

分子动力学模拟及其在碳水化合物中的应用

于桐桐, 饶雷, 赵靛, 王永涛*, 廖小军

(中国农业大学食品科学与营养工程学院 国家果蔬加工工程技术研究中心
农业农村部果蔬加工重点实验室 食品非热加工北京市重点实验室 北京 100083)

摘要 碳水化合物是主要的食品组分之一,其构象灵活复杂,导致现有的试验方法难以深入、全面地获得其在分子水平的详细信息。分子动力学(MD)模拟作为一种理论计算方法,近年来被广泛应用于碳水化合物的研究中。其能够提供碳水化合物分子构象以及相互作用的驱动力、结合能和作用位点等信息,是对真实试验结果的有效补充和深入挖掘。本文综述 MD 模拟的概念、软件和力场、一般流程以及新方法,结合实例,分析 MD 模拟在碳水化合物构象表征、聚集行为以及加工过程对碳水化合物的影响等研究中发挥的关键作用,阐述其在解析碳水化合物与其它组分相互作用机制方面的巨大潜力,以期深入解析碳水化合物的构效关系,提高其应用效率提供理论参考。

关键词 分子动力学模拟; 碳水化合物; 构象动力学; 相互作用

文章编号 1009-7848(2024)03-0306-15 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.03.031

碳水化合物,亦称糖类,是生物体重要的能量来源之一,主要由 C、H、O 3 种元素组成,基本结构通式为 $(C_6H_{10}O_5)_n$,根据聚合度的不同,被分为单糖、二糖、低聚糖和多糖等^[1]。由于具有独特的流变特性、吸湿性和包封性等,因此碳水化合物也被广泛用作增稠剂、保水剂以及生物活性物质的递送基质等^[2]。然而,复杂繁琐的构象分析过程为深入了解碳水化合物的构效关系,扩大其在食品工业中的应用带来挑战。近年来,核磁共振和 X-射线衍射等法被广泛应用于碳水化合物构象研究,然而也存在明显的局限性,例如:核磁共振只能提供在检测时间内的构象平均信息,导致测试结果可能与真实构象存在差异;X-射线衍射技术更适用于分析高度结晶的物质,对碳水化合物中大部分的非结晶区域分析效果不佳^[3]。此外,碳水化合物与其它组分的相互作用引起研究人员的广泛关注。红外光谱、差示扫描量热、等温滴定量热、电子显微镜等技术被用于相互作用机制的研究,然而这些方法往往受到样品状态和溶解度等因素的限制,难以原位检测相互作用的动态过程,且无法给出分子水平的详细信息^[4-5]。

与真实试验相比,分子动力学模拟(Molecular

dynamics, MD)这一理论计算方法不受结晶特性和溶解性等因素的限制,能够灵活设置体系环境,从微观层面可视化和量化碳水化合物的构象及其与其它组分的相互作用行为,是对真实试验结果的良好补充和深入挖掘。1986 年报道的 α -D-吡喃葡萄糖在真空体系中的运动,是 MD 模拟在碳水化合物研究中的首次尝试^[6]。近年来,随着计算能力和资源的快速增长,MD 模拟的应用日渐广泛,能够在一定时间和空间尺度上描述体系的动力学变化,提供有关碳水化合物精细构象、动力学行为以及与其它组分的相互作用能量和位点等有效信息^[7]。

本文对 MD 模拟的定义、原理和基本操作流程进行归纳总结,结合典型案例,详细探讨 MD 模拟在碳水化合物构象动力学及其与其它食品组分的相互作用研究领域的可行性以及未来发展趋势。

1 MD 模拟简介

1.1 MD 模拟的概念及作用

MD 模拟是一种基于牛顿定律的计算机模拟方法,通过求解体系中粒子间相互作用的牛顿运动方程,跟踪和分析运动过程中的分子结构和动力学特征,从而充当微观与宏观体系在时间和空间尺度上的桥梁^[8]。近年来,随着计算能力和资源

