

美拉德反应调节食物过敏反应的研究进展

邱毓^{1,2}, 周启^{1,2}, 陈思懿^{1,2}, 陈欣彤^{1,2}, 黄美佳^{1,2}, 李欣^{1,2,3*}, 陈红兵^{1,3,4}

(1. 南昌大学食品科学与技术国家重点实验室, 南昌 330047; 2. 南昌大学食品学院, 南昌 330047; 3. 南昌大学江西省食物过敏重点实验室, 南昌 330047; 4. 南昌大学中德联合研究院, 南昌 330047)

摘要: 近年来食物过敏发生率急剧增加, 已是全球关注的公共卫生问题。美拉德反应作为食品加工和储存过程中最重要的化学反应之一, 过敏原蛋白被修饰后由于结构发生了变化, 必然引起致敏性改变, 进而可能引发机体对于不同处理条件的抗原免疫耐受不一致, 导致过敏反应。本文首先介绍了美拉德反应修饰蛋白质的过程及机制, 进而解析不同影响因素调节美拉德反应终产物对致敏性的影响, 最后阐述影响肠道菌群及其免疫应答机制的相关研究进行综述, 并对美拉德反应作为一种尚未被完全开发和应用的加工方式进行展望。

关键词: 美拉德反应; 蛋白质结构; 食物过敏原; 致敏性

Research progress of Maillard reaction in regulating food allergy

QIU Yu^{1,2}, ZHOU Qi^{1,2}, CHEN Si-Yi^{1,2}, CHEN Xin-Tong^{1,2}, HUANG Mei-Jia^{1,2},
LI Xin^{1,2,3*}, CHEN Hong-Bing^{1,3,4}

(1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China; 2. School of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China; 3. Jiangxi Province Key Laboratory of Food Allergy, Nanchang University, Nanchang 330047, China; 4. Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047, China)

ABSTRACT: In recent years, With the sharply increasing incidence of food allergies, food allergies have become a public health problem of global concern. Maillard reaction is one of the most important chemical reactions in the process of food processing and storage. After the allergen protein is modified, the structure changes, which will inevitably lead to changes in sensitization, which may lead to the body's inconsistent immune resistance to antigens under different processing conditions, and lead to allergic reactions. This paper firstly introduced the process and mechanism of protein modification by Maillard reaction, and analyzed the effect of different influencing factors on sensitization by regulating the final product of Maillard reaction, reviewed the relevant studies affecting intestinal microbiota and its immune response mechanism, reviewed and prospected the Maillard reaction as a processing method that had not yet been fully developed and applied.

KEY WORDS: Maillard reaction; protein structure; food allergens; hypoallergenic food

基金项目: 广东省重点领域研发计划项目(2022B0202030002)

Fund: Supported by the Special Project for Research and Development in Key Areas of Guangdong Province (2022B0202030002)

*通信作者: 李欣, 博士, 教授, 主要研究方向为食品免疫学。E-mail: zhizilixin@163.com

*Corresponding author: LI Xin, Ph.D, Professor, State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, No.235 Nanjing East Road, Nanchang 330047, China. E-mail: zhizilixin@163.com

0 引 言

食物过敏是由于机体摄入特定食物所引发的过激性免疫反应, 过敏反应引发的症状包括腹痛、呕吐、腹泻、血管性水肿、低血压、哮喘等, 在极端情况下甚至危及生命^[1]。世界卫生组织报告的威胁人类健康的各项因素当中, 食物过敏被排在第 4 位^[2], 全世界人口中约有 5% 的成人和 8% 的儿童受到影响, 患者的日常生活与工作受到极大阻碍^[3]。大多数的食物过敏是由于常见的 8 种主要食物包括牛奶、鸡蛋、小麦、大豆、花生、坚果、贝类和鱼类引起的。其中, 对花生过敏的人群占 23.1%, 对坚果过敏的人群占 21.6%, 对甲壳类动物过敏的人群占 16.1%^[4]。尽管避免食用致敏性食物是对敏感个体最有用的管理策略, 但是这样会严重影响人民的生活质量, 造成严重的营养不良, 同时过敏原存在于许多食物基质中, 难以完全排除, 因此, 降低或消除过敏原的致敏性才能从源头上解决食物过敏问题。目前, 通过食品加工降低食物的致敏性已成为研究的热点^[5-6]。

低致敏性食品产业是指通过一定化学、物理手段对食物过敏原进行加工, 从而造成过敏原的结构发生变化, 过敏原表位被隐藏、破坏或暴露, 从而改变食物过敏原在人体中的致敏性^[7]。如今有许多降低致敏性的加工方式, 除了热处理、酶促和酸处理等传统加工技术, 高压加工^[8]、辐照、高强度超声、高压微流^[9]等新技术也在广泛的应用^[10]。然而传统的干燥、加热等处理会形成难以预估的色素和风味化合物, 使食物蛋白质发生广泛的变性、聚集^[11-12], 而传统化学或酶水解的方法, 其使用的强还原性的化学试剂会对人体健康造成一定损害^[13]。美拉德反应作为食品加工和储存过程中最常见和最重要的化学反应之一, 由于还原糖与蛋白质结合的多样性, 其产物通常具有稳定性高、易加工等功能特性, 因此被认为是一种安全、高效的蛋白质修饰方式^[14]。近年来随着低致敏食品工业的发展, 利用美拉德反应处理食物基质^[15], 不仅能够降低过敏蛋白的致敏性,

也会改变终产物的乳化性、溶解性等功能特性, 有利于食品工业的加工或作为添加剂使用。但是如果处理不当, 美拉德反应会降低产品的感官和营养质量, 甚至由于处理方式的不同, 致敏性通常难以控制^[16]。

因此作为一种尚未被完全开发和应用的加工方式, 美拉德反应因其终产物拥有营养价值高、理化性质优秀、易加工等优点被食品行业所需要。本文针对美拉德反应修饰蛋白质的过程及机制, 阐述了不同影响因素调节美拉德反应终产物对致敏性的影响, 解析影响肠道免疫应答机制的相关研究, 旨在为调控美拉德反应消减食物蛋白致敏性提供理论参考依据。

