

S. RÉHAULT¹, M. ANTON², F. NAU³, J. GAUTRON¹, Y. NYS¹

¹ INRA, UR83 Recherches Avicoles, F-37380 Nouzilly, France

² INRA, UR1268 Biopolymères, interactions assemblages, F-44316 Nantes, France

³ INRA, Agrocampus Rennes, UMR1253 Science et Technologie du lait et de l'œuf, F-35000 Rennes, France

Courriel : rehault@tours.inra.fr

Pour l'homme, l'œuf constitue la source protéique de référence (digestibilité élevée de ses protéines, équilibre idéal en acides aminés). Il renferme aussi de nombreuses molécules de nature protéique d'activités biologiques variées. Révélées progressivement grâce au développement croissant des techniques d'analyse à haut débit, ces molécules représentent un potentiel considérable pour différents secteurs d'activités (agroalimentaire, santé humaine).

L'œuf se forme de manière séquentielle et temporelle le long de l'appareil reproducteur de la poule, chaque segment de l'oviducte exprimant et sécrétant des protéines spécifiques du blanc d'œuf (magnum), des membranes coquillières (isthme) et de la coquille (utérus). Cet ensemble de réserves permettra le développement autonome d'un embryon en 21 jours dans un milieu externe. La poule doit donc «anticiper» l'ensemble des besoins de l'embryon et déposer dans l'œuf tous les nutriments, systèmes de protection ou régulateurs qui conduiront au développement normal de l'embryon. L'œuf se compose d'une coquille et de membranes coquillières (environ 10 % du poids de l'œuf), d'albumen ou blanc d'œuf (59 %), d'un jaune (31 %), d'une membrane vitelline et d'un ovocyte fécondé ou non. Hormis la présence de l'ovocyte, et de quelques cellules de granulosa, l'œuf non fécondé est un milieu acellulaire comprenant l'essentiel des protéines et des vitamines (réparties dans le blanc et le jaune), des lipides (uniquement dans le jaune), des minéraux (notamment dans la coquille) nécessaires au développement embryonnaire. C'est en outre un aliment d'excellente qualité nutritionnelle pour l'homme tant par la diversité de ces constituants que par son équilibre en acides aminés essentiels (Nys et Sauveur 2004).

La communauté européenne est le deuxième producteur d'œufs au monde, derrière la Chine et devant les États-

Unis. Elle répond à une consommation moyenne par européen de l'ordre de 210 œufs par an sous forme d'œufs en coquille ou d'ovoproduits (Windhorst 2006). Avec plus d'un million de tonnes d'œufs produits en 2005, la France se situe au 8^{ème} rang mondial (Windhorst 2006). Bien que l'œuf soit connu et utilisé comme aliment de base depuis l'origine de l'humanité, on connaît encore peu de choses sur les caractéristiques physicochimiques et fonctionnelles de ses constituants. Toutes les protéines de l'œuf n'ont pas été identifiées et leurs fonctions biologiques restent, pour la plupart d'entre elles, méconnues.

Les propriétés allergènes et antimicrobiennes de certaines de ces protéines ont été étudiées de manière extensive mais l'intérêt pour les protéines et les peptides de l'œuf s'est fortement accru depuis la description d'activités nouvelles, susceptibles d'être utilisées dans divers secteurs économiques et notamment en santé humaine et animale pour le traitement de pathologies telles que les cancers ou les infections (Anton *et al* 2006, Kovacs-Nolan *et al* 2005). L'œuf représente une réelle opportunité de développement car il renferme d'une part de nombreuses molécules bioactives et présente d'autre part, l'avantage d'être un produit de faible coût, facilement exploitable. Cette revue a pour objectif de faire le point sur les activités biologiques des protéines de l'œuf connues à ce jour.

1 / Activités antimicrobiennes (antibactériennes, antifongiques, antivirales, antiparasitaires)

L'œuf est un réservoir de protéines et de peptides possédant des propriétés antibactériennes. Ces molécules sont essentiellement concentrées dans le blanc d'œuf et pour une moindre part, dans les membranes coquillières et la coquille. Les protéines les plus représentatives sont le lysozyme et l'ovotransferrine. A ces protéines à spectre antimicrobien large, s'ajoutent les immunoglobulines du jaune d'œuf, dont l'action très spécifique est induite chez la poule suite à une contamination microbienne. Les protéines antimicrobiennes de l'œuf ne s'arrêtent pas aux protéines sus-citées et la liste des applications possibles présentée dans ce chapitre est loin d'être exhaustive.

L'action antimicrobienne de ces molécules se manifeste selon quatre mécanismes principaux : 1) en chélatant des vitamines ou des métaux nécessaires à la croissance microbienne, 2) directement en dégradant le pathogène, 3) en inhibant des protéases bactériennes qui participent à la croissance du pathogène et 4) en limitant l'adhésion du pathogène aux surfaces de l'hôte.

1.1 / Protéines du système de défense innée

a) Les protéines chélatrices de fer ou de vitamines

L'activité antimicrobienne de l'ovotransferrine du blanc d'œuf s'exerce principalement en appauvrissant le milieu en fer, un composé essentiel à la croissance de certaines souches bactériennes. Elle a notamment été démontrée vis-à-vis de *Pseudomonas* spp. et *Staphylococcus aureus*, des bactéries opportunistes qui se retrouvent naturellement en transit au niveau de la peau et des muqueuses mais qui peuvent provoquer des surinfections cutanées et des septicémies chez les patients immunodéprimés. L'ovotransferrine est également efficace contre une souche entérotoxique d'*Escherichia coli*, contre *Streptococcus Mutans*, le principal agent étiologique des caries dentaires (Valenti *et al* 1983), ou contre des bactéries telles *Bacillus cereus* et *Salmonella enterica* sérotype *Enteritidis* fréquemment associées aux intoxications alimentaires (Baron *et al* 1999). Selon cet auteur, l'ovotransferrine serait la protéine anti-salmonellique majeure du blanc d'œuf. Elle permettrait par ailleurs de potentialiser l'action de certains antibiotiques vis-à-vis de bactéries sécrétant des β -lactamases (Babini et Livermore 2000).

Cette protéine monomérique de 77 kDa agit directement sur les pathogènes en perméabilisant la membrane externe de certaines bactéries (Aguilera *et al* 2003). En outre, des études ont montré que certains fragments peptidiques de l'ovotransferrine, notamment le peptide cationique OTAP-92, étaient capables d'entraîner la lyse des bactéries en endommageant la paroi de certains pathogènes tels que *Escherichia coli* (Ibrahim *et al* 2000). D'autres ont montré qu'au moins deux peptides dérivés de l'ovotransferrine possédaient une activité antivirale vis-à-vis de virus de type herpès tels que le virus de Marek à l'origine de nombreuses pertes dans les élevages avicoles, ou le virus de l'herpès simplex humain (Giansanti *et al* 2002).

L'avidine et la flavoprotéine sont deux protéines qui présentent une forte affinité pour la biotine et la riboflavine respectivement et diminuent ainsi leur biodisponibilité. Cette caractéristique leur confère des activités antimicrobiennes vis-à-vis des microorganismes dont la croissance requiert ces vitamines (Green 1975, Blankenhorn 1978).

b) Le lysozyme

Le lysozyme est une enzyme d'environ 14 kDa que l'on retrouve dans presque tous les fluides biologiques. Il possède une activité N-acétylmuramyl hydrolase (muramidase) capable d'hydrolyser la liaison entre un acide N-acétyl muramique et une N-acétylglucosamine constituant le peptidoglycane des bactéries à gram positif. Les propriétés bactériolytiques du lysozyme natif ont pu être démontrées vis-à-vis de plusieurs souches bactériennes parmi lesquelles on peut citer *Bacillus stearothermophilus*, une bactérie thermorésistante utilisée notamment pour les contrôles de stérilité des instruments chirurgicaux, *Clostridium thermosaccharolyticum*, dont on se sert dans la production d'éthanol, *Clostridium tyrobutyricum*, *Clostridium botulinum*, l'agent du botulisme, certaines souches de *Listeria monocytogenes* (listérioses), *Listeria innocua*, *Enterococcus faecalis*, un pathogène opportuniste très résistant que l'on retrouve fréquemment dans les infections nosocomiales, ou encore *Micrococcus lysodeikticus* (Hughes et Johnson 1987, Nakimbugwe *et al* 2006). Les activités antibactériennes du lysozyme peuvent être élargies à d'autres souches bactériennes lorsqu'il est testé en combinaison avec d'autres agents antimicrobiens qui fragilisent les parois bactériennes, comme le chélateur EDTA, la nisine (un peptide antimicrobien appelé bactériocine et produit par les bactéries lactiques) ou du NaCl et du nitrite de sodium qui s'avèrent également toxiques pour les bactéries à concentration élevée (Gill et Holley 2003). Dans ces conditions, non physiologiques pour la plupart, le lysozyme est capable d'inhiber différentes bactéries responsables de toxoinfections alimentaires (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica* sérotype *Typhimurium*), de maladies nosocomiales (*Serratia grimesii*), ou présentant un intérêt en agroalimentaire, soit dans un but d'élimination parce qu'elles jouent négativement sur la qualité des produits (*Weissella viridescens*, *Shewanella putrefaciens*, *Clostridium tyrobutyricum*) soit parce qu'elles sont utilisées comme additifs alimentaires (*Lactobacillus curvatus*, *Leuconostoc mesenteroides*). Sous des pressions hydrostatiques élevées qui perméabilisent la membrane externe des bactéries à gram négatif, le lysozyme devient alors capable d'exercer une activité antibactérienne vis-à-vis de souches qui s'avèrent par ailleurs résistantes sous pression atmosphérique. C'est le cas notamment de *Bacillus subtilis*, une bactérie géné-

ralement non pathogène pour l'homme mais qui peut néanmoins contaminer les aliments, ou des bactéries à gram négatif, les bactéries entérotoxiques *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* O157:H7 et *Shigella flexneri* ou *Pseudomonas aeruginosa* (Nakimbugwe *et al* 2006). La séquence du lysozyme comporte également des séquences internes dont certaines ont une activité antimicrobienne. Ainsi le traitement du lysozyme par protéolyse ménagée à la pepsine puis à la trypsine génère une vingtaine de peptides dépourvus d'activité enzymatique mais dont deux (peptide 98-108 et peptide 15-21 de la séquence du lysozyme) sont respectivement inhibiteurs de *Escherichia coli* K-12 et de la souche extrêmement pathogène *Staphylococcus aureus* à l'origine d'infections cutanées graves, d'endocardites et de diverses pathologies toxigènes (Mine *et al* 2004). De même, la protéolyse du lysozyme par la clostripaïne produit entre autres le peptide 98-112 légèrement plus long que celui décrit par Mine *et al* (2004) qui s'avère également efficace contre les bactéries à gram positif et négatif et *Candida albicans*, une levure provoquant des infections au niveau des muqueuses digestives et génitales (Ibrahim *et al* 2001). Ce peptide, dont la structure est de type hélice-boucle-hélice, se fixe à la membrane externe de la bactérie et conduit à la formation d'un canal entraînant la lyse de la bactérie (Ibrahim *et al* 2001). Par ailleurs, certains polypeptides dérivés du peptide 98-112 inhibent la synthèse d'ADN et d'ARN chez *Escherichia coli* et provoquent la lyse de la bactérie selon un mécanisme bien différent de celui du lysozyme natif (Pellegrini *et al* 2000).

