基于分子动力学模拟研究淀粉与脂质和蛋白质的相互作用:现状分析与未来趋势

王翠萍，　晁　琛，　王书军*

（天津科技大学 食品营养与安全国家重点实验室，天津 300457）

摘要：淀粉、脂质和蛋白质在热加工中的相互作用会显著影响最终食品的风味、口感、质构、营养特性以及货架期，近年来受到了学术界和工业界的广泛关注。理解淀粉与其他组分在加工过程中的相互作用机制对于食品加工过程品质控制具有重要的理论意义。分子动力学模拟作为一种重要的理论计算分析手段，对于深入揭示淀粉与其他食品组分之间的相互作用机制起着至关重要的辅助作用，近年来引起了人们的广泛关注。作者在简要介绍了淀粉–脂质及淀粉–脂质–蛋白质复合物的形成及结构的基础上，系统综述了分子动力学模拟技术的基本原理、概念和操作流程及其在研究淀粉与脂质和蛋白质相互作用中的应用方面的最新进展，并对未来的发展趋势进行了展望。

关键词：分子动力学模拟；淀粉–脂质复合物；淀粉–脂质–蛋白质复合物；相互作用；模拟参数

中图分类号：TS 231　　**文章编号**：1673–1689(2022)07–0044–13　　**DOI**：10.3969/j.issn. 1673–1689.2022.07.005

Investigating the Interactions Between Starch, Lipids and Proteins Based on Molecular Dynamic Simulation: Current Situation and Future Trends

WANG Cuiping，　*CHAO Chen*，　*WANG Shujun**

(State Key Laboratory of Food Nutrition and Safety, Tianjin University of Science &Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: The interactions of starch, lipids and proteins during thermal processing can significantly affect the flavor, taste, texture, nutritional properties and shelf-life of food products, which has received extensive attention in recent years. Understanding the mechanisms underlying the interactions between starch and other food components is of high significance for quality control in food processing. Molecular dynamics (MD) simulations, as an important theoretical computational analysis method, play a critical role in gaining insights into the interactions between starch and other components, which has drawn much attention in recent years. After brief description of the formation and structure of starch-lipid complex and starch-lipid-protein complex, this review article comprehensively summarizes the latest research about the basic theory, definition and operation procedures of MD simulations and their applications in investigating the interactions among starch,

收稿日期：2022–03–30

基金项目：国家自然科学基金重点项目(32030084)；中国博士后科学基金面上项目(2021M700099)。

* **通信作者**：王书军(1978—)，男，博士，教授，博士研究生导师，主要从事食品碳水化合物结构与营养的应用基础研究。

E–mail：sjwang@tust.edu.cn

lipid and protein, and provides future directions in this area.
Keywords: molecular dynamics simulations, starch-lipid complex, starch-lipid-protein complex, interactions, simulation parameters

淀粉、脂质和蛋白质是食品中富含的大宏量营养素,在热加工过程中其相互作用形成的复合物会显著影响食品品质及营养价值[1-3]。热加工过程中淀粉-脂质及淀粉-脂质-蛋白质复合物的形成能够延缓淀粉凝胶化和回生进程、提高冷却期间糊黏度、降低凝胶强度以及淀粉消化性[4-6]。目前,淀粉-脂质复合物、淀粉-脂质-蛋白质三元复合物的制备方法,多尺度结构和功能性质,不同加工因素对其形成、结构的影响以及潜在的应用已被广泛研究[7-10]。研究热加工过程中淀粉、脂质和蛋白质相互作用及复合物的功能性质对于淀粉类食品的结构和功能靶向设计以及复合物在食品中的应用具有重要的理论和现实意义。

分子动力学(molecular dynamics,MD)模拟技术是近年来飞速发展的一种分子模拟方法,主要依靠牛顿力学来模拟分子体系的运动,在由分子体系不同状态构成的系统中抽取样本,从而计算体系的构型积分,并以构型积分的结果为基础进一步计算体系的热力学量和其他宏观性质[11]。作为继实验和理论两种研究方法之后研究分子体系结构和性质的第 3 种科学研究方法,分子动力学模拟已经被广泛应用于化学化工、材料科学与工程、生物医药等领域[12]。近年来,分子动力学模拟技术也越来越多地被应用到食品科学领域的研究中,用于分析碳水化合物、蛋白质和脂肪等宏量营养素的分子构象以及与其他小分子成分的相互作用机制[13]。由于分子动力学模拟可以探索实验层面上无法实现的分子特性的表征和分析,直观地给出分子在模拟过程中的构象变化以及不同组分之间的相互作用力等信息,从而能为实验结果的解释提供有力的理论支持[14]。

分子动力学模拟技术作为研究组分相互作用机制的一种重要手段,在研究淀粉-脂质、淀粉-脂质-蛋白质相互作用等方面也有诸多的报道[15-17]。为了能够更好地理解分子动力学模拟在淀粉-脂质和淀粉-脂质-蛋白质复合物形成机制中的作用,作者在介绍淀粉-脂质和淀粉-脂质-蛋白质复合物形成及结构性质的基础上,对分子动力学模拟技术的原理及相关的操作流程和方法进行了介绍,最后详细综述了分子动力学模拟技术在探究复合物形成过程中组分间相互作用机制中的应用,并对未来的发展前景进行了展望。

1 淀粉-脂质及淀粉-脂质-蛋白质复合物的形成及结构特征

1.1 淀粉-脂质复合物的形成及结构

淀粉-脂质复合物(starch-lipid complex),也称直链淀粉-脂质复合物 (amylose-lipid complex),是直链淀粉与脂质(脂肪酸、单脂肪酸甘油酯等)在合适的介质中通过疏水相互作用、氢键等一系列非共价相互作用力驱动下自组装成的具有有序晶体结构的超分子聚合物。淀粉-脂质复合物既存在于天然淀粉中,也能够在热加工过程中(蒸煮、挤压等)通过直链淀粉与内源性或外源性脂质相互作用而形成[18-19]。相反,由于支链淀粉的高分支度及侧链间的空间位阻,其与脂质的相互作用远不如直链淀粉。尽管有研究表明支链淀粉也能与脂质发生一定程度的相互作用,但很难形成具有有序晶体结构的复合物[20]。淀粉-脂质复合物的形成及结构受多种因素的影响,包括制备方法、淀粉和脂质的来源和性质、复合条件等[21]。

淀粉-脂质复合物的形成过程主要经历 3 个阶段,依次是淀粉-脂质复合物分子的自组装、片层晶体的堆叠以及超分子聚集态的形成[21-22](见图 1 中 A~C)。淀粉-脂质复合物螺旋结构的形成机理主要通过分子动力学模拟及 ^{13}C 固体核磁共振等技术对分子层面进行研究。直链淀粉在水的存在下通过氢键作用发生卷曲,进而形成具有疏水空腔的左手单螺旋构象,脂质分子的疏水尾部在疏水相互作用驱动下进入螺旋空腔,而亲水尾部则因为静电排斥(脂肪酸羧基)及空间位阻暴露在螺旋外(见图 1 中 A)[10,23]。直链淀粉的单螺旋构象主要受配体种类决定,通常直链淀粉与一个脂质分子复合需要

18~24 个葡萄糖单元(3~4 匝),每匝由 6 个葡萄糖残基构成,因此又被称为 V_6 型直链淀粉。淀粉–脂质复合物自身稳定的单螺旋构象主要由多种非共价相互作用力共同支撑[22]。一方面直链淀粉每匝单螺旋之间存在分子内氢键(H—O···H—O)以及范德华力,较大程度上维持了其单螺旋结构的稳定性[24-25];另一方面,直链淀粉中葡萄糖单元上的氢原子(主要是 C_3 和 C_5)能够与脂质亚甲基上的氢原子之间产生范德华力,从而起到稳定复合物结构的关键作用[24,26]。

