

基于总过敏原家族的食物过敏原家族分类

王静, 周催, 孙娜, 鲁静, 车会莲*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘要: **目的** 根据过敏原数据库对食品过敏原进行分类。 **方法** 从致敏性蛋白结构数据库 SDAP(Structural Database of Allergenic Proteins)中获得已知食品过敏原列表, 将这些食品过敏原在 AllFam 数据库中进行整理分类。 **结果** 根据分类结果, 得到涵盖食品过敏原数量最多的五个家族分别是 Prolamin superfamily、Bet v 1-related protein、EF hand domain、Cupin superfamily 和 Profilin, 他们包含了大约 60% 的食物过敏原。研究还发现 3 个交叉过敏原家族, 分别是 Serpin serine protease inhibitor、Thioredoxin 和 Trioisophosphate isomerase。 **结论** 这个分类包含植物性食品过敏原和动物性食品过敏原两大类, 并使用了过敏原家族数据库 AllFam, 为科学研究食品过敏原的结构和功能及动物致敏试验、临床致敏试验的设计和开展提供了客观依据。

关键词: 食品过敏原; 食品过敏原家族过敏原分类; SDAP 过敏原数据库

Classification of food allergen family based on total allergen family

WANG Jing, ZHOU Cui, SUN Na, LU Jing, CHE Hui-Lian*

(College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

ABSTRACT: Objective To classify food allergens into different food allergen families according to allergen database. **Methods** The list of food allergen was taken from Structural Database of Allergenic Proteins (SDAP). On the basis of allergen families in AllFam Database, these food allergens were classified into different families. **Results** The most five families contained approximately 60% food allergens, including Prolamin superfamily, Bet v 1-related protein, EF hand domain, Cupin superfamily and Profilin. Moreover, three cross food allergen families were found, including Serpin serine protease inhibitor, Thioredoxin and Trioisophosphate isomerase. **Conclusion** This classification includes both plant food allergen and animal food allergen. This classification provides an objective basis to the study of the structures and functions of food allergens, animal model for food allergen and the design of clinical experiment.

KEY WORDS: food allergen; food allergen families; classification of allergens; Structural Database of Allergenic Proteins (SDAP)

1 引言

目前的生物信息学工具已经能根据蛋白质具有的相似氨基酸序列和三维结构来对蛋白质进行分类。根据这种分类方法, 绝大多数植物性食品过敏原只

属于少数几个蛋白质家族^[1]。这类研究使得根据氨基酸序列通过生物信息学方法来预测蛋白质的潜在致敏性成为可能。

植物性食品过敏原中包含过敏原最多的 4 个家族是 Cupin superfamily、Prolamin superfamily、Bet v

基金项目: 国家自然科学基金项目(81072305)

*通讯作者: 车会莲, 博士, 副教授, 研究方向为食品过敏、食品毒理学研究。Email: chehuilian@cau.edu.cn

1-related protein 和 Profilin, 65%的植物性食品过敏原属于这 4 个家族^[2]。有研究显示, 大部分植物性食品过敏原与病程相关蛋白(pathogenesis-related proteins, PRs)具有同源性^[3], 因此也有分类将 PRs 同源性的蛋白质分类为植物防御系统蛋白家族^[4]。

动物性食品过敏原主要包含 3 个过敏原家族: tropomyosins、EF hand proteins 和 caseins^[5]。与植物性食品过敏原不同的是, 动物性食品过敏原与人类蛋白质具有一定的同源性, 这可能会影响到人体免疫系统对他们的识别。

Structural Database of Allergenic Proteins(SDAP)是一个集成了各种过敏原结构生物学研究计算工具的在线过敏蛋白数据库。通过使用互联网服务, 它可以从一些比较常见的蛋白质序列和结构数据库(如 SwissProt、PIR、NCBI、PDB)中检索相关过敏原的生物信息, 找到氨基酸序列或结构相似的过敏原信息, 目前 SDAP 数据库包含了 528 种食品过敏原。

