



FEBRUARY 22, 2018

卵黄高磷蛋白磷酸肽的生物活性

科学文献综述

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磷酸肽的惊人潜力 (PPP)。

Ecovatec 是世界上唯一已知的卵黄高磷蛋白磷酸肽的制造商。利用 Ecovapure™ 技术将卵黄高磷蛋白从商业卵黄中分离，制备成生物活性肽，称为 PPP。许多科学论文都对 PPP 进行了论述，而其作为一种生物活性分子具有巨大的潜力在学术界已有共识。生物活性作用的基础是化合物“在生理水平上能够发挥生物效应的能力，它必须是可以量化的，并且是有益健康的。”¹ 科学界已就卵黄高磷蛋白和 PPP 的利用做了广泛的研究，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)² 以及 Ren 等人 (2015)⁴ 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成规模的提取方法而受阻。Ecovatec Solutions Inc 已为研究人员和广大消费者扫除了这一障碍。

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²。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²。

卵黄高磷蛋白中的氨基酸主要是丝氨酸 (50%)¹，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。¹⁻⁴ 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™ 工艺在使卵黄高磷蛋白发生变化的同时，也保留生物活性肽的完整性。

卵黄高磷蛋白磷酸肽的特性 (PPP)

抗氧化；在保健品和食品工业中的应用

Lobo 等人 (2010)⁶ 的研究结果表明，当自由基，如机体日常运作中产生的氧和氮，在体内积聚以致与体内既有的“抗氧化剂”失衡，身体就会发生氧化应激。人们发现氧化应激与许多疾病相关⁵⁻⁷。抗氧化物是足够稳定的分子，能够结合并中和自由基，从而延缓或抑制细胞损伤。⁶⁻⁸

一些与氧化应激有关的疾病包括：**心血管疾病、肿瘤、衰老、神经系统疾病**（阿尔茨海默病、帕金森病、肌营养不良），**炎症性疾病**（如关节炎），**糖尿病**，和许多其他疾病。⁶⁻⁸ 氧化应激也可以使得身体中脂肪和蛋白质的结构发生改变，从而改变它们的功能。⁶

许多研究人员研究了 PPP 作为一种抗氧化剂的特性，并确认 PPP 无论是作为减少氧化应激反应，促进人体健康的内服补充剂还是用作提高食品质量，延长保质期的食品原料都有着巨大的潜力⁶⁻¹³。

钙的生物利用度与日俱增；在保健品上的应用

由于 PPP 可以增加钙在肠道中的生物利用度，因此可以治疗**低骨密度或钙缺乏**相关的健康问题¹⁵⁻¹⁹。例如，骨质疏松、骨软化症、佝偻病等骨疾病都是由于钙代谢障碍引起的。有研究表明钙对于预防**结肠癌、心血管疾病、高血压、先兆子痫**都有作用，也能帮助**体重管理**¹⁴。钙还可以增加骨矿物质前体形成的反应速度，骨矿物质前体易于被肠道吸收，从而增加骨密度，形成骨填充物和食物补充。¹⁵⁻¹⁶

抑制黑色素生成；在化妆品中的应用

黑色素合成于在皮肤底层的黑色素细胞内以保护皮肤免受紫外线 (UV) 的损伤⁵。当大量的黑色素的生成并在细胞中积聚，便会引起如色素沉着 (黄褐斑) 和老年斑等颜面问题。这些皮肤问题也会**增加罹患皮肤癌**的风险。因此，无论是用于医疗或是美容的，调节或抑制黑素合成是很重要的。^{5,20}

研究人员发现，在体外实验中，在 PPP 的参与下生长的黑色素瘤细胞的细胞活力降低，这是由于 PPP 阻断了促进黑色素生成的路径⁵。预计将有进一步研究针对将 PPP 加入面霜和乳液，以减少老年斑、雀斑和痣的出现。