淀粉–脂质复合物分子能够通过分子间氢键及范德华力相互作用紧密堆积,排列为具有一定热力学稳定性的片层晶体结构,其中复合物单螺旋垂直于晶层表面(见图 1 中 B)[27-29]。通过小角 X 射线散射和透射电子显微镜分析发现,复合物为结晶片层和无定型片层交替排列的半结晶结构,其晶层厚度、排列方式和紧密程度受淀粉和脂质种类、加工方式及参数等多种因素的影响[30-32]。示差扫描量热仪(differential scanning calorimetry,DSC)作为一种灵敏的热分析技术,是表征复合物数量(热转变焓值)和热稳定性(热转变温度)最常用的方法之一。根据复合物的热力学稳定性可将其分为 I_a 型(熔融温度 85 ℃)和 I_b 型(熔融温度 95 ℃)复合物、II_a 型(熔融温度约 115 ℃)和 II_b 型复合物(熔融温度>121 ℃),较长的脂质烷基链、较高的复合温度以及较低的成核速率有助于具有更高热稳定性 II 型复合物的形成[30,33]。

在适当条件下,复合物的结晶层状结构可以进一步自组装为更大尺寸的微米级聚合体结构(见图 1 中 C),具有独特的 V 型 X 射线晶体衍射峰(7.6°、12.8°和 19.8°)[34]。虽然已有许多研究报道过淀粉–脂质复合物聚集体的微观结构,但由于制备方法、原料以及分析方法等不同,导致结果存在很大的差异。在使用天然淀粉制备复合物时,由于复合物样品中存在大量的支链淀粉,因此很难通过电镜清晰地观察出直链淀粉–脂质复合物的微观结构。已有的研究报道中,淀粉–脂质复合物呈现出片状晶体、球状晶体、多孔块状等不同的形貌[35-38]。相比之下,通过纯直链淀粉制备的复合物能够更加清楚地反映复合物的聚集态结构,二甲基亚砜/水法制备的直链淀粉–脂质复合物具有球形微观形貌,而酸碱法则更倾向于形成片状或棒状结构[39]。

1.2 淀粉–脂质–蛋白质复合物的形成及结构

当淀粉与脂质和蛋白质共同存在时,在适当的

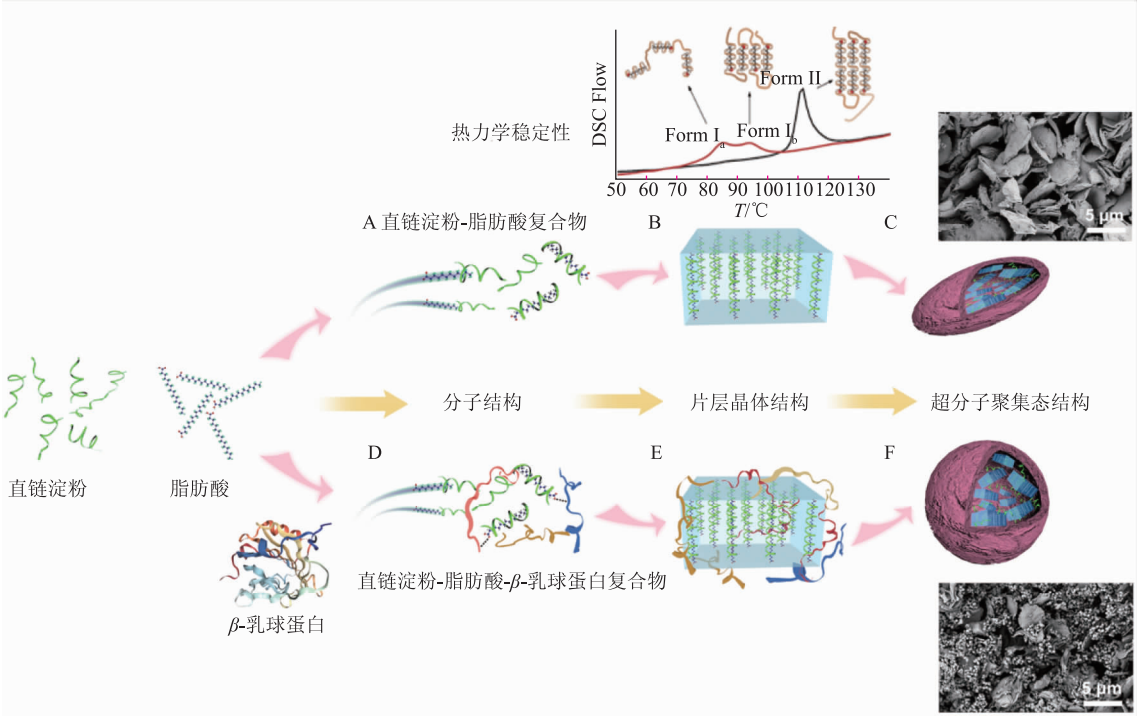


图 1 直链淀粉–脂质及直链淀粉–脂质–蛋白质复合物的形成机理及多尺度结构模型

Fig. 1 Formation mechanism and multiscale structural model of amylose–lipid and amylose–lipid–protein complexes

条件下三者会发生更加复杂的相互作用并形成具有一定有序结构的三元复合物。江南大学张根义教授和美国普渡大学的 Hamaker 教授最早在研究高粱粉功能性质时发现，其在快速黏度分析仪(rapid visco analyzer,RVA)中加热后的冷却阶段形成黏度峰，且脂质和蛋白质的去除均导致该黏度峰消失，因此提出热加工过程中淀粉与脂质和蛋白质可能存在三元相互作用[40]。在利用高效体积排阻色谱(high performance size exclusion chromatography,HPSEC)分析直链淀粉-脂肪酸-β-乳球蛋白三元复合物样品时发现,代表直链淀粉的洗脱峰消失的同时，在蛋白质和支链淀粉洗脱峰之间出现一个新峰,推测是形成了淀粉-脂质-蛋白质三元复合物[41]。随后,通过构建淀粉、脂肪酸和乳清蛋白/β-乳球蛋白相互作用模型并研究其在加工过程中的黏度变化，发现在 RVA 模拟热加工过程中向淀粉中添加长链脂肪酸(棕榈酸、硬脂酸、油酸等)对其冷却期间糊黏度的影响十分有限,而向上述体系中加入β-乳球蛋白后能够很大程度地提高淀粉在冷却期间的糊黏度并产生黏度[21,42-43]。对于原本与淀粉有较好复合能力并导致淀粉冷却黏度峰形成的具有较短碳链的脂肪酸(月桂酸、癸酸等)来说,β-乳球蛋白的添加则能够进一步提高其冷却黏度。除β-乳球蛋白外,向淀粉和月桂酸体系中加入明胶也能显著提高其冷却期糊黏度[44]。这些研究进一步证实了热加工过程中淀粉-脂质-蛋白质三元复合物的形成[7]。

近年来,随着实验设计的创新、表征和分析方法的进步以及组分相互作用理论的完善,在热加工过程中淀粉与脂质和蛋白质相互作用机制方面有了一定的突破。淀粉-脂质-蛋白质三元复合物的形成过程如图 1 中 D~F 所示,先是淀粉与脂质和蛋白质通过疏水相互作用和氢键等作用力形成淀粉-脂质-蛋白质三元复合物(见图 1 中 D),随后复合物分子通过排列形成晶体片层(见图 1 中 E),进一步堆积形成具有一定形状的聚集体结构 (见图 1 中 F)。作者所在课题组前期构建了多种热加工过程组分相互作用高仿真模型,通过 DSC、激光共聚焦拉曼光谱、X 射线衍射等技术系统表征了淀粉-脂肪酸-蛋白质三元复合物的多尺度结构及形成规律,发现三元复合物具有比淀粉-脂质二元复合物更加有序的 V 型晶体结构和更高的短程分子有序性,并利用直链淀粉制备三元复合物发现其为尺寸均一、表面光滑的纳米球形颗粒(见图 1 中 F)[7,21]。与脂肪酸三元体系不同,虽然 DSC 和拉曼光谱结果表明淀粉-单甘酯-β-乳球蛋白三元体系中复合物有序结构的数量大于对应的二元体系,但β-乳球蛋白的添加会导致淀粉-单甘酯体系糊黏度降低，并且二元及三元体系中复合物的热力学性质相同,所以β-乳球蛋白虽然能够促进淀粉-单甘酯复合物的形成,但不能形成三元复合物[45]。张根义教授利用 HPSEC 研究直链淀粉与单甘酯和β-乳球蛋白相互作用的过程中也发现了同样的结果,因此推测脂肪酸羧基在三元复合物的形成中发挥着重要作用。

