

모유 올리고당과 분유첨가 Prebiotic 올리고당의 관한 고찰

정장호*

세종대학교 조리외식경영학과

Human Milk Oligosaccharides and Prebiotic Oligosaccharides in Infant Formula. Chung, Chang-Ho*.

Department of Food Service Management, Sejong University, Seoul 143-747, Korea - Human milk is frequently the only food source for a newborn during the initial stage of life after birth. Milk provides not only the nutrients necessary for the infant's growth, but also ingredients that may enable the infant to thrive. Human milk oligosaccharides (HMO) are considered to be these beneficial ingredients for the health of infant. It has been reported that around 5 to 10 g unbound oligosaccharides and around 20 to over 130 different HMO are present in 1L of human milk. The suggested health mechanisms of HMO's roles in host defense are 1) blocking bacterial adhesions, 2) binding to a toxin receptor on the extracellular domain, and 3) postbiotic effect resulting from the increase of probiotics such as *Bifidobacteria* and *Lactobacilli*. Among the prebiotic oligosaccharides, mixtures of long chain fucoto oligosaccharides (10%) and galactooligosaccharides (90%) in infant formula are demonstrated to increase the number of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* to the levels seen in human milk fed infants.

Key words: Human milk, breast milk, oligosacchrides, human milk oligosacchrides, prebiotics

서 론

포유동물의 젖은 출산 이후 동물의 생존을 위해 공급되는 최초의 공급물질이다. 긴 세월 환경 적응과정을 거치면서 포유동물의 젖은 태내 환경에서 벗어난 연약한 출산동물을 세균감염이나 영양결핍 등 많은 위협으로부터 보호하고 보존하기 위해 최상의 구성성분들이 젖을 통해 출산동물에게 공급되도록 진화하며 발전하였을 것이다. 따라서, 포유동물의 젖의 구성이나 성분 농도는 각 포유류 동물들의 생체학적 특성이 반영되어 차이가 있다[20]. 인간의 젖인 모유의 구성성분들은 수분, 단백질, 복합지질 그리고 유당을 포함한 탄수화물과 같은 영양물질뿐 아니라 펩티드, 당 단백질이나 특수 올리고당과 같이 면역이나 대사에 관여하는 생화학 물질들이 있다[10]. 과거에는 모유에 대한 연구들이 주로 영양학적으로 중요한 필수영양소들을 중심으로 이루어졌다면 현재는 모유 내 비필수 복합지질, 향미생물성 펩티드, 올리고당 등과 같은 물질들과 영유아 건강이 어떠한 관계가 있는지를 연구하는 방향으로 그 연구의 중심이 옮겨지는 듯하다.

모유가 영유아의 식이나 건강에 있어 우유보다 우수하다는 사실은 이미 일반인들에게 인지되어 있으며 연구를 통해서도 영양공급, 감염차단 등의 역할을 한다는 사실이 확인된 바 있다[18]. 그러나 산모의 건강이나 사회적인 모유수유

의 어려움 때문에 생후 수 주가 지난 아이들의 식이에 차 선택인 우유나 분유공급이 일반적이다. 구성 성분이 다른 모유나 분유를 영유아에게 공급할 경우 이에 따른 영유아의 생장에 따른 차이점이 있겠으나 이중 영유아 장내 균 총 발달 과정이 모유 수유 시 *Bifidobacteria*나 *Lactobacillus*속 젖산균이 우유나 분유공급 때보다 많다는 것은 이미 오래 전부터 알려져 온 사실이다[6, 12, 29]. 사람이나 동물의 장내에는 많은 수의(인체는 인체 총 세포 수 보다도 약 10배 정도 많은 10^{13} 정도의 균수[28]) 균들이 존재하며 이 균 중 그 속주에 건강기능성을 부여하는 균들을 'probiotic 균주' 또는 'probiotics'로 말하는데[9] 사람의 경우, 모유 수유할 때 균수가 증가하는 *Bifidobacteria*나 *Lactobacillus*속 젖산균이 대표적인 probiotic 세균이라 할 수 있다[5]. 이러한 probiotic 세균들이 선택적으로 사용하여 다른 균들과 경쟁하여 우위에 있을 수 있게 하는 물질들을 'prebiotic 물질' 또는 'prebiotics'라 한다[4, 5]. 대부분의 prebiotics는 탄수화물 소재가 많으며 그 중 식물에 기반을 둔 다양한 올리고당들이 대표적이다. 올리고당은 중합도가 2-20 정도를 가지는 탄수화물을 말하며 prebiotic 올리고당은 이러한 크기에 해당하는 올리고당이 *Bifidobacteria*나 *Lactobacillus*속 젖산균과 같은 장내 유익균들에 의해 선택적으로 사용하여 동물 숙주의 건강증진에 이득이 되는 올리고당이라 정의할 수 있겠다[5]. 이에 따라 현재는 장내에서 이러한 종류의 세균수의 증가나 prebiotic 물질의 사용이 인간이나 동물의 건강에 어떤 좋은 영향을 끼치는가에 대해 연구가 활발히 진행되고 있다[7, 12, 14].

