

胶原与胶原多肽的结构、功能及其 应用研究现状

成晓瑜, 张顺亮, 戚彪, 陈文华
(中国肉类食品综合研究中心, 北京 100068)

摘要: 胶原(胶原蛋白)和胶原多肽作为同一起来源、不同阶段产生的两种物质, 经常会造成混淆。本文介绍胶原蛋白和胶原多肽的结构差别, 综述胶原蛋白和胶原多肽的制备、功能和应用的研究现状, 并结合国内外的法规对其发展前景进行展望。

关键词: 胶原; 胶原多肽; 应用; 展望

Current Situation of Research into the Structures Functions, and Applications of Collagen and Collagen Peptides

CHENG Xiao-yu, ZHANG Shun-liang, QI Biao, CHEN Wen-hua
(China Meat Reseach Center, Beijing 100068, China)

Abstract: Coming from the same source, collagen and collagen peptides are two substances that derive from different stages, but are often confused. This paper introduces the structural difference of between collagen and collagen peptides, and reviews the current situation of research into the structures, functions, and applications of collagen and collagen peptides. Also, we forecast future prospects of collagen and collagen peptides based on relevant domestic and foreign regulations.

Key words: collagen; collagen peptides; application; prospects

中图分类号: TS251.9

文献标识码: A

文章编号: 1001-8123(2011)12-0033-07

胶原或称胶原蛋白是包括人在内的脊椎动物身体里最丰富、最重要的蛋白质之一。英文“Collagen”源自希腊文的“Glue-Maker”, 译为“胶质”, 大约出现在1865年。1893年的《牛津大辞典》中“Collagen”被解释为“结缔组织的组成成分, 煮沸时产生的胶质”^[1]。现在人们知道, 在一些组织中的胶原和某些稳定的结构或者形成强大的交联作用或者形成稳定的共价结构, 单单依赖加热是不能够提取出来的^[2]。现在对胶原的定义: 它是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的一种结构蛋白质, 含有一个或几个由 α 链组成的三螺旋结构的区域, 即胶原域^[3]。它是由动物成纤维细胞合成的一种生物高分子, 是哺乳动物体内含量最多的结构蛋白质, 广泛地存在于动物骨、软骨、眼角膜、牙齿、筋腱、皮肤和一些结缔组织中, 约占哺乳动物自身所含蛋白质总量的25%~35%, 占自身体质量的6%左右^[4-5]。

1 概述

1.1 胶原的结构

胶原的空间分子结构是从20世纪30年代中期首次出现, Wyckoff等^[6]在筋腱X射线图中显示出了胶原的长间距纤维轴的衍射结构。到20世纪50年代初期, Gross把构建胶原的蛋白质单体命名为“原胶原”, 原胶原分子经过多级聚集形成了胶原^[3]。此后许多卓越的科学家们开始关注于胶原结构的研究和发现, 这其中包括Crick、Pauling、Rich、Yonath等诺贝尔化学奖获得者, 以及Brodsky、Berman等一些知名科学家们都在胶原单体构造方面进行过阐述^[7]。尽管有关胶原肽链结构模型学说陆续被提出来, 但是来自印度马德拉斯大学的Ramachandran教授和他的助手们首次提出了胶原纤维蛋白的三螺旋结构模型^[2], 被科学界公认, 并命名为“Madras”三螺旋模型, 它从本质上正确地表明了胶原纤维蛋白四级结构的分子模型^[8]。

收稿日期: 2011-11-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(31040064)

作者简介: 成晓瑜(1972—), 女, 高级工程师, 硕士, 主要从事畜禽屠宰综合利用技术及食品风味研究。

E-mail: chxyey@yahoo.com.cn

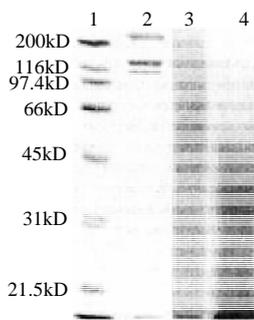
所有胶原的共同特征是每条 α 链都是由重复的-Gly-X-Y-序列组成,甘氨酸(Gly)占氨基酸总数的1/3,它的固定位置限制了三股螺旋结构。X、Y代表甘氨酸以外的其他氨基酸,其中以脯氨酸和羟脯氨酸为最多,约占1/5^[5]。每个胶原多肽中含有上千的氨基酸残基,到目前为止,已经发现29种胶原类型,它们由至少44种基因编码组成,今后可能会继续有新的胶原类型被发现。29种胶原类型中I型、II型、III型、IV型胶原在体内胶原中含量超过90%,其余的25种胶原虽然含量少,但是同等重要,其中I型胶原是动物皮、骨中的主要形式,所占比例最大^[9]。

稳定胶原三股螺旋结构的力主要有3种:肽链间的范德华力、肽链间的氢键和肽链间的共价交联键。在电子显微镜下观察,胶原纤维由许多原纤维组成。原纤维直径为70nm到几百纳米不等,横切面呈圆形,纵切面呈带形,有明暗相间的周期性横纹^[10]。目前发现的胶原三螺旋的长度有很大的不同,最短的胶原只有14nm大小,为水螅属的刺丝囊壁上的微胶原,最长的胶原2400nm,为环节类动物的表皮胶原^[11]。