热加工过程中三元复合物的形成主要受组分性质和加工条件的影响。脂肪酸链长度的降低和不饱和度的升高更有利于三元复合物的形成,但复合物结构稳定性逐渐降低,且脂肪酸结构对三元复合物结构有序性的影响小于对二元复合物的影响,这主要是由于蛋白质的乳化特性能够很大程度上促进淀粉与脂质的复合[46]。相比于明胶,具有更低等电点和更好乳化性的乳清分离蛋白能够与淀粉和脂质形成更有序的复合物[44]。淀粉来源也是影响三元复合物形成的重要因素之一,小麦淀粉比马铃薯淀粉更易与脂质和β-乳球蛋白形成三元复合物,且首次发现蜡质玉米淀粉在β-乳球蛋白存在下能够与脂肪酸形成有序的 V 型复合物[47]。另外,加工条件(时间、温度、pH 等)也会影响三元复合物的形成。加热温度的升高及降温速率的加快能够更好地促进淀粉-月桂酸-β-乳球蛋白复合物的形成[48]。体系 pH 升高能够促进淀粉-脂质-蛋白质三元复合物的形成，这是由于较高的 pH 能够促进脂肪酸溶解以及加热期间更多直链淀粉的沥出[8,49]。尽管关于淀粉-脂质-蛋白质三元复合物形成及结构有序性的研究已被大量报道,但大多局限于利用淀粉作为材料制备复合物,淀粉中大量支链淀粉的存在很大程度上阻碍了对于淀粉-脂质-蛋白质复合物多尺度结构以及功能性质的认识。

2 分子动力学模拟概述

2.1 简介

分子动力学模拟是一种计算机模拟方法,能使分子和原子在已知的物理定律(例如量子力学和经典力学理论)下作用一段时间,然后通过求解运动方程进而得到分子和原子在运动过程中的结构变

化和动力学特征[50]。分子动力学模拟可以为传统实验方法提供补充信息,能够从分子结构和它们之间的微观相互作用方面将分子组装过程可视化并系统解析其结构和特性[51-52]。分子动力学模拟在19世纪60年代末被首次提出用于研究硬球的相互作用[53-54],之后Stillinger和Rahman在1974年完成了对真实体系(液态水)的分子动力学模拟[55]。分子动力学模拟充当了理论与实验之间的桥梁,既可以通过使用相同模型进行模拟来检验理论,也可以通过与实验结果进行比较来测试模型。

目前分子动力学模拟应用最为广泛的几款软件主要有GROMACS、LAMMPS、AMBER等。LAMMPS可以支持包括气态、液态、固态等各种系统下的百万级原子分子体系,主要被应用于各种有机以及金属材料方面的模拟。GROMACS是由格罗宁根大学开发的用于研究生物分子体系的分子动力学程序包,其可以模拟溶液或晶体中的任意分子,并进行分子能量的最小化、构象分析等。AMBER是由加利福尼亚大学的Coleman教授为生物分子开发的一系列建模和分子力学、动力学模拟程序,其具有与GROMACS十分相似的功能,其具体操作流程已在后文中详细描述。

虽然分子或原子的运动轨迹是基于牛顿第二运动定律计算的,但分子的多样性和唯一性要求在模拟过程中应用特定的力场[56]。分子的力场通常包含涉及的原子、残基及其类型、质量、范德华半径、部分电荷、角度、二面角、力常数,以及共价和非共价相互作用中涉及的共价键和非共价键等信息[57-59]。根据选用的力场将分子的物理信息转化为指导动力学计算的约束势,因此进行分子动力学模拟可以准确高效地获得分子构象变化及相互作用等信息。目前使用的主流生物分子力场包括AMBER、GROMOS、CHARMM、OPLS等[60]。

此外,为了更加准确地模拟实验条件,通常需要对目标分子进行溶剂化。常用的水分子模型包括SPC、TIP3P、TIP4P、TIP5P以及De Leeuw和Parker的两个极化水模型[61]。在模拟生物大分子在水溶液中的行为时,通常需要应用周期性边界条件以消除边界效应[62]。在周期性边界条件中,生物分子及其周围的水分子被三维复制,形成无限晶格,即模拟盒子的精确图像在各个方向上相互堆叠,因此溶液没有表面,这有助于消除表面效应,如果水分子离开模拟盒子,其净效应相当于相同分子的副本进入盒子,这样水分子就永远不会逃逸[63]。同时,模拟所使用的周期盒子也具有不同的形状,包括立方体、菱形、十二面体和截断八面体,这些几何形状显著减少了系统中所需的溶剂原子数量,从而节省了计算时间[64-65]。

2.2 分子动力学模拟操作步骤

使用AMBER进行分子动力学模拟通常包含准备分子结构、设置模拟参数、能量最小化、平衡体系能量、模拟成品和分析数据等步骤,下面以应用AMBER研究淀粉、脂肪酸和蛋白质相互作用为例进行详细说明。

2.2.1 准备 在进行模拟之前,首先需要获得进行模拟的生物分子的PDB(protein data bank)结构文件,包含生物分子(直链淀粉、脂肪酸、蛋白质)之间相互作用的所有信息,如原子类型、原子序号、残基类型、残基序号、原子三维坐标以及所带电荷等[66]。蛋白质的PDB结构文件通常从PDB网站(https://www.pdbus.org/)直接下载;直链淀粉的结构可以从Glycam网站(https://glycam.org/)绘制,然后保存成PDB文件;而脂肪酸的PDB结构文件可以使用ChemDraw软件先画出其结构式,然后用Chem3D软件将其保存为PDB文件。

2.2.2 设置 由于PDB文件中可能包含与分子动力学模拟设置过程无关的信息,因此在模拟之前可以使用pdb4amber工具来彻底检查用于模拟的PDB文件是否有任何错误,包括添加氢原子和去除多余的原子信息[67]。蛋白质和直链淀粉可以直接加载对应力场,而脂肪酸需要使用小分子力场GAFF(general AMBER force field)进行设置[68]。然后使用tleap程序将模拟体系采用合适的水模型放置于周期性盒子中进行溶剂化以模拟生理环境,同时需要中和体系中的电荷,保证在模拟时体系呈电中性[69],最后保存复合物的参数文件(complex.prmtop)和坐标文件(complex.inpcrd)用于后续模拟。

2.2.3 模拟 模拟需要应用周期性边界条件以消除边界效应,使模拟体系更接近真实的实验条件[62]。在模拟之前需要使用等温等压系综(constant number of particles,pressure and temperature,NPT)和等温等容系综(constant number of particles,volume and temperature,NVT)运行能量最小化使系统具有最低的自由能,从而保持在最稳定的状态[60]。

然后可根据所需要的模拟时长和精确度进行成品模拟。

2.2.4 分析 模拟过程的第一个分析步骤通常是将模拟轨迹可视化,可以使用 VMD(visual molecular dynamics) 软件直观地展现出分子构象随模拟时间的变化[70]。另外,使用 CPPTRAJ[71]和 MMPBSA[72]等程序来分析均方根偏差 (root mean square deviation, RMSD)、均方根波动(root mean square fluctuation, RMSF)、回转半径(gyration radius,R_g)、溶剂可及表面积(solvent accessible surface area,SASA)以及不同残基及原子之间的距离随时间的变化等,从而获得直链淀粉、脂肪酸和蛋白质在模拟过程中的构象变化及相互作用等信息[52,73]。

2.3 用于分析淀粉、脂质、蛋白质相互作用的一些常用模拟参数

2.3.1 Snapshots Snapshots 是指直链淀粉、脂质和蛋白质在模拟过程中其构象随时间变化的截图,通过观察三者在特定模拟时间段的构象,可以直观地看出三者在模拟过程中的构象变化及相互作用[74]。运用对象为直链淀粉、脂质、蛋白质。

2.3.2 RMSD、RMSF 和 R_g RMSD 可以测量任意时间段的分子构象与初始构象的平均原子位移,RMSF 可以测量直链淀粉、脂质和蛋白质分子的每个残基随模拟时间的波动情况,R_g 可以测量任意时间段的分子构象与初始分布的差异性[75]。这 3 个指标都可以表征直链淀粉、脂质和蛋白质在模拟过程中的波动情况,其值越小说明分子越稳定,进而可以推测出分子间可能存在某种相互作用[76-77]。运用对象为直链淀粉、脂质、蛋白质。