L'activité antivirale du lysozyme a également été évoquée en particulier vis-à-vis du virus de l'herpès simplex, après modification chimique (Oevermann *et al* 2003) et contre le VIH de type 1 (Lee-Huang *et al* 1999). La réplication du bactériophage M13 est inhibée par le lysozyme du blanc d'œuf (Sitohy *et al* 2006) et celle de la souche Roakin du virus de la maladie de Newcastle dans les embryons de poulet apparaît également supprimée en présence de la forme dimérique du lysozyme (Malaczewska et Rotkiewicz 2005).

De par son spectre d'inhibition de la croissance de nombreux agents pathogènes et son absence de toxicité, le lysozyme est couramment utilisé comme agent conservateur antimicrobien de nombreux produits alimentai-

res, les fruits et légumes frais, certains fromages, etc. (Proctor et Cunningham 1988). Il est très intéressant comme adjuvant dans les dentifrices ou les chewing-gum pour prévenir les infections orales ou les périodontites dues à des bactéries cariogènes de la souche *Streptococcus mutans* (Proctor et Cunningham 1988) et il apparaît très prometteur dans la prévention et le traitement des infections virales ou bactériennes que ce soit de la peau (Niyonsaba et Ogawa 2005) ou de l'appareil respiratoire (Dajani et al 2005).

c) Les antiprotéases

Les inhibiteurs de protéases sont étudiés avec intérêt dans de multiples stratégies thérapeutiques pour lutter contre les infections. La plupart des microorganismes sécrètent des protéases qui jouent un rôle majeur dans divers processus permettant la prolifération et la colonisation des pathogènes. En dégradant les protéines de l'hôte, ces protéases facilitent l'assimilation des nutriments par les pathogènes, elles limitent l'effet délétère de la défense immunitaire mise en place par l'organisme infecté et elles induisent des dommages tissulaires qui facilitent leur dissémination. De par leur activité inhibitrice des protéases microbiennes, les antiprotéases représentent donc une génération prometteuse de molécules antimicrobiennes (Supuran et al 2002). Quatre antiprotéases ont été identifiées dans le blanc d'œuf : l'ovostatine, l'ovoinhibiteur, l'ovomucoïde et la cystatine (Saxena et Tayyab 1997).

L'ovostatine est capable d'inactiver plusieurs protéases bactériennes telles que les métalloprotéases 64K et 56K ainsi que la protéase à cystéine 70K de la souche pathogène *Serratia marcescens* impliquée dans diverses infections humaines, l'élastase de *Pseudomonas aeruginosa* ou la protéase alcaline de *Bacillus steraothermophilus* (Miyagawa et al 1991, Molla et al 1987). De même, cette protéine inhibe la dissémination du virus *Vibrio vulnificus* contaminant les poissons de mer, et stimule la réponse inflammatoire à des infections par *Aspergillus fumigatus* (Maruo et al 1998, Murayama et al 1996).

L'ovomucoïde et l'ovoinhibiteur sont capables d'interagir avec une toxine de type shiga (Miyake et al 2000) ce qui suggère qu'ils pourraient avoir un effet antimicrobien contre certaines souches entérotoxiques d'*Escherichia coli*. Quant aux activités antivirales, il a été montré que l'ovoinhibiteur inhibait la répllication du rotavirus (gastro-enté-

tes) selon un mécanisme qui n'impliquerait cependant pas le domaine antiprotéase de la protéine (Yolken et al 1987). L'ovomucoïde interagit avec certains virus de la grippe aviaire (Matrosovich et al 1999) mais son activité antivirale reste à démontrer.

La cystatine est également un puissant agent antimicrobien. A faible concentration, cet inhibiteur de protéases à cystéine s'avère bactéricide vis-à-vis de *Acinetobacter Iwoffii*, *Escherichia coli*, *Oligella sp.* et *Pseudomonas aeruginosa*. A des concentrations plus élevées, son spectre d'inhibition s'élargit à *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus gallinarium*, et *Staphylococcus xylosus* (Wesierska et al 2005). Certains peptides dérivés de la cystatine possèdent des propriétés antimicrobiennes vis-à-vis de *Porphyromonas gingivalis*, une bactérie impliquée dans les périodontites (Blankenvoorde et al 1998), ce qui suggère que certains des effets antimicrobiens de la cystatine ne dépendent pas du site inhibiteur de protéases. La cystatine est particulièrement efficace contre les infections à rotavirus et pourrait limiter l'apparition des polio-myélites en inhibant la production de poliovirus par des cellules infectées (Ebina et Tsukada 1991, Korant et al 1985). C'est également un inhibiteur puissant des protéases à cystéine du parasite protozoaire *trypanosoma cruzi* (Chagas et al 1997, Serveau et al 1996), responsable de la maladie de Chagas qui constitue un problème majeur de santé publique en Amérique latine.

d) Les autres protéines

L'ovalbumine est la protéine majeure du blanc d'œuf. Sa séquence et sa structure tridimensionnelle la classe dans la famille des serpins (inhibiteur de protéases à sérine). Cependant, contrairement aux autres membres de cette famille, l'ovalbumine ne possède pas d'activité inhibitrice de protéases hormis dans certaines conditions très particulières (Cuccioloni et al 2004). Elle est une source majeure de nutriments pour l'embryon. Aucune activité biologique ne lui a été attribuée à ce jour, cependant, certains fragments peptidiques obtenus par digestion tryptique ou chymotrypsique présentent une activité antibactérienne vis-à-vis de nombreuses souches bactériennes engendrant diverses infections entériques, urinaires, pulmonaires ou cutanées (*Bacillus subtilis*, *Escherichiacoli*, *Streptococcus zoopidemicus*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*,

Kiebsiella pneumonia, *Bordetella bronchiseptica*, *Pseudomonas aeruginosa*) et des souches à l'origine de septicémies chez les patients porteurs de prothèses contaminées (*Staphylococcus epidermis* et *lentus*, *Proteus vulgaris*). Ces fragments d'ovalbumine sont également capables de limiter la prolifération de souches bactériennes utilisées en fermentation alimentaire (*bifidobacterium*, *lactobacillus*) ou de la souche méthanotrophe *Methylococcus capsulatus* qui s'avère utile pour limiter la pollution atmosphérique par les émissions de méthane. Ils possèdent par ailleurs une activité antifongique contre *Candida salmonicola* ou *tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae* et contre *Candida albicans*, à l'origine de candidoses génitales, orales ou oesophagiennes qui peuvent s'avérer délétères chez les patients immunodéprimés, (Bizilevicius et al 2006, Pellegrini et al 2004).

L'ovomucine est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités α et β , insoluble en solution diluée. Elle confère un aspect gélatineux au blanc et limite de ce fait la dissémination des microorganismes. L'un des peptides dérivés de l'ovomucine est capable de se lier spécifiquement à *Escherichia coli* O157 :H7, propriété qui permettrait de protéger l'hôte des infections à *Escherichia coli* et qui pourrait également être utilisée dans un but diagnostique pour la détection des pathogènes (Kobayashi et al 2004). Son activité antivirale a été observée vis-à-vis du virus de la maladie de Newcastle, du rotavirus bovin et du virus de la grippe humaine *in vitro* (Tsuge et al 1996, Watanabe et al 1998a).

La phosvitine est issue de la vitellogénine, une protéine produite par le foie et qui est sécrétée dans le sang circulant. Au cours de la vitellogénèse ou formation du jaune au niveau de l'ovaire, la vitellogénine interagit avec un récepteur membranaire spécifique ancré dans la membrane de l'ovocyte. Elle est alors endocytée puis clivée par une protéase endosomiale, la cathepsine D, pour donner la phosvitine qui est la forme endogène dans le jaune d'œuf (Elkin et al 1995). C'est l'une des protéines les plus phosphorylées trouvées dans la nature. Ce serait une protéine de stockage du calcium, du fer et d'autres cations pour l'embryon. Il a été démontré qu'elle avait un effet notable sur une souche entérotoxique d'*Escherichia coli* placée sous des conditions de stress thermique. Son action résulterait d'un effet concomitant entre sa propriété de

chélateur d'ions métalliques et son action en surface de la bactérie (Sattar Khan *et al* 2000).

De nombreuses études ont montré que le jaune d'œuf sous forme de poudre était capable de limiter la croissance bactérienne de certaines souches bactériennes induisant des infections entériques plus ou moins sévères telles que les salmonelloses (*Salmonella enterica* sérotypes *Enteritidis* et *Typhimurium*), les colites hémorragiques (*Escherichia coli*) ou les campylobactérioses (*Campylobacter jejuni*), sans que ces propriétés ne soient portées par la fraction immunoglobulines du jaune (Kassaify et Mine 2004). Plus récemment, la même équipe a pu montrer par fractionnement successif des protéines du jaune que des fragments de lipoprotéines de haute densité obtenus par protéolyse à la pepsine et à la trypsine étaient capables de diminuer l'adhésion cellulaire de ces pathogènes (Kassaify *et al* 2005).