*Corresponding author

Tel: 82-2-3408-3222, Fax: 82-2-3408-4313

E-mail: cchung@sejong.ac.kr

모유의 성분에도 올리고당이 존재하는데 모유 올리고당은 유당과 지방과 함께 모유의 주요성분이다[20]. 모유 올리고당은 우유에는 거의 존재하지 않으며[20] 이러한 모유 올리고당의 존재의 여부와 양의 차이가 모유섭취 영유아와 분유섭취 영유아의 장내 균 총의 차이와 관계가 있다는 사실이 보고되었다[5, 10]. 모유 올리고당의 생산은 인체내의 올리고당 생성과정이 매우 복잡하여 현재 몇몇 연구자들에 의해 분자생물학적 기법 등을 이용하여 소량생산을 위한 아이디어 등이 제안되고 있을 뿐 공업적 이용이나 생산까지는 아직 먼 현실이다. 모유 올리고당의 생산이나 상업적 이용이 현재로서는 불가능하지만, 일부 분유에 식물자원 중심으로 생산된 올리고당의 첨가로 *Bifidobacteria*나 *Lactobacillus*의 수를 증대시킬 수 있다는 보고 [4, 5, 27]가 있어 이에 대한 연구결과를 소개하고 모유 올리고당의 기능성 연구에 대하여 정리하여 관련업계 및 학계 연구자들의 이해를 돕고자 한다.

영유아의 장내 균총변화

장내 세균의 균 총의 변화가 숙주생물의 생리활성에 영향을 미친다는 것은 이미 숙지된 사실이다[13, 15]. 태아의 장내는 무균상태로 출산하는 것으로 알려졌으며 출산 시 산모의 장이나 질 내에 존재하는 균이 출산 태아로 전달된다[6, 10]. 출산 이후 산모로부터 전달되거나 환경에서 유래된 균들이 장내에 도달하면서 장내 면역체계가 발달하게 되고 차츰 장내 균총이 자리잡게 된다[6, 10]. 영아기에 바람직한 장내 균 총의 발달이 이루어지지 않으면 외부침입 균에 의해 장내 생리현상이 올바르게 이루어지지 않을 수 있어 면역체계의 균형된 발달의 지연이나 설사 등의 증세로 유아의 건강이 위협받을 수 있다[23]. 이로 말미암은 후진국 영아 사망률이 높은 편이다. 또한, 이러한 장내 균총 변화는 체내에 공급되는 영양성분들에 의해 크게 좌우될 수도 있다. 모유섭취 영아의 장내 균총의 구성은 성인이나 모유를 먹이지 않은 영아들과는 다른 구성을 하고 있으며, 특히 *Bifidobacteria*가 모유섭취 영아에 특이하게 많다[6, 12]. 이러한 사실은 과거 장내미생물의 연구가 단순 균주 배양으로 확인되었다면, 최근에는 FISH(Fluorescent In Situ Hybridization) 방법[1]이나 real-time PCR 방법[25]과 같은 분자생물학적 기법을 통해서도 확인되었다. 어떠한 경로로 *Bifidobacteria*가 모유섭취 영아에 우선하여 자리를 잡게 되는가는 현재 연구자에 의하여 연구가 진행되고 있다. *Bifidobacteria*를 선택적으로 증가시킬 수 있을 것으로 추정되는 모유 내 물질들로는 항미생물성 펩티드, 항체와 올리고당 등이 연구되고 있다[2, 18]. 이들 물질 중에서도 최근에는 모유 올리고당과 영유아의 장내 균총의 변화관계에 관심이 고조되고 있으며, 모유에서 분리한 각각의 올리고당이 영유아의 장내 균총을 어떻게 변화시키는지를 확인하는 연구가 활발히 이루어지고 있다[18].