1 美拉德反应概述

美拉德反应是一种羰基和氨基化合物之间的一系列复杂的非酶促褐变反应, 通常发生在食物的烘烤、烹饪和贮存过程中^[17]。如图 1 所示, 美拉德反应早期阶段, 氨基酸、肽或蛋白质的氨基亲核加成到还原糖的羰基上形成不稳定的席夫碱, 随后席夫碱经过 Amadori 重排、累积、构建形成稳定、不挥发的 Amadori 产物^[19]。Amadori 产物经过 Strecker 降解形成多样的风味物质^[20], 或通过一系列重排、环化和脱水, 与高分子蛋白质的氨基交联、聚合形成美拉德反应终产物。美拉德反应改变蛋白质致敏性的本质在于, 通过对过敏原蛋白结构的改变, 与氨基酸之间的交联以及糖类对蛋白质的化学修饰, 从而掩蔽、改变蛋白质过敏原表位, 因此免疫球蛋白难以识别^[21-22]。

2 美拉德反应终产物改变肠道内免疫应答的机制

目前食物过敏人群中较为常见的免疫应答机制为免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导, 肠道内的免疫应答是目前研究食物过敏免疫机制的主流方向^[23]。过敏原蛋白质穿过肠道上皮屏障后, 抗原呈递细胞对其进行捕获、

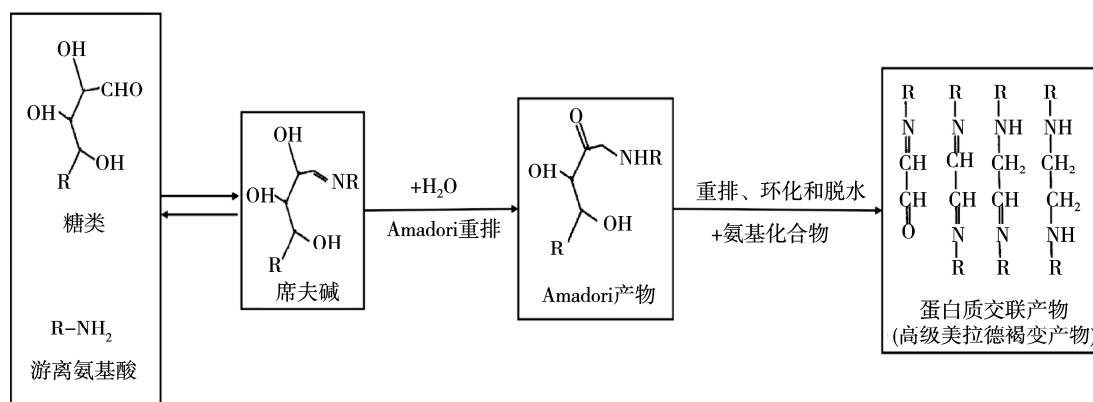


图 1 美拉德反应过程^[18]

Fig.1 Maillard reaction process^[18]

采集、加工,加工后的短肽通过主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类分子将它们呈递在细胞表面,初始 T 细胞识别特异性识别短肽后,MHC II 类分子/T 细胞受体界面的相互作用,初始 T 细胞分化成特定的辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2),同时释放大量的细胞因子,包括白细胞介素(interleukin, IL) IL-4、IL-5 和 IL-13 等,从而促进免疫 B 细胞的特异性分化、释放特异性 IgE 抗体到体循环中。当再次暴露于过敏原时,细胞表面上的相邻 IgE 分子发生交联,导致肥大细胞和嗜碱性粒细胞活化,并释放包括组胺、白三烯和前列腺素在内的炎症介质^[24]。

过敏原蛋白经过美拉德反应处理后,其终产物进入机体能有效改善细胞因子的释放,降低过敏反应。PERUSKO 等^[25]对 β -乳球蛋白进行糖基化表征研究,发现由于糖化改变了蛋白的二级、三级结构,加速了蛋白的聚集、变性,使 Caco-2 细胞对于蛋白的运输减弱;骨髓来源的树突状细胞(bone marrow-derived dendritic cells, BMDCs)在吸收糖化蛋白后,释放出更强的细胞因子信号,糖化蛋白表位序列明显受到破坏,最终导致免疫球蛋白释放白介素 IL-5 和 IL-13 释放减少,嗜碱性粒细胞活性降低,免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)结合量明显降低。

其他类型的食物过敏原在经过美拉德反应处理后,同样能够得到相似的结论:ZHANG 等^[26]研究糖基化处理虾原肌球蛋白发现,小鼠体内的嗜碱性粒细胞的脱粒作用降低,免疫信号通路受到抑制,组胺和 β -氨基己糖苷酶的

释放减少,因此产物的致敏性降低^[27];而 ZHANG 等^[28]进一步利用葡萄糖糖化虾原肌球蛋白,并以此构建人结肠上皮细胞系(Caco-2)模型,结果表明糖化产物较天然蛋白,显著影响胞内初始嗜碱粒细胞更难自行启动,细胞因子 IL-8 的释放受到明显抑制, KUMAR 等^[29]在糖基化处理绿豆的过敏原蛋白时发现,相对于正常蛋白,抗原呈递细胞途径被减弱, IgE 抗体与肥大细胞以及嗜碱性粒细胞结合的交联程度更低,进一步研究分析细胞因子的释放发现, Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 程度更低^[30],小鼠体内特异性过敏反应表现减弱。

综上所述,在糖基化处理蛋白之后,通过对吞噬细胞、细胞因子等的影响,改变了个体吸收过敏原后激发的免疫传递机制,因此免疫应答反应减弱,食物基质的致敏性得到改善。

3 过敏原在不同条件的美拉德反应引发的致敏性变化

由于在美拉德反应中,蛋白质以及多糖是最基本的底物,有许多的因素,例如单糖的结构、蛋白质和糖类的比例、反应温度、反应时间、其他辅助手段等,都会影响到美拉德反应进程以及产物的致敏性。表 1 中列出了常见的 8 大食物过敏原经过精准美拉德反应处理,其在不同的反应条件下,过敏原蛋白致敏性的变化,由此分析其影响因素。