在抗菌、中和毒素，抗病毒；药物领域应用

研究人员正在着手研究抗菌肽，因为它们可以通过多种途径破坏细胞的功能直接杀死微生物，不易产生耐药性²¹。Li 等人（2016）²¹发现一种特定用于**多药耐药细菌**测试的卵黄高磷蛋白肽，能够影响多种细胞过程，导致**细菌细胞死亡**。他们意识到了它的在医疗运用上的潜力。

与高死亡率相关的另一种微生物是内毒素（脂多糖，LPS）。这会引发病人的炎症和败血症，并且是某些细菌细胞壁的组成部分²²。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**。²²Ma 等人（2012）²²发现抗菌肽是未来治疗的理想选择，因为它们有可能结合内毒素并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，鸡源卵黄高磷蛋白（即 PPP）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）²³进一步证实了这一研究结果。

Moon 等人（2014）²⁴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**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。

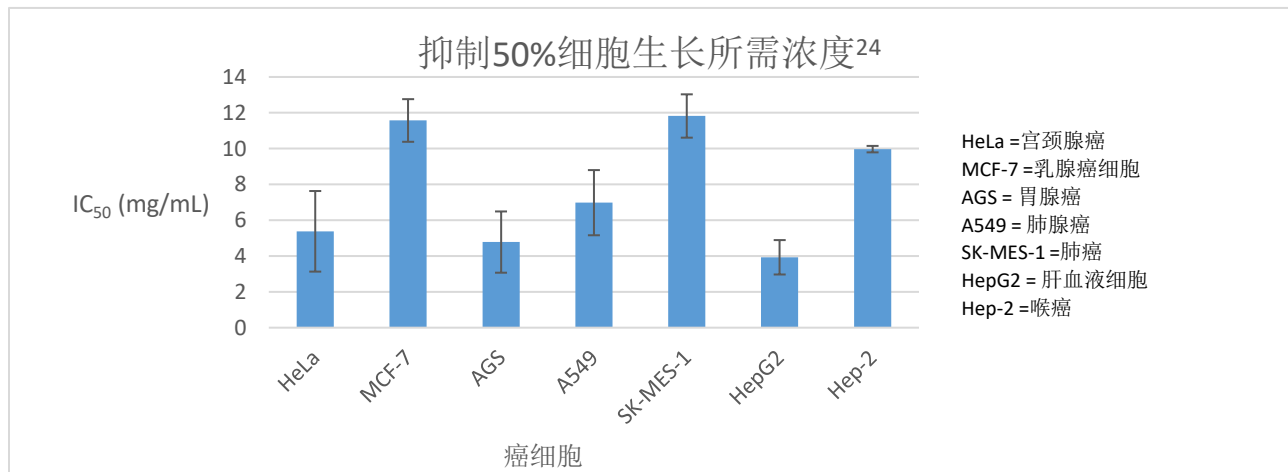


图1。卵黄高磷蛋白肽因细胞毒素作用可抑制癌细胞的生长。图中为以体外培养的人体癌细胞为实验对象，达成50%的抑制率所需卵黄高磷蛋白肽的浓度。Mg/mL 是指以毫升为单位的卵黄高磷蛋白细胞同以毫克为单位的培养物的比例。浓度越低，表明卵黄高磷蛋白对于抑制癌细胞生长越有效。细胞毒素作用在抑制宫颈腺癌，胃腺癌、肺腺癌以及肝细胞癌上表现得最为有效。

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）²⁵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。

商业应用

Ecovatec 卵黄高磷蛋白磷酸肽可散装购买，用途广泛：

- 封装成丸作为**保健品**和健康补充剂
- 作为天然抗氧化剂和防腐剂在**食品加工**中使用
- 用作**面霜和乳液**的配料，以防止皮肤癌、老化和色素沉着
- 研究**药物治疗**，进行临床试验，使 PPP 被准许用作抗生素、细胞毒性或抗病毒药物。