젖산균인 *Lactobacilli*의 경우에는 많은 수의 *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*가 모유섭취 영아들의 장내에 존재하고 일반분유섭취 영아들에서는 *L. delbrueckii*, *L. reuteri* 등과 같은 균들이 분포하는데 *L. acidophilus*의 경우는 분유섭취 아기들에도 존재하나 모유섭취 군보다 그 수가 훨씬 적은 것으로 나타났다[21]. 이외에도 분자생물학적 실험방법들의 발달에 힘입어 장내미생물, 모유올리고당과 *Ruminococci*나 *Clostridium*속 균주들에 대한 관계 및 역할들에 관한 연구들도 관심 있게 진행되고 있다[7, 8].

모유 올리고당

모유에는 다량의 탄수화물이 존재하는데 건량기준으로 가장 많은 성분이 유당이며 두 번째 많은 성분이 지방, 세 번째로 많은 성분이 올리고당이다. 모유에 포함된 올리고당의 농도는 개인차나 수유의 시기에 따라 다를 수 있으나 최대 약 5 내지 10 g/L 정도로 보고되고 있다(Table 1)[4, 20]. 이는 올리고당이 거의 없다고 할 수 있는 우유에 비하면 상당히 많은 양이며, 모유의 총 열량의 10% 정도는 모유 올리고당으로 부터 오는 것으로 알려졌다[18]. 모유를 섭취하는 영아는 이러한 모유에 포함된 올리고당을 출산 이후 소화 분해할 수 없어서 산모가 많은 에너지를 들여 생성하는 모유 올리고당의 역할에 그 관심이 증대되고 있다[10]. 그러나 현재까지도 모유내의 각각의 올리고당이 어떠한 역할을 하는지, 기능성과 반응기작 등은 어떠한가에 대해서는 많은 부분이 이해되지 못하고 있다. 모유 올리고당의 구조적인 특징을 살펴보면 D-glucose, D-galactose, N-acetylglucosamine, L-fucose, and N-acetylneuraminic acid 등의 5가지 구성 단당들이 여러 가지의 당 결합을 이룬 구조형태를 이루고 있으며 결합의 결과에 따라 모유 올리고당의 크기, 전하, 구조와 모유내의 양이 결정된다(Fig. 1)[10, 25]. 더불어 이러한 모유 올리고당의 종류나 특성들은 산모의 fucosyltransferase가 적혈구 상의 당 지질이나 당 단백질에 fucose 당을 어떻게 첨가하는가에 따라 달라지는데 이는 Lewis 혈액형에도 그 영향을 받는 것으로 알려졌다[10]. 모유 올리고당은 현재 그 종류는 각 연구자에 의하여 다르게 설명되고 있으나, 한 연구에 의하면 올리고당 크기중합도(degree of polymerization)가 2 내지 32정도의 약 200가지의 다양한 종류의 올리고당

Table 1. Oligosaccharides and lactose amount in animal milks.

Origin	Oligosaccharides (g/L)	Lactose (g/L)	Reference
Caprine milk	0.25-0.30	45	[20]
Bovine milk	0.03-0.06	46	[20]
Ovine milk	0.02-0.04	48	[20]
	5-8	68	[20]
Human milk	5-10	Not available	[2]
	Up to 10	Not available	[4]