AllFam 数据库中的过敏原数据来源于 Allergome 数据库。Allergome 数据库主要提供目前已报道的能够诱发 IgE 介导过敏反应(过敏症, 哮喘, 过敏性皮炎, 结膜炎, 鼻炎, 荨麻疹)的过敏原的相关信息。其收录的过敏原大多都由国际免疫学会联盟(IUIS)过敏原命名小组委员会正式命名。AllFam 数据库目前含 186 个过敏原家族, 包含有 1091 种过敏原。

本文从 SDAP 数据库中得到食品过敏原列表, 利用 AllFam 中的过敏原家族, 从食品中主要致敏蛋白质的结构和功能出发, 对食品致敏原进行分类。

2 食品过敏原家族分类方法

AllFam 数据库中的家族分类是基于一个蛋白质家族数据库 Pfam。AllFam 中的每一个过敏原家族都有对应的一个或几个 Pfam 家族。根据 SDAP 数据库

(<http://fermi.utmb.edu/SDAP/index.html>) 中的信息得到 528 种食品过敏原的列表, 综合 SDAP 中过敏原的信息, 找到这些过敏原的蛋白质家族分类(Pfam family ID), 随后根据 Pfam family ID 在 AllFam 数据库(<http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/>)中的找到包含该种过敏原的过敏原家族, 最后根据这些家族含有过敏原的数量对其进行排序。

虽然根据 SDAP 数据库中提供的过敏原的蛋白质家族信息, 可以得到食品过敏原的蛋白质家族分类, 但并不是所有的蛋白质家族都含有致敏性蛋白^[6], 因此根据蛋白质家族来分类范围太大。而 AllFam 数据库恰好解决了这个问题, 将含有致敏性蛋白的蛋白质家族进行进一步的分类, 形成过敏原家族, 更有利于研究过敏原的特殊结构和功能。

本研究主要使用 AllFam 数据库中的过敏原家族对食品过敏原进行了分类, 这种分类方法的依据是致敏性蛋白的结构和功能。此种分类方法显示植物性食品过敏原要多于动物性食品过敏原。

以 Cupin superfamily 家族中的代表性过敏原 Ara h 1 为例, Ara h 1 是花生中的一种主要过敏原, 属于 Cupin superfamily 家族中的 7S vicilins 亚族。首先在 SDAP 中获得 Ara h 1 的 Pfam ID, 如图 1 所示。

然后在 AllFam 的搜索中选择 Pfam family ID, 并搜索在 SDAP 搜索结果中 Ara h 1 的 Pfam family ID, 如图 2 所示。

根据 AllFam 的搜索结果可以获得 Ara h 1 的过敏原家族的名字, 如图 3 所示。

3 分类结果

在 SDAP 数据库含有的 528 种食品过敏原中, 有 456 种属于 AllFam 数据中的过敏原家族。这 456 种食品过敏原绝大多数分布在 Prolamin superfamily、

Sequence	Pfam sequence	Pfam family	Allergens from this Pfam family	Pfam database	Pfam region	First amino acid	Last amino acid
P43237	AL11 ARAHY	PF00190	Ge!	Pfam A	1	176	303
	AL11 ARAHY	PF00190: Cupin	Ge!	Pfam A	1	176	303
	AL11 ARAHY	PF00190	Ge!	Pfam A	2	390	566
	AL11 ARAHY	PF00190: Cupin					
P43238	AL12 ARAHY	PF00190	Ge!	Pfam A	1	182	309
	AL12 ARAHY	PF00190: Cupin	Ge!	Pfam A	2	398	571
	AL12 ARAHY	PF00190					
	AL12 ARAHY	PF00190: Cupin					

Pfam is a database of multiple sequence alignments and hidden Markov models covering protein domains and families

图 1 Ara h 1 在 SDAP 数据库中的搜索结果

Fig. 1 The result of Ara h 1 searched in SDAP



图 2 获得 Ara h 1 的 Pfam ID 后在 AllFam 数据库中搜索
Fig. 2 Search Pfam ID of Ara h 1 in AllFam