收稿日期: 2023-03-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(31871818)

第一作者: 于桐桐,女,硕士生

通信作者: 王永涛 E-mail: wangyongtao102@cau.edu.cn

的快速增长,MD 模拟已经能够获得由超过 10 000 个原子组成的体系在几百纳秒的运动轨迹^[9]。

1.2 用于 MD 模拟的软件和力场

目前有多种软件工具如 GROMACS^[10]、AMBER^[11]、CHARMM^[12]、LAMMPS^[13]和 NAMD^[14]等可用于 MD 模拟的计算和分析,其中最常用的是由 Herman Berendsen 等人开发的 GROMACS 软件,其主要用于蛋白质、脂质、核酸、多糖等生物分子的模拟,支持现代分子动力学中所有的常见算法,具有运算性能高、用户友好、支持并行计算和分析功能强大的优点^[7],大多数碳水化合物相关的 MD 模拟都可在 GROMACS 软件中运行和分析。

力场的开发是 MD 软件的重要组成部分,它是指用于描述粒子系统的势能函数及其参数集。

如图 1 所示,力场势函数主要包括两部分:键作用项和非键作用项,其中键作用项由键长、键角、扭转角等几个部分组成,非键作用项则主要描述粒子间的范德华和静电作用力^[15]。力场是经验性的,其参数主要来自于精确量子化学计算和试验数据,因此,通过力场表征的粒子系统的势能与体系真实势能的接近程度决定了 MD 模拟的准确性。Kirschner 等^[16]开发的 GLYCAM06 力场兼容了几乎所有尺寸和构象的碳水化合物,包括醛糖、*N*-酰化氨基糖、葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸等,是现有碳水化合物 MD 模拟中应用最为广泛的力场。此外,CHARMM36^[17]、OPLS-AA^[18]和 GROMOS 56A6_{CARBO_R}^[19]等力场也适用于碳水化合物的 MD 模拟。

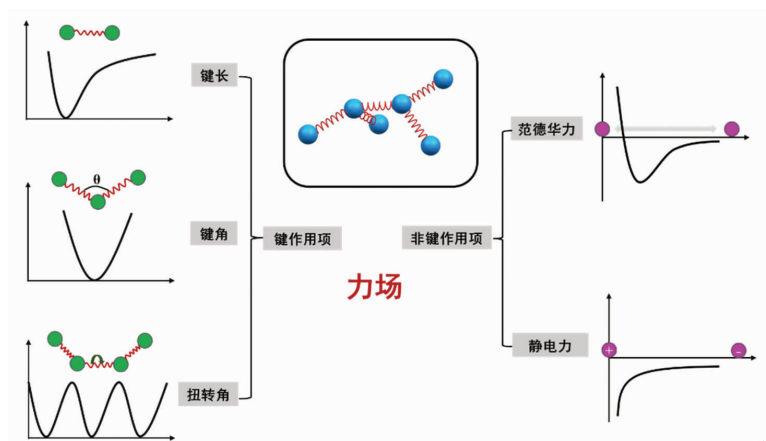


图 1 组成功力的势函数示意图

Fig.1 Schematic diagram of the potential functions that make up the force field

1.3 MD 模拟的基本流程

如图 2 所示,以 GROMACS 软件为例,完成一次 MD 模拟过程需要初始结构准备、模拟参数设置、运行模拟和数据分析几个步骤。模拟开始之前,需要获得目标分子的构型数据即“.pdb”文件,选择合适的力场并设置参数生成拓扑文件即“.top”文件,随后将目标分子放入一个合适大小的模拟盒子中,加入适当的溶剂和离子以模拟真实体系。

在运行 MD 模拟之前,应先运行能量最小化、温度平衡、压力平衡等程序,以使系统处于能量最小、体系最稳定的状态,再设置所需的试验条件进行 MD 成品模拟,获得轨迹文件并进行数据分析。