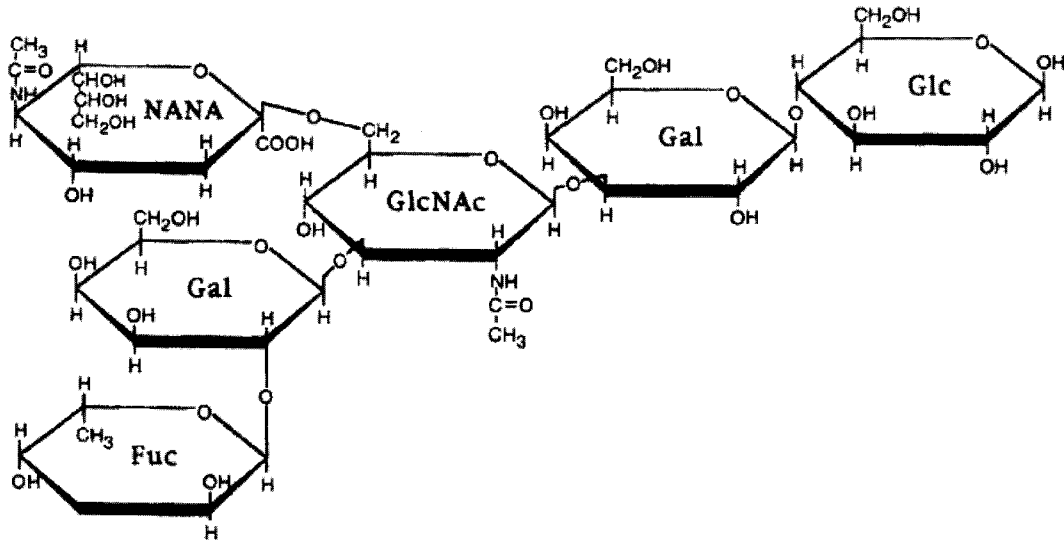


Fig. 1. A typical oligosaccharide, monofucosylmonosialyllacto-N-tetraose, found in human milk. Fuc, Fucose; Gal, Galactose; GlcNAc; Glucosamine; NANA; N-acetylneuraminic acid.

고당이 존재하는 것으로 보고된 바 있다[10, 26]. 모유 올리고당의 양은 산모의 나이, 수유기간에 따라 다르지만 초유는 더 많은 비중으로 올리고당이 포함되어 있다[10]. 최근의 연구에서는 수유의 기간에 따라 올리고당의 양이 변화하기는 하지만 중요 모유 올리고당의 경우에는 큰 차이를 보이지 않는다는 연구도 있다[26].

일반적으로 분유를 섭취한 영유아의 장내미생물 군 총은 성인의 미생물 군 총과 비슷한데 이로 말미암아 분유섭취 영유아가 모유섭취 영유아보다 설사빈도가 높으며, 이러한 현상이 모유에 포함된 올리고당과 관계될 수 있을 거라는 연구가 진행되고도 있다. 현재 모유 올리고당이 영유아를 외부의 세균감염으로 보호하는 반응기작은 대체로 세가지 정