1.2 胶原、明胶、胶原多肽的区别

中文中称“Collagen”为胶原或胶原蛋白的意思,它容易与明胶与胶原多肽产生混淆。“Gelatin”为明胶,“Collagen peptides”为胶原多肽或者水解胶原蛋白产物。但是胶原和明胶的概念往往被人们认为是同样的,市场上出现的相关商品有把水解胶原蛋白简单的称之为胶原蛋白,很容易在概念上造成混淆。实际上含有胶原的原料根据提取、分离工艺的不同,可以产生胶原、明胶和胶原蛋白多肽。由于它们在分子结构上的不同,使其性能及应用方面略有不同。

胶原是一个完整的四级结构,三螺旋的结构没有改变。而明胶是胶原蛋白部分变性或物理化学降解而得到的聚多肽链,与胶原具有同源性,存在于明胶分子中的主要是二级和三级结构,而基本没有胶原蛋白分子肽链中非常复杂的空间立体结构。胶原是不易溶解的,而明胶是水溶性的^[12]。胶原多肽是胶原蛋白的三螺旋结构彻底打开,肽链被降解成为短的肽链,得到分子质量在几千道尔顿之间的多肽混合物^[5]。



1. 标准分子质量; 2. 胶原; 3. 明胶; 4. 胶原水解物。

图1 胶原、明胶、胶原水解物的电泳分析图^[13]

Fig.1 SDS-PAGE analysis of collagen, gelatin and collagen hydrolyzate^[13]

张忠楷^[13]在胶原、明胶、胶原多肽的性能上进一步阐明了它们的不同。从三者的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)图谱中可以看出(图1),胶原的分子质量大约为30多万D,具有明显的三条肽链的谱带(或重叠或独立);明胶的分子质量1.5~25万D,胶原水解物分子质量从几千到5万D,两者的谱带是连续的,且分布很宽。三者的圆二色谱分析表明胶原在波长221nm和192nm处分别有一个特征的正吸收峰和负吸收峰,即典型的胶原三股螺旋结构。而明胶和胶原水解物的正吸收峰消失,表现为典型的无规则卷曲构象。

2 制备方法

2.1 胶原的制备方法

胶原的制备方法一般分两种,胶原的结构使其较难溶于水中,一是采用盐溶或者酸溶的化学法,二是用酶的生物化学法。脂肪、无机物等前处理对胶原提取的纯度和得率影响很大,脂肪的去除一般选用化学碱法^[14]或者甲醇-氯仿等溶剂法^[15]。有研究者用稀盐酸(0.5~0.6mol/L)脱除骨中的羟基磷酸钙^[6],用EDTA溶液浸泡法脱除鱼皮、骨中的矿物质^[17]。

利用中性盐和有机酸主要提取盐溶性胶原和酸溶性胶原,有研究者用0.15~1.0mol/L NaCl-Tris-HCl缓冲液来提取胎皮等的交联程度低、可溶性高的盐溶性胶原^[3]。傅燕凤等^[18]研究了用有机酸(醋酸、柠檬酸、乳酸)从几种主要的淡水鱼(鲢鱼、鳙鱼、草鱼)的鱼皮提取酸溶性胶原蛋白。常见的酶法提取主要以胃蛋白酶为主,经过去除脂肪和蛋白多糖、脱钙等前处理之后,在4℃条件下用胃蛋白酶水解48h后,经过盐析提纯等步骤可制备高纯度牛骨胶原^[19]。王琳等^[20]采用了2.5g/L的质量浓度在0.5mol/L醋酸溶液中用胃蛋白酶对猪皮进行了水解,并用高效液相色谱法进行提纯,得到了猪皮I型胶原。提取胶原时温度和提取时间也是非常重要的,温度高就会导致胶原变性,无法保持规则的三螺旋结构;温度过低,酶的活力减弱,效果无法显现。而提取时间以24~48h常见,时间短,胶原不能有效的提取出来。

2.2 胶原多肽的制备方法

胶原的三螺旋结构很难被机体吸收,通常将其降解至小分子的胶原多肽,其制备方法基本以酶解技术为主,不同之处集中在胶原的来源及其酶的品种和水解方法,从而影响到胶原多肽的活性、得率及功能。原料有来自水产类的鱼皮、鱼骨、鱼鳞,畜禽类的皮、骨等,基本集中在水产和畜禽屠宰综合利用上。孟昌伟等^[21]、胡建平^[22]、周光朝等^[23]分别探讨了鱼的皮、骨、鳞酶解制备胶原多肽的最佳工艺,同时也有诸多学者对畜禽皮骨的酶法水解工艺进行了研究。酶的来源主要来