1.4 MD 模拟的新方法

近年来,研究人员开发了多种新型 MD 模拟方法以实现更高的计算要求,如复杂的体系模拟、更长的时间尺度和更精确的采样等。

1.4.1 粗粒化 MD 模拟 尽管计算能力和资源在近年来取得了飞速发展,但仍然不足以模拟真实体系的规模和时间尺度。因此,研究人员尝试通过减少原子表示来降低计算量,这种方法称为粗粒化(Coarse graining molecular dynamics, CGMD)模拟^[20]。粗粒化过程忽略了一些原子的自由度,将聚合物分子表示为由柔性弹簧连接的“珠子”组成的链,并用形式简单的势函数表征粒子间的相互作用,具有规模更大、效率更高的优点^[21-22]。例如,

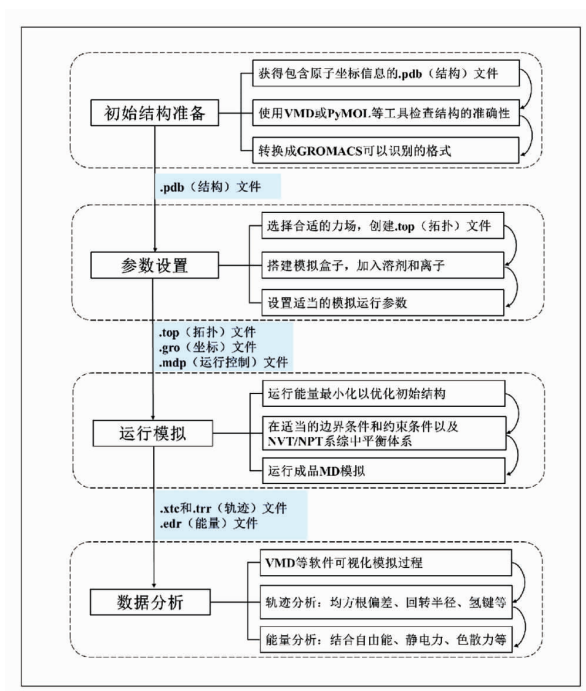


图2 MD模拟的基本流程

Fig.2 Basic flow of MD simulation

Poma 等^[23]构建了多糖-蛋白的粗粒化模型,为研究大型多糖-蛋白质体系的相互作用搭建了理论框架,并证实该模型与先前的全原子 MD 模型有着良好的兼容性;Beltran-Villegas 等^[24]通过粗粒化 MD 模拟研究了 α -1,3-葡聚糖在溶液中的聚集行为,在扩大体系规模的前提下大大提高了计算效率。

1.4.2 拉伸分子动力学模拟 传统碳水化合物 MD 模拟主要关注在不同体系环境、加工条件以及其它组分存在下的分子构象变化,而在真实体系中机械应力也是导致分子构象变化的重要因素。拉伸分子动力学 (Steered molecular dynamics, SMD) 模拟能够提供目标分子在外力存在下的构象转变等信息^[25]。SMD 模拟被广泛应用于生物大分子和配体间的相互作用,通过对目标生物大分子-配体复合物施加特定的力来研究二者的相互作用形式、亲和力以及相互作用导致的构象变化等^[26-27]。Marszalek 等^[28]通过 SMD 模拟研究了外力诱导下肝素的构象转变,并认为这些构象变化可以精细调节分泌颗粒或细胞外基质中各种配体对肝素的亲和力。