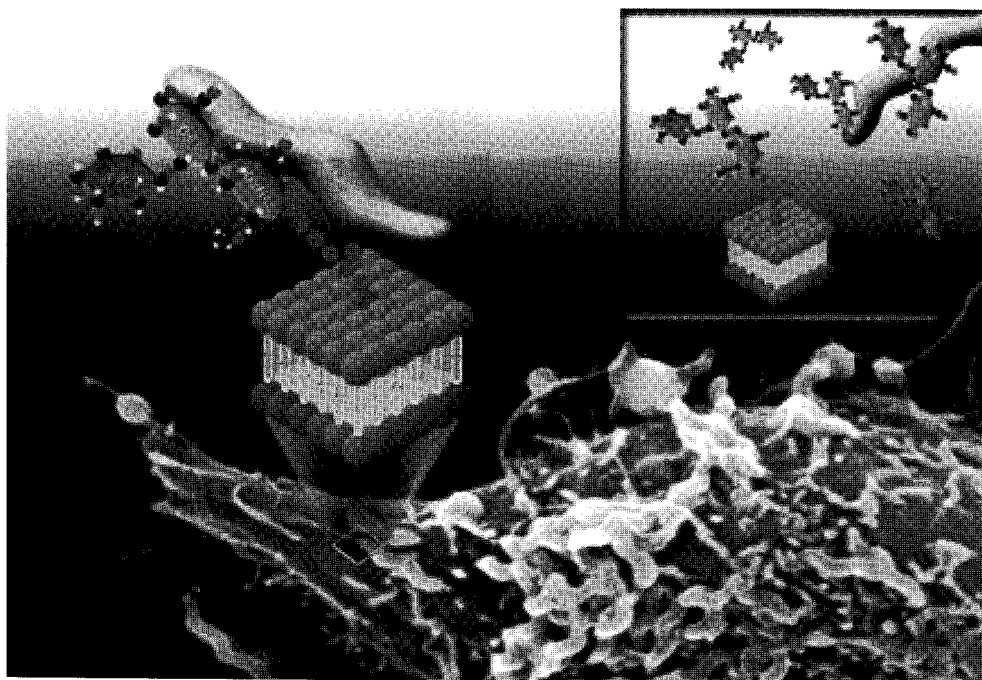


Fig. 2. Mechanisms of HMO role in host defense; Blocking bacterial adhesions. Illustration of a Chinese hamster ovary cell FUT1 transfect, whose expression of H(O) antigen on the cell surface allows attachment by *Campylobacter jejuni*. The sugars that comprise H-2-antigen (Fuc α 1, 2Gal β 1, 4GlcNAc) tether campylobacter to cell surface glycoconjugate (left). *Campylobacter* binding to these glycoconjugates is inhibited by fucosyloligosaccharide H-2 homologues present in human milk (right). Adopted from [30].

도로 이야기할 수 있다. 첫째, 모유 올리고당의 구조가 영유아 장내 표피세포에 존재하는 감염세균 인식부위인 장내 표피세포 올리고당과 비슷한 구조이기 때문에 모유 올리고당이 이를 인식하여 장내 침투하는 감염세균과 장내침투 전 먼저 결합하여 감염을 줄일 수 있다는[24] 것이다(Fig. 2). 이는 장내의 표피세포의 표면에는 올리고당이 존재하며, 이런 표피세포의 올리고당이 외부의 환경변화를 인지할 수 있는 신호물질들과 결합하여 외부환경과 소통하게 되는데, 종종 음식물 등 외부로부터 장내로 침입하는 병원성 미생물들이 이러한 표피세포에 존재하는 올리고당과 결합하여 내부로 침투하게 되면, 장의 생리학적 환경을 변화시키게 되고 설사나 질병과 같은 현상을 유발한다[23]. 현재는 이러한 복합탄수화물 특히 올리고당이 인체 내 모유 올리고당을 만드는 같은 당 전이효소들(glycosyltransferases)에 의하여 만들어지면서 그 형태의 결합구조를 가지게 되는 것으로 알려졌다[10, 23]. 둘째, 모유 올리고당이 병원성 세균의 독성물질을 인식하는 장내 표피세포 결합부위와 결합한다는 것이다(Fig 3). 모유에 다량의 올리고당이 존재하는 이유가 이러한 병원성 미생물이 숙주 장내 표피세포 올리고당과 결합할 수 있는 항원결정기 인식부위 (epitope)에 미리 결합하여 *E. coli* toxin, *Campylobacter jejuni*, and *Vibrio cholera* 등과 같은 병원성 미생물이 장내에서 감염을 일으켜서 생기는 설사를 줄인다는 연구가 있다[24]. 최근에는 HIV의 산모가 아이에게 수유하여도 HIV를 발생하지 않은 이유를 설명하기 위해 모유 올리고당이 바이러스 감염을 방해하는 현상을 확인한 연구보고도 있다[14]. 세 번째 모유 올리고당의 반응기작은 ‘probiotic 효과’를 들 수 있다. 이는 모유 올리고당이 선택적으로 장내 유익균(Fig. 4), 즉 ‘probiotic’균들인 *Bifido-*



Fig. 4. SEM (Scanning Electron Microscope) image of *B. thetaiotaomicron* in the human intestine. Adopted from Gross [11].

*bacteria*나 *Lactobacilli*속 균수를 증대시켜[6, 12] 그 부산물인 butyric, lactic, acetic acid와 같은 짧은 탄소 수의 유기산들(short-chain fatty acids; SCFA)이나 nisin과 같은 bacteriocin(미생물에 생산되는 항미생물 물질)들이 장내 감염미생물의 감염을 줄인다는 것이다[6]. 이는 영유아를 포함하고 더 나아가 성인의 장내세균과 probiotic 균주나 이러한 균주의 성장촉진 요인인 prebiotic의 연구에서 많이 연구되고 있다[7, 17, 18, 22]. 최근에는 모유 올리고당을 분리하여 영유아의 장내에서 어떤 *Bifidobacteria* 균주를 증가시키는가에 대한 연구도 이루어지고 있다[26].