自动物源酶类(胰蛋白酶、胃蛋白酶等)、植物源酶类(如木瓜蛋白酶)及微生物类(如微生物胶原蛋白酶、中性蛋白酶等)3种^[24]。张志胜等^[25]利用中性蛋白酶水解猪皮,水解度达到12.94%,而李少华等^[26]用木瓜蛋白酶将其提高到14.91%。魏庭浩^[27]采用胰蛋白酶水解猪骨制取具有血管紧张素转换酶(ACE)抑制活性的胶原多肽,在温度50℃、pH7.5、底物质量分数6%、酶与底物比8000U/g的条件下水解6h,得到ACE抑制率为65.92%,并得出分子质量范围在3kD以下的胶原多肽ACE抑制率最高。

近年来,利用发酵技术制备胶原多肽的研究被关注,刘丽莉^[28]为进一步提高多肽得率,针对混合菌种(蜡样芽孢杆菌MBL13-U+保加利亚乳杆菌)发酵牛骨素粉制备水解胶原蛋白进行了研究,获得了最佳的骨胶原蛋白多肽转化率。而王丹丹等^[29]从纳豆、酒曲、醋曲和海鱼胃肠道中共分离得到7株具有较高酶活力和产乳酸能力的菌株,并对发酵鳕鱼鱼皮进行了发酵降解。

3 功能与应用研究现状

胶原、胶原多肽由于各自的分子结构不同而呈现不同的物理化学特性,使其在功能研究应用上也呈现多样化。从性能上讲,胶原能形成膜,膜具有较好的柔韧性、弹性和强度,明胶和胶原多肽的三螺旋结构已经破坏,无法恢复纤维蛋白的特性,胶原多肽无法成膜^[3]。

随着人年龄的增加,胶原纤维的三维结构发生改变,开始形成皱纹。自从1984年以来在英国开始应用胶原治疗来防止老化,大约每年有4000人通过注射牛骨胶原来消除皮肤的皱纹。在我国,胶原蛋白是近几年在广州、深圳、上海等地逐渐兴起来的,逐步向全国其他地区渗透。胶原多肽也逐渐在我国食品工业中应用,除本身作为粉型和胶囊型应用于保健市场之外,也出现在乳制品、饮料、调味品、肉制品等产品中。国内有海健堂、盛美诺等,国外知名的有法国罗赛洛、日本的新田、美国安利等。我国食品生产许可证主要以固体饮料及其他水产加工品(水产深加工品)申请常见。

3.1 胶原的功能与应用研究现状

胶原不含有色氨酸,是一种不完全蛋白。从营养学意义上讲,胶原是一种硬蛋白,3条肽链之间的键十分牢固,人和动物消化吸收困难,所以胶原在医药上的应用相对较多,在食品上作为包装材料最为常见,而其他的应用相对少些。

3.1.1 食品包装材料

因胶原呈纤维状的特点,在食品包装材料已经得到广泛的应用,特别在肠衣上的应用,应该是在肉类工业生产中应用最成功的可食性包装。从20世纪20年代,由于天然肠衣出现供不应求,国外的学者就开始着手胶

原肠衣替代天然肠衣的研究,德国的学者Becker被认为是首先将胶原肠衣的合成引入生产中的,特别是干式挤压法的应用^[30]。20世纪40年代德国已经开始生产胶原肠衣,但是这种肠衣存在不耐受高温等缺点,直到1960年以后,胶原肠衣的品质得到了很大的进步,工艺上开始采用湿法制造胶原肠衣,生产的胶原肠衣已经能够和天然肠衣媲美。随后的学者们在配料上不仅仅局限于胶原,一些较好成膜材料及一些可食性材料被混入,如聚糖、果糖、淀粉、果胶、酯类等,已有研究用转谷氨酰胺酶作为交联剂,得到的肠衣具有良好的热稳定性和抗张强度^[30]。有研究者在胶原糊中加入了烷基二醇,提高了胶原肠衣在低温状态下的机械性能^[31]。近年来在肠馅外同时涂上一层薄薄的胶原的共挤技术已经成功应用到生产中,受到人们喜爱。

我国在20世纪80年代时首先在广西梧州建成了第一个生产胶原肠衣的工厂,经历很长时间的瓶颈之后,90年有了较大的发展。周亚仙等^[32-33]在胶原肠衣的制备设备方面多次申请了专利,通过采用两种不同制冷剂工质热泵的组合,支架组件设计等用于提高肠衣的干燥效率及干燥过程中的连续输送。中国肉类食品综合研究中心将胶原肠衣在国内首次应用到共挤香肠的加工技术中,并在生产中得到了很好的应用。在胶原成膜特性方面国内学者的研究颇少,国内的胶原肠衣的质量和国外还有较大的差距,特别是在韧性、强度上不敌进口产品,且肠衣膜略厚,食用不易咀嚼。

除了作为胶原肠衣外胶原蛋白还可作为食品黏合剂合成纤维膜,用作肉类、鱼类等的包装纸。王碧等^[34]从魔芋中提取葡甘聚糖,与胶原蛋白制成共混包装膜,提高其拉伸强度和抗水性。罗爱平等^[35]用氯化钙作为交联剂,使胶原分子间的结合紧密,改善了膜的机械强度。