1.4.3 加速分子动力学模拟 真实体系中的生物

分子往往存在多个亚稳态结构,而这些亚稳态之间存在很大的能量势垒,需要足够的时间和能量积累才能实现各个稳态结构间的转换^[29]。传统 MD 模拟轨迹很有可能长时间被困在一个局部最小值中,一些关键的、大幅度的动态变化由于作为稀有事件出现而难以被捕捉,导致采样难以遍历生物分子的所有高自由能态,浪费了大量的计算资源^[30]。加速分子动力学 (Accelerated molecular dynamics, AMD) 是一种增强采样的技术,核心思想是尽可能地降低能垒,加速低能态之间的转换,从而增强采样的效率和遍历性^[31]。近年来,研究人员开发了多种 AMD 模拟的方法,包括副本交换动力学、伞形采样、元动力学和温度加速动力学等^[1]。其中,副本交换 MD 模拟是一种常用的增强采样方法,通过在不同温度下执行多个平行副本模拟,并允许具有相似势能的系统在不同温度下对构象进行采样,加速构象转变的过程,提高了采样的效率^[32]。Feng 等^[33]通过副本交换 MD 模拟研究了多链热凝胶在水溶液中的构象,通过平均力势计算及主成分分析和构象聚类,阐明了右手三螺旋构象的稳定性及氢键在维持螺旋构象过程中发挥的关键作用。

2 MD 模拟在碳水化合物构象动力学研究的应用

碳水化合物的 MD 模拟能够提供真实试验难以获得的关键构象信息(图 3),包括碳水化合物中的单糖构象、分子链构象、链间的聚集行为及其在加工过程中的变化等,有助于深入解析碳水化合物的构效关系,为精准设计理想化的材料提供理论依据。表 1 列举了 MD 模拟在碳水化合物构象动力学研究中的应用实例。

2.1 碳水化合物构象的表征

20 世纪 80 年代后期,MD 模拟被用于研究葡萄糖^[6]、环糊精^[34]、甘露醇和山梨糖醇^[35]等的分子构象,此后 MD 模拟逐渐被广泛应用于碳水化合物的研究中。MD 模拟的初始模型通常来自于 NMR 和 XRD 等光谱学试验结果,而其与真实试验结果的相互印证进一步证明了 MD 模拟可以在碳水化合物研究领域应用^[36]。相比真实试验,MD 模拟能够灵活设置体系环境,从分子水平上更详细地表

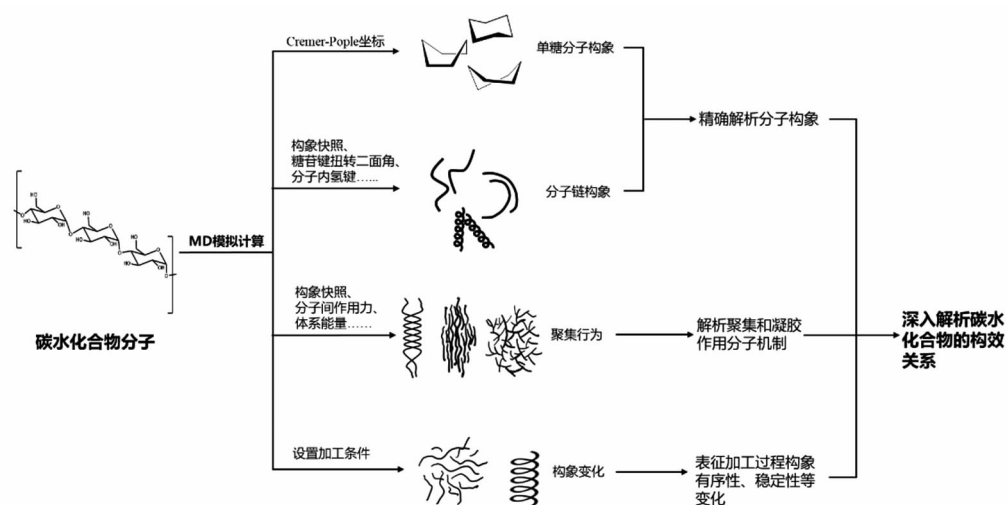


图 3 MD 模拟在碳水化合物构象动力学研究中的应用

Fig.3 Application of MD simulation in the study of carbohydrate conformation dynamics