모유 올리고당 vs. prebiotic 올리고당

모유 올리고당의 다양하고도 복잡한 구조로 인해 현재의 기술로는 이를 대량으로 제조하거나 추출해 상업화시키는 방법이 보고된 바 없다. 그럼에도 유아 영양연구에 있어 모유 올리고당의 효능을 재현해 내는 방법을 찾아내어 이를 분유에 적용시키려는 노력이 진행되고 있다[23, 24]. Prebiotic 올리고당의 연구는 대체적으로 모유 올리고당의 연구와는 달리 probiotic 효과에 집중되어 면역학적 연구보다는 prebiotic 올리고당의 유아 장기의 균총 변화와 이에 따른 2차 대사산물 즉 acetic, propionic, butyric acid와 같은 짧은 탄소 수의 유기산(SCFA)들의 변화들을 모유 올리고당 첨가 균들과 비교한 연구가 주를 이루고 있다[26]. 이제까지의 연

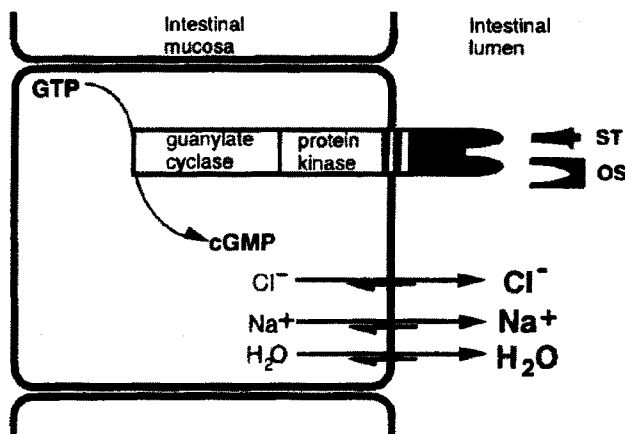


Fig. 3. HMO (OS) inhibition of heat stable enterotoxin of *E. coli* (ST). OS binds to the guanylate cyclase extracellular receptor region, blocking ST binding, thereby preventing activation of guanylate cyclase, preventing the elevation of cGMP. Elevated cGMP alters chloride channel function, resulting in the movement of ions and fluid into the intestinal lumen, and secretory diarrhea. Adopted from [23].

구에서 모유 올리고당과 비교하여 실험을 진행한 중요 올리고당으로는 설탕을 과당 전이효소로 처리하여 생산하거나 치커리, 양파 등과 같은 식물에 존재하는 다당으로 부터 가수분해, 추출하는 프럭토 올리고당 (fructooligosaccharides; FOS)과 유당과 β -galactosidase를 이용하여 생산되는 갈락토 올리고당(galactooligosaccharides; GOS)이 대부분이다[26]. 또한, 현재까지 상업적으로 생산 가능한 prebiotic 올리고당을 실험에 이용한 유아대상 임상연구는 많지 않았다. Moro 등[22]은 유당으로부터 얻어진 중성 갈락토 올리고당(GOS)와 치커리 원료로부터 얻어진 긴 사슬 프럭토 올리고당(Long chain-FOS)의 혼합물을 이용하여 상승효과를 측정하였는데, 이 혼합물을 0.4 g/100mL 또는 0.8 g/100mL의 용량으로 28일간 공급하였을 때 공급량이 늘어날수록 *Bifidobacteria*나 *Lactobacilli*의 수가 늘어난다는 결과를 FISH 방법을 이용하여 보고하였다[1]. 또한, 이러한 올리고당의 공급이 배변의 횟수와 양을 증가시켜 모유 섭취 대조군과 비슷한 결과를 보인다고 하였다. GOS 90%와 긴 사슬의 FOS 10%의 혼합물을 분유에 섞어 실험한 결과에서도 *Bifidobacteria*균의 증가를 확인하였으며 빈도수가 많고 부드러운 배변을 보였다고 보고하였다[4]. 특히 소변에 칼슘과 인의 비(Ca/P)가 모유섭취 유아와 비슷한 양상을 보여 이러한 prebiotic 올리고당이 칼슘흡수 대사에도 영향을 주는 것을 확인하였다[4].

GOS와 FOS를 분유에 첨가한 실험군과 모유 섭취 대조군에서 SCFA를 비교한 실험에서 실험군은 모유 대조군과 비슷한 농도를 보였다[19]. 하지만, 첨가군은 acetic acid가 주요 유기산으로 나타났으나 모유 대조군은 butyric acid와 propionic acid의 농도가 실험군보다 더 많이 포함되어 있다고 보고하였다[4, 19]. 모유 올리고당과 비슷한 올리고당을 찾기 위한 노력 중 동물의 젖에 포함된 올리고당의 양을 조사한 연구에서 조사된 동물 중 산양의 젖에서 약 0.25~0.30 g/L의 올리고당이 포함되어 있으며 이는 조사된 우유(0.03~0.06 g/L)나 양의 젖(0.02~0.04 g/L)과 비교할 때 가장 많은 양을 보였다[20].