Le développement des outils d'analyse de séquence protéique permet une meilleure appréhension du rôle potentiel de protéines inconnues, par comparaison avec des protéines ou des motifs homologues répertoriés dans les banques de données. Ainsi, l'analyse de la séquence de l'ovocalyxine 36, une protéine spécifique de la coquille et de la protéine Tenp retrouvée dans le blanc d'œuf et dans la coquille, révèle la présence de fortes homologues de séquence avec des protéines antimicrobiennes de la famille des «*bactericidal permeability-increasing proteins*», ce qui suggère que ces deux protéines pourraient jouer un rôle dans la défense antimicrobienne de l'œuf (Gautron *et al* 2006, Guerin-Dubiard *et al* 2006, Mann *et al* 2006).

1.2 / Immunoglobulines

Les immunoglobulines maternelles IgY sont l'équivalent fonctionnel des IgG sériques des mammifères. Ils sont transmis de la poule à l'embryon *via* le jaune d'œuf (Hamal *et al* 2006). Les poules infectées par voie orale ou sous-cutanée, que ce soit par le pathogène entier ou par un antigène microbien, sont capables de transférer à l'œuf des anticorps spécifiques du virus ou de la bactérie infectieuse et participent ainsi à l'immunité acquise de l'embryon en développement. Après immunisation par un antigène, un jaune d'œuf peut contenir jusqu'à 135 mg d'IgY (Ruan *et al* 2007) et au vu du potentiel important que ces anticorps représentent pour l'industrie pharmaceutique notamment,

de nombreuses techniques de purification ont été décrites dans la littérature et des kits commerciaux sont dorénavant disponibles (Schade *et al* 2005). La purification des anticorps à partir du jaune d'œuf ouvre ainsi de nombreuses perspectives tant d'un point de vue diagnostique (pour repérer les volailles malades, pour l'obtention d'IgY spécifiques d'un pathogène afin de développer des outils d'analyse) que dans le cadre de la conception de vaccins. Ces anticorps peuvent également être utilisés en prévention et en traitement de pathologies infectieuses comme alternative à l'antibiothérapie classique, que ce soit en médecine vétérinaire ou humaine (Schade *et al* 2005). Les immunoglobulines agiraient principalement en empêchant l'adhésion des pathogènes et en facilitant ainsi leur élimination.

Les exemples sont nombreux. Ainsi, il a été montré que les immunoglobulines purifiées à partir du jaune d'œuf après immunisation des poules par des pathogènes, permettait d'une part d'évaluer la contamination des échantillons et d'autre part de lutter contre les infections à *Helicobacter pylori*, un agent à l'origine des ulcères à l'estomac (Shin *et al* 2002), à *Escherichia coli* (Girard *et al* 2006), au virus de l'hépatite B (Xu *et al* 2006), à différentes souches de Salmonelles, *Salmonella* sérotypes *Enteritidis*, *Typhimurium* ou *Weltevreden toxoid* (Barman *et al* 2005, Lee *et al* 2002a), à *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Eimeria tenella* et *maxima* (responsables des coccidioses chez les volailles), à *Edwardsiella tarda* (infectant les reptiles et les animaux des parcs zoologiques), à rotavirus, à *Yersinia ruckeri*, une souche bactérienne ciblant les poissons salmonidés (Mine et Kovacs-Nolan 2002, Smith *et al* 1994, Sugita-Konishi *et al* 1996) ou *Streptococcus mutans*, bactérie responsable de la formation de la plaque dentaire (Hatta *et al* 1997). D'autres exemples incluent des IgY participant à l'immunité passive d'animaux tels que des chiens vis-à-vis de virus canin parvovirus-2 (Van Nguyen *et al* 2006), de poulets vis-à-vis de Birnavirus (Malik *et al* 2006) ou de *Mycoplasma gallisepticum* et *synoviae* (Bencina *et al* 2005). En médecine humaine, ces IgY apparaissent utiles dans le criblage d'échantillons de patients infectés par le papillomavirus dont l'infection se traduit par l'apparition de verrues plantaires ou génitales et dont certains génotypes sont des facteurs majeurs du cancer du col de l'utérus (Di Lonardo *et al* 2001).

Ces anticorps présentent également de nombreux avantages dans le développement d'outils diagnostiques de type ELISA pour la détection de venins dans les échantillons de victimes de morsure de serpent (Brunda *et al* 2006).

2 / Activité immuno-modulatrice

La recherche d'agents capables de stimuler la réponse immunitaire de l'hôte est motivée par l'apparition de plus en plus fréquente de pathogènes résistants aux traitements usuels tels que l'antibiothérapie ou l'utilisation d'antiviraux classiques. L'œuf représente un potentiel important de biomolécules ayant des activités immunorégulatrices. Il est à noter cependant que de nombreuses protéines de l'œuf et notamment l'ovalbumine, l'ovomucine, l'ovomucoïde ou l'ovotransferrine, sont des protéines ayant un fort potentiel allergène, ce qui limite leur utilisation en biologie et en médecine (Mine et Zhang 2002).

Le lysozyme a un rôle très important dans la régulation du système immunitaire de l'hôte en stimulant la réponse immunitaire en cas d'infection ou de traitements anticancéreux immunosuppresseurs (Sava 1996). Le dimère du lysozyme KLP-602 est capable d'augmenter la réponse cellulaire et humorale chez les poissons tout en étant moins toxique que la forme monomère (Siwicki *et al* 1998). Chez l'embryon de poulet, le KPL-602 favorise le développement des organes du système immunitaire tout en stimulant la réactivité des lymphocytes (Malaczewska *et al* 2003). En outre, la stimulation de nodules lymphoïdes par le lysozyme de blanc d'œuf s'accompagne d'une augmentation de l'expression de diverses cytokines IL- α , IFN γ , IL-10, IL-12-p40, TNF- β , IL-1 α , IL-12-p35, IL-1 α , IL-6, IL-10, IL-12-p40 et TNF- α par les leucocytes (Reddy *et al* 2000).

La protéolyse de l'ovalbumine par la trypsine, la chymotrypsine, la pancréatine ou la pepsine génère des peptides immunostimulateurs de la capacité phagocytaire des macrophages de souris (Biziulevicius *et al* 2006).

L'ovotransferrine quant à elle apparaît comme une protéine de la phase aiguë de la réaction inflammatoire, sa concentration sérique augmentant de manière drastique suite à une infection (Morgan *et al* 2001). Elle agit comme un modulateur des fonctions des

macrophages et des hétérophiles de poulet (Xie *et al* 2002), stimule la réponse phagocytaire des cellules mononucléaires et polymorphonucléaires chez le chien (Hirota *et al* 1995) et participe à la régulation de la croissance oculaire dans un modèle aviaire de myopie induite (Rada *et al* 2001).

De la même manière, les fragments de protéolyse de l'ovomucine sont capables d'activer des macrophages murins. En effet, la culture de cellules de type macrophages en présence de glycopeptides sulfatés de l'ovomucine induit des changements conformationnels des macrophages, conduit à la formation de peroxyde d'hydrogène sous l'action des NADPH oxydases des macrophages activés, et influe sur la sécrétion d'IL-1 (Tanizaki *et al* 1997). Certains épitopes de l'ovomucoïde ont des effets sur la sécrétion des interleukines IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 et de l'interféron γ des cellules T (Holen *et al* 2001).

La cystatine est un inhibiteur de protéases à cystéine que l'on retrouve chez tous les organismes vivants (Vray *et al* 2002). Elle participe au processus inflammatoire et à la réponse immunitaire en mettant en jeu les cytokines telles que les interleukines IL-6 et IL-8 de certains types cellulaires humains et murins mais selon un mécanisme indépendant de son domaine inhibiteur (Kato *et al* 2002). De plus, la cystatine de poulet stimule la sécrétion de TNF- α et IL-10 chez des macrophages murins *in vitro* (Verdot *et al* 1999).

3 / Activités antioxydantes

La génération d'espèces réactives de l'oxygène ou radicaux libres dans les différents organismes est un processus normal qui est généralement régulé par un système antioxydant élaboré. Cependant, certaines situations environnementales ou pathologiques conduisent à une accumulation de ces espèces moléculaires (stress oxydatif) qui peut être à l'origine de nombreux dérèglements physiologiques. Aussi, le développement de molécules antioxydantes est un secteur prometteur en santé humaine pour essayer de limiter et de prévenir l'apparition de différentes pathologies résultant de stress oxydatif telles que l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, les cancers, etc. (Willcox *et al* 2004).

Certains chercheurs se sont intéressés aux activités antioxydantes potentielles

du lysozyme en étudiant un modèle de souris transgéniques surexprimant du lysozyme de blanc d'œuf. Chez ces souris transgéniques, la présence d'agents générateurs d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) est diminuée dans la circulation générale et au niveau du foie et suite à un stress oxydatif sévère, leur taux de survie apparaît deux fois plus élevé que dans les souris contrôles. L'ensemble de leurs travaux démontre que le lysozyme agit comme antioxydant en limitant d'une part la génération de ROS et d'autre part l'expression des gènes associés (Liu *et al* 2006a). Ces mêmes auteurs ont étudié l'effet du lysozyme dans un modèle de souris souffrant d'hyperlipidémie combinée ou non à la surexpression du lysozyme. L'expression du lysozyme induit chez ces souris une diminution de l'apparition de blessures vasculaires et d'athérosclérose accompagnant généralement l'hyperlipidémie (Liu *et al* 2006b). En agroalimentaire, les antioxydants présentent également un intérêt puisque la qualité des aliments est fortement affectée par le phénomène d'oxydation. Des essais d'incorporation de molécules antioxydantes telles que le lysozyme de poulet à des films alimentaires démontrent que cette protéine, lorsqu'elle est conjointement incorporée avec de l'albumine de pois chiches, contribue de manière significative à la séquestration des radicaux libres solubles ou immobilisés (Gucbilmez *et al* 2007).