3.1.2 生物医学材料

胶原是一种优良的可引导组织的可再生生物材料,可作为伤口敷料、人工皮肤、可降解胶原缝线、组织工程的海绵体等,在医学上已经被广泛的应用。在这方面的研究很多,不胜枚举。金以超等^[36]对牛I型胶原作为细胞外基质来构建真皮支架做了初步的研究,他采用牛I型胶原作为人工真皮的胶原海绵支架。其切面可见胶原纤维相互连接成多孔网状结构,孔径大致相同,是很好的构建人工皮肤的真皮支架。胶原敷料是能够起到暂时保护伤口、防止感染、促进愈合作用的医用材料,有实验表明在高纯度的I型胶原蛋白溶液中加入成纤维细胞生长因子制备胶原海绵,再经过一系列过敏、毒性、溶血性等实验结果均呈现阴性,是可以安全使用的医用生物材料^[37]。除此之外,因胶原的来源丰富,可生物降解和吸收,具非抗原性、无毒性



生物相容性等优势,可作为药物的载体,以胶原为基质的释放系统可制成片剂、微粒、成膜剂等。

3.1.3 整形美容

胶原是纠正皮肤凹陷型缺陷的最理想材料,它可作为烧伤病人皮肤和骨骼重建的辅助材料,可用于皱纹、整形术等的填充矫正,也可用于治疗年老、创伤、疾病和先天性畸形所引起的外形异常等。胶原的材料现在多采用从猪皮中提取胶原,因为来自牛皮的胶原材料无法避免有疯牛病的感染,此被感染的病例在澳大利亚、巴西、新西兰都有报道过。

3.2 胶原多肽的功能与应用研究现状

胶原多肽是胶原经过酶等的降解后生成的产物,它含有的氨基酸和胶原的基本一致,特别是特征氨基酸羟脯氨酸,使得在其人体的生理功能上更具开发的潜力。它是水解胶原蛋白经过过滤得到的低聚肽类产品,3条肽链之间没有键合,并且相对分子质量明显降低。不会受到消化酶的二次水解,能够直接吸收,可减轻消化道的负担,有利于体弱者。除营养作用之外,其还具有人体生理调节功能,能够调节水分和电解质平衡、提高免疫功能、改善细胞代谢、促进蛋白质、酶的合成,是沟通细胞间、器官间信息的重要化学信使,具抗病毒感染,抗衰老,消除体内自由基等生理功能。由于肽相对分子质量小,水溶性很好,具有低黏度、速溶等特点,且不同温度和pH值条件下能保持稳定的结构和生物活性,具有良好的加工特性,是蛋白质和氨基酸无法比拟的加工特性,可广泛应用于各种食品加工工业中。下面简单探讨一下功能与应用的现状。

3.2.1 消化吸收

胶原多肽与胶原和明胶相比,相对分子质量相对较小,部分肽链已经断开,能够被人体直接吸收。Iwai等^[38]分析了摄入胶原多肽后人体血液组分的变化,发现胶原多肽的特征氨基酸羟脯氨酸及其含它的肽链在含量上有明显的增加,并且发现脯氨酸-羟脯氨酸(Pro-Hyp)在血液里是主要的二肽。Watanabe-Kamiyama等^[39]在2010年的研究报告中证实,服用了胶原多肽的威斯塔老鼠,除了快速在其血液中发现,并在其肾脏、皮肤及骨等部位中也发现了标记过的肽链。Oesser等^[40]对小鼠口服¹⁴C标记的胶原多肽和¹⁴C标记的游离氨基酸进行比较,发现由于游离的氨基酸吸收后无法分布到相应的组织中,因此大部分的游离氨基酸不能被机体有效地利用,而口服的胶原多肽吸收效果良好,并且能够很好地分布到真皮和软骨等组织中。

3.2.2 皮肤保健

近年来国内外对胶原多肽在改善皮肤的功能上做了大量的研究,主要集中在抗衰老、保湿、皮肤修复等

方面。人体自25岁起,机体每年以1.5%的速率开始流失胶原蛋白,45岁时流失量约为30%,因此有必要补充外源性胶原蛋白对抗自然的流失,恢复机体的正常状态。有资料表明,摄入胶原多肽之后可以增加胶原纤维和成纤维细胞的密度,而真皮的成纤维细胞主要用于合成皮肤的胶原^[41]。日本Maruha公司等对年龄在20~40岁的女性服用鱼胶原多肽粉进行了8周的临床研究,结果表明高剂量组(4g/d)的眼下皮肤的湿度、抵抗皱纹形成的能力在第8周测试时明显得到了改善;低剂量组(2g/d)的前臂皮肤湿度在8周之内也得到了明显的提高;高、低剂量组的皮肤活性、弹性在第4周均得到了改善^[42]。