분유첨가 prebiotic 올리고당의 안전성

현재 국내에서 프럭토 올리고당, 이소말토 올리고당, 갈락토 올리고당 등 다양한 올리고당이 식품에 첨가되어 사용되고 있다. 하지만, 분유나 유아식 식품에 prebiotic 올리고당을 첨가하여 장내 균 총의 변화나 2차 대사산물의 변화 더 나아가 모유 올리고당과의 비교실험에 대한 연구들은 아직 많이 미흡한 실정이다. 유아식에 prebiotic 올리고당 사용의 안전성 연구는 가수분해 된 긴 사슬의 FOS(10%)와 GOS(90%)의 혼합물을 0.8%(w/v)까지의 첨가에서 큰 부작용을 보이지 않는 것으로 보고되었으며[4], 같은 농도로 이 혼합물의 사용은 2001년 European Commission으로부터 허가를 받아 현재까지 큰 부작용 없이 사용되고 있다[4].

결론

후진국에서는 출산 이후 많은 아이가 장내 감염을 통해 사망하고 있고 모유 올리고당의 면역학적 역할과 기능성 등이 밝혀지면서 모유 올리고당의 생명공학적 생산이나 그 반응기작을 알기 위한 연구들이 현재 미국과 유럽의 선진국을 중심으로 진행되고 있다. 모유는 초식동물의 젖보다 더 많은 양의 올리고당을 포함하고 있으며 더욱 복잡한 구조를 가지고 있기 때문에 상업적인 이용이 현실화되기는 어렵지만, 지속적으로 모유 올리고당의 효과를 나타낼 수 있는 prebiotic 올리고당을 식물자원이나 동물자원에서 찾아내어 장내 미생물변화, 면역학적 차이, 그리고 감염 예방차원에서 모유 올리고당과의 비교를 통하여 연구를 진행해 나간다면 이들 올리고당을 이용하여 분유, 영유아 식품개발은 물론 의약적 응용까지도 가능할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Bezirtzoglou, E., V. Maipa, N. Chotoura, E. Apazidou, A. Tsiotsias, C. Voidarou, D. Kostakis, and A. Alexopoulos. 2006. Occurrence of *Bifidobacterium* in the intestine of newborns by fluorescence in situ hybridization. *Comp. Immuno. Microb.* **29**: 345-352.
2. Bode, L. 2006. Recent advances on structure, metabolism, and function of Human milk oligosaccharides. *J. Nutr.* **136**: 2127-2130.
3. Boehm, G, M. Lidestri, P. Casetta, J. Jelinek, F. Negretti, B. Stahl, and A. Marini. 2002. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* **86**: F178-181.
4. Boehm, G and G. Moro. 2008. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J. Nutr.* **138**: 1818S-1828S.
5. Collins, M., and Gibson, G. 1999. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am. J. Clin. Nutr.* **69**: 1052S-1057S.
6. Conway, P. 1997. Development of intestinal microbiota. p. 3-38, In: *Gastrointestinal microbiology*. Mackie RI, White BA, Isaacson RE, editors. New York.
7. Coppa, G, S. Bruni, L. Morelli, S. Soldi, and O. Gabrielli. 2004. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J. Clin. Gastroenterol.* **38**: S80-83.
8. Dabard, J., C. Bridonneau, C. Phillipe, P. Anglade, D. Molle, M. Nardi, M. Ladir, H. Girardin, F. Marcille, A. Gomez, and M. Fons. 2001. Ruminococcin A, a New Lantibiotic Produced by a *Ruminococcus gnavus* Strain Isolated from Human Feces. *Appl. Environ. Microbiol.* **67**: 4111-4118.
9. Fuller, G. 2004. Probiotics in man and animals. *J. Appl. Bacteriol.* **66**: 365-378.
10. German, J., S. Freeman, C. Lebrilla, and D. Mills. 2008. Human milk oligosaccharides: evolution, structures and