L'ovalbumine native et des peptides dérivés ont des activités antioxydantes. En effet, l'hydrolyse de l'ovalbumine par la pepsine génère au moins 4 peptides capables de séquestrer les radicaux libres selon un effet à la fois coopératif et synergique (Hatate 1996, Davalos *et al* 2004). Cette activité antioxydante est potentialisée suite à un traitement à la chaleur (Yamamoto *et al* 1996) et après modification par glycosylation ou liaison covalente à des polymères sucrés (Nakamura *et al* 1992, Sun *et al* 2006).

L'ovomacroglobuline jouerait également un rôle comme agent antioxydant, en supprimant l'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par le peroxyde d'hydrogène qui est généré dans certaines pathologies. Selon les auteurs, le mécanisme mis en jeu implique l'inhibition des métalloprotéases activées (Wu *et al* 2001).

Dès la fin des années 80, le potentiel antioxydant de la phosvitine a été évalué dans le cadre d'une oxydation lipidique induite par différents métaux. La

phosvitine est capable d'inhiber la réaction d'oxydation catalysée par le fer ou le cuivre sans que cette propriété ne soit affectée par la pasteurisation (Lu et Baker 1986). L'autoclavage en revanche altère les activités antioxydantes de la phosvitine mais pas lorsqu'elle est conjuguée à un galactomannane (Lu et Baker 1986, Nakamura *et al* 1998). Depuis, les propriétés antioxydantes de cette molécule ou de peptides ont été observées *in vivo* dans différents systèmes d'oxydation induite que ce soit par des ultra-violets (Ishikawa *et al* 2005), des métaux (Ishikawa *et al* 2004) ou des traitements au peroxyde d'hydrogène sur des cellules épithéliales intestinales (Katayama *et al* 2006). En agroalimentaire, la phosvitine limite l'oxydation de certaines viandes crues et cuites (Lee *et al* 2002b).

En utilisant des homogénats de viande de bœuf et de thon ou des aliments contenant de l'acide linoléique, Sakanaka *et al* (2004) ont observé que certains peptides dérivés de l'hydrolyse du jaune d'œuf agissaient comme inhibiteurs de la génération de substances réactives à l'acide thiobarbiturique qui accompagnent la peroxydation des lipides.

4 / Activité anti-hypertensive

Affectant plusieurs millions de personnes en France, l'hypertension artérielle pose un véritable problème de santé publique. Elle peut engendrer des complications importantes dans diverses maladies cardiovasculaires, neurologiques ou rénales et dépend de nombreux facteurs, externes (alimentation, stress) ou physiologiques (âge, poids). La recherche de traitements antihypertenseurs adaptés est donc un élément clef pour limiter les risques de morbidité et de mortalité associés. De nombreux travaux suggèrent que les protéines de l'œuf de poule sont une source non négligeable de peptides à activité anti-hypertensive (Miguel et Alexandre 2006).

Des fragments protéiques obtenus par hydrolyse protéolytique des protéines du jaune d'œuf et du blanc d'œuf sont capables d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), une enzyme clef de la régulation de la pression artérielle (Chiang *et al* 2006, Yoshii *et al* 2001). Certains de ces peptides ont été identifiés et testés *in vitro* chez des rats hypertendus (Fujita *et al*

1995, Yoshii *et al* 2001). Ces peptides sont pour la plupart dérivés de l'ovalbumine (Miguel *et al* 2006) et de l'ovotransferrine (Lee *et al* 2006).

5 / Propriétés anticancéreuses

5.1 / Activités anticancéreuses

Les protéases lysosomales telles que les cathepsines B ou L sont impliquées dans le remodelage de la matrice extracellulaire qui est une étape cruciale de l'invasion tissulaire par les cellules tumorales. La cystatine du blanc d'œuf est un inhibiteur puissant de ces protéases et constitue par conséquent un candidat anti-tumoral de choix. De fait, la cystatine de poulet est capable d'inhiber l'activation acide du précurseur de la cathepsine L, une protéase retrouvée dans certaines lignées cancéreuses pulmonaires (Heidtmann *et al* 1993). Elle limite l'action pro-invasive de la cathepsine B dans un modèle de cellules épithéliales de tumeur du sein (Premzl *et al* 2001) et des cathepsines B et L vis-à-vis de la lignée cancéreuse prostatique PC-3 (Colella et Casey 2003). Ces dernières années ont également vu le développement d'inhibiteurs chimériques multifonctionnels comprenant le domaine inhibiteur de la cystatine et l'extrémité amino-terminale d'autres inhibiteurs de protéases associées aux cancers, tels que les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases TIMP-1 et TIMP-3 ou un peptide dérivé du site de fixation de l'urokinase (uPA) au récepteur uPAR (Krol *et al* 2003, Muehlenweg *et al* 2000). Des cellules cancéreuses ovariennes ont été transfectées par ces différentes constructions puis réinjectées dans le péritoine de souris athymiques. L'expression de certaines de ces chimères résulte en une diminution de la masse tumorale (Muehlenweg *et al* 2000).

Le lysozyme de poulet a été étudié de manière extensive en thérapie du cancer. Il inhibe la formation et le développement de tumeurs *in vitro* et *in vivo* (Sava 1996, Shcherbakova *et al* 2002) et augmente l'efficacité de certains traitements anticancéreux (Pacor *et al* 1999, Sava *et al* 1995).

Peu d'études ont montré l'intérêt potentiel de l'ovomucine comme agent antitumoral. Cependant Watanabe *et al* (1998b) ont décrit deux peptides, obtenus par protéolyse de l'ovomucine par la pronase, qui induisent directement la régression des tumeurs traitées et dans

une moindre mesure celle de tumeurs distantes (Watanabe *et al* 1998b).

5.2 / Ciblage des tumeurs

L'avidine est une protéine homotétramérique qui présente une forte affinité pour la biotine. Elle ne semble pas posséder d'activité anticancéreuse en soi, en revanche, elle est utilisée dans de nombreuses applications en sciences de la vie et notamment en thérapie du cancer car elle permet un ciblage très précis des tumeurs (Hytonen *et al* 2003). C'est un véhicule très prometteur pour délivrer des drogues biotinylées ou des radioisotopes dans des tumeurs intrapéritonéales (Yao *et al* 1998). Elle a été utilisée couplée, comme protéine de fusion avec un anticorps spécifique d'un antigène tumoral ou comme espaceur entre un anticorps biotinylé et une drogue biotinylée. En tant que tétramère, l'avidine permet en effet une accumulation de doses importantes de drogues biotinylées au site ciblé. Elle est préconisée comme protéine «piège» pour éliminer les protéines biotinylées libres (Asai *et al* 2005, Hytonen *et al* 2003).

5.3 / Diagnostic

L'utilisation des immunoglobulines en clinique du cancer se limite essentiellement au diagnostic pour détecter dans des échantillons biologiques la présence de marqueurs de tumeur mais également pour prévenir le risque infectieux des patients immunodéprimés (Zhang 2003). Ainsi, des anticorps de poulet ont été produits contre l'inhibiteur de la métalloprotéase matricielle de type 2 (TIMP-2) humain qui est un marqueur sérique potentiel du cancer du sein et du côlon (Larsen *et al* 2005). Des IgY sont également disponibles contre le récepteur de type mannose-6-phosphate/facteur de type insuline-II qui serait suppresseur de tumeurs, et dont les taux sont significativement plus faibles dans les cellules cancéreuses (Lemamy *et al* 1999). Cette approche a été adoptée pour produire des anticorps dirigés contre la thymidine kinase humaine, un marqueur susceptible de faciliter le pronostic précoce de cancers gastriques et le suivi des patients traités (Wu *et al* 2003). L'une des techniques anticancéreuses les plus utilisées est la chimiothérapie qui s'accompagne malheureusement d'un risque accru de neutropénie ce qui prédispose les patients à des infections microbiennes diverses. *Candida albicans* est l'un des pathogènes à risque dans la mesure où c'est un organisme qui est retrouvé naturellement dans les

muqueuses buccale et digestive. Il peut devenir mortel chez des patients immunodéprimés. L'utilisation d'anticorps de poulet spécifiques de ce champignon a été appliquée pour prévenir des candidiases orales et systémiques chez des enfants atteints de leucémie (Wilhelmson *et al* 2005).

Les activités antimicrobiennes des immunoglobulines de poulet sont détaillées dans le chapitre 1.2 et sont autant de pistes à explorer en chimiothérapie pour prévenir des infections.

6 / Activité cryoprotectrice

L'insémination artificielle est largement utilisée pour la reproduction des animaux domestiques. La congélation des spermatozoïdes pour leur stockage est alors une étape incontournable. Mais les cristaux de glace qui sont formés lors de la congélation peuvent endommager la membrane des spermatozoïdes, soit par effet mécanique, soit par effet osmotique. C'est pourquoi, immédiatement après l'éjaculation, les spermatozoïdes sont mélangés à un milieu protecteur (milieu de dilution) avant d'être congelés.

Le jaune d'œuf est classiquement utilisé dans ces milieux de dilution en tant qu'agent protecteur afin de préserver les spermatozoïdes de mammifères contre les chocs thermiques. Mais le mécanisme précis par lequel le jaune d'œuf agit est inconnu. De nombreux auteurs ont suggéré que la fraction de faible densité du jaune d'œuf, principalement composée de lipoprotéines de faible densité (LDL), serait responsable de la résistance aux chocs thermiques et de l'amélioration de la mobilité des spermatozoïdes après stockage (Pace et Graham 1974, Quinn *et al* 1980). Graham et Foote (1987) ont émis l'hypothèse que les LDL adhèreraient aux membranes cellulaires pendant le procédé de congélation-décongélation, préservant ainsi les membranes des spermatozoïdes. Toutefois, les rôles respectifs des protéines et des lipides constitutifs des LDL ne sont pas clairement établis.