表 1 美拉德反应对蛋白致敏性的影响
Table 1 Effects of Maillard reaction on protein sensitization

过敏原	处理方式	反应体系	反应条件	致敏性	参考文献
鸡蛋	湿法加热糖化反应	卵白蛋白/葡萄糖(质量比为 1.1:1)	反应温度 60℃、反应时间 1 h、pH 6.87	IgE、IgG 结合能力下降	[31]
	湿法加热糖化反应	乙醛酸/卵清蛋白(摩尔比为 5:1)	反应温度 40℃、孵育 25 h、pH 7.4	IgE、IgG 结合能力下降	[32]
		3-脱氧葡萄糖酮 /卵清蛋白(摩尔比为 4:1)	反应温度 70℃、反应时间 4 h、pH 7.4	IgE、IgG 结合能力上升	
鱼类	湿法加热糖化反应	核糖/小白蛋白(质量比为 3:7)	反应温度 121℃、反应时间 38.09 min、pH 8.26。	IgE、IgG 结合能力下降	[33]
	高压辅助湿法加热糖化反应	小白蛋白/葡萄糖(质量比为 1:1)	高压预处理: 121℃、0.12 MPa、20 min; 孵育: 反应温度 100℃、反应时间 30 min、pH 7.0	IgE、IgG 结合能力下降	[34]
	超声辅助干法加热糖化反应	半乳糖/ α -乳清蛋白(质量比为 1:1)	超声预处理: 150 W/cm ² 、冰浴 15 min; 冻干后孵育: 反应温度 55℃、相对湿度 79%、反应时间 4 h	IgE、IgG 结合能力下降	[35]
牛乳	超声辅助干法加热糖化反应	甘露糖/ β -乳球蛋白(质量比为 2:1)	超声预处理: 150 W/cm ² 、冰浴 15min 冻干后孵育: 反应温度 55℃、相对湿度 79%、反应时间 4h	IgE、IgG 结合能力下降	[36]
	脉冲电场辅助干法加热糖化反应	甘露糖/ β -乳球蛋白(质量比为 2:1)	脉冲电场预处理: 25 kV/cm 、冰浴 60 μ s 冻干后孵育: 反应温度 55℃ 、相对湿度 79% 、反应时间 4 h	IgE、IgG 结合能力下降	[37]

表 1(续)

过敏原	处理方式	反应体系	反应条件	致敏性	参考文献
坚果	湿法加热糖 化反应	榛子蛋白/葡萄糖(质量 比为 1:2)	①反应温度 37℃、反应时间 7 d、pH 7.4 ②反应温度 60℃、反应时间 3 d、pH 7.4 ③反应温度 145℃、反应时间 20 min、pH 7.4	①37℃处理: IgE、IgG 结合能力 不变; ②60/145℃处理: IgE、IgG 结合能力下降	[38]
	湿法加热糖 化反应	榛子蛋白/葡萄糖(质量 比为 1:6)	反应温度 70℃、反应时间 48 h、pH 7.4	IgE、IgG 结合能力下降	[39]
花生	湿法加热糖 化反应	花生蛋白/ 葡萄糖(质 量比为 1:2)	反应温度 100℃、反应时间 10、20、40、 60 min、pH 7.4	经过 100℃、60 min 的处理, IgE、IgG 结合能力显著降低	[40]
	湿法加热糖 化反应	花生 2S 球蛋白/葡萄糖 (质量比为 1:2)	反应温度 110℃、反应时间 15 min、pH 7.4	IgE、IgG 结合能力变化不明显	[41]
贝类动物	干法加热糖 化反应	虾原肌球蛋白/单糖(摩 尔比约 1:6)	反应温度 60℃、相对湿度 35%、反应时 间 4~12 h	经 12h 孵育后, 显著体现 IgE、 IgG 结合能力下降	[42]
	干法加热糖 化反应	扇贝原肌球蛋白/还原 糖(摩尔比约 1:6)	反应温度 60℃、相对湿度 35%、反应时 间 2~15 d	与麦芽三糖经 15 天孵育后, 最显 著体现 IgE、IgG 结合能力下降	[43]
大豆	干法加热糖 化反应	鹰嘴豆蛋白/葡萄糖(质 量比为 1:1)	反应温度 55℃ 、相对湿度 65%、反应时 间 72 h	IgE、IgG 结合能力下降	[44]
	干法加热糖 化反应	大豆 11S 蛋白/乳糖(质 量比为 4:1)	反应温度 55℃ 、相对湿度 79%、反应时 间 24 h	随着孵育时间的推进, IgE、IgG 结合能力逐渐降低	[45]
小麦	干法加热糖 化反应	荞麦 Fag t 3 蛋白/多糖 (质量比为 1:1)	反应温度 70℃、反应时间 3 d; 反应温度 160℃、反应时间 15 min	IgE、IgG 结合能力均下降	[46]
	干法加热糖 化反应	荞麦 Fag e 1 蛋白/多糖 (质量比为 1:1)	反应温度 60℃、相对湿度 65%、反应时 间 7 d	IgE、IgG 结合能力均下降	[47]

3.1 过敏原蛋白浓度影响美拉德终产物致敏性变化

食物蛋白底物浓度的差异会影响美拉德反应的进程, 导致美拉德反应终产物与免疫球蛋白的结合能力发生一定改变, 引起机体不同程度过敏反应, 其原因在于食物蛋白在不同浓度的体系当中, 其食物过敏原表位的破坏程度是不一致的^[48]。蛋白质在糖基化的过程中, 产物之间相互聚合、连接, 形成一种网状结构, 阻碍了免疫球蛋白识别表位, 从而降低了蛋白质的致敏性^[49]。有研究认为, 不同的食物基质可能具有与过敏原蛋白高度相似的致敏性位点, 糖基化结合位点由蛋白质结构、氨基酸序列等因素决定, 因此修饰程度受一定影响, 导致美拉德反应终产物会引起不同程度的过敏反应^[50]。