- bioselectivity as substrates for intestinal bacteria In: Bier DM, German, JB, Lonnerdal B (eds): Personalized nutrition for the diverse needs of infants and children. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* **62**: 205-222.
11. Gross, L. 2007. Human Gut Hosts a Dynamically Evolving Microbial Ecosystem. *PLoS Biol* **5**(7): e199 (doi:10.1371/journal.pbio.0050199).
 12. Harmsen, H., A. Wildeboer-Veloo, G Raangs, A. Wagendorp, N. Klijn, J. Bindels, and G. Welling. 2000. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **30**: 61-67.
 13. Holmes, E., and J. Nicholson. 2005. Variation in gut microbiota strongly influences individual rodent phenotypes. *Toxicol. Sci.* **87**: 1-2.
 14. Hong, P., M. Ninonuevo, B. Lee, C. Lebrilla, and Bode, L. 2008. Human milk oligosaccharides reduce HIV-1-gp120 binding to dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN). *Brit. J. Nutr.* **101**: 482-486.
 15. Hooper, L., Wong, M., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P., and J. Gordon. 2001. Molecular Analysis of Commensal Host-Microbial Relationships in the Intestine. *Science* **291**: 881-884.
 16. Hopkins, M., G Macfarlane, E. Furrie, A. Fite, and S. Macfarlane. 2005. Characterisation of intestinal bacteria in infant stools using real-time PCR and northern hybridisation analyses. *FEMS Microbiol. Ecol.* **54**: 77-85.
 17. Kajander, K., Hatakka, K., Poussa, T., Farkkila, M., and R. Korpela. 2005. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **22**: 387-394.
 18. Kemsley, J. 2008. Unraveling breast milk. *Chem. Eng. News* **86**(39): 13-17.
 19. Knol, J., G Steenbakkers, E. Van der Linde, S. Gross, K. Helm, M. Klarczyk, H. Schoepfer, and C. Kafka 2002. Bifidobacterial species that are present in breast-fed infants are stimulated in formula fed infants by changing to a formula containing prebiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **34**: 477.
 20. Martinez-Ferez, A., S. Rudloff, A. Guadix, C. Henkel, G. Pohlentz, J. Boza, E. Guadix, and C. Kunz. 2006. Goats' milk as a natural source of lactose-derived oligosaccharides: Isolation by membrane technology. *Int. Dairy J.* **16**: 173-181.
 21. Morelli, L., C. Cesena, C. de Haen, and L. Gozzini. 1998. Taxonomic Lactobacillus composition of feces from human newborns during the first few days. *Microb. Ecol.* **35**: 205-212.
 22. Moro, G, I. Minoli, M. Mosca, S. Fanaro, J. Jelinek, B. Stahl, and G Boehm. 2002. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **34**: 291-295.
 23. Newburg, D. 1996. Oligosaccharides and glycoconjugates in human milk: their role in host defense. *J. Mamm. Gland Biol.* **1**: 271-283.
 24. Newburg, D., G Ruiz-Palacios, and A. Morrow. 2005. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu. Rev. Nutr.* **25**: 37-58.
 25. Ninonuevo, M., H. An, H. Yin, K. Killeen, R. Grimm, R. Ward, B. German, and C. Lebrilla. 2005. Nanoliquid chromatography-mass spectrometry of oligosaccharides employing graphitized carbon chromatography on microchip with a high-accuracy mass analyzer. *Electrophoresis* **26**: 3641-3649.
 26. Niñonuevo, M., P. Perkins, J. Fancis, L. Lamotte, R. LoCascio, S. Freeman, D. Mills, J. German, R. Grimm, and C. Lebrilla. 2008. Daily variations in oligosaccharides of Human milk determined by microfluidic chips and mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* **56**: 618-626.
 27. Rada, V., Nevoral, J., Trojanová, I, Tománková, E., Šmehilová, M., and J. Killer. 2008. Growth of infant faecal bifidobacteria and clostridia on prebiotic oligosaccharides in *in vitro* conditions. *Anaerobe* **14**: 205-208.
 28. Sears, C. 2005. A dynamic partnership: Celebrating our gut flora. *Anaerobe* **11**: 247-251.
 29. Ward, R., Niñonuevo, M., D. Mills, C. Lebrilla, and B. German. 2005. In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*. *Appl. Environ. Microb.* **72**: 4497-4499.
 30. http://www.massgeneral.org/mucosalimmunology/research/research_newburg.html

(Received Feb. 16, 2010/Accepted Mar. 15, 2010)