Les lipoprotéines de faible densité (densité de 0,982 g/mL) représentent 65 % de la matière sèche du jaune. Elles se présentent sous forme d'agrégats sphériques d'un diamètre variant de 17 à 60 nm. Les phospholipides, qui entourent le noyau lipidique constitué de triglycérides et d'esters de cholestérol, jouent un rôle essentiel dans la sta-

bilité de l'édifice LDL en raison des interactions entre les différents éléments de la structure, interactions qui sont essentiellement de nature hydrophobe.

Au cours des dernières années, des demandes croissantes sont apparues pour le remplacement du jaune d'œuf dans les milieux de dilution des semences en raison du risque de contamination bactérienne mais aussi en raison de la présence dans le jaune d'œuf de substances qui inhibent la respiration des spermatozoïdes et diminuent leur mobilité. Plusieurs concentrations de LDL ainsi purifiées (de 2,5 à 20 % poids/volume) ont ainsi été testées dans des milieux de dilution pour la congélation de sperme de taureau (Amirat *et al* 2005, 2004, Moussa *et al* 2002). Ces LDL purifiées se sont avérées supérieures aux préparations commerciales en terme de mobilité et de survie des spermatozoïdes quand elles sont présentes dans le milieu à hauteur de 8 %. Avec ce milieu, des taux de mobilité des spermatozoïdes de 55 % sont obtenus après congélation-décongélation contre environ 30 % avec le milieu de dilution commercial Triladyl, constitué de jaune

d'œuf. Des travaux complémentaires sont maintenant nécessaires pour évaluer l'efficacité des LDL du jaune d'œuf vis-à-vis du sperme d'autres espèces, ainsi que pour élucider leur mécanisme cryoprotecteur.

Conclusion

L'œuf contient de nombreuses protéines biologiquement actives que ce soit à l'état natif ou après modification chimique ou protéolytique. Ces molécules se révèlent particulièrement prometteuses pour traiter divers problèmes de santé humaine ou dans le secteur agroalimentaire, notamment pour la conservation des aliments. L'intérêt pour ces protéines est de plus renforcé par le fait qu'elles sont issues d'un aliment naturel et standard. La caractérisation biochimique de ces molécules et des peptides dérivés est en pleine expansion car ils offrent des possibilités remarquables d'applications dans différents secteurs d'activités. Par ailleurs, le séquençage du génome de la poule combiné au développement de techniques à haut débit telles que la protéomique, la

transcriptomique ou la bioinformatique favorise l'identification de nombreuses autres protéines qu'il reste à caractériser et qui ouvriront de nouvelles perspectives de recherche (Gautron *et al* 2007, Guerin-Dubiard *et al* 2005, Hubbard *et al* 2005, Jensen 2005, Mann *et al* 2006). L'un des exemples les plus récents est celui des β défensines aviaires, des peptides antimicrobiens qui ont été mis en évidence dans la coquille d'œuf et dans l'oviducte de poule (Mann *et al* 2006, Xiao *et al* 2004). L'œuf contient également de nombreux lipides tels que des triglycérides, des acides gras et des phospholipides qui peuvent s'avérer tout aussi intéressants en nutrition et en santé humaine (Anton *et al* 2006).

L'œuf apparaît donc comme une réserve naturelle de molécules bioactives et la découverte récente que le modèle poule/œuf est utilisable par voie de transgénèse pour produire des molécules thérapeutiques ou d'autres protéines humaines laisse présager un élargissement considérable de ses champs d'applications (Gao *et al* 2006, Lillico *et al* 2007).

Références

- Aguilera O., Quiros L.M., Fierro J.F., 2003. Transferrins selectively cause ion efflux through bacterial and artificial membranes. *Febs Lett.*, 548, 5-10.
- Amirat L., Tainturier D., Jeanneau L., Thorin C., Gerard O., Courtens J.L., Anton M., 2004. Bull semen *in vitro* fertility after cryopreservation using egg yolk LDL: a comparison with Optidyl, a commercial egg yolk extender. *Theriogenology*, 61, 895-907.
- Amirat L., Anton M., Tainturier D., Chatagnon G., Battut I., Courtens J.L., 2005. Modifications of bull spermatozoa induced by three extenders: Biociphos, low density lipoprotein and Triladyl, before, during and after freezing and thawing. *Reproduction*, 129, 535-543.
- Anton M., Nau F., Nys Y., 2006. Bioactive egg components and their potential uses. *Wilds Poult. Sci. J.*, 62, 429-438.
- Asai T., Trinh R., Ng P.P., Penichet M.L., Wims L.A., Morrison S.L., 2005. A human biotin acceptor domain allows site-specific conjugation of an enzyme to an antibody-avidin fusion protein for targeted drug delivery. *Biomol. Engineering*, 21, 145-155.
- Babini G.S., Livermore D.M., 2000. Effect of conalbumin on the activity of Syn 2190, a 1,5 dihydroxy-4-pyridon monobactam inhibitor of AmpC beta-lactamases. *J. Antimicrobiol. Chemother.*, 45, 105-109.
- Barman T.K., Sharma V.D., Kumar S., 2005. Protective efficacy of maternal antibodies induced by Salmonella toxoid (vaccine). *Indian J. Exp. Biol.*, 43, 163-166.
- Baron F., Gautier M., Brule G., 1999. Rapid growth of *Salmonella enteritidis* in egg white reconstituted from industrial egg white powder. *J. Fd. Prot.*, 62, 585-591.
- Bencina D., Narat M., Bidovec A., Zorman-Rojs O., 2005. Transfer of maternal immunoglobulins and antibodies to *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* to the allantoic and amniotic fluid of chicken embryos. *Avian Pathol.*, 34, 463-472.
- Biziulevicius G.A., Kisluhkina O.V., Kazlauskaitė J., Zukaite V., 2006. Food-protein enzymatic hydrolysates possess both antimicrobial and immunostimulatory activities: a «cause and effect» theory of bifunctionality. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 46, 131-138.
- Blankenhorn G., 1978. Riboflavin binding in egg white flavoprotein: the role of tryptophan and tyrosine. *Eur. J. Biochem*, 1982, 155-160.
- Blankenvoorde M.F.J., van't Hof W., Walgreen-Weterings E., van Steenberg T.J.M., Brand H.S., Veerman E.C.I., Amerongen A.V.N., 1998. Cystatin and cystatin-derived peptides have antibacterial activity against the pathogen *Porphyrromonas gingivalis*. *Biol. Chem.*, 379, 1371-1375.
- Brunda G., Sashidhar R.B., Sarin R.K., 2006. Use of egg yolk antibody (IgY) as an immunanalytical tool in the detection of Indian cobra (*Naja naja naja*) venom in biological samples of forensic origin. *Toxicol.*, 48, 183-194.
- Chagas J.R., Authie E., Serveau C., Lalmanach G., Juliano L., Gauthier F., 1997. A comparison of the enzymatic properties of the major cysteine proteinases from *Trypanosoma congolense* and *Trypanosoma cruzi*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 88, 85-94.
- Chiang W.D., Lee M.J., Guo W.S., Tsai T.C., 2006. Protein hydrolysate batch production with angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity from egg whites. *J. Fd Drug Anal.*, 14, 385-390.
- Colella R., Casey S.F., 2003. Decreased activity of cathepsins L+B and decreased invasive ability of PC3 prostate cancer cells. *Biotechn Histochem.*, 78, 101-108.
- Cuccioli M., Sparapani L., Amici M., Lupidi G., Eleuteri A.M., Angeletti M., 2004. Kinetic and equilibrium characterization of the interaction between bovine trypsin and I-ovalbumin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1702, 199-207.
- Dajani R., Zhang Y., Taft P.J., Travis S.M., Stamer T.D., Olsen A., Zabner J., Welsh M.J., Engelhardt J.F., 2005. Lysozyme secretion by submucosal glands protects the airway from bacterial infection. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 32, 548-552.
- Davalos A., Miguel M., Bartolome B., Lopez-Fandino R., 2004. Antioxidant activity of peptides derived from egg white proteins by enzymatic hydrolysis. *J. Fd Prot.*, 67, 1939-1944.
- Di Lonardo A., Marcante M.L., Poggiali F., Hamsokova E., Venuti A., 2001. Egg yolk antibodies against the E7 oncogenic protein of human papillomavirus type 16. *Arch. Virol.*, 146, 117-125.
- Ebina T., Tsukada K., 1991. Protease inhibitors prevent the development of human