对比 TEODOROWICZ 等^[51]的研究发现, 来源不同但是结构相似的小白蛋白, 在不一致的底物浓度处理后刺激 IgE 免疫细胞, 结果发现美拉德反应终产物导致 IgE 介导程度相差较大。有研究认为, 过高的蛋白质浓度会导致体系中游离的氨基酸过多, 蛋白质被糖化部分为游离的氨基酸序列而非过敏原表位, 导致美拉德终产物的抗原性不减反增。

ZHAO 等^[49]通过观察经免疫的小鼠, 发现被完全糖化的过敏原蛋白吸收进入小鼠体内后, 终产物能够显著抑制 RBL-2H3 细胞分泌白细胞介素等细胞因子, 从而抑制 IgE 介导反应; SUN 等^[52]进一步研究小白蛋白糖基化结构, 发现小白蛋白经过糖化后疏水斑块暴露在蛋白质表面, 增

加了蛋白的疏水相互作用, 促进美拉德反应终产物的聚集, 聚集物在胃肠道中的消化、吸收程度, 影响了机体对美拉德反应终产物的应答。因此, 在利用美拉德反应降低不同浓度的过敏原蛋白致敏性的过程中, 要把握最适糖化浓度, 精准修饰过敏原表位, 降低蛋白致敏性。

3.2 还原糖的结构种类影响美拉德终产物的致敏性

美拉德反应的本质是蛋白质被还原糖化学修饰, 蛋白质的部分构象发生展开和聚集, 而不同的糖类对蛋白质的影响各异, 从而造成免疫蛋白的结合性改变不一^[53]。对比表 1 鸡蛋的研究结果发现不同的糖类对卵清蛋白进行糖基化处理时, 发现利用 3-脱氧葡萄糖酮修饰的终产物, 其与免疫球蛋白的结合能力显著上升, 然而利用乙醛酸、葡萄糖等糖类, 其结合能力有不同程度的下降。卵清蛋白在糖化的过程中, 由于蛋白质结构的展开暴露了其半胱氨酸残基, 并随之发生重排, 巯基被氧化导致表面的巯基含量降低^[54]。只有当卵清蛋白与还原糖形成吡咯素这类高级糖基化结构时, 会通过 MHC II 类途径以实现 CD4⁺ T 细胞免疫原性的活化, 体外过敏的临床症状有一定减轻^[55]。

在 YUAN 等^[56]的研究中利用不同方式对蛋白质表面疏水性的分析, 认为在糖基化的过程中, 不同的糖类会不同程度的减少蛋白质的 β -折叠从而降低表面疏水性。MAKOTO 等^[57]认为, 单糖与蛋白表位结合后可能会产生

一定的屏蔽效应,导致糖化后形成空间位阻会限制 IgE 与表位结合,因此免疫球蛋白结合能力的变化不一致。REESE 等^[58]研究发现,经糖基化的原肌球蛋白经过糜蛋白酶消化后,会形成不一致的消化片段,因此机体吸收后,引起的免疫应答也不一致。若利用吡咯啉修饰卵清蛋白形成了一种特殊的糖化结构,在刺激小鼠后发现这种结构能够增强 CD4⁺ T 细胞对该产物的免疫应答性,导致 IgE 介导反应更强烈。与之相对的, XU 等^[59]利用甘露糖对卵清蛋白进行修饰,糖化产物限制了 MHC -II 类分子对 T 细胞的刺激,因此机体对产物的反应应答更弱。

3.3 反应温度因过敏原种类而差异

加热本身会导致蛋白质的展开、内部的线性表位的暴露,并可能导致对酶促蛋白水解的敏感性增强^[60],而美拉德反应的化学修饰能够有效地改变蛋白质表位,从而使蛋白质致敏性降低。观察表 1 中的处理条件,发现坚果、小麦、鸡蛋、贝类等不同的食物基质具有不同的处理温度。表 1 对比 3 种温度的糖基化反应处理榛子蛋白时发现,经过 145℃ 的处理的反应终产物与免疫球蛋白的结合能力下降最大,而卵清蛋白在 60℃ 下反应得到的终产物与免疫球蛋白结合也能够得到相似的效果^[31]。可能是基质蛋白的热稳定性不一致,导致在美拉德反应的过程中,需要不同的温度将结构打开,从而有效结合过敏原表位,从而降低蛋白产物的致敏性。

对于同种食物基质而言,以花生过敏原 Cor a 11 为例,当温度超过 80℃ 时,蛋白的二硫键的减少、球状折叠被展开,进一步研究发现^[61]利用葡萄糖糖化 Ara h 1 蛋白,并依此构建 BALB/c 小鼠模型,结果发现糖化产物处理小鼠时,体内初始 CD4⁺ T 细胞更难自行启动极化为 Th 2 淋巴细胞,从而降低机体对过敏原的免疫应答; TEODOROWICZ 等^[62]在研究过热处理糖化 β -乳球蛋白的过程中,发现美拉德反应终产物会激活 Gal-3 的适应性免疫机制,从而激发更强烈的免疫应答。过敏原蛋白在受热的过程中,在某一温度区间时会形成热稳定的蛋白中间体^[63];当温度继续升高时,由于结构展开,二级结构逐渐被破坏,单糖与氨基酸形成新的结构,各个产物之间发生偶联、聚集,因此有效阻碍了免疫球蛋白与表位结合^[64];当温度继续升高时,结构展开而暴露部分藏于内部的表位,形成更多复杂的共价键,从而导致更多复杂的表位生成,加剧了糖化产物的抗原性^[65]。因此,在利用美拉德反应的处理过程中存在一个最大削减致敏性的反应温度,利用精准反应能够得到致敏性最低的美拉德反应终产物。

