOI:10.19827/j.issn1001-2230.2022.03.007.
- [7] ZHENG S, WANG M Q, YANG F F, et al. Changes in bovine milk fat globule membrane protein components of cream caused by different extent of churning using a label-free proteomic approach[J]. LWT-Food Science and Technology, 2020, 134: 110058. DOI:10.1016/j.lwt.2020.110058.
- [8] 揭良, 苏米亚, 贾宏信, 等. 婴幼儿配方乳粉脂质母乳化研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2020, 43(3): 45-49. DOI:10.15922/j.cnki.jdst.2020.03.009.
- [9] 康巧娟, 华家才, 李琳瑶, 等. 乳脂肪球膜(MFGM)的研究进展及其在婴幼儿配方乳粉中应用[J]. 现代食品, 2021(18): 31-37. DOI:10.16736/j.cnki.cn41-1434/ts.2021.18.011.
- [10] 景萌娜, 姜铁民, 刘斌, 等. 母乳和牛乳中乳脂肪球膜蛋白质的差异分析[J]. 食品科学, 2016, 37(20): 69-74. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201620012.
- [11] LU Jing, WANG Xinyu, ZHANG Weiqing, et al. Comparative proteomics of milk fat globule membrane in different species reveals variations in lactation and nutrition[J]. Food Chemistry, 2016, 196: 665-672. DOI:10.1016/j.foodchem.2015.10.005.
- [12] 杨梅, 彭秀明, 武俊瑞, 等. 人乳与牛乳乳脂肪球膜蛋白组质的对比研究[J]. 现代食品科技, 2016, 32(8): 284-289; 89. DOI:10.13982/j.mfst.1673-9078.2016.8.043.
- [13] HETTINGA K, VAN VALENBERG H, DE VRIES S, et al. The host defense proteome of human and bovine milk[J]. PLoS ONE, 2011, 6(4): e19433. DOI:10.1371/journal.pone.0019433.
- [14] YANG Mei, PENG Xiuming, WU Junrui, et al. Differential proteomic analysis of milk fat globule membrane proteins in human and bovine colostrum by iTRAQ-coupled LC-MS/MS[J]. European Food Research and Technology, 2017, 243(5): 901-912. DOI:10.1007/s00217-016-2798-6.
- [15] 刘婷婷, 张国芳, 刘丽波. 乳脂肪球膜的研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2019, 42(3): 45-50. DOI:10.15922/j.cnki.jdst.2019.03.009.
- [16] NAKAJIMA S, HSIEH J C, JURUTKA P W, et al. Examination of the potential functional role of conserved cysteine residues in the hormone binding domain of the human 1,25-dihydroxyvitamin D receptor[J]. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271(9): 5143-5149. DOI:10.1074/jbc.271.9.5143.
- [17] KOLTAI T. Clusterin: a key player in cancer chemoresistance and its inhibition[J]. OncoTargets and Therapy, 2014, 7: 447-456. DOI:10.2147/OTT.S58622.
- [18] CAO Xueyan, ZHENG Yan, WU Shangyi, et al. Characterization and comparison of milk fat globule membrane N-glycoproteomes from human and bovine colostrum and mature milk[J]. Food and Function, 2019, 10(8): 5046-5058. DOI:10.1039/c9fo00686a.
- [19] SHIMIZU M, URYU N, YAMAUCHI K. Presence of heparan sulfate in the fat globule membrane of bovine and human milk[J]. Agricultural and Biological Chemistry, 2014, 45(3): 741-745. DOI:10.1080/00021369.1981.10864578.
- [20] WILSON N L, ROBINSON L J, DONNET A, et al. Glycoproteomics of milk: differences in sugar epitopes on human and bovine milk fat globule membranes[J]. Journal of Proteome Research, 2008, 7(9): 3687-3696. DOI:10.1021/pr700793k.
- [21] GOPAL P K, GILL H S. Oligosaccharides and glycoconjugates in bovine milk and colostrum[J]. British Journal of Nutrition, 2000, 84(1): 69-74. DOI:10.1017/s0007114500002270.
- [22] LI F, WILKINS P P, CRAWLEY S, et al. Post-translational modifications of recombinant P-selectin glycoprotein ligand-1 required for binding to P- and E-selectin[J]. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271(6): 3255-3264. DOI:10.1074/jbc.271.6.3255.
- [23] 曹文慧, 高增丽, 乌云, 等. 乳脂肪球膜组成及分离提取技术研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2020, 43(5): 37-42. DOI:10.15922/j.cnki.jdst.2020.05.008.