- rotavirus-induced diarrhea in suckling mice. *Microbiol. Immunol.*, 35, 583-588.
- Elkin R.G., Freed M.B., Danetz S.A., Bidwell C.A., 1995. Proteolysis of Japanese quail and chicken plasma apolipoprotein B and vitellogenin by cathepsin D: similarity of the resulting protein fragments with egg yolk polypeptides. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.*, 112, 191-196.
- Fujita H., Sasaki R., Yoshikawa M., 1995. Potentiation of the antihypertensive activity of orally administered ovokinin, a vasorelaxing peptide derived from ovalbumin, by emulsification in egg phosphatidylcholine. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 59, 2344-2345.
- Gao B., Sun H.C., Fang H.X., Qian K., Zhao M.S., Qiu H.L., Song C.Y., Wang Z.Y., 2006. Expression and preliminary characterization of recombinant human tissue kallikrein in egg white of laying hens. *Poult. Sci.*, 85, 1239-1244.
- Gautron J., Murayama E., Vigual A., Morisson M., McKee M.D., Rehault S., Labas V., Belghazi M., Vidal M.L., Nys Y., Hincke M.T., 2006. Cloning of ovocalyxin-36, a novel chicken eggshell protein related to lipopolysaccharide-binding proteins (LBP) bactericidal permeability-increasing proteins (BPI), and plunc family proteins. *J. Biol. Chem.*, 282, 5273-5286.
- Gautron J., Nau F., Mann K., Guérin-Dubiard C., Hincke H.K., Nys Y., 2007. Molecular approaches for the identification of novel egg components. *World Poult. Sci. J.*, sous presse.
- Giansanti F., Rossi P., Massucci M.T., Botti D., Antonini G., Valenti P., Seganti L., 2002. Antiviral activity of ovotransferrin discloses an evolutionary strategy for the defensive activities of lactoferrin. *Biochem. Cell. Biol.*, 80, 125-130.
- Gill A.O., Holley R.A., 2003. Interactive inhibition of meat spoilage and pathogenic bacteria by lysozyme, nisin and EDTA in the presence of nitrite and sodium chloride at 24 degrees C. *Int. J. Food Microbiol.*, 80, 251-259.
- Girard F., Batisson I., Martinez G., Breton C., Harel J., Fairbrother J.M., 2006. Use of virulence factor-specific egg yolk-derived immunoglobulins as a promising alternative to antibiotics for prevention of attaching and effacing *Escherichia coli* infections. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 46, 340-350.
- Graham J.K., Foote R.H., 1987. Effect of several lipids, fatty acyl chain length, and degree of unsaturation on the motility of bull spermatozoa after cold shock and freezing. *Cryobiology*, 24, 42-52.
- Green N.M., 1975. Avidin. *Adv. Protein Chem.*, 29, 85-133.
- Gucbilmez C.M., Yemencioğlu A., Arslanoglu A., 2007. Antimicrobial and antioxidant activity of edible zein films incorporated with lysozyme, albumin proteins and disodium EDTA. *Fd Res. Int.*, 40, 80-91.
- Guérin-Dubiard C., Pasco M., Hietanen A., Quiros del Bosque A., Nau F., Croguennec T., 2005. Hen egg white fractionation by ion-exchange chromatography. *J. Chromatogr. A*, 1090, 58-67.
- Guérin-Dubiard C., Pasco M., Molle D., Desert C., Croguennec T., Nau F., 2006. Proteomic analysis of hen egg white. *J. Agric. Fd Chem.*, 54, 3901-3910.
- Hamal K.R., Burgess S.C., Pevzner I.Y., Erf G.F., 2006. Maternal antibody transfer from dams to their egg yolks, egg whites, and chicks in meat lines of chickens. *Poult. Sci.*, 85, 1364-1372.
- Hatate H., 1996. Antioxidative activity of ovalbumin hydrolysates and their synergistic effects with alpha-tocopherol. *J. Jap. Soc. Fd Sci. Technol., Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, 43, 719-722.
- Hatta H., Tsuda K., Ozeki M., Kim M., Yamamoto T., Otake S., Hirasawa M., Katz J., Childers N.K., Michalek S.M., 1997. Passive immunization against dental plaque formation in humans: effect of a mouth rinse containing egg yolk antibodies (IgY) specific to *Streptococcus mutans*. *Caries Res.*, 31, 268-274.
- Heidtmann H.H., Salge U., Havemann K., Kirschke H., Wiederanders B., 1993. Secretion of a latent, Acid Activatable Cathepsin-L precursor by human nonsmall cell lung-cancer cell-lines. *Oncology Res.*, 5, 441-451.
- Hirota Y., Yang M.P., Araki S., Yoshihara K., Furusawa S., Yasuda M., Mohamed A., Matsumoto Y., Onodera T., 1995. Enhancing effects of chicken egg white derivatives on the phagocytic response in the dog. *J. Vet. Med. Sci.*, 57, 825-829.
- Holen E., Bolann B., Elsayed S., 2001. Novel B and T cell epitopes of chicken ovomucoid (Gal d1) induce T cell secretion of IL-6, IL-13, and IFN-gamma. *Clin. Exp. Allergy*, 31, 952-964.
- Hubbard S.J., Grafham D.V., Beattie K.J., Overton I.M., McLaren S.R., Croning M.D., Boardman P.E., Bonfield J.K., Burnside J., Davies R.M., Farrell E.R., Francis M.D., Griffiths-Jones S., Humphray S.J., Hyland C., Scott C.E., Tang H., Taylor R.G., Tickle C., Brown W.R., Birney E., Rogers J., Wilson S.A., 2005. Transcriptome analysis for the chicken based on 19,626 finished cDNA sequences and 485,337 expressed sequence tags. *Genome Res.*, 15, 174-183.
- Hughey V.L., Johnson E.A., 1987. Antimicrobial activity of lysozyme against bacteria involved in food spoilage and food-borne disease. *Appl. Environ. Microbiol.*, 53, 2165-2170.
- Hytonen V.P., Laitinen O.H., Grapputo A., Kettunen A., Savolainen J., Kalkkinen N., Marttila A.T., Nordlund H.R., Nyholm T.K., Paganelli G., Kulomaa M.S., 2003. Characterization of poultry egg-white avidins and their potential as a tool in pretargeting cancer treatment. *Biochem. J.*, 372, 219-225.
- Ibrahim H.R., Sugimoto Y., Aoki T., 2000. Ovotransferrin antimicrobial peptide (OTAP-92) kills bacteria through a membrane damage mechanism. *Biochim. Biophys. Acta*, 1523, 196-205.
- Ibrahim H.R., Thomas U., Pellegrini A., 2001. A helix-loop-helix peptide at the upper lip of the active site cleft of lysozyme confers potent antimicrobial activity with membrane permeabilization action. *J. Biol. Chem.*, 276, 43767-43774.
- Ishikawa S., Yano Y., Arihara K., Itoh M., 2004. Egg yolk phosvitin inhibits hydroxyl radical formation from the Fenton reaction. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 68, 1324-1331.
- Ishikawa S.I., Ohtsuki S., Tomita K., Arihara K., Itoh M., 2005. Protective effect of egg yolk phosvitin against ultraviolet-light-induced lipid peroxidation in the presence of iron ions. *Biol. Trace Elem. Res.*, 105, 249-256.
- Jensen P., 2005. Genomics: the chicken genome sequence. *Heredity*, 94, 567-568.
- Kassaify Z.G., Li E.W., Mine Y., 2005. Identification of antiadhesive fraction(s) in non-immunized egg yolk powder: in vitro study. *J. Agric. Fd Chem.*, 53, 4607-4614.
- Kassaify Z.G., Mine Y., 2004. Nonimmunized egg yolk powder can suppress the colonization of *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* O157:H7, and *Campylobacter jejuni* in laying hens. *Poult. Sci.*, 83, 1497-1506.
- Katayama S., Xu X., Fan M.Z., Mine Y., 2006. Antioxidative stress activity of oligophosphopeptides derived from hen egg yolk phosvitin in Caco-2 cells. *J. Agric. Fd Chem.*, 54, 773-778.
- Kato T., Imatani T., Minaguchi K., Saitoh E., Okuda K., 2002. Salivary cystatins induce interleukin-6 expression via cell surface molecules in human gingival fibroblasts. *Mol. Immunol.*, 39, 423-430.
- Kobayashi K., Hattori M., Hara-Kudo Y., Okubo T., Yamamoto S., Takita T., Sugita-Konishi Y., 2004. Glycopeptide derived from hen egg ovomucin has the ability to bind enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *J. Agric. Fd Chem.*, 52, 5740-5746.
- Korant B.D., Brzin J., Turk V., 1985. Cystatin, a protein inhibitor of cysteine proteases alters viral protein cleavages in infected human cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 127, 1072-1076.
- Kovacs-Nolan J., Phillips M., Mine Y., 2005. Advances in the value of eggs and egg components for human health. *J. Agric. Fd Chem.*, 53, 8421-8431.
- Krol J., Kopitz C., Kirschenhofer A., Schmitt M., Magdolen U., Kruger A., Magdolen V., 2003. Inhibition of intraperitoneal tumor growth of human ovarian cancer cells by bi- and trifunctional inhibitors of tumor-associated proteolytic systems. *Biol. Chem.*, 384, 1097-1102.
- Larsen M.B., Stephens R.W., Brunner N., Nielsen H.J., Engelholm L.H., Christensen I.J., Stetler-Stevenson W.G., Hoyer-Hansen G., 2005. Quantification of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 in plasma from healthy donors and cancer patients. *Scand. J. Immunol.*, 61, 449-460.
- Lee-Huang S., Huang P.L., Sun Y., Huang P.L., Kung H.F., Bliethe D.L., Chen H.C., 1999. Lysozyme and RNases as anti-HIV components in beta-core preparations of human chorionic gonadotropin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 2678-2681.
- Lee E.N., Sunwoo H.H., Menninen K., Sim J.S., 2002a. *In vitro* studies of chicken egg yolk antibody (IgY) against *Salmonella enteritidis* and *Salmonella typhimurium*. *Poult. Sci.*, 81, 632-641.
- Lee S.K., Han J.H., Decker E.A., 2002b. Antioxidant activity of phosvitin in phosphatidylcholine liposomes and meat model systems. *J. Fd Sci.*, 67, 37-41.
- Lee N.Y., Cheng J.T., Enomoto T., Nakano Y., 2006. One peptide derived from hen ovotransferrin as pro-drug to inhibit angiotensin converting enzyme. *J. Fd Drug Anal.*, 14, 31-35.
- Lemamy G.J., Roger P., Mani J.C., Robert M., Rochefort H., Brouillet J.P., 1999. High-affinity antibodies from hen's-egg yolks against human mannose-6-phosphate/insulin-like growth-factor-II receptor (M6P/IGFII-R): Characterization and potential use in clinical cancer studies. *Int. J. Cancer*, 80, 896-902.
- Lillico S.G., Sherman A., McGrew M.J., Robertson C.D., Smith J., Haslam C., Barnard P., Radcliffe P.A., Mitrophanous K.A., Elliot E.A., Sang H.M., 2007. Oviduct-specific expression of two therapeutic proteins in transgenic hens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, sous presse.