参考文献

- ¹Mudiyansele and Himali. "Production and Characterization of Phosphopeptides from Egg Yolk Phosvitin." *Graduate Thesis and Dissertations*. 2012. Paper 12451.
- ²Samaraweera 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.
- ³Samaraweera 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.
- ⁴Ren, 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.
- ⁵Jung, 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.
- ⁶Lobo, V., et al. "Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health." *Pharmacognosy Reviews*, vol. 4, no. 8, 2010, p. 118., doi:10.4103/0973-7847.70902.
- ⁷Zambrowicz, A., et al. "Antioxidant and antimicrobial activity of lecithin free egg yolk protein preparation hydrolysates obtained with digestive enzymes." *Functional Foods in Health and Disease*, vol 2, no. 12, 2012, pp. 487-500.
- ⁸Zambrowicz, A., et al. "Antioxidant and antidiabetic activities of peptides isolated from a hydrolysate of an egg-Yolk protein by-Product prepared with a proteinase from Asian pumpkin (*Cucurbita ficifolia*)." *RSC Advances*, vol. 5, no. 14, 2015, pp. 10460–10467., doi:10.1039/c4ra12943a.
- ⁹Nimalaratne, C., and Wu, J., "Hen Egg as an Antioxidant Food Commodity: A Review." *Nutrients*, vol. 7, no. 10, 2015, pp. 8274–8293., doi:10.3390/nu7105394.
- ¹⁰Ishikawa, S., et al. "Egg Yolk Phosvitin Inhibits Hydroxyl Radical Formation from the Fenton Reaction." *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, vol. 68, no. 6, 2004, pp. 1324–1331., doi:10.1271/bbb.68.1324.
- ¹¹Eckert, E., et al. "Egg-Yolk protein by-Product as a source of ACE-Inhibitory peptides obtained with using unconventional proteinase from Asian pumpkin (*Cucurbita ficifolia*)." *Journal of Proteomics*, vol. 110, 2014, pp. 107–116., doi:10.1016/j.jprot.2014.08.003.
- ¹²Duan, X., et al. "Physicochemical properties and antioxidant potential of phosvitin–resveratrol complexes in emulsion system." *Food Chemistry*, vol. 206, 2016, pp. 102–109., doi:10.1016/j.foodchem.2016.03.055.
- ¹³Xu, X., et al. "Antioxidant activity of tryptic digests of hen egg yolk phosvitin." *Journal of the Science of Food and Agriculture*, vol. 87, no. 14, 2007, pp. 2604–2608., doi:10.1002/jsfa.3015.
- ¹⁴"Office of Dietary Supplements - Calcium." *NIH Office of Dietary Supplements*, U.S. Department of Health and Human Services, 17 Nov. 2016, ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/.
- ¹⁵Zhang, X., et al. "Role of phosphorylation of phosvitin in the phase transformation of mineralization." *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 101, 2017, pp. 712–718., doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.03.158.
- ¹⁶Zhang, X., et al. "Acceleration of the initial phase transformation of mineralization by phosvitin." *Journal of Crystal Growth*, vol. 409, 2015, pp. 44–50., doi:10.1016/j.jcrysgro.2014.10.001.

¹⁷Choi, I., et al. "Effectiveness of phosvitin peptides on enhancing bioavailability of calcium and its accumulation in bones." *Food Chemistry*, vol. 93, no. 4, 2005, pp. 577–583., doi:10.1016/j.foodchem.2004.10.028.

¹⁸Straub, Deborah A. "Calcium Supplementation in Clinical Practice: A Review of Forms, Doses, and Indications." *Nutrition in Clinical Practice*, vol. 22, no. 3, 2007, pp. 286–296., doi:10.1177/0115426507022003286.

¹⁹Zhong, Q., et al. "Phosvitin phosphopeptide preparation using immobilised trypsin and enhancing calcium absorption in growing rats." *Czech Journal of Food Sciences*, vol. 34, no. No. 4, May 2016, pp. 325–331., doi:10.17221/425/2015-cjfs.

²⁰Chang, T. "Natural Melanogenesis Inhibitors Acting Through the Down-Regulation of Tyrosinase Activity." *Materials*, vol. 5, no. 12, 2012, pp. 1661–1685., doi:10.3390/ma5091661

²¹Li, 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

²²Ma, 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

²³Hu, 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.

²⁴Moon, 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.

²⁵Sun, 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.