2.3.3 原子间距离 End-to-End 距离是指位于线性分子首尾两端的残基质心之间的距离,可以用于表征直链淀粉和脂质分子在模拟过程中的弯曲、折叠和缠绕[78],运用对象为直链淀粉和脂质。O_{3n}—$C_{(5n+3)}$ 距离是指直链淀粉的 n 号残基的 O_3 原子与 n+3 号残基的 C_5 原子之间的距离,由于直链淀粉多以 V_6 型螺旋结构存在,因此可以采用这个指标来表征直链淀粉螺旋内径随模拟时间的变化,进而可以推断出脂质与直链淀粉的结合位置[52]。运用对象为直链淀粉。

2.3.4 SASA SASA 可用于测量模拟体系中溶剂可接近的分子表面积,其值的变化趋势可以反映直链淀粉、脂质和蛋白质分子在模拟过程中亲水性和疏水性的变化,结合分子本身结构特性可以说明分子在模拟过程中的构象变化以及形成复合物后溶解度的差异性[73]。运用对象为直链淀粉、脂质、蛋白质。

2.3.5 氢键 氢键分为分子间氢键和分子内氢键。分子间氢键是一种非共价相互作用力,对直链淀粉、脂质和蛋白质之间的非共价相互作用有重要贡献;而分子内氢键存在于直链淀粉分子内,常用来表征直链淀粉螺旋结构的解旋程度[17,79]。在 MD 模拟中判断氢键形成的标准是氢供体与氢受体之间的距离小于 0.35 nm,夹角小于 30°[80]。运用对象为直链淀粉、脂质、蛋白质。

2.3.6 结合自由能 通过计算不同分子间结合自由能可以衡量分子间结合亲和力以及不同种类的非共价相互作用(静电相互作用和范德华力)对复合物形成的贡献。自由能越大说明分子间的相互作用越强,形成的复合物的结构就越稳定[81]。运用对象为直链淀粉、脂质、蛋白质。

2.3.7 主成分分析 进行主成分分析(principal component analysis,PCA)用于可视化是否存在一种或多种参数组合,可以区分在模拟中的直链淀粉、直链淀粉-脂质复合物和直链淀粉-脂质-蛋白质三元复合物的不同构象。通过比较不同模拟体系在由 PCA 构造的协方差矩阵中两个主特征向量定义的平面上投影,可以获得模拟体系的构象变化以及体系的稳定状态等信息[52,82]。运用对象为直链淀粉、脂质、蛋白质。

2.3.8 褶皱分布 褶皱分布(puckering distribution)描述了葡萄糖环原子与平均平面的偏差。用角度 θ 表示六环原子(O_5、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5)所在的葡萄糖环偏离参考平面的角度,当 θ 在 0°~60°时,直链淀粉分子显示椅式 $^4C_1$ 构象,这是能量水平最低即最稳定的状态;而当 θ 大于 120°时直链淀粉分子将显示为较不稳定的椅式 $^1C_4$ 构象[52]。通过观察不同模拟体系中直链淀粉分子构象随模拟时间的变化,从而获得形成复合物后对直链淀粉构象的影响。运用对象为直链淀粉。

2.3.9 二面角分析 直链淀粉 α-1,4-糖苷键的二面角(dihedral angles)分别由原子 O_5-C_1-O_4'-C_4'(φ)和 C_1-O_4'-C_4'-C_3'(ψ)定义,二面角的变化有助于可视化淀粉螺旋结构的变化,反映了葡萄糖残基的取向和螺旋曲率的程度[83]。如果二面角的值分布在较窄的范围内,说明分子的构象处于较稳定的状态,

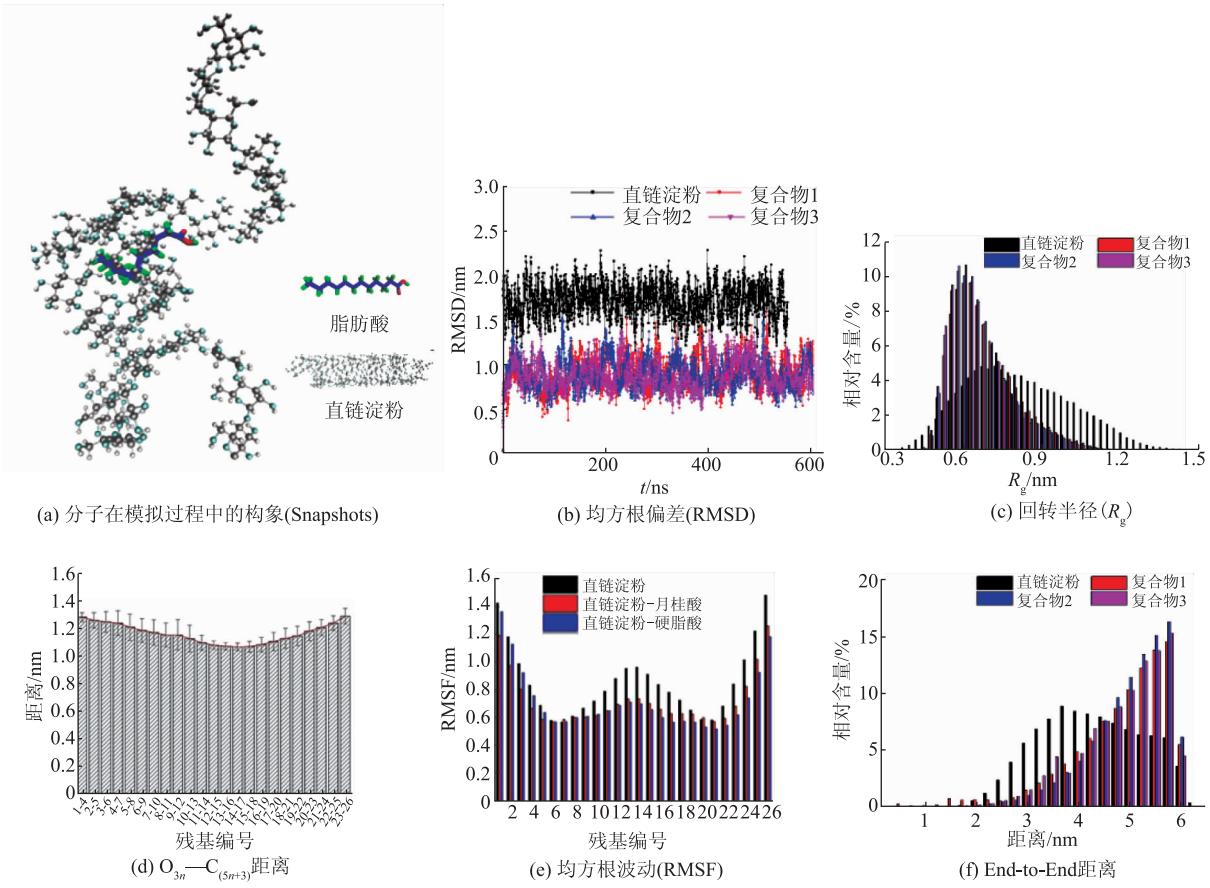
反之则说明分子构象波动较大[17,84]。运用对象为直链淀粉。

2.3.10 蛋白质二级结构 通过分析二级结构随模拟时间的波动可以获得复合过程中蛋白质结构的变化信息，从而明晰在形成蛋白质-脂质二元复合物以及直链淀粉-脂质-蛋白质三元复合物时对蛋白质结构的影响[85-86]。运用对象为蛋白质。