- [24] YU X X, ZHAO Y J, SUN M, et al. Effects of egg yolk lecithin/milk fat globule membrane material ratio on the structure and stability of oil-in-water emulsions[J]. LWT-Food Science and Technology, 2022, 168: 113891. DOI:10.1016/j.lwt.2022.113891.
- [25] HAMOSH M. Protective function of proteins and lipids in human milk[J]. Biology of the Neonate, 1998, 74(2): 163-176. DOI:10.1159/000014021.
- [26] LOPEZ C, BRIARD-BION V, MENARD O, et al. Phospholipid, sphingolipid, and fatty acid compositions of the milk fat globule membrane are modified by diet[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56: 5226-5236. DOI:10.1021/jf7036104.
- [27] 张宏达, 王立娜, 张宇, 等. 基于脂质组学方法对母乳、牛乳及羊乳脂质的差异分析[J]. 食品科学, 2020, 41(4): 207-213. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20181218-203.
- [28] WANG L N, LI X D, LIU L, et al. Comparative lipidomics analysis of human, bovine and caprine milk by UHPLC-Q-TOF-MS[J]. Food Chemistry, 2020, 310: 125865. DOI:10.1016/j.foodchem.2019.125865.

- [29] YAO Yunping, ZHAO Guozhong, XIANG Jingying, et al. Lipid composition and structural characteristics of bovine, caprine and human milk fat globules[J]. International Dairy Journal, 2016, 56: 64-73. DOI:10.1016/j.idairyj.2015.12.013.
- [30] LOPEZ C, MENARD O. Human milk fat globules: polar lipid composition and in situ structural investigations revealing the heterogeneous distribution of proteins and the lateral segregation of sphingomyelin in the biological membrane[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2011, 83(1): 29-41. DOI:10.1016/j.colsurfb.2010.10.039.
- [31] ARGOV N, WACHSMANN H S, FREEMAN S, et al. Size-dependent lipid content in human milk fat globules[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(16): 7446-7450. DOI:10.1021/jf801026a.
- [32] BENOIT B, FAUQUANT C, DAIRA P, et al. Phospholipid species and minor sterols in French human milks[J]. Food Chemistry, 2009, 120(3): 684-691. DOI:10.1016/j.foodchem.2009.10.061.
- [33] NOWACKI J, LEE H C, LIEN R, et al. Stool fatty acid soaps, stool consistency and gastrointestinal tolerance in term infants fed infant formulas containing high *sn*-2 palmitate with or without oligofructose: a double-blind, randomized clinical trial[J]. Nutrition Journal, 2014, 13(1): 105. DOI:10.1186/1475-2891-13-105.
- [34] YAO Yunping, ZHAO Guozhong, Yan Yuanyuan, et al. Milk fat globules by confocal Raman microscopy: differences in human, bovine and caprine milk[J]. Food Research International, 2016, 80: 61-69. DOI:10.1016/j.foodres.2015.12.017.
- [35] MALACARNE M, MARTUZZI F, SUMMER A, et al. Protein and fat composition of mare's milk: some nutritional remarks with reference to human and cow's milk[J]. International Dairy Journal, 2002, 12(11): 869-877. DOI:10.1016/S0958-6946(02)00120-6.
- [36] CEBALLOS L S, MORALES E R, TORRE ADARVE G D L, et al. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology[J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2008, 22(4): 322-329. DOI:10.1016/j.jfca.2008.10.020.
- [37] BAHRAMI G, RAHIMI Z. Fatty acid composition of human milk in Western Iran[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2005, 59(4): 494-497. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602099.
- [38] MOSSAVI S, ATAKORA F, MILIKU K, et al. Integrated analysis of human milk microbiota with oligosaccharides and fatty acids in the CHILD cohort[J]. Frontiers in Nutrition, 2019, 6: 58. DOI:10.3389/fnut.2019.00058.
- [39] 姚云平. 乳脂肪球的组成结构、体外消化及抗菌特性[D]. 无锡: 江南大学, 2017: 21-22.
- [40] LIU L, ZHANG X X, LIU Y B, et al. Simulated *in vitro* infant gastrointestinal digestion of infant formulas containing different fat sources and human milk: differences in lipid profiling and free fatty acid release[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69: 6799-6809. DOI:10.1021/ACS.JAFC.1C01760.
- [41] PAN Yue, XIA Yu, YU Xiaoxue, et al. Comparative analysis of lipid digestion characteristics in human, bovine, and caprine milk based on simulated *in vitro* infant gastrointestinal digestion[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69: 10104-10113. DOI:10.1021/ACS.JAFC.1C02345.
