



MARCH 26, 2018

卵黄高磷蛋白和卵黄高磷蛋白磷酸肽  
药物的潜力  
进一步研究的机会

ALEX HOLDCROFT, BSC., MM  
ECOVATEC SOLUTIONS INC.  
31231 Wheel Ave., Abbotsford, B.C., CANADA, V2T6H1

## 执行摘要

**Ecovatec 革命性的技术开启了卵黄高磷蛋白 (PV) 和卵黄高磷蛋白磷酸肽 (PPP) 的惊人潜力。** Ecovatec 是世界上唯一已知的卵黄高磷蛋白的商业生产厂商。卵黄高磷蛋白是利用 EcovaPure™ 技术从商业蛋黄中分离而得，并以原生卵黄高磷蛋白或 PPP，PV 的生物活性肽的形式出售。

PV 和 PPP 在许多科学论文中被论述，而文献的共识是它们作为生物活性分子有巨大的潜力。生物活性是基于化合物“能够在生理水平上发挥生物效应的能力，它必须是可测量的，并且能够提供健康益处。”<sup>1</sup>

科学界已经对 PV 和 PPP 的用途广泛的研究，但由于分离卵黄高磷蛋白难度大、费用高而始终无法进行临床试验。Samaraweera 等人 (2011)<sup>2</sup> 以及 Ren 等人 (2015)<sup>4</sup> 都注意到了卵黄高磷蛋白 (和 PPP) 作为一种功能性成分的潜在利用因缺乏可规模化的提取方法而受阻。Ecovatec Solution Inc 已为生物医药、保健品、食品行业的研究人员扫除了这一障碍。

## 背景

卵黄高磷蛋白是自然界中已知的磷酸化程度最高的蛋白质，提取自脊椎动物的蛋黄<sup>2</sup>。蛋白质由肽组成，而肽是由肽键连接的短链氨基酸。生物活性肽作为治疗和保健药剂潜力巨大<sup>2</sup>。

卵黄高磷蛋白中的氨基酸主要是丝氨酸 (50%)<sup>1</sup>，而几乎所有的丝氨酸残基都会发生磷酸化反应。这使得卵黄高磷蛋白具有了独特的性质，包括其很强的**抗氧化、抗病毒、抗菌、抗癌、和金属螯合**的特性。<sup>1-4</sup> 全蛋白卵黄高磷蛋白通常只显现出这些特性中的一部分，只有当它被部分去磷酸化后水解成小肽时才会充分实现其潜力。EcovaPure™ 的工艺能够分离原生的“全”卵黄高磷蛋白，相应的使得商业化生产高质量的 PPP 成为可能。这两种产品都可向 Ecovatec Solutions Inc. 购买。

## PV 和 PPP 在药物研究领域和临床上的应用

### 抑制黑素合成

2012 年, Jung 等人<sup>5</sup> 研究了卵黄高磷蛋白抑制黑色素细胞生成黑色素的能力。他们指出, 几种具有优良的金属螯合剂特性的化合物同时也是进行黑素合成抑制剂。他们将 B16F10 黑色素瘤细胞在 96 孔板进行培养, 然后在孔中加入不同浓度的卵黄高磷蛋白, 而对照组则加入蒸馏水。

他们进行了各种测试, 结果表明, 卵黄高磷蛋白能够抑制酪氨酸酶活性 (黑色素生成所必需的酶), 虽然效果不如抗坏血酸 (使用于皮肤时有副作用)。在暴露于 1000μ 克/毫升卵黄高磷蛋白的细胞中, 黑色素瘤细胞活力下降了 20%。在 50μ 克/毫升的浓度下, 细胞黑色素合成减少了 17%。

卵黄高磷蛋白也抑制了其他黑素合成相关的酶, 如酪氨酸酶相关蛋白 1 和 2 (TRP-1 和 TRP-2), 和小眼畸形相关转录因子 (MITF), 致使在仅为 50μ g / ml 剂量下, 黑色素瘤细胞中环磷酸腺苷 (cAMP) 减少了 39%。

研究人员指出卵黄高磷蛋白之所以能够抑制酪氨酸酶的活性, 可能是由于其极具疏水性的 N 和 C 端, 抑或是由于其金属螯合性能。如果是由于卵黄高磷蛋白的金属结合能力而产生抑制作用, 那么提取自卵黄高磷蛋白的 PPP, 在减少导致衰老的对皮肤细胞的氧化应激的同时, 可能具有相同的甚至更强的对黑色素的抑制作用。这指明了一个**研究方向: 借助 PPP 在抗衰老、减少老年斑、雀斑和痣的等方面的功效, 将其应用于护肤霜和洗液中**。临床上, 也在探讨讲卵黄高磷蛋白作为辅助治疗手段来治疗黑色素瘤的可能性。