3.2.3 关节与骨

软骨独特的生物和机械抗压特性主要来自于细胞外基质(EMC),EMC主要由蛋白多糖和胶原蛋白两类物质组成。软骨中没有血管,其营养主要来自于滑液。软骨中主要是II型胶原,Oesser等^[43]实验证实水解胶原蛋白可以刺激牛软骨组织中的II型胶原的生物合成和分泌,软骨功能的完整性依赖于通过软骨细胞合成分泌细胞基质的状况,水解胶原蛋白可以刺激软骨细胞的繁殖,进而增强II型胶原的生物合成速度和程度。此外发现水解胶原蛋白可以明显改善关节的灵活性和整体功能,也有研究报道胶原多肽对骨质疏松症状有明显的改善^[44]。骨骼的组成中2/3的无机物(主要是固体钙和磷)和1/3的有机成分(其中胶原占有有机物的90%),胶原多肽的补充有明显抑制骨胶原蛋白降解的作用,而且这种作用能够维持9个月以上^[45]。有临床报道胶原多肽作为膳食补充剂能缓解关节的疼痛^[46]。Adam^[47]针对水解胶原蛋白对关节炎患者疼痛减轻的影响做了研究,发现疼痛降低指数能达到50%。当然也有负面的作用,例如胶原多肽也会导致个别别人有恶心等症状^[48],也有研究表明口服胶原多肽对于风湿类关节炎没有效果,甚至有加剧的作用^[49-50]。

3.2.4 生物活性

生物活性肽是指具有特殊生理功能的肽类物质,这些肽类能增强人们的抗病能力,对机体产生特殊的功能。目前,开发和研究生物活性肽类食品在国际保健品行业中已成为一个焦点。发现的水解胶原蛋白中的活性肽有:抑制血管紧张素转化酶(ACE)活性肽、抗氧化肽、抑制血小板凝集活性肽、抗肿瘤活性肽、抗菌肽等,还有更多的有活性的胶原蛋白肽有待于开发。

在ACE活性抑制肽方面有报道关于从鱼皮胶原蛋白水解物、猪骨胶原多肽、海地瓜胶原蛋白水解产物、刺参等原料中提取抑制ACE活性肽。曾名勇等^[51]用复合蛋白酶(菠萝蛋白酶和碱性蛋白酶)制备红非鲫鱼的鱼皮胶



原多肽, 并将水解产物通过超滤膜进行分级, 结果表明 3 个分子质量范畴(6000~4000kD、4000~1000kD、分子质量小于 1000kD)的胶原多肽均有抑制 ACE 活性的效果, 其中 4000~1000kD 范围的抑制率最高, 达到 89.9%。魏庭浩^[27]则对猪骨胶原蛋白多肽中的 ACE 活性抑制肽进行了分析, 结果表明分子质量在 3kD 的胶原多肽抑制率最高。可见低分子质量的胶原多肽具有一定的 ACE 活性抑制能力, 又易消化吸收, 是很好的降压食品基料。

在抗氧化肽方面: 自由基在生物体内可以通过影响一些基因表达来调控一些细胞的生物学功能, 包括代谢、记忆、免疫、衰老等的发生和发展, 抗氧化剂可以有效地清除自由基和阻断自由基介导, 来防止这些功能的衰减。常见具有抗氧化能力的物质有 VE 和 VC、多酚类、SOD 等, 近些年来学者们发现某些肽类也具有抗氧化的功能, 付刚^[52]研究了猪骨胶原多肽的抗氧化功能, 检验了其抗氧化能力和清除自由基的能力, 并将其应用到猪油、菜油和豆油中, 表现出很强烈地抑制油脂氧化作用。学者们也对鱼皮、猪皮、海参等的胶原多肽的抗氧化性做了很多系统地研究, 发现其均具有良好的抗氧化能力^[53-54]。

其他活性方面: 随着现代生物技术和化学技术的应用, 反相高效液相色谱、快速原子轰击质谱测定法、二维核磁共振等技术的发展, 使得生物活性肽的研究取得了很大进展。胶原蛋白肽与纤维黏连蛋白具有很高的亲和性, 所以胶原蛋白肽对癌细胞转移过程具有很深的影响, 这给抗肿瘤肽的发现提供了理论上的基础。陈建鹤等^[55]从鲨软骨中分离纯化获得小分子多肽——新生血管抑制因子, 它通过阻止肿瘤诱生新生血管生长, 而达到抑制肿瘤的作用。而邱芳萍等^[56]从吉林林蛙干皮中提取的抗菌肽, 用半制备型反相高效液相色谱(RP-HPLC)对收集到的各峰进行纯化, 得到抗菌肽纯品。郭晓强等^[57]对蛙皮抗菌肽在低温火腿肠制品中进行了应用研究, 结果表明抗菌肽对低温肉制品具有明显的抗菌作用, 其抗菌活性略低于山梨酸钾。