- Liu H.X., Zheng F., Cao Q., Ren B., Zhu L., Striker G., Vlassara H., 2006a. Amelioration of oxidant stress by the defensin lysozyme. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.*, 290, E824-E832.
- Liu H.X., Zheng F., Li Z., Uribarri J., Ren B., Hutter R., Tunstead J.R., Badimon J., Striker G.E., Vlassara H., 2006b. Reduced acute vascular injury and atherosclerosis in hyperlipidemic mice transgenic for lysozyme. *Am. J. Pathol.*, 169, 303-313.
- Lu C.L., Baker, R.C., 1986. Characteristics of egg yolk phosphovitin as an antioxidant for inhibiting metal-catalyzed phospholipid oxidations. *Poult. Sci.*, 65, 2065-2070.
- Malaczewska J., Rotkiewicz Z., 2005. Effect of methisoprinol and KLP-602 on virus replication in chicken embryos. *Pol. J. Vet. Sci.*, 8, 289-294.
- Malaczewska J., Rotkiewicz Z., Siwicki A.K., 2003. Effect of Methisoprinol and KLP-602 on the development of immunocompetent organs and selected biochemical indices of the allantoic fluid of chicken embryos. *Pol. J. Vet. Sci.*, 6, 21-24.
- Malik M.W., Ayub N., Qureshi I.Z., 2006. Passive immunization using purified IgYs against infectious bursal disease of chickens in Pakistan. *J. Vet. Sci.*, 7, 43-46.
- Mann K., Macek B., Olsen J.V., 2006. Proteomic analysis of the acid-soluble organic matrix of the chicken calcified eggshell layer. *Proteomics*, 6, 3801-3810.
- Maruo K., Akaike T., Ono T., Maeda H., 1998. Involvement of bradykinin generation in intravascular dissemination of *Vibrio vulnificus* and prevention of invasion by a bradykinin antagonist. *Infect. Immun.*, 66, 866-869.
- Matrosovich M., Zhou N., Kawaoka Y., Webster R., 1999. The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties. *J. Virol.*, 73, 1146-1155.
- Miguel M., Alexandre A., 2006. Antihypertensive peptides derived from egg proteins. *J. Nutr.*, 136, 1457-1460.
- Miguel M., Alexandre M.A., Ramos M., Lopez-Fandino R., 2006. Effect of simulated gastrointestinal digestion on the antihypertensive properties of ACE-inhibitory peptides derived from ovalbumin. *J. Agric. Fd Chem.*, 54, 726-731.
- Mine Y., Kovacs-Nolan J., 2002. Chicken egg yolk antibodies as therapeutics in enteric infectious disease: a review. *J. Med. Fd*, 5, 159-169.
- Mine Y., Zhang J. W., 2002. Comparative studies on antigenicity and allergenicity of native and denatured egg white proteins. *J. Agric. Fd Chem.*, 50, 2679-2683.
- Mine Y., Ma F., Lauriau S., 2004. Antimicrobial peptides released by enzymatic hydrolysis of hen egg white lysozyme. *J. Agric. Fd Chem.*, 52, 1088-1094.
- Miyagawa S., Nishino N., Kamata R., Okamura R., Maeda H., 1991. Effects of protease inhibitors on growth of *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol. Pathol.*, 11, 137-141.
- Miyake M., Utsuno E., Noda M., 2000. Binding of avian ovomucoid to shiga-like toxin type 1 and its utilization for receptor analog affinity chromatography. *Anal. Biochem.*, 281, 202-208.
- Molla A., Matsumura Y., Yamamoto T., Okamura R., Maeda H., 1987. Pathogenic capacity of proteases from *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* and their suppression by chicken egg white ovomacroglobulin. *Infect. Immun.*, 55, 2509-2517.
- Morgan R.W., Sofer L., Anderson A.S., Bernberg E.L., Cui J., Burnside J., 2001. Induction of host gene expression following infection of chicken embryo fibroblasts with oncogenic Marek's disease virus. *J. Virol.*, 75, 533-539.
- Moussa M., Marinot V., Trimeche A., Tainturier D., Anton M., 2002. Low density lipoproteins extracted from hen egg yolk by an easy method: cryoprotective effect on frozen-thawed bull semen. *Theriogenology*, 57, 1695-1706.
- Muehlenweg B., Assfalg-Machleidt I., Parrado S.G., Burtle M., Creutzburg S., Schmitt M., Auerswald E.A., Machleidt W., Magdolen V., 2000. A novel type of bifunctional inhibitor directed against proteolytic activity and receptor/ligand interaction - Cystatin with a urokinase receptor binding site. *J. Biol. Chem.*, 275, 33562-33566.
- Murayama T., Amitani R., Ikegami Y., Nawada R., Lee W.J., Kuze F., 1996. Suppressive effects of *Aspergillus fumigatus* culture filtrates on human alveolar macrophages and polymorphonuclear leucocytes. *Eur. Respir. J.*, 9, 293-300.
- Nakamura S., Kato A., Kobayashi K., 1992. Enhanced Antioxidative Effect of Ovalbumin Due to Covalent Binding of Polysaccharides. *J. Agric. Fd Chem.*, 40, 2033-2037.
- Nakamura S., Ogawa M., Nakai S., Kato A., Kitts D.D., 1998. Antioxidant activity of a Maillard-type phosphovitin-galactomannan conjugate with emulsifying properties and heat stability. *J. Agric. Fd Chem.*, 46, 3958-3963.
- Nakimbugwe D., Masschalck B., Atanassova M., Zewdie-Bosuner A., Michiels C.W., 2006. Comparison of bactericidal activity of six lysozymes at atmospheric pressure and under high hydrostatic pressure. *Int. J. Fd Microbiol.*, 108, 355-363.
- Niyonsaba F., Ogawa H., 2005. Protective roles of the skin against infection: implication of naturally occurring human antimicrobial agents beta-defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme. *J. Dermatol. Sci.*, 40, 157-168.
- Nys Y., Sauveur B., 2004. Valeur nutritionnelle des oeufs. *INRA Prod. Anim.*, 17, 385-393.
- Oevermann A., Engels M., Thomas U., Pellegrini A., 2003. The antiviral activity of naturally occurring proteins and their peptide fragments after chemical modification. *Antiviral Res.*, 59, 23-33.
- Pace M.M., Graham E.F., 1974. Components in egg yolk which protect bovine spermatozoa during freezing. *J. Anim. Sci.*, 39, 1144-1149.
- Pacor S., Gagliardi R., Di Daniel E., Vadori M., Sava G., 1999. *In vitro* down regulation of ICAM-1 and E-cadherin and *in vivo* reduction of lung metastases of TS/A adenocarcinoma by a lysozyme derivative. *Int. J. Mol. Med.*, 4, 369-375.
- Pellegrini A., Hulsmeier A.J., Hunziker P., Thomas U., 2004. Proteolytic fragments of ovalbumin display antimicrobial activity. *Biochim. Biophys. Acta*, 1672, 76-85.
- Pellegrini A., Thomas U., Wild P., Schraner E., von Fellenberg R., 2000. Effect of lysozyme or modified lysozyme fragments on DNA and RNA synthesis and membrane permeability of *Escherichia coli*. *Microbiol. Res.*, 155, 69-77.
- Premzl A., Puizdar V., Zavasnik-Bergant V., Kopitar-Jerala N., Lah T.T., Katunuma N., Sloane B.F., Turk V., Kos J., 2001. Invasion of ras-transformed breast epithelial cells depends on the proteolytic activity of cysteine and aspartic proteinases. *Biol. Chem.*, 382, 853-857.
- Proctor V.A., Cunningham F.E., 1988. The chemistry of lysozyme and its use as a food preservative and a pharmaceutical. *Crit. Rev. Fd Sci. Nutr.*, 26, 359-395.
- Quinn P.J., Chow P.Y., White I.G., 1980. Evidence that phospholipid protects ram spermatozoa from cold shock at a plasma membrane site. *J. Reprod. Fertil.*, 60, 403-407.
- Rada J.A., Huang Y., Rada K.G., 2001. Identification of choroidal ovotransferrin as a potential ocular growth regulator. *Curr. Eye Res.*, 22, 121-132.
- Reddy J., Borgs P., Wilkie B.N., 2000. Cytokine mRNA expression in leukocytes of efferent lymph from stimulated lymph nodes in pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 74, 31-46.
- Ruan G.P., Ma L., Meng X.J., Meng M.J., Wang X.N., Lin Y., Wu Z.Q., He X., Wang J.F., Wang X.N., Zhu Y., Ruan G.P., 2007. Quantification of antibody (IgY) titers in hen eggs following immunization and their use in detecting cell surface molecules on nitrocellulose membranes. *J. Immunoassay Immunochem.*, 28, 35-45.
- Sakanaka S., Tachibana Y., Ishihara N., Juneja L.R., 2004. Antioxidant activity of egg-yolk protein hydrolysates in a linoleic acid oxidation system. *Fd Chem.*, 86, 99-103.
- Sattar Khan M.A., Nakamura S., Ogawa M., Akita E., Azakami H., Kato A., 2000. Bactericidal action of egg yolk phosphovitin against *Escherichia coli* under thermal stress. *J. Agric. Fd Chem.*, 48, 1503-1506.
- Sava G., 1996. Pharmacological aspects and therapeutic applications of lysozymes. *Exs*, 75, 433-449.
- Sava G., Pacor S., Dasic G., Bergamo A., 1995. Lysozyme stimulates lymphocyte response to ConA and IL-2 and potentiates 5-fluorouracil action on advanced carcinomas. *Anticancer Res.*, 15, 1883-1888.
- Saxena I., Tayyab S., 1997. Protein proteinase inhibitors from avian egg whites. *Cell. Mol. Life Sci.*, 53, 13-23.
- Schade R., Calzado E.G., Sarmiento R., Chacana P.A., Porankiewicz-Asplund J., Terzolo H.R., 2005. Chicken egg yolk antibodies (IgY-technology): a review of progress in production and use in research and human and veterinary medicine. *Altern. Lab. Anim.*, 33, 129-154.
- Serveau C., Lalmanach G., Juliano M.A., Scharfstein J., Juliano L., Gauthier F., 1996. Investigation of the substrate specificity of cruzipain, the major cysteine proteinase of *Trypanosoma cruzi*, through the use of cystatin-derived substrates and inhibitors. *Biochem. J.*, 313 (3), 951-956.
- Shcherbakova E.G., Bukhman V.M., Isakova E.B., Bodiagina D.A., Arkhipova N.A., Rastunova G.A., Vorob'eva L.S., Lipatov N., 2002. [Effect of lysozyme on the growth of murine lymphoma and antineoplastic activity of cyclophosphamide]. *Antibiot. Khimioter.*, 47, 3-8.
- Shin J.H., Yang M., Nam S.W., Kim J.T., Myung N.H., Bang W.G., Roe I.H., 2002. Use of egg yolk-derived immunoglobulin as an alternative to antibiotic treatment for control of