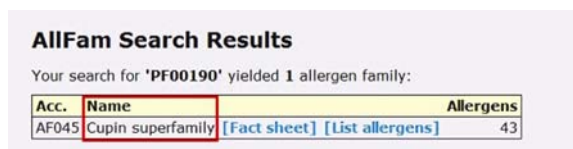


图 3 AllFam 搜索结果
Fig. 3 The search result in AllFam

Bet v 1-related protein、EF hand domain、Cupin superfamily 和 Profilin 这 5 个家族中, 这 5 个家族包含的过敏原数量达到总过敏原数量的 60%。含有过敏原数量小于 3 个的家族有 28 个, 占全部过敏原家族的 60%, 这提示大部分食物过敏原只属于少数的蛋白家族, 与之前 Mills 的研究结果相似^[1]。这 5 个家族中包含的常见过敏原如表 1 所示。

3.1 Prolamin superfamily

Prolamin superfamily 家族是植物性食物过敏原的主要家族, 含有 57 种过敏原和 51 种同种异体过敏原(isoallergen)。这个家族中大部分过敏原的氨基酸序列含有 8 个半胱氨酸残基的骨架并有相似的三维结构, 家族中的很多过敏原具有大量的 α -螺旋结构^[4, 7]。几种重要的豆类、谷类、蔬菜和水果中的过敏原都属于这个家族, 例如 2S 种子储存白蛋白、非特异性脂质转移蛋白和谷物的 α -淀粉酶/蛋白酶抑制剂。花生中已知的过敏原 Ara h 2、Ara h 6 和 Ara h 7 就属于这个家族。

3.2 EF hand domain

EF hand domain 家族含有 26 种食物过敏原和 26

种同种异体过敏原, 均为动物性食物过敏原, 大部分致敏性蛋白质属于钙结合蛋白, 包含一个由 12 个氨基酸组成的 α -螺旋结构^[8]。其生物学功能主要分为信号蛋白和钙离子缓冲或运输蛋白两大类。有研究证明, 这个家族中的过敏原与 IgE 结合的活性与钙相关^[9]。

3.3 Cupin superfamily

Cupin superfamily 家族含有 24 种食物过敏原和 26 种同种异体过敏原, 主要来自于豆类、坚果和种子食物过敏原^[1]。其中绝大多数都具有 2 段相同的氨基酸序列和一个 β -筒状结构^[10]。家族成员都属于种子贮藏球蛋白, 种子贮藏球蛋白可分为两个家族: 7/8S 球蛋白(vicilins)和成熟的 11S 球蛋白(legumins)。

3.4 Profilin

Profilin 家族含有 24 种食物过敏原和 20 种同种异体过敏原, 分子量一般在 12~15 kDa, 是存在于真核细胞中的胞内蛋白, 家族成员之间的序列同源性达 75%。对这个家族中过敏原过敏的患者中有 10%~20%也对花粉过敏^[11], 提示对这个家族过敏原过敏的患者对很多种类的花粉存在过敏反应^[12]。

3.5 Bet v 1-related protein

Bet v 1-related protein 家族含有 62 种食物过敏原, 这些过敏原主要存在于维管植物中, 包括蔷薇科(苹果)、伞形科(芹菜)和豆科(大豆)等。这个家族中的过敏原大多数含有 7 个 β 折叠和 3 个 α -螺旋结构, 并且在 C 端有一个亲水的螺旋结构^[8]。Bet v 1-related protein 家族根据序列同源性可分为 3 个小家族, 分别是 pathogenesis-related(PR)-10、Bet v 1 major allergen 和 ripening-related(RRP) proteins^[8], 其中含有过敏原数量最多的是 PR-10 家族^[13]。Bet v 1 是主要的桦树花粉过敏原, 很多对桦树花粉过敏的患者也对部分蔬菜和水果的过敏, 提示很多植物性食物过敏原与 Bet v 1 具有 IgE 抗体交叉反应^[14]。