3.2.5 防止钙的流失

骨骼是由 1/3 骨基质(胶与胶原蛋白)和 2/3 骨矿物质(羟基磷酸钙与羟基磷酸镁)构成的复杂有机体, 在骨骼中胶原纤维为骨钙的沉积提供了网状基质, 并锁住钙质。研究已经证实, 胶原蛋白和钙共同作用, 可以防止钙质流失, 达到预防骨质疏松的作用。两种物质对骨骼所起的作用是完全不同的, 胶原使骨富有弹性和韧性, 钙则使骨坚硬, 二者结合在一起, 才能使骨骼坚硬而富有弹性。李彦春等^[58]将胶原多肽钙喂给小老鼠, 实验结果显示胶原肽钙有增强骨密度、改善骨质疏松的作用。梁春辉等^[59]比较了胶原多肽螯合钙与有机钙葡萄糖酸钙、无机钙碳酸钙对小老鼠骨质生长的影响, 结

构表明三者均能促进骨的生长, 胶原多肽螯合钙在股骨长度、质量、骨钙等均显著高于其他两类。可见补钙的同时还应注意补充胶原蛋白。

3.2.6 提供风味物质

肽在食品中的各种呈味作用是最基本、最传统的作用, 不同的肽因肽链长度、氨基酸组成、排列结构不同而呈现出迥异的味感。史智佳等^[60]以牛棒骨为原材料, 选用分步酶解的方式, 研究了骨水比、酶骨比和酶解时间对水解制备呈味肽的影响, 结果分析显示提高水解度、酶骨比和骨水比均有利于呈味肽的释放, 促进酶解液风味的提高。方瑞等^[61]选择了动物蛋白水解酶对牛骨粉进行水解, 得到了具有鲜味的混合多肽。除此之外, 水解胶原蛋白也被成功地应用到制备咸式香精的反应前体物质中。

4 国内外的法规

水解胶原蛋白属于畜禽、水产副产品的综合利用产品, 它主要从皮、骨、结缔组织等提取, 对于人的消费安全问题可能会涉及到人们是否会被疯牛病等传染性海绵状脑病(bovine spongiform encephalopathy, BSE)传染。通过研究和测试, 美国食品药品监督管理局(FDA)得出结论“类似加热、碱处理、过滤等工艺可以减少传染性海绵状脑病的危害。强烈的加工条件可以完全破坏 BSE 病原体”, FAD 将水解胶原蛋白列为大众安全食品(general regarded as safe, GRAS)。美国食用化学法典(FCC,1997)对水解动物蛋白(hydrolysis animal protein, HAP)制定了质量规格。HAP 主要含有氨基酸和小肽, 作为一种天然风味料和调味料, 应用于各种调味食品中。欧洲食品安全局(EFSA)2005 年对其安全性进行了综合性评价, 欧盟 EC258/97 将(沙丁鱼肽产品)列为新资源食品原料。澳大利亚新西兰食品标准局(FSANZ)2003 年允许其在酒类生产中作为加工助剂。

在我国, 胶原原料加工应用之一“明胶”在 GB 2760—2011《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》中已列为增稠剂, 并纳入“可在各类食品中按生产需要适量使用的食品添加剂名单”中, 而“胶原蛋白肠衣”作为食品归为“其他类”中。对于胶原多肽类产品我国卫生部只是针对申请此类新资源食品的企业有批文“可作为普通食品生产经营”。2008 年我国制定了 GB/T 22729—2008《海洋鱼低聚肽粉》的国家标准, 轻工部 2005 年推出了 QB 2732—2005《水解胶原蛋白》的标准, 除此之外未见其他的相关规定。

5 结语

胶原和胶原多肽是一类重要的生物资源, 有着广阔的开发前景。从 2001—2009 年, 全球胶原蛋白需求量



的年均复合增长率超过 17.25%，中国胶原蛋白的试产容量巨大、增长迅速。中国 2006 年胶原蛋白试产消费量达到 8000t，预计到 2015 年年需求量有望达到 20000t，年均复合增长率达到 23.47%^[62]。在研究上今后胶原多肽将围绕着高活性低聚肽的分离技术、富集技术及其胶原多肽的更多功能活性、新的调控机制的发现展开，终端功能产品的研发等都将作为研究发展的方向，具有很好的生产与开发前景。