- [42] LEITE M E, LASEKAN J, BAGGS G, et al. Calcium and fat metabolic balance, and gastrointestinal tolerance in term infants fed milk-based formulas with and without palm olein and palm kernel oils: a randomized blinded crossover study[J]. BMC Pediatrics, 2013, 13(1): 215. DOI:10.1186/1471-2431-13-215.
- [43] 张宗岩. 乳脂肪球及其微观结构[J]. 中国乳品工业, 1987(4): 165-167.
- [44] 李晓东, 潘悦, 刘璐, 等. 乳脂肪球膜的特性、开发及在模拟母乳脂肪球结构中的应用[J]. 食品科学, 2021, 42(21): 372-379. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20200817-212.
- [45] 王吉栋, 郑远荣, 刘振民, 等. 乳脂肪球膜制备方法及其乳化特性的研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(17): 290-298. DOI:10.13995/j.cnki.11-1802/ts.026355.
- [46] FONG B Y, NORRIS C S, MACGIBBON A K H. Protein and lipid composition of bovine milk-fat-globule membrane[J]. International Dairy Journal, 2006, 17(4): 275-288. DOI:10.1016/j.idairyj.2006.05.004.
- [47] ZANABRIA R, GRIFFITHS M W, CORREDIG M. Does structure affect biological function? Modifications to the protein and phospholipids fraction of the milk fat globule membrane after extraction affect the antiproliferative activity of colon cancer cells[J]. Journal of Food Biochemistry, 2020, 44(2): e13104. DOI:10.1111/jfbc.13104.
- [48] 黄敏. 牛乳和母乳中脂质的比较[J]. 中国乳品工业, 1991(4):181-185.
- [49] EVERS J M, HAVERKAMP R G, HOLROYD S E, et al. Heterogeneity of milk fat globule membrane structure and composition as observed using fluorescence microscopy techniques[J]. International Dairy Journal, 2008, 18(12): 1081-1089. DOI:10.1016/j.idairyj.2008.06.001.
- [50] 黄敏雪, 邢智洋, 张梦璐, 等. 牛乳脂肪球粒径研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2020, 43(4): 47-51. DOI:10.15922/j.cnki.jdst.2020.04.009.
- [51] HUANG Q X, YANG J N, HU M Y, et al. Milk fat globule membrane proteins are involved in controlling the size of milk fat globules during conjugated linoleic acid-induced milk fat depression[J]. Journal of Dairy Science, 2022, 105(11): 9179-9190. DOI:10.3168/JDS.2022-22131.
- [52] LOPEZ C, BRIARD-BION V, MENARD O, et al. Fat globules selected from whole milk according to their size: different compositions and structure of the biomembrane, revealing sphingomyelin-rich domains[J]. Food Chemistry, 2011, 125(2): 355-368. DOI:10.1016/j.foodchem.2010.09.005.
- [53] KONING N, KESSEN S F M, VOORN J P V D, et al. Human milk blocks DC-SIGN-pathogen interaction via MUC1[J]. Frontiers in Immunology, 2015, 6: 112. DOI:10.3389/fimmu.2015.00112.
- [54] LOPEZ C, MADEC M N, JIMENEZ-FLORES R. Lipid rafts in the bovine milk fat globule membrane revealed by the lateral segregation of phospholipids and heterogeneous distribution of glycoproteins[J]. Food Chemistry, 2010, 120(1): 22-33. DOI:10.1016/j.foodchem.2009.09.065.
- [55] 姚磊. 乳脂肪球膜蛋白的研究与应用进展[J]. 中国食品添加剂, 2020, 31(12): 117-121. DOI:10.19804/j.issn1006-2513.2020.12.019.
- [56] KVISTGAARD A S, PALLESEN L T, ARIAS C F, et al. Inhibitory effects of human and bovine milk constituents on rotavirus infections[J]. Journal of Dairy Science, 2004, 87(12): 4088-4096. DOI:10.3168/jds.S0022-0302(04)73551-1.
- [57] GALLIER S, CUI J, OLSON T D, et al. *In vivo* digestion of bovine milk fat globules: Effect of processing and interfacial structural changes. I. Gastric digestion[J]. Food Chemistry, 2013, 141(3): 3273-3281. DOI:10.1016/j.foodchem.2013.06.019.
- [58] BOURLIEU C, MAHDOUENI W, PABOEUF G, et al. Physicochemical behaviors of human and bovine milk membrane extracts and their influence on gastric lipase adsorption[J]. Biochimie, 2020, 169: 95-105. DOI:10.1016/j.biochi.2019.12.003.
- [59] SMITHERS L G, GIBSON R A, MCPHEE A. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2008, 87(4): 912-920. DOI:10.1093/ajcn/87.4.912.