表 1 含有过敏原最多的前 5 个家族中的常见过敏原

Table 1 Typical food allergens of five allergen families that contain most of food allergens

过敏原家族	常见过敏原
Prolamin superfamily	Ara h 2(花生), Ara h 6(花生), Ber e 1(巴西坚果)
EF hand domain	Gad c 1(鳕鱼), Cyp c 1(鲤鱼)
Cupin superfamily	Gly m 5(大豆), Ara h 3(花生), Ses i 6(芝麻)
Profilin	Ara h 5(花生), Lyc e 1(番茄), Mus a 1(香蕉)
Bet v 1-related protein	Api g 2(芹菜), Dau c 1(胡萝卜), Pyr c 1(梨)

3.6 交叉过敏原家族

大部分的过敏原家族只包含植物性食品过敏原或动物性食品过敏原。已有研究表明^[1-5], 大部分对于食品过敏原的分类都是分别按照植物性食品或动物性食品过敏原进行家族分类。在本次的分类研究中, 还发现了3个交叉过敏原家族, 分别是 Serpin serine protease inhibitor、Thioredoxin 和 Triosephosphate isomerase。其中 Serpin serine protease inhibitor 家族含有过敏原 Gal d 2(鸡)和 Tri a 33(小麦); Thioredoxin 家族含有过敏原 Zem m 25(玉米), Tri a 25(小麦)和 Gal d 3(鸡); Triosephosphate isomerase 家族含有过敏原 Arc s 8(甲壳纲动物), Cra c 8(北海虾), Tri a 31(小麦)和 Tri a TPIS(小麦)。从这3个家族包含的过敏原中可以看出, 他们的共同点是都含有小麦中的过敏原, 这提示小麦的过敏原可能在结构或功能上与动物性食品过敏原有相似之处。

4 讨论

在本次研究中, 对 SDAP 数据库中的食品过敏原进行分类后发现, 主要的5个过敏原家族, Prolamin superfamily、Bet v 1-related protein、EF hand domain、Cupin superfamily 和 Profilin, 包含了约60%的食品过敏原, 这说明大部分的食品过敏原主要存在于这几个家族中, 这与 Heimo 和 John 的研究结果类似^[3, 4]。因此研究这几个家族中蛋白质的结构和功能就能够了解大部分食品过敏原的生物学特性。

本研究所得到的分类方法不是单独对植物性食品过敏原或动物性食品过敏原进行几组分类, 而是根据致敏蛋白质的结构, 对现有过敏原相关数据库 SDAP 和 AllFam 中提供的信息进行充分整理, 对所有食品过敏原进行系统的家族分类。以往分别对植物性和动物性食品过敏原进行分类的研究指出, 绝大部分的过敏原属于少数几个蛋白质家族^[4, 5], 有些蛋白质家族中不含有致敏性蛋白质^[6], 因此使用 AllFam 对食品过敏原进行家族分类比直接对致敏蛋白质进行分类更有意义。

本次研究结果显示, Prolamin superfamily 家族是最大的植物性食品过敏原家族。以往一些研究表明 Cupin superfamily 家族含有更多的植物性食品过敏原^[2, 4]。这中差异可能是因为在这几年中发现了更多

属于 Prolamin superfamily 家族的植物性食品过敏原, 导致了 Prolamin superfamily 家族含有的过敏原数量超越了 Cupin superfamily 家族。

在对食品过敏原的分类过程中, 还发现了3个植物性食品过敏原和动物性食品过敏原的交叉家族: Serpin serine protease inhibitor、Thioredoxin 和 Triosephosphate isomerase。这3个家族有一定的共同特征, 即都含有小麦中的过敏原, 这可能说明小麦中的过敏原与动物性食品过敏原有一定的相同点, 比如具有与金属离子结合的能力。这3个家族中大部分过敏原的结构还未知, 要从结构中寻找共同点还存在一定的困难, 需要更多的研究。值得关注的是这3个家族均是以功能来命名, 这说明过敏原的功能在其家族的分类中也是非常重要的一个指标。