3 分子动力学模拟在直链淀粉-脂质和直链淀粉-脂质-蛋白质相互作用中的应用

3.1 直链淀粉-脂质相互作用

使用分子动力学模拟研究直链淀粉与脂肪酸的相互作用机制时发现，直链淀粉能与脂肪酸结合形成 V_6 型单螺旋构象的复合物，其中脂肪酸的疏水烷基链位于直链淀粉螺旋空腔内，而亲水的羧基暴露于直链淀粉螺旋外部。此外，直链淀粉与脂肪酸的络合部分可以在模拟过程中保持完整的螺旋结构，而其两端未与脂肪酸结合的部分则逐渐解螺旋(见图 2(a))[82,87]，充分印证了之前的实验结果[39,88]。相比于未复合直链淀粉，与脂肪酸复合后的直链淀粉在模拟过程中的 RMSD 和 R_g 值较低，说明具有更加稳定的分子结构(见图 2(b)和(c))[52]。通过研究直链淀粉与亚油酸在不同温度下相互作用机制发现，与 300 K 相比，直链淀粉在 373 K 下具有更大的疏水面积，说明在 373 K 时直链淀粉的螺旋结构具有更好的稳定性，因此，高温(373 K)比低温(300 K)更利于直链淀粉和脂肪酸的复合[73]。使用 O_{3n}—$C_{(5n+3)}$ 距离随时间的改变来表示直链淀粉螺旋内径的变化，结果发现当复合物结构达到稳定时，直链淀粉



(a) 分子在模拟过程中的构象(Snapshots)　(b) 均方根偏差(RMSD)　(c) 回转半径(R_g)

(d) O_{3n}—$C_{(5n+3)}$距离　(e) 均方根波动(RMSF)　(f) End-to-End距离

(a)为直链淀粉与脂肪酸结合过程中构象变化；(b)和(c)分别为直链淀粉及直链淀粉-亚油酸复合物在模拟过程中的 RMSD、R_g 变化趋势，其中复合物 1、2、3 分别表示 3 次平行实验；(d)为直链淀粉-亚油酸复合物在模拟中的 O_{3n}—$C_{(5n+3)}$距离随时间变化趋势；(e)为直链淀粉、直链淀粉-月桂酸及直链淀粉-硬脂酸在模拟过程中的 RMSF 变化趋势；(f)为直链淀粉及直链淀粉-亚油酸复合物在模拟过程中的 End-to-End 距离变化趋势，其中复合物 1、2、3 分别表示 3 次平行实验。

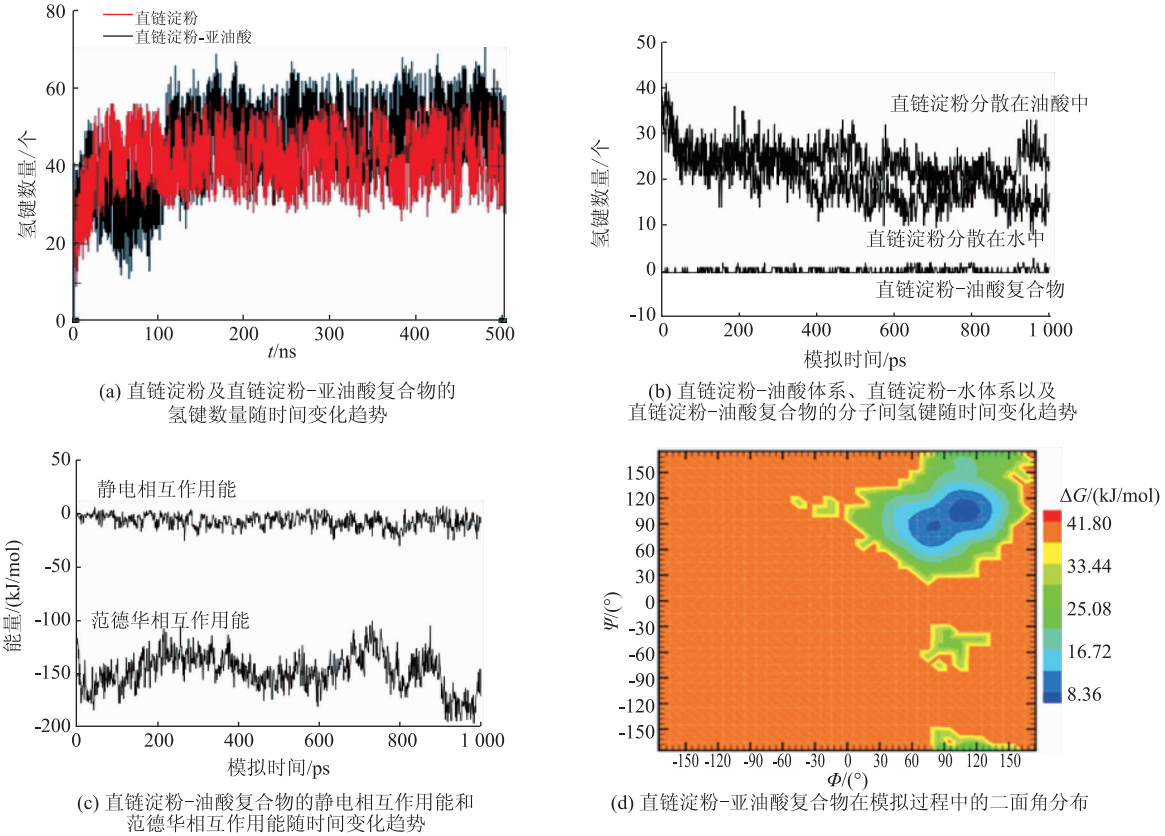
图 2 表征分子构象变化及结构稳定性的常用参数

Fig. 2 Common parameters used to characterize conformational changes and structural stability of molecules

中间部分的螺旋半径较小，而两端的螺旋半径较大,并且直链淀粉中间部分残基的 RMSF 值也较小(见图 2(d)和图 2(e)),因此可以推断出脂肪酸结合在直链淀粉的中间部分[52]。通过观察直链淀粉和脂肪酸的 End-to-End 距离随模拟时间的变化发现，直链淀粉在模拟过程中会发生弯曲和缠绕,而脂肪酸的结构未发生显著变化(见图 2(f))[52]。

Feng 等的研究表明,在直链淀粉与亚油酸复合时,其体系中的氢键数量逐渐增多,说明直链淀粉与脂肪酸结合后其构象变得更加紧密(见图 3(a))[82],但也有研究表明在复合过程中直链淀粉与油酸的分子间氢键数量逐渐减少(见图 3(b)),这可能与所使用的脂肪酸类型以及模拟条件不同有关[79]。疏水相互作用是促进直链淀粉与脂肪酸复合的主要驱动力,而范德华力对于维持直链淀粉-脂肪酸二元复合物的结构稳定具有重要贡献(见图 3(c))[79,89-90]。直链淀粉与脂肪酸结合形成 V_6 型螺旋复合物,因此用直链淀粉链的 n 号残基到 n+6 号残基质心之间的距离来表示螺旋结构的紧密程度，实验结果测量的该螺旋间距为(8.05±0.10)×10^{-10} m[91-92],而分子模拟结果显示随着测量部位不同该间距的大小也不同,其中在直链淀粉未与脂肪酸复合的部分此间距会明显大于实验值,说明未与脂肪酸结合的直链淀粉的部分螺旋结构被破坏,螺旋间距变大[16-17]。通过分析直链淀粉与脂肪酸复合过程中二面角(φ,ψ)的分布,发现这些角度主要位于 φ=115°、ψ=105°附近的区域(见图 3(d))[93],这与先前报道的实验结果一致[94]。

此外,通过分子模拟还发现直链淀粉和单甘酯也能形成 V 型单螺旋复合物,并且脂质的疏水性烷基链结合在直链淀粉的螺旋空腔内,其亲水性部分位于螺旋外侧[95-96]。而对于甘油二酯,直链淀粉也能与其中一条疏水烷基链复合形成淀粉-脂质复合物[81,97]。此外,虽然分子动力学模拟结果表明直链淀粉与甘油三酯也能在没有水分子参与的情况下形成淀粉-脂质复合物[98],但实验结果表明甘油二酯和甘油三酯很难与淀粉在水热加工过程中形成有序的复合物[18,99],这是由于甘油二酯和甘油三酯过高的疏水性,导致其很难在水体系中与淀粉发生相互作用。可见,分子动力学模拟虽然可以在理论上检验实验的可行性,但模拟结果的可信度还需要实验