### 多重耐药菌与脓毒症的抗生素

研究人员正在研究抗菌肽, 因为它们可以通过多种途径破坏细胞功能而直接杀死微生物, 从而使耐药性不太可能发生。Li 等人 (2016) 在 5 株**多重耐药菌**上测试的了一种特定的卵黄高磷蛋白衍生肽, 他们发现这种卵黄高磷蛋白衍生肽能够影响多种细胞过程, 导致**细菌细胞死亡**。剂量依赖性的方式通过 3 种细胞过程致使细胞死亡, 从而抑制了 5 个菌株的生长。这 3 种细胞过程分别是: 细胞的膜进行电荷分布的转变 (使膜不正常), 细胞内活性氧 (ROS) 水平升高, 与肽结合直接引起膜通透性。研究人员看到它在治疗领域的潜力。

脓毒症或败血性休克仍然是一种严重的疾病，在危重病人中发病率高达 50% 以上。败血症常导致危及生命的器官攻击。革兰氏阴性细菌感染和有毒的细胞壁成分脂多糖（LPS）或内毒素是最经常被引用的脓毒性休克的原因。

目前没有任何疗法可以防治内毒素介导的组织损伤和器官衰竭。现有的治疗方法仍有 **50% 以上的死亡率**。<sup>7</sup>

<sup>7</sup>Ma 等人（2012）<sup>7</sup>发现抗菌肽(AMPs)是未来治疗的理想选择，因为它们有可能结合像内毒素细胞中的内毒素这样的病原体，从而阻止它与引起炎症的人体细胞结合。相较于被称为 PMB 的抗生素，**卵黄高磷蛋白肽不仅能有效杀死细菌，而且它对人体细胞没有表现出细胞毒性**。另一种药物疗效略胜一筹，但对人体细胞有严重毒性。研究人员得出结论，鸡蛋卵黄高磷蛋白（即 PPP）由于它能直接杀菌，并结合病原配体如脂多糖、脂磷壁酸（LTA）、肽聚糖（PGN），是“一种在 LPS 诱导的脓毒症的临床治疗领域具有潜力的内毒素中和剂。” Hu 等人（2013）<sup>8</sup>进一步证实了这一研究结果。

对于鸡蛋卵黄高磷蛋白在**降低脓毒症死亡率的应用进行优化**是一项蕴含巨大潜力的研究课题。

## 在癌症治疗领域的潜力

Moon 等人（2014）<sup>9</sup>研究了卵黄高磷蛋白肽在体外对多种**肿瘤细胞株**的作用。在杀死**宫颈癌细胞**方面，**PPP 的有效性达 95%**。PPP 减缓了乳腺癌细胞的生长，对胃癌细胞生长的抑制率达 94%。卵黄高磷蛋白肽杀灭肝癌细胞的作用最为明显。

卵黄高磷蛋白对胃癌的作用也十分喜人，尤其是在该病的发病率居高的亚洲国家。研究人员认为，这些结果表明，卵黄高磷蛋白能对多种人类癌症细胞产生脱基因毒性和细胞毒性，因此**可作为上述类型的癌症辅助治疗（抗癌药）进行进一步的研究**。