对食品过敏原进行科学的分类, 有利于对食品中常见的过敏原的生物学特征和功能进行深入的研究, 根据食品中主要过敏原的结果和功能对其进行分类, 探究其所属的过敏原家族, 有利于研究和开发用于评价食品潜在致敏性的动物模型, 这对新型蛋白质潜在致敏性的研究和检测有重要意义。

参考文献

- [1] Mills ENC, Jenkins J, Alcocer MJC, *et al.* Structural, biological and evolutionary relationships of plant food allergens sensitising via the gastrointestinal tract [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2004, 44: 379-407.
- [2] Jenkins JA, Griffiths-Jones S, Shewry R, *et al.* Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross-reactive allergens: An insilico analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(1): 163-170.
- [3] Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(1): 27-36.
- [4] Breiteneder H, Radauer CA. classification of plant food allergens [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(5): 821-830.
- [5] Jenkins JA, Breiteneder H, Clare Mills EN. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(6): 1399-1405.
- [6] Radauer C, Bublin M, Wagner S, *et al.* Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(4): 847-852.
- [7] Kreis M, Forde BG, Rahman S, *et al.* Molecular evolution of the seed storage proteins of barley, rye and wheat [J]. *J Mol Biol*,

- 1985, 183: 499–502.
- [8] Ivanciuc O, Garcia T, Torres M, *et al.* Characteristic motifs for families of allergenic proteins [J]. *Mol Immunol*, 2009, 46: 559–568.
- [9] Gao Y, Gillen CM, Wheatly MG. Molecular characterization of the sarcoplasmic calcium-binding protein (SCP) from crayfish *Procambarus clarkii* [J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2006, 144: 478–487.
- [10] Dunwell JM. Cupins: a new superfamily of functionally diverse proteins that include germins and plant storage proteins [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 1998, 15: 1–32.
- [11] Valenta R, Duchene M, Ebner C, *et al.* Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens [J]. *J Exp Med*, 1992, 175: 377–385.
- [12] Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2001, 125: 57–65.
- [13] Wen J, Vanek-Krebitz M, Hoffmann-Sommergruber K, *et al.* The potential of Bet v 1 homologues, a nuclear multigene family, as phylogenetic markers in flowering plants [J]. *Mol Phylogenetic Evol*, 1997, 8: 317–333.
- [14] Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 964: 47–68.

(责任编辑: 张宏梁)

作者简介



王静, 浙江省杭州市, 研究生在读, 研究方向为食品过敏。

E-mail: moneywj0302@126.com。

车会莲, 博士, 副教授, 研究方向为食品过敏、食品毒理学研究。

E-mail: chehuilian@cau.edu.cn

“功能性食品”专题约稿

功能性食品是指具有营养功能、感觉功能和调节生理活动功能的食品。目前已研发的功能性食品主要包括: 增强人体体质(增强免疫能力, 激活淋巴系统等)的食品; 防止疾病(高血压、糖尿病、冠心病、便秘和肿瘤等)的食品; 恢复健康(控制胆固醇、防止血小板凝集、调节造血功能等)的食品; 调节身体节律(神经中枢、神经末梢、摄取与吸收功能等)的食品和延缓衰老的食品等。由于其特殊的营养功能, 越来越得到人们的关注。

鉴于此, 本刊特别策划了“功能性食品”专题, 围绕功能性食品的营养研究、开发应用、安全质量控制等问题展开讨论, 计划在 2012 年下半年出版。编辑部特向各位专家诚征惠稿, 综述、研究论文均可, 以期进一步提升该专题的学术质量和影响力。请在 10 月 15 日前通过网站或 Email 投稿。我们将快速处理并优先发表专题论文。

投稿方式:

网站: www.chinafoodj.com

Email: tougao@chinafoodj.com

《食品安全质量检测学报》编辑部