3.4 新技术辅助预处理

超声波作为一种非热处理技术,可用于改善糖基化反应。 α -乳白蛋白由于其高稳定性,因此其糖化过程中,通常利用超声预处理辅助糖基化反应,结果表明经超声处理后的产物, IgE、IgG 结合能力明显降低。LIU 等^[66]在超声、

糖基化处理 β -乳球蛋白实验中观察到,蛋白质多聚体以及糖交联产物的产生,导致蛋白质三级结构的变化,糖基将蛋白质分子表面的氨基酸侧链暴露于外侧,蛋白质的糖基化位点的结合率随之增加,因此导致 IgG 结合能力显著下降。WEI 等^[67]利用核糖对 β -乳球蛋白进行糖基化得到了相似的结论。其原因在于,超声处理后蛋白质会发生“空化现象”,内部的结构受到反复的压缩、膨胀^[68],从而破坏分子间氢键以及范德华相互作用,会促进蛋白质结构发生折叠,从而促进糖基化的进行,加剧了构象表位的破坏,最终导致 IgG 和 IgE 结合能力的降低。

脉冲电场处理技术是一种利用高强度的外部电场,由于其具有发热量低、处理时间短的特点,因此可以最大限度地减少食品颜色、味道、营养成分和不耐热功能成分的损失,对食物基质进行改良的新兴的非热食品加工技术^[69]。表 1 中可以观察到, YANG 等^[37]对 β -乳球蛋白进行脉冲电场辅助糖基化处理后,发现美拉德反应终产物与超声辅助处理的蛋白糖基化物的结构相似^[36],其终产物的免疫球蛋白结合能力均下降约 90%,相较超声处理却可以大幅缩短处理时间。其原因在于,脉冲电场的能量输出更高,因此过敏原蛋白经脉冲电场处理后,蛋白质的结构受到更强烈的破坏^[70],导致蛋白构象展开暴露出内部的糖基化位点,促进了还原糖结合在过敏原表位上,加剧了构象表位的破坏,最终导致终产物与免疫球蛋白的结合能力降低。

综上所述,利用多种非热技术辅助糖基化处理后,能够有效改变蛋白质的结构,从而促进还原糖与蛋白质表位结合能力。

4 美拉德反应产物调节肠道菌群对致敏性的影响

近年来,随着对肠道环境的研究,食物过敏与肠道微生物的相关性受到认可,生物个体食物过敏的发生与肠道微生物的组成密切相关^[71]。有报道称^[72],食物过敏儿童的肠道菌群中双歧杆菌科、肠杆菌科、葡萄球菌科、韦荣菌科和疣微菌科的丰度较正常儿童均有所增加和减少。SHAO 等^[73]发现牛乳过敏婴儿在食用牛乳之后,与健康婴儿相比肠道微生物群落多样性明显更低。因此推测肠道菌群与食物过敏反应具有一定的联系,过敏原的摄入会改变肠道微生物群的组成与丰度^[74],影响机体对食物过敏原的应答程度,而肠道中的某些特定细菌也可以保护人体免受食物过敏^[75]。

LING 等^[76]在对比观察过敏婴儿摄取糖化 β -乳球蛋白进入肠道后发现,拟杆菌门和粪杆菌属的相对丰度更高,而梭杆菌门的相对丰度更低,与 YANG 等^[77]观察过敏婴儿摄取糖化鱼类的小白蛋白结果相似,免疫球蛋白的结合能力更低,同时人体肠道微生物群落丰度更高。有研究证实^[78]糖基化蛋白具有双歧化活性,并能够影响肠道微生物群,从而改变原过敏蛋白的致敏性。蛋白质被糖基化后

进入肠道, 蛋白质的凝胶结构变得更紧致、纤维更聚集, 肠道内的蛋白消化率有一定程度的降低^[79], 导致更多的蛋白质流入结肠, 由肠道微生物群发酵, 从而影响肠道微生物的生长^[80]; 也有研究认为经过糖基化的蛋白在肠道内的发酵被延迟, 大分子蛋白会逐渐消化为短链脂肪酸^[81], 从而促进肠道菌群的繁殖, 肠道菌群丰度增加^[82]。

5 展 望

近年来, 美拉德反应能够有效降低过敏原蛋白致敏性的特点受到食品行业关注, 但是市场上利用糖化蛋白质制备的低致敏食品尚属空白^[83]。目前食品加工中, 美拉德反应的应用更多在改善食品的功能特性, 如食品风味、溶解性、热稳定性等方面^[84]。其实, 美拉德反应的复合物还具有许多生物学特性值得开发^[85], 能够作为优良的包被物协助药物进入人体^[86], 具有促进肠道微生物多样化^[87], 抗氧化和抗褐变活性^[88]等功能。尽管也有很多研究表明, 如果没有控制好美拉德反应, 其产生的复合物, 会使食品的生物利用度降低, 肾脏清除率更低^[89], 甚至会增加冠状动脉粥样硬化等疾病^[90]的风险, 但随着对美拉德反应的逐步研究与掌握, 兼具风味与营养的美拉德产物将是未来消费者的追求。因此通过美拉德反应降低过敏原的致敏性, 制备出低致敏性食品, 具有较好的市场前景。