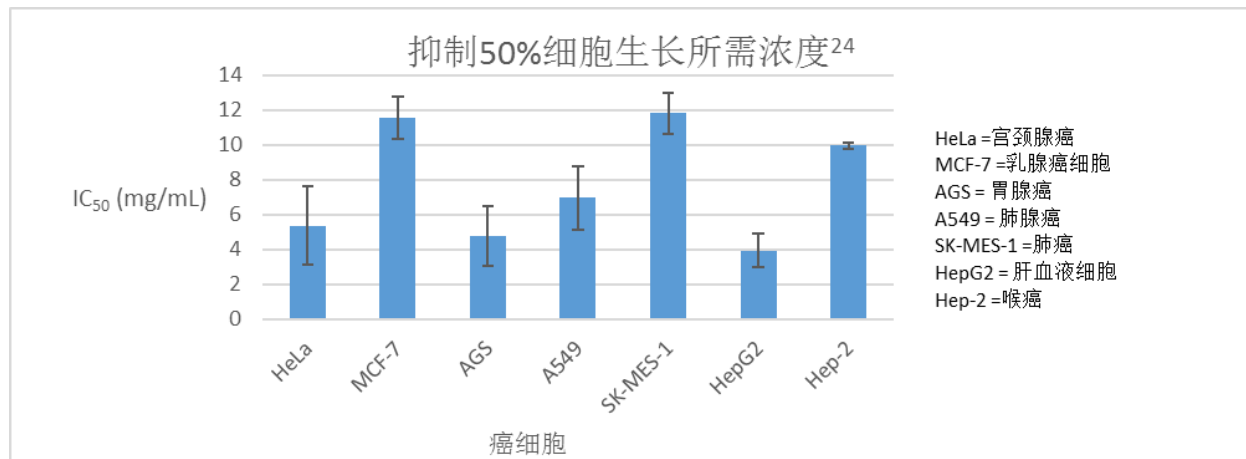


图1. 卵黄高磷蛋白肽因细胞毒素作用可抑制癌细胞的生长。图中为以体外培养的人体癌细胞为实验对象，达成 50% 的抑制率所需卵黄高磷蛋白肽的浓度。Mg/mL 是指以毫升为单位的卵黄高磷蛋白细胞同以毫克为单位的培养物的比例。**浓度越低**，表明卵黄高磷蛋白对于抑制癌细胞生长**越有效**。细胞毒素作用在抑制宫颈腺癌，胃腺癌、肺腺癌以及肝细胞癌上表现得最为有效。

## 抗病毒药物

针对卵黄高磷蛋白肽的**抗病毒特性**的研究也在进行。Sun 等人（2013）<sup>10</sup>的研究表明，卵黄高磷蛋白分离的肽能够抵御一种会感染许多海洋和淡水鱼类的体外病毒。虽然这不能延伸到人类应用，然而它的确表明，许多抗菌肽同时也是抗病毒肽，卵黄高磷蛋白应该作为一种有效的抗病毒药物进行研究。

## 结论

基于本文中所提及的研究方向，卵黄高磷蛋白和卵黄高磷蛋白磷酸肽有着巨大的潜力被作为药品进行研究。由于 Ecovatec Solutions 目前已经能够以低于成本的价格提供可供实验所用的足量的卵黄高磷蛋白，阻碍这项研究进行的障碍得以扫除。我们期待着与制药公司和生物医药、保健品和食品研究机构合作，进一步研究这种“神奇蛋白质”的特性。

## 参考文献

- <sup>1</sup>Mudiyanselage and Himali. "Production and Characterization of Phosphopeptides from Egg Yolk Phosvitin." *Graduate Thesis and Dissertations*. 2012. Paper 12451.
- <sup>2</sup>Samaraweera et al. "Egg Yolk Phosvitin and Functional Phosphopeptides-Review." *Journal of Food Science*, vol. 76, no. 7, Jan. 2011, doi:10.1111/j.1750-3841.2011.02291.x.
- <sup>3</sup>Samaraweera et al. "Characterisation of phosvitin phosphopeptides using MALDI-TOF mass spectrometry." *Food Chemistry*, vol. 165, 2014, pp. 98–103., doi:10.1016/j.foodchem.2014.05.098.
- <sup>4</sup>Ren, J., et al. "Preparation and characterization of phosphopeptides from egg yolk phosvitin." *Journal of Functional Foods*, vol. 18, 2015, pp. 190–197., doi:10.1016/j.jff.2015.07.007.
- <sup>5</sup>Jung, S., et al. "The functional property of egg yolk phosvitin as a melanogenesis inhibitor." *Food Chemistry*, vol. 135, no. 3, 2012, pp. 993–998., doi:10.1016/j.foodchem.2012.05.113.
- <sup>6</sup>Li, Z, et al. "Antibacterial activity and modes of action of phosvitin-derived peptide PT5e against clinical multi-drug resistance bacteria." *Fish & Shellfish Immunology*, vol. 58, 2016, pp. 370-379., DOI:10.1016/j.fsi.2016.09.044
- <sup>7</sup>Ma, J., et al. "Endotoxin-neutralizing activity of hen egg phosvitin." *Molecular Immunology*, vol. 53, 2013, pp. 355-362., DOI:10.1016/j.molimm.2012.09.006
- <sup>8</sup>Hu, L., et al. "Lipopolysaccharide neutralization by a novel peptide derived from phosvitin." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 45, 2013, pp. 2622-2631., DOI:10/1016/j.biocel.2013.09.002.
- <sup>9</sup>Moon, S., et al. "Cytotoxic and antigenotoxic activities of phosvitin from egg yolk." *Poultry Science*, vol. 93, no. 8, 2014, pp. 2103–2107., doi:10.3382/ps.2013-03784.
- <sup>10</sup>Sun, C., et al. "Antiviral activity of phosvitin from zebrafish *Danio rerio*." *Developmental & Comparative Immunology*, vol. 40, no. 1, 2013, pp. 28–34., doi:10.1016/j.dci.2012.12.009.