(a) 直链淀粉及直链淀粉-亚油酸复合物的氢键数量随时间变化趋势

(b) 直链淀粉-油酸体系、直链淀粉-水体系以及直链淀粉-油酸复合物的分子间氢键随时间变化趋势

(c) 直链淀粉-油酸复合物的静电相互作用能和范德华相互作用能随时间变化趋势

(d) 直链淀粉-亚油酸复合物在模拟过程中的二面角分布

图 3　表征分子间相互作用力及淀粉螺旋结构变化的常用参数

Fig. 3　Common parameters to characterize intermolecular interactions and changes in starch helical structure

证据的支撑,采用实验证据和理论计算相互印证是研究分子间相互作用机制的有效方法。

3.2 直链淀粉–脂质–蛋白质相互作用

目前已有大量研究表明直链淀粉与蛋白质和脂肪酸在特定条件下可以自组装形成三元复合物[21,45,47]。为了更加深入地了解三元复合物的形成机制，冯涛等采用分子动力学模拟对直链淀粉、β–乳球蛋白肽段、α–亚油酸在 373 K 温度下的复合过程进行研究。结果表明当模拟达到稳定时,α–亚油酸可作为桥梁将直链淀粉和β–乳球蛋白肽段连接起来形成三元复合物,并通过计算分子间相互距离发现 α–亚油酸对于三元复合物的形成具有重要贡献。通过研究直链淀粉–α–亚油酸–β–乳球蛋白三元复合物的 SASA 在模拟过程中的变化，结果发现三元复合物的亲水面积大于疏水面积,说明该三元复合物具有良好的溶解性,并且通过能量计算证实该过程是一个热力学自发的过程[100]。此外,Bhopatkar 等使用分子动力学模拟研究了直链淀粉、亚油酸、1–萘酚和β–乳球蛋白肽段(带正电)之间的相互作用,结果表明脂肪酸作为桥梁将直链淀粉和β–乳球蛋白肽段连接形成三元复合物,并且 1–萘酚也包含在直链淀粉螺旋空腔内,位于脂肪酸疏水尾附近[15]。通过计算直链淀粉、β–乳球蛋白、脂肪酸和 1–萘酚之间的相互距离以定量分析其构象转变,进一步明确了脂肪酸和直链淀粉在维持体系稳定中具有关键作用,并且在复合物自组装过程中,体系的自由能逐渐降低,说明三元复合物的形成为自组装过程[15]。然而,由于上述研究均利用带正电肽段代替β–乳球蛋白且未计算组分间相互作用力,有关三者之间的相互作用机制仍缺乏实验证据和理论计算的相互印证,需要今后进一步研究。

4 展 望

在当今计算机应用技术高速发展的年代,分子动力学模拟已经广泛应用于生物和化工等领域的前沿研究中，但其在食品领域中的应用还相对较少。食品中淀粉与脂质和蛋白质等组分的相互作用十分复杂且研究手段有限,通过实验数据结合分子动力学模拟计算的研究方式是实现分子运动可视化、组分相互作用数据化的一种行之有效的方法。分子动力学模拟可以提供一个完全不同的视角来观察原子、分子和微粒在特定溶剂中的运动轨迹,并且提供有关目标分子的以下信息:分子在模拟过程中的构象变化，模拟前后分子的均方根偏差、均方根波动和回转半径,分子与其他组分的亲水和疏水表面积,分子运动的非共价驱动力,以及分子与其他组分的氢键数量和结合自由能等。尽管如此,由于分子动力学模拟需要已知分子的明确结构,这很大程度上限制了无法获得准确分子结构组分(部分非淀粉多糖及蛋白质等)的相关研究,并且模拟中使用的有限时间和空间尺度阻碍了模拟与实验数据的定量比较。尽管如此,随着各基础学科与技术的不断发展和进步,分子动力学模拟将成为研究淀粉与其他食品组分相互作用以及新型食品研发的强有力的工具,并对基于分子动力学模拟更加深入地理解不同食品组分相互作用以及调控复合物的形成和自组装结构方面具有重要意义。

参考文献:

[1] PARADA J,SANTOS J L. Interactions between starch,lipids,and proteins in foods:microstructure control for glycemic response modulation[J]. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**,2016,56(14):2362-2369.

[2] DE PILLI T,GIULIANI R,BULÉON A,et al. Effects of protein-lipid and starch-lipid complexes on textural characteristics of extrudates based on wheat flour with the addition of oleic acid[J]. **International Journal of Food Science & Technology**,2016,51(5):1063-1074.

[3] DE PILLI T,LEGRAND J,DEROSSI A,et al. Effect of proteins on the formation of starch-lipid complexes during extrusion cooking of wheat flour with the addition of oleic acid[J]. **International Journal of Food Science & Technology**,2015,50(2):515-521.

[4] AI Y,HASJIM J,JANE J. Effects of lipids on enzymatic hydrolysis and physical properties of starch[J]. **Carbohydrate Polymers**,2013,92(1):120-127.

[5] WANG S,COPELAND L. Molecular disassembly of starch granules during gelatinization and its effect on starch digestibility:a

review[J]. **Food & Function**,2013,4(11):1564-1580.
[6] PANYOO A E,EMMAMBUX M N. Amylose-lipid complex production and potential health benefits:a mini-review[J]. **Starch-Stärke**,2017,69(7/8):1-7.
[7] WANG S,ZHENG M,YU J,et al. Insights into the formation and structures of starch-protein-lipid complexes[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2017,65(9):1960-1966.
[8] NIU B,CHAO C,CAI J,et al. Effect of pH on formation of starch complexes with lauric acid and β-lactoglobulin[J]. **LWT-Food Science and Technology**,2020,132:1-7.
[9] TAN L,KONG L. Starch-guest inclusion complexes:formation,structure,and enzymatic digestion[J]. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**,2020,60(5):780-790.
[10] OBIRO W C,SINHA R S,EMMAMBUX M N. V-amylose structural characteristics,methods of preparation,significance,and potential applications[J]. **Food Reviews International**,2012,28(4):412-438.
[11] SMITH A,DONG X,RAGHAVAN V. An overview of molecular dynamics simulation for food products and processes[J]. **Processes**,2022,10(1):1-14.
[12] NIAN B,XU Y J,LIU Y. Molecular dynamics simulation for mechanism revelation of the safety and nutrition of lipids and derivatives in food:state of the art[J]. **Food Research International**,2021,145:1-16.
[13] EOM K. Computer simulation of protein materials at multiple length scales:from single proteins to protein assemblies[J]. **Multiscale Science and Engineering**,2019,1(1):1-25.
[14] SCHAHL A,LEMASSU A,JOLIBOIS F,et al. Evidence for amylose inclusion complexes with multiple acyl chain lipids using solid-state NMR and theoretical approaches[J]. **Carbohydrate Polymers**,2022,276:1-8.
[15] BHOPATKAR D,FENG T,CHEN F,et al. Self-assembled nanoparticle of common food constituents that carries a sparingly soluble small molecule[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2015,63(17):4312-4319.
[16] SCHAHL A,RÉAT V,JOLIBOIS F. Influence of amylose size on the structure and NMR spectrum of amylose-palmitic acid complexes:insight from classical molecular dynamics simulations and DFT quantum chemical computations [EB/OL]. (2019-10-16)[2022-03-01]. http://chemrxiv.orglengage/chemrxiv/article-details/60c7451ebdbb892e97a38950.
[17] SCHAHL A,RÉAT V,JOLIBOIS F. Structures and NMR spectra of short amylose-lipid complexes. Insight using molecular dynamics and DFT quantum chemical calculations[J]. **Carbohydrate Polymers**,2020,235:1-7.
[18] CHAO C,YU J,WANG S,et al. Mechanisms underlying the formation of complexes between maize starch and lipids[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2018,66(1):272-278.
[19] GUO P,YU J,COPELAND L,et al. Mechanisms of starch gelatinization during heating of wheat flour and its effect on *in vitro* starch digestibility[J]. **Food Hydrocolloids**,2018,82:370-378.
[20] WANG S,WANG J,YU J,et al. Effect of fatty acids on functional properties of normal wheat and waxy wheat starches:a structural basis[J]. **Food Chemistry**,2016,190:285-292.
[21] WANG S,CHAO C,CAI J,et al. Starch-lipid and starch-lipid-protein complexes:a comprehensive review[J]. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**,2020,19(3):1056-1079.
[22] 何子豪,晁琛,孙蓉,等. 热加工过程中淀粉与脂质互作对食品营养健康特性的影响[J]. 未来食品科学,2021,1(4):26-43.
[23] HEINEMANN C,CONDE-PETIT B,NUESSLI J,et al. Evidence of starch inclusion complexation with lactones[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2001,49(3):1370-1376.
[24] NIMZ O,GESSLER K,USÓN I,et al. Inclusion complexes of V-amylose with undecanoic acid and dodecanol at atomic resolution:X-ray structures with cycloamylose containing 26 *D*-glucoses (cyclohexaicosaose) as host[J]. **Carbohydrate Research**,2004,339(8):1427-1437.
[25] RAPPENECKER G,ZUGENMAIER P. Detailed refinement of the crystal structure of V_h-amylose[J]. **Carbohydrate Research**,1981,89(1):11-19.
[26] KARKALAS J,MA S,MORRISON W R,et al. Some factors determining the thermal properties of amylose inclusion complexes with fatty acids[J]. **Carbohydrate Research**,1995,268(2):233-247.
[27] BHATNAGAR S,HANNA M A. Amylose-lipid complex formation during single-screw extrusion of various corn starches[J]. **Cereal Chemistry**,1994,71(6):582-586.
[28] BIAIS B,BAIL L P,ROBERT P,et al. Structural and stoichiometric studies of complexes between aroma compounds and amylose:polymorphic transitions and quantification in amorphous and crystalline areas[J]. **Carbohydrate Polymers**,2006,66