参考文献

- [1] JONES SM, SICHERER SH, BURKS AW, *et al.* Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(4): 1242–1252.
- [2] SICHERER SH, SAMPSON HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 41–58.
- [3] SICHERER SH, SAMPSON HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 291–307.
- [4] GONZALEZ-ESTRADA A, SILVERS SK, KLEIN A, *et al.* Epidemiology of anaphylaxis at a tertiary care center: A report of 730 cases [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 118(1): 80–85.
- [5] KOBERNICK AK, BURKS AW. Active treatment for food allergy [J]. *Allergol Int*, 2016, 65(4): 388–395.
- [6] MACGINNITE A. Update on potential therapies for IgE-mediated food allergy [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(1): 4.
- [7] PI X, YANG Y, SUN Y, *et al.* Food irradiation: A promising technology to produce hypoallergenic food with high quality [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(24): 6698–6713.
- [8] MA XJ, GAO JY, TONG P, *et al.* Tracking the behavior of Maillard browning in lysine/arginine-sugar model systems under high hydrostatic pressure [J]. *J Sci Food Agric*, 2017, 97(15): 5168–5175.
- [9] HU CQ, CHEN HB, GAO JY, *et al.* High-pressure microfluidisation-induced changes in the antigenicity and conformation of allergen Ara h 2 purified from Chinese peanut [J]. *J Sci Food Agric*, 2011, 91(7): 1304–1309.
- [10] KHAN MU, AHMED I, LIN H, *et al.* Potential efficacy of processing technologies for mitigating crustacean allergenicity [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(17): 2807–2830.
- [11] DOMÍNGUEZ R, PATEIRO M, MUNEKATA PES, *et al.* Protein oxidation in muscle foods: A comprehensive review [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(1): 60.
- [12] DE OLIVEIRA FC, COIMBRA JS, DE OLIVEIRA EB, *et al.* Food protein-polysaccharide conjugates obtained via the Maillard reaction: A review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(7): 1108–1125.
- [13] WISUTHIPHAET N, KONGRUANG S, CHAMCHEUN C. Production of fish protein hydrolysates by acid and enzymatic hydrolysis [J]. *J Med Bioeng*, 2015, 4(6): 466–470.
- [14] STANIC-VUCINIC D, PRODIC I, APOSTOLOVIC D, *et al.* Structure and antioxidant activity of beta-lactoglobulin-glycoconjugates obtained by high-intensity-ultrasound-induced Maillard reaction in aqueous model systems under neutral conditions [J]. *Food Chem*, 2013, 138(1): 590–599.
- [15] O'MAHONY JA, DRAPALA KP, MULCAHY EM, *et al.* Controlled glycation of milk proteins and peptides: Functional properties [J]. *Int Dairy J*, 2017, 67: 16–34.
- [16] ARENA S, SALZANO AM, RENZONE G, *et al.* Non-enzymatic glycation and glycoxidation protein products in foods and diseases: An interconnected, complex scenario fully open to innovative proteomic studies [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2014, 33(1): 49–77.
- [17] TODA M, HELLWIG M, HENLE T, *et al.* Influence of the Maillard reaction on the allergenicity of food proteins and the development of allergic inflammation [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2019, 19(1): 4–23.
- [18] SOHEILA J, MALEKI P, CHUNG SY, *et al.* The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2000, 9(12): 763–768.
- [19] DASANAYAKA BP, LI Z, PRAMOD SN, *et al.* A review on food processing and preparation methods for altering fish allergenicity [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(7): 1951–1970.
- [20] SHAKOOR A, ZHANG C, XIE J, *et al.* Maillard reaction chemistry in formation of critical intermediates and flavour compounds and their antioxidant properties [J]. *Food Chem*, 2022, 393: 133416.
- [21] HE S, SIMPSON BK, SUN H, *et al.* Phaseolus vulgaris lectins: A systematic review of characteristics and health implications [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(1): 70–83.
- [22] NAYAK B, LI Z, AHMED I, *et al.* Removal of Allergens in Some Food Products Using Ultrasound [M]. Academic Press Ltd-Elsevier Science Ltd, 24-28 Oval Road, London Nw1 7dx, Uk, 2017.
- [23] YU W, FREELAND DMH, NADEAU KC. Food allergy: Immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(12): 751–765.
- [24] YANG L, KULIS M. Hypoallergenic proteins for the treatment of food allergy [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2019, 19(2): 15.
- [25] PERUSKO M, VAN ROEST M, STANIC-VUCINIC D, *et al.* Glycation of the major milk allergen beta-lactoglobulin changes its allergenicity by alterations in cellular uptake and degradation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(17): 180–341.
- [26] ZHANG Z, LI XM, XIAO H, *et al.* Insight into the allergenicity of shrimp tropomyosin glycosylated by functional oligosaccharides containing advanced glycation end products [J]. *Food Chem*, 2020, 302: 125–348.
- [27] GUPTA RK, GUPTA K, SHARMA A, *et al.* Maillard reaction in food allergy: Pros and cons [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(2): 208–226.
- [28] ZHANG Z, XIAO H, ZHOU P. Allergenicity suppression of tropomyosin from *Exopalaemon modestus* by glycation with saccharides of different