随着我国人民对能够增进健康、改善体质的营养健康食品需求不断提高，胶原及胶原多肽符合我国老龄化社会的到来以及人们不断追求健康长寿的需要，市场广阔、发展前景巨大。

参考文献：

- [1] 景涛. 胶原蛋白(I ~ VIII型)[J]. 生命的化学, 1995, 15(6): 30-31.
- [2] BHATTACHARJEE A, BANSAL M. Collagen structure: the madras triple helix and the current scenario[J]. IUBMB Life, 2005, 57(3): 161-172.
- [3] 蒋挺大. 胶原与胶原蛋白[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 1-2; 29; 92.
- [4] LULLO D, GLORIA A, SWEENEY SHAWN M, et al. Mapping the ligand-binding sites and disease-associated mutations on the most abundant protein in the human, type I collagen[J]. J Biol Chem, 2002, 277(6): 4223-4231.
- [5] 张玲. 胶原多肽在离子液体中的溶解及溶液流变性的研究[D]. 济南: 山东轻工业学院, 2011.
- [6] WYCKOFF R, COREY R, BISCOE J. X-ray reflections of long spacing from tendon[J]. Science, 1935, 82: 175-176.
- [7] BOOKS L L C. Structural proteins: collagen, amyloid, collagen, type XII, alpha 1, actin, coilin, hydrolyzed collagen, reticular fiber, parr, catenin[M]. Memphis: General Books LLC, 2010: 104.
- [8] FRASER R D, MACRAE T P, SUZUKI E. Chain conformation in the collagen molecule[J]. J Mol Biol, 1979, 129(3): 463-481.
- [9] SCHEGG B, HÜLSMEIER ANDREAS J, RUTSCHMANN C, et al. Core glycosylation of collagen is initiated by two $\beta(1-O)$ galactosyltransferases[J]. Molecular and Cellular Biology, 2009, 29(4): 943-952.
- [10] FRATZL P. Collagen: structure and mechanics[M]. New York: Springer Science Business Media, LLC, 2008: 10.
- [11] BRINCKMANN J, MÜLLER P K. Collagen: primer in structure, processing, and assembly[M]. Netherlands: Springer-Verlag Heidelberg, 2005: 12.
- [12] 朱锐钿. 明胶超细纤维成型研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2010.
- [13] 张忠楷. 胶原、明胶和胶原水解物的物理化学性能及护肤功能的研究[D]. 成都: 四川大学, 2010.
- [14] 陈文华, 成晓瑜, 冯平, 等. 鲜骨超细粉碎技术研究[J]. 肉类研究, 2007, 21(10): 20-21.
- [15] 周强, 吕仁发, 许建中. 一种骨胶原凝胶液的制备方法: 中国, 1763135A[P]. 2006-04-26.
- [16] SEYEDIN S M, THOMAS T C, THOMPSON A Y, et al. Purification and characterization of two cartilage-inducing factors from bovine demineralized bone[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1985, 82(8): 2267-2271.
- [17] NAGAI T, SUZUKI N. Isolation of collagen from fish waste material: skin, bone and fins[J]. Food Chemistry, 2000, 68(3): 277-281.
- [18] 傅燕凤, 沈月新, 杨承刚, 等. 淡水鱼鱼皮胶原蛋白的提取[J]. 上海水产大学学报, 2004(2): 146-150.
- [19] 成晓瑜, 陈文华, 裴显庆, 等. 高纯度牛骨胶原的制备及其结构表征[J]. 食品科学, 2009, 30(7): 29-33.
- [20] 王琳, 刘宇, 魏泓. 高效液相色谱法制备 I 型胶原蛋白及其性质研究[J]. 氨基酸和生物资源, 2004, 26(2): 35-37.
- [21] 孟昌伟, 陆剑锋, 宫子慧, 等. 鲷鱼骨胶原多肽的制备工艺研究[J]. 肉类工业, 2011, 25(9): 35-39.
- [22] 胡建平. 鱼皮胶原多肽口服液的研制[J]. 广东农业科学, 2011, 38(10): 97-99.
- [23] 周光朝, 刘良忠, 万茜, 等. 高水解度草鱼鳞胶原蛋白肽的研究[J]. 粮食科技与经济, 2011, 36(2): 52-56.
- [24] 余东华, 徐志宏, 魏振承. 猪皮胶原蛋白的高效利用研究进展[J]. 食品工业科技, 2011, 32(2): 359-362.
- [25] 张志胜, 菅景颖. 中性蛋白酶水解猪皮制备胶原多肽的研究[J]. 中国食品学报, 2008, 8(5): 86-89.
- [26] 李少华, 赵驻军, 菅景颖, 等. 木瓜蛋白酶水解猪皮制备胶原多肽的研究[J]. 食品科学, 2008, 29(5): 195-198.
- [27] 魏庭浩. 猪骨胶原多肽的制备及其血管紧张素转换酶抑制活性的研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2010.
- [28] 刘丽莉. 牛骨降解菌的筛选及其发酵制备胶原多肽螯合钙的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2010.
- [29] 王丹丹, 梁丽琨, 邸维, 等. 发酵法制备鳕鱼皮胶原多肽菌种的筛选及工艺优化[J]. 食品科技, 2011, 36(5): 37-40.
- [30] 叶勇. 人造胶原肠衣的腌制及特征表征[D]. 成都: 四川大学, 2004.
- [31] EMBUSCADO M E, HUBER K C. Edible films and coatings for food applications[M]. New York: Springer Science Business Media, LLC, 2009: 248; 250.
- [32] 周亚仙, 施贵成. 支架组件: 中国, 301598265S[P]. 2011-06-29.
- [33] 周亚仙, 施贵成. 一种用于胶原蛋白肠衣干燥的热泵组合装置: 中国, 201878682U[P]. 2011-06-29.
- [34] 王碧, 王坤余, 张廷有, 等. 一种新型可食性包装材料: 胶原蛋白-葡甘聚糖(C-KGM)共混膜[J]. 中国皮革, 2004, 33(11): 1-3; 6.
- [35] 罗爱平, 樊庆, 胡明洪, 等. 可食性胶原蛋白成膜技术初探[J]. 贵州农业科学, 2003, 31(4): 44-46.
- [36] 金以超, 刘玲, 顾华, 等. 以牛 I 型胶原作为人工皮肤支架的研究[J]. 昆明医学院学报, 2008(4): 37-39.
- [37] 邹海燕, 叶春婷, 李斯明, 等. bFGF 胶原海绵的制备及其组织相容性评价[J]. 生物医学工程与临床, 2003, 7(1): 1-2.
- [38] IWAI K, HASEGAWA T, TAGUCHI Y, et al. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatine hydrolysates[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(16): 6531-6536.
- [39] WATANABE-KAMIYAMA M, SHIMIZU M, KAMIYAMA S, et al. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(2): 835-841.
- [40] OESSER S, ADAM M, BABEL W, et al. Oral administration of ¹⁴C labelled gelatine hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL)[J]. Journal of Nutrition, 1999, 129(10): 1891-1895.
- [41] POSTLETHWAITE A E, SEYER J M, KANG A H. Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1978, 75(2): 871-875.
- [42] Toyo Science Corp. Maruha fish collagen WP[EB/OL]. [2010-05-15]. <http://wenku.baidu.com/view/2afe70ea551810a6f52486f5.html>.
- [43] OESSER S, SEIFERT J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen[J]. Cell Tissue Research, 2003, 311(3): 393-399.
- [44] RUIZ-BENITO P, CAMACHO-ZAMBRANO M M, CARRILLO-ARCENTALES J N, et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint



- comfort[J]. International Journal of Food Science and Nutrition, 2009, 60(2): 99-113.
- [45] WU J, FUJIOKA M, SUGIMOTO K, et al. Increase of effectiveness of oral administration of collagen peptide on bone metabolism in growing and mature rats[J]. Bone and Mineral Metabolism, 2004, 22(6): 547-553.
- [46] MOSKOWITZ R. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease [J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2000, 30(2): 87-99.
- [47] ADAMM. Welche Wirkung haben Gelatinepräparate?[J]. Therapiewoche, 1991, 41(38): 2456-2461.
- [48] SIEPER J, KARY S, SORENSEN H, et al. Oral type II collagen treatment in early rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial[J]. Arthritis Rheum, 1996, 39(1): 41-51.
- [49] McKOWN K M, CARBONE L D, KAPLAN S B, et al. Lack of efficacy of oral bovine type II collagen added to existing therapy in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(6): 1304-1308.
- [50] CAZZOLA M, ANTIVALLE M, SARZI-PUTTINI P, et al. Oral type II collagen in the treatment of rheumatoid arthritis: a six-month double blind placebo-controlled study[J]. Clin Exp Rheumatol, 2000, 18(5): 571-577.
- [51] 曾名勇, 陈胜军, 李来好, 等. 红非鲫鱼皮胶原蛋白酶解产物中血管紧张素转换酶抑制肽的分离及其部分特性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(2): 397-400.
- [52] 付刚. 猪骨胶原多肽的制备及其抗氧化性研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2010 .
- [53] MENDIS E, RAJAPAKSE N, KI S K. Antioxidant properties of a radical-scavenging peptide purified from enzymatically prepared fish skin gelatin hydrolysate[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(3): 581-587.
- [54] 朱夕波, 周培根, 李燕, 等. 猪皮胶原蛋白水解产物中的抗氧化活性肽的分离及其氨基酸组分[J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(1): 122-124; 182.
- [55] 陈建鹤, 焦炳华, 缪为民, 等. 中国姥鲨软骨源新生血管抑制因子(Sp8)的分离纯化及生物学活性[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(2): 107-110.
- [56] 邱芳萍, 周杰. 从吉林林蛙干皮中提取抗菌肽[J]. 吉林工学院学报: 自然科学版, 2002, 23(2): 4-6.
- [57] 郭晓强, 颜军, 郭晓勇, 等. 蛙皮抗菌肽在低温肉制品中防腐作用研究[J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2006, 25(4): 263-266.
- [58] 李彦春, 祝德义, 靳丽强, 等. 胶原多肽钙的制备及小老鼠应用试验[J]. 中国皮革, 2005, 34(15): 36-41.
- [59] 梁春辉, 菅景颖, 张志胜. 胶原多肽螯合钙壮骨作用研究[J]. 河北农业大学学报, 2010, 33(5): 94-97.
- [60] 史智佳, 成晓瑜, 陈文华, 等. 牛骨蛋白酶解制备呈味肽工艺优化[J]. 肉类研究, 2010, 24(2): 37-41.
- [61] 方端, 马美湖, 蔡朝霞. 牛骨酶解工艺条件及风味特征的研究[J]. 食品科技, 2009, 34(12): 164-168.
- [62] 任仲发. 东宝生物: 胶原蛋白产品受益于下游行业的快速发展[EB/OL]. (2011-05-20) [2011-11-15]. <http://news.cntv.cn/20110520/108560.shtml>.