(3):306-315.
[29] BILIADERIS C,SENEVIRATNE H. On the supermolecular structure and metastability of glycerol monostearate-amylose complex[J]. **Carbohydrate Polymers**,1990,13(2):185-206.
[30] GODERIS B,PUTSEYS J A,GOMMES C,et al. The structure and thermal stability of amylose-lipid complexes:a case study on amylose-glycerol monostearate[J]. **Crystal Growth & Design**,2014,14(7):3221-3233.
[31] GODET M,BIZOT H,BULEON A. Crystallization of amylose-fatty acid complexes prepared with different amylose chain lengths[J]. **Carbohydrate Polymers**,1995,27(1):47-52.
[32] GUO Z,JIA X,MIAO S,et al. Structural and thermal properties of amylose-fatty acid complexes prepared via high hydrostatic pressure[J]. **Food Chemistry**,2018,264:172-179.
[33] ELIASSON A C. Interactions between starch and lipids studied by DSC[J]. **Thermochimica Acta**,1994,246(2):343-356.
[34] BAIL L P,BIZOT H,OLLIVON M,et al. Monitoring the crystallization of amylose-lipid complexes during maize starch melting by synchrotron X-ray diffraction[J]. **Biopolymers:Original Research on Biomolecules**,1999,50(1):99-110.
[35] PUTAUX J L,CARDOSO M B,DUPEYRE D,et al. Single crystals of V-amylose inclusion complexes[J]. **Macromolecular Symposia**,2009,273(1):1-8.
[36] FANTA G F,FELKER F C,SHOGREN R L,et al. Preparation of spherulites from jet cooked mixtures of high amylose starch and fatty acids:effect of preparative conditions on spherulite morphology and yield[J]. **Carbohydrate Polymers**,2008,71(2):253-262.
[37] FANTA G F,FELKER F C,SHOGREN R L. Formation of crystalline aggregates in slowly-cooled starch solutions prepared by steam jet cooking[J]. **Carbohydrate Polymers**,2002,48(2):161-170.
[38] ZHANG B,HUANG Q,LUO F,et al. Structural characterizations and digestibility of debranched high-amylose maize starch complexed with lauric acid[J]. **Food Hydrocolloids**,2012,28(1):174-181.
[39] LALUSH I,BAR H,ZAKARIA I,et al. Utilization of amylose-lipid complexes as molecular nanocapsules for conjugated linoleic acid[J]. **Biomacromolecules**,2005,6(1):121-130.
[40] ZHANG G Y,HAMAKER B R. Sorghum (*Sorghum bicolor* L. Moench) flour pasting properties influenced by free fatty acids and protein[J]. **Cereal Chemistry**,2005,82(5):534-540.
[41] ZHANG G,MALADEN M D,HAMAKER B R. Detection of a novel three component complex consisting of starch,protein,and free fatty acids[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2003,51(9):2801-2805.
[42] ZHANG G,HAMAKER B R. A three component interaction among starch,protein,and free fatty acids revealed by pasting profiles[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2003,51(9):2797-2800.
[43] ZHANG G,HAMAKER B R. Starch-free fatty acid complexation in the presence of whey protein[J]. **Carbohydrate Polymers**,2004,55(4):419-424.
[44] LIN L,YANG H,CHI C,et al. Effect of protein types on structure and digestibility of starch-protein-lipids complexes[J]. **LWT–Food Science and Technology**,2020,134:1-6.
[45] CHAO C,CAI J,YU J,et al. Toward a better understanding of starch-monoglyceride-protein interactions[J]. **Journal of Agricul–tural and Food Chemistry**,2018,66(50):13253-13259.
[46] ZHENG M,CHAO C,YU J,et al. Effects of chain length and degree of unsaturation of fatty acids on structure and *in vitro* digestibility of starch-protein-fatty acid complexes[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2018,66(8):1872-1880.
[47] CAI J,CHAO C,NIU B,et al. New insight into the interactions among starch,lipid and protein in model systems with different starches[J]. **Food Hydrocolloids**,2021,112:1-8.
[48] NIU B,CHAO C,CAI J,et al. Effects of cooling rate and complexing temperature on the formation of starch-lauric acid-β-lactoglobulin complexes[J]. **Carbohydrate Polymers**,2021,253:1-7.
[49] ZHEN Y,WANG K,WANG J,et al. Increasing the pH value during thermal processing suppresses the starch digestion of the resulting starch-protein-lipid complexes[J]. **Carbohydrate Polymers**,2022,278:1-11.
[50] CHEN G,HUANG K,MIAO M,et al. Molecular dynamics simulation for mechanism elucidation of food processing and safety:state of the art[J]. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**,2019,18(1):243-263.
[51] ALLEN M P. Introduction to molecular dynamics simulation[J]. **Computational Soft Matter:from Synthetic Polymers to Proteins**,2004,23(1):1-28.
[52] CHENG L,FENG T,ZHANG B,et al. A molecular dynamics simulation study on the conformational stability of amylose-linoleic acid complex in water[J]. **Carbohydrate Polymers**,2018,196:56-65.