- molecular sizes [J]. Food Chem, 2019, 288: 268–275.
- [29] KUMAR S, SHARMA A, NEELABH, *et al.* Allergenic responses of green gram (*Vigna radiata* L. Millsp) proteins can be vitiated by induction of oral tolerance due to single acute dose in BALB/c mice [J]. Food Res Int, 2014, 57: 130–141.
- [30] YAMASHITA H, TAKAHASHI K, TANAKA H, *et al.* Overcoming food allergy through acquired tolerance conferred by transfer of tregs in a murine model [J]. Allergy, 2012, 67(2): 201–279.
- [31] MA X, GAO J, TONG P, *et al.* Effects of Maillard reaction conditions on *in vitro* immunoglobulin G binding capacity of ovalbumin using response surface methodology [J]. Food Agric Immunol, 2015, 26(6): 835–847.
- [32] HEILMANN M, WELLNER A, GADERMAIER G, *et al.* Ovalbumin modified with pyralline, a Maillard reaction product, shows enhanced T-cell immunogenicity [J]. J Biol Chem, 2014, 289(11): 7919–8228.
- [33] YANG SY, KIM SW, KIM Y, *et al.* Optimization of Maillard reaction with ribose for enhancing anti-allergy effect of fish protein hydrolysates using response surface methodology [J]. Food Chem, 2015, 176: 420–595.
- [34] YANG H, MIN J, HAN XY, *et al.* Reduction of the histamine content and immunoreactivity of parvalbumin in decapтерus maruadsi by a Maillard reaction combined with pressure treatment [J]. Food Funct, 2018, 9(9): 4897–4905.
- [35] LIU J, TU ZC, LIU GX, *et al.* Ultrasonic pretreatment combined with dry-state glycation reduced the immunoglobulin E/immunoglobulin G-binding ability of alpha-lactalbumin revealed by high-resolution mass spectrometry [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(22): 5691–5698.
- [36] YANG W, TU Z, WANG H, *et al.* Mechanism of reduction in IgG and IgE binding of beta-lactoglobulin induced by ultrasound pretreatment combined with dry-state glycation: A study using conventional spectrometry and high-resolution mass spectrometry [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(36): 8018–8027.
- [37] YANG W, TU Z, WANG H, *et al.* The mechanism of reduced IgG/IgE-binding of beta-lactoglobulin by pulsed electric field pretreatment combined with glycation revealed by ECD/FTICR-MS [J]. Food Funct, 2018, 9(1): 417–425.
- [38] CUCU T, DE MEULENAER B, BRIDTS C, *et al.* Impact of thermal processing and the Maillard reaction on the basophil activation of hazelnut allergic patients [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(5): 1722–1728.
- [39] IWAN M, VISSERS YM, FIEDOROWICZ E, *et al.* Impact of Maillard reaction on immunoreactivity and allergenicity of the hazelnut allergen Cor a 11 [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(13): 7163–7171.
- [40] VISSERS YM, BLANC F, SKOV PS, *et al.* Effect of heating and glycation on the allergenicity of 2S albumins (Ara h 2/6) from peanut [J]. PLoS One, 2011, 6(8): 239–245.
- [41] SHI Y, WANG M, DING Y, *et al.* Effects of Maillard reaction on structural modification and potential allergenicity of peanut 7S globulin (Ara h 1) [J]. J Sci Food Agric, 2020, 100(15): 5617–5626.
- [42] FU L, WANG C, WANG J, *et al.* Maillard reaction with ribose, galacto-oligosaccharide or chitosan-oligosaccharide reduced the allergenicity of shrimp tropomyosin by inducing conformational changes [J]. Food Chem, 2019, 274: 7559–7564.
- [43] ATSUSHI-NAKAMURA KW, TAKAO O, DONG-HYUN A, *et al.* Effect of Maillard reaction on allergenicity of scallop tropomyosin [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(5): 93–145.
- [44] GUPTA RK, RAGHAV A, SHARMA A, *et al.* Glycation of clinically relevant chickpea allergen attenuates its allergic immune response in Balb/c mice [J]. Food Chem, 2017, 235(2): 244–256.
- [45] BU G, ZHANG N, CHEN F. The influence of glycosylation on the antigenicity, allergenicity, and structural properties of 11S-lactose conjugates [J]. Food Res Int, 2015, 76(Pt 3): 511–517.
- [46] YANG ZH, LI C, LI YY, *et al.* Effects of Maillard reaction on allergenicity of buckwheat allergen Fag t 3 during thermal processing [J]. J Sci Food Agric, 2013, 93(6): 1510–15.
- [47] NAKAMURA S, SUZUKI Y, ISHIKAWA E, *et al.* Reduction of *in vitro* allergenicity of buckwheat Fag e 1 through the Maillard-type glycosylation with polysaccharides [J]. Food Chem, 2008, 109(3): 5903–11.
- [48] SOMKUTI J, BUBLIN M, BREITENEDER H, *et al.* Pressure-temperature stability, Ca²⁺ binding, and pressure-temperature phase diagram of cod parvalbumin: Gad m 1 [J]. Biochemistry, 2012, 51(30): 5903–5911.
- [49] ZHAO YJ, CAI QF, JIN TC, *et al.* Effect of Maillard reaction on the structural and immunological properties of recombinant silver carp parvalbumin [J]. LWT, 2017, 75: 25–33.
- [50] ZHANG N, TU Z, WANG H, *et al.* Liquid chromatography high-resolution mass spectrometry identifies the glycation sites of bovine serum albumin induced by d-ribose with ultrasonic treatment [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(3): 563–570.
- [51] TEODOROWICZ M, VAN NEERVEN J, SAVELKOUL H. Food processing: The influence of the Maillard reaction on immunogenicity and allergenicity of food proteins [J]. Nutrients, 2017, 9(8): 835–836.
- [52] SUN W, ZHOU F, ZHAO M, *et al.* Physicochemical changes of myofibrillar proteins during processing of Cantonese sausage in relation to their aggregation behaviour and *in vitro* digestibility [J]. Food Chem, 2011, 129(2): 472–478.
- [53] MA M, CUI H, WANG Z, *et al.* Dependence and conversion mechanism for selective preparation of a xylose-diglycine amadori compound and a cross-linking product in an aqueous Maillard reaction [J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(49): 14915–14925.
- [54] YOSHINORI MMY. Recent advances in the understanding of egg allergens: Basic, industrial, and clinical perspectives [J]. J Agric Food Chem, 2008, 1(56): 4874–4900.
- [55] TIAN Y, LIU C, ZHANG K, *et al.* Glycosylation between recombinant peanut protein Ara h 1 and glucosamine could decrease the allergenicity due to the protein aggregation [J]. LWT-Food Sci Technol, 2020, 127(12): 109–236.
- [56] YUAN F, AHMED I, LV L, *et al.* Impacts of glycation and transglutaminase-catalyzed glycosylation with glucosamine on the conformational structure and allergenicity of bovine beta-lactoglobulin [J]. Food Funct, 2018, 9(7): 3944–3955.
- [57] MAKOTO HSM, YUKIE O, HIROYUKI K, *et al.* Reduced immunogenicity of β -lactoglobulin by conjugation with acidic oligosaccharides [J]. J Agric Food Chem, 2004, 52(8): 4546–4553.
- [58] REESE G, AYUSO R, LEHRER SB. Tropomyosin: An invertebrate pan-allergen [J]. Int Arch Allergy Immunol, 1999, 119(4): 247–258.
- [59] XU L, GONG Y, GERN JE, *et al.* Glycation of whey protein with dextrans of different molar mass: Effect on immunoglobulin E-binding capacity with blood sera obtained from patients with cow milk protein allergy [J]. J Dairy Sci, 2018, 101(8): 6823–6834.
- [60] DAVIS PJ, SMALES CM, JAMES DC. How can thermal processing modify the antigenicity of proteins? [J]. Allergy, 2001, 56: 5.
- [61] WU TC, TSAI TC, HUANG CF, *et al.* Prevalence of food allergy in