- Helicobacter pylori* infection. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 9, 1061-1066.
- Sitohy M., Chobert J.M., Karwowska U., Gozdzicka-Jozefiak A., Haertle T., 2006. Inhibition of bacteriophage M13 replication with esterified milk proteins. J. Agric. Fd Chem., 54, 3800-3806.
- Siwicki A.K., Klein P., Morand M., Kiczka W., Studnicka M., 1998. Immunostimulatory effects of dimerized lysozyme (KLP-602) on the nonspecific defense mechanisms and protection against furunculosis in salmonids. Vet. Immunol. Immunopathol., 61, 369-378.
- Smith N.C., Wallach M., Petracca M., Braun R., Eckert J., 1994. Maternal transfer of antibodies induced by infection with *Eimeria maxima* partially protects chickens against challenge with *Eimeria tenella*. Parasitology, 109 (5), 551-557.
- Sugita-Konishi Y., Shibata K., Yun S.S., Hara-Kudo Y., Yamaguchi K., Kumagai S., 1996. Immune functions of immunoglobulin Y isolated from egg yolk of hens immunized with various infectious bacteria. Biosci. Biotechnol. Biochem., 60, 886-888.
- Sun Y.X., Hayakawa S., Chuamanochan M., Fujimoto M., Innun A., Izumori K., 2006. Antioxidant effects of Maillard reaction products obtained from ovalbumin and different D-aldoheoses. Biosci. Biotechnol. Biochem., 70, 598-605.
- Supuran C.T., Scozzafava A., Clare B.W., 2002. Bacterial protease inhibitors. Med. Res. Rev., 22, 329-372.
- Tanizaki H., Tanaka H., Iwata H., Kato A., 1997. Activation of macrophages by sulfated glycopeptides in ovomucin, yolk membrane, and chazaeae in chicken eggs. Biosci. Biotechnol. Biochem., 61, 1883-1889.
- Tsuge Y., Shimoyamada M., Watanabe K., 1997. Differences in hemagglutination inhibition activity against bovine rotavirus and hen Newcastle disease virus based on the subunits in hen egg white ovomucin. Biosci. Biotechnol. Biochem., 60, 1505-1506.
- Valenti P., Antonini G., Von Hunolstein C., Visca P., Orsi N., Antonini E., 1983. Studies of the antimicrobial activity of ovotransferrin. Int. J. Tissue React., 5, 97-105.
- Van Nguyen S., Umeda K., Yokoyama H., Tohya Y., Kodama Y., 2006. Passive protection of dogs against clinical disease due to Canine parvovirus-2 by specific antibody from chicken egg yolk. Can. J. Vet. Res., 70, 62-64.
- Verdot L., Lalmanach G., Vercruyse V., Hoebeke J., Gauthier F., Vray B., 1999. Chicken cystatin stimulates nitric oxide release from interferon-gamma-activated mouse peritoneal macrophages via cytokine synthesis. Eur. J. Biochem., 266, 1111-1117.
- Vray B., Hartmann S., Hoebeke J., 2002. Immunomodulatory properties of cystatins. Cell. Mol. Life Sci., 59, 1503-1512.
- Watanabe K., Tsuge Y., Shimoyamada M., 1998a. Binding activities of Pronase-treated fragments from egg white ovomucin with anti-ovomucin antibodies and Newcastle disease virus. J. Agric. Fd Chem., 46, 4501-4506.
- Watanabe K., Tsuge Y., Shimoyamada M., Ogama N., Ebina T., 1998b. Antitumor effects of pronase-treated fragments, glycopeptides, from ovomucin in hen egg white in a double grafted tumor system. J. Agric. Fd Chem., 46, 3033-3038.
- Wesierska E., Saleh Y., Trziszka T., Kopec W., Siewinski M., Korzekwa K., 2005. Antimicrobial activity of chicken egg white cystatin. Wld J. Microb. Biotechn., 21, 59-64.
- Wilhelmson M., Carlander D., Kreuger A., Kollberg H., Larsson A., 2005. Oral treatment with yolk antibodies for the prevention of *C. albicans* infections in chemotherapy treated children. A feasibility study. Fd Agric. Immunol., 16, 41-45.
- Willcox J.K., Ash S.L., Catignani G.L., 2004. Antioxidants and prevention of chronic disease. Crit. Rev. Fd Sci. Nutr., 44, 275-295.
- Windhorst H.W., 2006. Changes in poultry production and trade worldwide. Wld's Poultry Sci. J., 62, 585-602.
- Wu C.J., Yang R.J., Zhou J., Bao S., Zou L., Zhang P.G., Mao Y.R., Wu J.P., He Q.M., 2003. Production and characterisation of a novel chicken IgY antibody raised against C-terminal peptide from human thymidine kinase 1. J. Immunol. Methods, 277, 157-169.
- Wu J., Akaike T., Hayashida K., Okamoto T., Okuyama A., Maeda H., 2001. Enhanced vascular permeability in solid tumor involving peroxynitrite and matrix metalloproteinases. Jpn. J. Cancer Res., 92, 439-451.
- Xiao Y., Hughes A.L., Ando J., Matsuda Y., Cheng J.F., Skinner-Noble D., Zhang G., 2004. A genome-wide screen identifies a single beta-defensin gene cluster in the chicken: implications for the origin and evolution of mammalian defensins. BMC Genomics, 5, 56.
- Xie H., Huff G.R., Huff W.E., Balog J.M., Holt P., Rath N.C., 2002. Identification of ovotransferrin as an acute phase protein in chickens. Poult. Sci., 81, 112-120.
- Xu Y.P., Zou W.M., Zhan X.J., Yang S.H., Xie D.Z., Peng S.L., 2006. Preparation and determination of immunological activities of anti-HBV egg yolk extraction. Cell Mol. Immunol., 3, 67-71.
- Yamamoto Y., Kato E., Ando A., 1996. Increased antioxidative activity of ovalbumin by heat treating in an emulsion of linoleic acid. Biosci. Biotechnol. Biochem., 60, 1430-1433.
- Yao Z.S., Zhang M.L., Sakahara H., Saga T., Arano Y., Konishi J., 1998. Avidin targeting of intraperitoneal tumour xenografts. J. Natl. Cancer Inst., 90, 25-29.
- Yolken R.H., Willoughby R., Wee S.B., Miskuff R., Vonderfecht S., 1987. Sialic acid glycoproteins inhibit in vitro and in vivo replication of rotaviruses. J. Clin. Invest., 79, 148-154.
- Yoshii H., Tachi N., Ohba R., Sakamura O., Takeyama H., Itani T., 2001. Antihypertensive effect of ACE inhibitory oligopeptides from chicken egg yolks. Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol., 128, 27-33.
- Zhang W.W. 2003. The use of gene-specific IgY antibodies for drug target discovery. Drug Discov. Today, 8, 364-371.

Résumé

L'œuf se compose d'une grande diversité de nutriments et de molécules actives «programmés» pour permettre le développement autonome d'un embryon dans un milieu confiné. Ces molécules d'intérêt sont réparties de manière équilibrée entre les différents compartiments de l'œuf (coquille, blanc, jaune, membranes) qui assurent chacun une fonction bien déterminée. Outre les éléments nutritifs essentiels à l'embryogenèse, on y trouve de multiples molécules participant au développement et à la protection de l'embryon qu'elle soit physique (coquille, membranes) ou chimique (molécules antibactériennes, antivirales, antioxydantes). Pour l'homme, l'œuf constitue un aliment de haute valeur nutritionnelle mais de plus en plus, il apparaît comme riche de nombreuses molécules actives d'intérêt majeur pour différents secteurs industriels tels que l'agroalimentaire, les biotechnologies, la cosmétique ou la santé humaine et animale. Les propriétés antibactériennes des protéines du blanc d'œuf sont connues depuis longtemps, mais il émerge depuis plusieurs années des activités particulièrement prometteuses en médecine humaine telles que des propriétés anti-adhésives, immuno-modulatrices, anti-hypertensives, anti-cancéreuses, anti-inflammatoires ou cryoprotectrices. Certaines de ces activités ne sont pas portées par les protéines natives mais par des peptides dérivés, générés *in vitro* par protéolyse ménagée des protéines de l'œuf. Ces peptides et protéines bioactifs présentent un intérêt grandissant depuis quelques années et de nombreux efforts sont actuellement menés pour tenter de mieux caractériser leurs applications potentielles.

Abstract

Biological activities of the egg

The chicken egg is a model that is particularly interesting since it contains all the components that are essential for embryonic development. These molecules are specifically distributed within the entire egg, each compartment (eggshell, albumen, yolk and membranes) having its own specific function. Besides the nutrients essential for embryogenesis, there are many molecules that participate in the growth and defence of the embryo including the physical defence mainly ensured by the eggshell and the membranes, and the chemical defence involving all the antimicrobial proteins. Thus, for humans, the egg is known for its highly nutritive value but it is also a putative source of numerous active molecules that are of major interest for different industrial areas such as the food industry, biotechnologies, cosmetics or human health. Antimicrobial activities of some egg white proteins have been known for a long time but more recently some additional activities including antiviral, antioxidant, anti-adhesive, immuno-modulating, anti-hypertensive, anti-cancer or anti-inflammatory activities have been reported. Some of these biological characteristics are attributed to native proteins but also to peptides generated *in vitro* by limited proteolysis. Altogether, these bioactive proteins and peptides constitute a promising potential and many investigations are currently underway to better define their industrial and pharmaceutical applications

RÉHAULT S., ANTON M., NAU F., GAUTRON J., NYS Y., 2007. Les activités biologiques de l'œuf. *INRA Prod. Anim.*, 20, 337-348.