[53] ALDER B J,WAINWRIGHT T E. Phase transition for a hard sphere system[J]. **Journal of Chemical Physics**,1957,27(5):1208-1209.
[54] ALDER B J,WAINWRIGHT T E. Studies in molecular dynamics. I. general method[J]. **Journal of Chemical Physics**,1959,31(2):459-466.
[55] STILLINGER F H,RAHMAN A. Improved simulation of liquid water by molecular dynamics[J]. **Journal of Chemical Physics**,1974,60(4):1545-1557.
[56] MACKERELL J R A D. Empirical force fields for biological macromolecules:overview and issues[J]. **Journal of Computational Chemistry**,2004,25(13):1584-1604.
[57] HANSSON T,OOSTENBRINK C,VAN GUNSTEREN W. Molecular dynamics simulations[J]. **Current Opinion in Structural Biology**,2002,12(2):190-196.
[58] FOLEY B L,TESSIER M B,WOODS R J. Carbohydrate force fields[J]. **Wiley Interdisciplinary Reviews:Computational Molecular Science**,2012,2(4):652-697.
[59] WATTS C R,GREGORY A,FRISBIE C,et al. Effects of force fields on the conformational and dynamic properties of amyloid β (1-40) dimer explored by replica exchange molecular dynamics simulations[J]. **Proteins:Structure,Function,and Bioinformatics**,2018,86(3):279-300.
[60] FENG T,LI M,ZHOU J,et al. Application of molecular dynamics simulation in food carbohydrate research:a review[J]. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**,2015,31:1-13.
[61] BERENDSEN H J,POSTMA J P,VAN GUNSTEREN W F,et al. Interaction models for water in relation to protein hydration[M]. Dordrecht:Springer,1981:331-342.
[62] BERENDSEN H J,VAN SPOEL D,VAN DRUNEN R. GROMACS:a message-passing parallel molecular dynamics implementation[J]. **Computer Physics Communications**,1995,91(1):43-56.
[63] VAN SPOEL D D,LINDAHL E,HESS B,et al. GROMACS:fast,flexible,and free[J]. **Journal of Computational Chemistry**,2005,26(16):1701-1718.
[64] BEKKER H,DIJKSTRA E,RENARDUS M,et al. An efficient,box shape independent non-bonded force and virial algorithm for molecular dynamics[J]. **Molecular Simulation**,1995,14(3):137-151.
[65] SINGH A,VANGA S K,ORSAT V,et al. Application of molecular dynamic simulation to study food proteins:a review[J]. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**,2018,58(16):2779-2789.
[66] SAPAY N,NURISSO A,IMBERTY A. Simulation of carbohydrates,from molecular docking to dynamics in water[M]. Totowa:Humana Press,2013:469-483.
[67] TZOUPIS H,TSELIOS T. In silico drug design:non-peptide mimetics for the immunotherapy of multiple sclerosis[M]. New York:Humana Press,2018:33-47.
[68] WANG J,WOLF R M,CALDWELL J W,et al. Development and testing of a general amber force field[J]. **Journal of Computational Chemistry**,2004,25(9):1157-1174.
[69] LINDAHL E,HESS B,VAN SPOEL D. GROMACS 3.0:a package for molecular simulation and trajectory analysis[J]. **Molecular Modeling Annual**,2001,7(8):306-317.
[70] HUMPHREY W,DALKE A,SCHULTEN K. VMD:visual molecular dynamics[J]. **Journal of Molecular Graphics**,1996,14(1):33-38.
[71] ROE D R,CHEATHAM T E. PTRAJ and CPPTRAJ:software for processing and analysis of molecular dynamics trajectory data[J]. **Journal of Chemical Theory and Computation**,2013,9(7):3084-3095.
[72] MILLER I B R,MCGEE J R T D,SWAILS J M,et al. MMPBSA.py:an efficient program for end-state free energy calculations[J]. **Journal of Chemical Theory and Computation**,2012,8(9):3314-3321.
[73] FENG T,WANG K,ZHUANG H,et al. Molecular dynamics simulation of amylose-linoleic acid complex behavior in water[J]. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**,2017,17(7):4724-4732.
[74] 冯涛,王旭,庄海宁,等.分子动力学模拟研究直链淀粉与 α- 亚油酸的包合行为[J]. 中国粮油学报,2016,31(4):35-40.
[75] CHEN Z,ZHANG H,KEIPPER W,et al. The analysis of the effects of high hydrostatic pressure (HHP) on amylose molecular conformation at atomic level based on molecular dynamics simulation[J]. **Food Chemistry**,2020,327:1-8.
[76] FENG T,HU Z,WANG K,et al. Emulsion-based delivery systems for curcumin:encapsulation and interaction mechanism between debranched starch and curcumin[J]. **International Journal of Biological Macromolecules**,2020,161:746-754.
[77] CHEN N,CHEN L,GAO H X,et al. Mechanism of bridging and interfering effects of tea polyphenols on starch molecules[J].

Journal of Food Processing and Preservation, 2020, 44(8): 1-13.
[78] CHENG L, ZHU X, HAMAKER B R, et al. Complexation process of amylose under different concentrations of linoleic acid using molecular dynamics simulation[J]. **Carbohydrate Polymers**, 2019, 216: 157-166.
[79] ZHANG X, WANG Y, CHEN H. Effect of annealing temperature on morphology and physicochemical properties of cornstarch complexed with oleic acid and molecular dynamics simulation[J]. **Cereal Chemistry**, 2019, 96(4): 668-677.
[80] WANG X, ZHANG L, WEI X, et al. Molecular dynamics of paclitaxel encapsulated by salicylic acid-grafted chitosan oligosaccharide aggregates[J]. **Biomaterials**, 2013, 34(7): 1843-1851.
[81] SANG S, XU X, ZHU X, et al. Complexation of 26-mer amylose with egg yolk lipids with different numbers of tails using a molecular dynamics simulation[J]. **Foods**, 2021, 10(10): 1-13.
[82] FENG T, ZHUANG H, CHEN F, et al. Starch-lipid and starch-protein complexes and their application[M]. Singapore: Springer, 2018: 177-226.
[83] XU H, ZHANG S, YU W. Revealing the mechanism beneath the effects of starch-amino acids interactions on starch physicochemical properties by molecular dynamic simulations[J]. **Food Hydrocolloids**, 2022, 124: 1-10.
[84] LIU L, SIUDA I, RICHARDS M R, et al. Structure and stability of carbohydrate-lipid interactions: methylmannose polysaccharide-fatty acid complexes[J]. **ChemBioChem**, 2016, 17(16): 1571-1578.
[85] ZHAN F, DING S, XIE W, et al. Towards understanding the interaction of β-lactoglobulin with capsaicin: multi-spectroscopic, thermodynamic, molecular docking and molecular dynamics simulation approaches[J]. **Food Hydrocolloids**, 2020, 105: 1-10.
[86] SIMION A M, APRODU I, DUMITRASCU L, et al. Probing thermal stability of the β-lactoglobulin-oleic acid complex by fluorescence spectroscopy and molecular modeling[J]. **Journal of Molecular Structure**, 2015, 1095: 26-33.
[87] WANG Y, LIU W, ZHANG X, et al. Preparation of VII-type normal cornstarch-lauric acid complexes with high yield and stability using a combination treatment of debranching and different complexation temperatures[J]. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2020, 154: 456-465.
[88] ZHANG G, MALADEN M, CAMPANELLA O H, et al. Free fatty acids electronically bridge the self-assembly of a three-component nanocomplex consisting of amylose, protein, and free fatty acids[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2010, 58(16): 9164-9170.
[89] LI Q, DONG Y, GAO Y, et al. Functional properties and structural characteristics of starch-fatty acid complexes prepared at high temperature[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2021, 69(32): 9076-9085.
[90] LU X, SHI C, ZHU J, et al. Structure of starch-fatty acid complexes produced via hydrothermal treatment[J]. **Food Hydrocolloids**, 2019, 88: 58-67.
[91] MURPHY V G, ZASLOW B, FRENCH A D. The structure of V-amylose dehydrate: a combined X-ray and stereochemical approach[J]. **Biopolymers: Original Research on Biomolecules**, 1975, 14(7): 1487-1501.
[92] SARKO A, ZUGENMAIER P. Crystal structures of amylose and its derivatives: a review[J]. **ACS Symposium Series**, 1980, 141: 459-463.
[93] TUSCH M, KRUGER J, FELS G. Structural stability of V-amylose helices in water-DMSO mixtures analyzed by molecular dynamics[J]. **Journal of Chemical Theory and Computation**, 2011, 7(9): 2919-2928.
[94] GESSLER K, USÓN I, TAKAHA T, et al. V-amylose at atomic resolution: X-ray structure of a cycloamylose with 26 glucose residues (cyclomaltohexaicosaose)[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 1999, 96(8): 4246-4251.
[95] SANG S, CHEN Y, ZHU X, et al. Effect of egg yolk lipids on structure and properties of wheat starch in steamed bread[J]. **Journal of Cereal Science**, 2019, 86: 77-85.
[96] CHI C, LI X, FENG T, et al. Improvement in nutritional attributes of rice starch with dodecyl gallate complexation: a molecular dynamic simulation and *in vitro* study[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2018, 66(35): 9282-9290.
[97] LÓPEZ C A, DE VRIES A H, MARRINK S J. Amylose folding under the influence of lipids[J]. **Carbohydrate Research**, 2012, 364: 1-7.
[98] CHEN Z, HUANG J, PU H, et al. Analysis of the complexation process between starch molecules and trilinolenin[J]. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2020, 165: 44-49.
[99] TANG M C, COPELAND L. Analysis of complexes between lipids and wheat starch[J]. **Carbohydrate Polymers**, 2007, 67(1): 80-85.
[100] 冯涛, 王珂, 周进杰, 等. 三聚体纳米颗粒自组装过程的分子动力学模拟[J]. 农业工程学报, 2017, 33(3): 300-306.