- Taiwan: A questionnaire-based survey [J]. *Intern Med J*, 2012, 42(12): 1310–1315.
- [62] TEODOROWICZ M, ZENKER HE, EWAZ A, *et al*. Enhanced uptake of processed bovine beta-lactoglobulin by antigen presenting cells: identification of receptors and implications for allergenicity [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(8): 200834.
- [63] JIMENEZ-SAIZ R, BELLOQUE J, MOLINA E, *et al*. Human immunoglobulin E (IgE) binding to heated and glycated ovalbumin and ovomucoid before and after in vitro digestion [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(18): 10044–10051.
- [64] DAVIS PJ, WILLIAMS SC. Protein modification by thermal processing [J]. *Allergy*, 2010, 53(s46): 102–105.
- [65] VERMA AK, KUMAR S, DAS M, *et al*. Impact of thermal processing on legume allergens [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2012, 67(4): 430–441.
- [66] LIU GX, TU ZC, YANG W, *et al*. Investigation into allergenicity reduction and glycation sites of glycated beta-lactoglobulin with ultrasound pretreatment by high-resolution mass spectrometry [J]. *Food Chem*, 2018, 252: 99–107.
- [67] WEI Y, HAN CS, ZHOU J, *et al*. D-ribose in glycation and protein aggregation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(4): 488–494.
- [68] ZHANG Y, DENG Y, ZHAO Y. Structure-based modelling of hemocyanin allergenicity in squid and its response to high hydrostatic pressure [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(4): 40021.
- [69] JIAN W, WANG L, WU L, *et al*. Physicochemical properties of bovine serum albumin-glucose and bovine serum albumin-mannose conjugates prepared by pulsed electric fields treatment [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 570.
- [70] LI X, YUAN S, HE S, *et al*. Identification and characterization of the antigenic site (epitope) on bovine beta-lactoglobulin: Common residues in linear and conformational epitopes [J]. *J Sci Food Agric*, 2015, 95(14): 2916–2923.
- [71] ZIMMERMANN P, MESSINA N, MOHN WW, *et al*. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2): 467–485.
- [72] MELLI LC, DO CARMO-RODRIGUES MS, ARAUJO-FILHO HB, *et al*. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2016, 44(2): 177–188.
- [73] SHAO YH, ZHANG Y, ZHANG L, *et al*. Mechanism of reduction in allergenicity and altered human intestinal microbiota of digested beta-lactoglobulin modified by ultrasonic pretreatment combined with glycation [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(46): 14004–14012.
- [74] ABDEL-GADIR A, STEPHEN-VICTOR E, GERBER GK, *et al*. Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/RORgammat pathway to suppress food allergy [J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1164–1174.
- [75] 时丽霞. 肠道菌群与婴幼儿食物过敏相关性的研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 5(12): 1959–1963.
- SHI LX. Research progress on the correlation between intestinal microbiota and food allergy in infants [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 5(12): 1959–1963.
- [76] LING Z, LI Z, LIU X, *et al*. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(8): 2546–2554.
- [77] YANG Y, WU H, DONG S, *et al*. Glycation of fish protein impacts its fermentation metabolites and gut microbiota during in vitro human colonic fermentation [J]. *Food Res Int*, 2018, 113: 189–196.
- [78] AZAD MB, KONYA T, GUTTMAN DS, *et al*. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(3): 632–643.
- [79] COLLADO L, FIGUERAS MJ. Taxonomy, epidemiology, and clinical relevance of the genus *Arcobacter* [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24(1): 174–92.
- [80] HAN K, JIN W, MAO Z, *et al*. Microbiome and butyrate production are altered in the gut of rats fed a glycated fish protein diet [J]. *J Funct Foods*, 2018, 47: 2853–2564.
- [81] NAKATA T, KYOUI D, TAKAHASHI H, *et al*. Inhibitory effects of soybean oligosaccharides and water-soluble soybean fibre on formation of putrefactive compounds from soy protein by gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 97: 173–180.
- [82] RIOS-COVIAN D, RUAS-MADIEDO P, MARGOLLES A, *et al*. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 185.
- [83] RAO Q, JIANG X, LI Y, *et al*. Can glycation reduce food allergenicity? [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(17): 4295–4299.
- [84] LIU J, RU Q, DING Y. Glycation a promising method for food protein modification: Physicochemical properties and structure, a review [J]. *Food Res Int*, 2012, 49(1): 170–183.
- [85] ZHANG Q, WANG Y, FU L. Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2020, 19(5): 2559–2587.
- [86] GILL V, KUMAR V, SINGH K, *et al*. Advanced glycation end products (AGEs) may be a striking link between modern diet and health [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 888–897.
- [87] VARLAMOVA EG, ZARIPOV OG. Beta-lactoglobulin-nutrition allergen and nanotransporter of different nature ligands therapy with therapeutic action [J]. *Res Vet Sci*, 2020, 133: 17–25.
- [88] NOOSHKAM M, VARIDI M, BASHASH M. The Maillard reaction products as food-born antioxidant and antibrowning agents in model and real food systems [J]. *Food Chem*, 2019, 275: 644–660.
- [89] ZHAO D, SHENG B, WU Y, *et al*. Comparison of free and bound advanced glycation end products in food: A review on the possible influence on human health [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(51): 14007–14018.
- [90] KORCA E, PISKOVATSKA V, BORGERMANN J, *et al*. Circulating antibodies against age-modified proteins in patients with coronary atherosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 171–180.

(责任编辑: 韩晓红 于梦娇)

作者简介



邱 毓, 主要研究方向为食品质量与安全。

E-mail: ncuspyqiuyu@163.com



李 欣, 博士, 教授, 主要研究方向为食品免疫学。

E-mail: zhizilixin@163.com