征碳水化合物分子的构象。例如,木聚糖在水溶液中具有强烈的自缔合倾向,这种部分不溶的性质增大了真实试验中构象表征的难度,Heinonen 等^[37]通过 MD 模拟研究了木聚糖分子在纤维素原纤维表面的吸附构象,发现木聚糖主要以平坦的 2-倍构象吸附在原纤维表面,而溶液中未发生吸附的木聚糖则呈现出 3-倍构象。

绝大部分碳水化合物的基本单糖单元为五元呋喃糖或六元吡喃糖环状结构,这种多元环状往往呈现出非平面的结构,例如,常见的吡喃葡萄糖主要结构有船式、椅式等^[38],其中 4C1 椅式是自然状态下最稳定的结构。相比真实试验,理论计算方法大大降低了获得环状糖分子构象信息的难度。Sattelle 等^[39]通过 MD 模拟计算了直链淀粉葡萄糖残基在水溶液中的 Cremer-Pople 坐标^[40],发现链末端的残基由 4C1 椅式构象转变为 1C4 椅式构象的能力更强。Cheng 等^[41]的研究也得出了类似的结论,直链淀粉的中心部分残基呈现能量上更为稳定的 4C1 椅式构象,两端残基则在 1C4 和 4C1 构象之间发生动态转换。

连接单糖分子的糖苷键扭转二面角难以在真实溶液体系中进行测定,MD 模拟能够对其进行精确的计算,从而了解碳水化合物分子链的构象特征。Tusch 等^[42]的 MD 模拟表明,直链淀粉糖苷键扭转二面角 $\phi(O5-C1-O4'-C4')$ 和 $\psi(C1-O4'-C4'-C3')$ 的角度减小对应着螺旋的解聚过程。此

外,Schahl 等^[5]计算了直链淀粉片段的糖苷键扭转二面角,发现该片段中同时存在 V-型螺旋结构和无规则线圈,证明了其构象的不均匀性。

2.2 碳水化合物的聚集行为

除了单一碳水化合物分子链的构象外,MD 模拟也是在分子水平上研究碳水化合物聚集行为的有效工具。小规模 MD 模拟以两个碳水化合物分子为研究对象,可以表征链间的聚合、解聚过程。例如,为了比较水和乙醇溶液中直链淀粉双链聚集行为的差异,Liu 等^[43]的 MD 模拟表明,在水溶液中直链淀粉存在双螺旋结构,在乙醇溶液中则是 V-型单螺旋的构象,这为 XRD、DSC 等试验结果提供了分子水平的补充,证明了乙醇反溶剂沉淀法在制备 V-型淀粉方面的显著优势。此外,Ueda 等^[44]通过 MD 模拟研究了双链卡拉胶的构象,发现在水溶液中,双链与溶剂交换氢键并发生解聚。

甲基纤维素的重要特性之一是形成热可逆凝胶,但凝胶形成的分子机制尚未被阐明,多链的 MD 模拟体系为此提供了重要信息。Huang 等^[45]模拟了 27 个甲基纤维素链在不同溶剂中的凝胶化行为,发现其在水溶液中发生聚集或沉淀,而在丙酮溶液中则没有出现类似的现象,表明疏水相互作用是甲基纤维素凝胶的主要驱动力;此外,还分析了氢键形成位点,发现甲基纤维素的 O6-O6 是形成凝胶最主要的氢键对。Yang 等^[46]的 MD 模拟

表 1 MD 模拟在碳水化合物构象动力学研究中的应用
Table 1 Application of MD simulation in the study of carbohydrate conformation dynamics

研究目的	MD 模拟体系组成	体系环境	分析指标	MD 模拟得出的主要结论	文献
MD 模拟表征碳水化合物在纤维素表面的吸附构象	平行于 z 轴构建原纤维, 根据木聚糖链排列方式不同分为 5 个体系	水	构象快照, 糖苷键扭转角, 能量	反平行和 2-倍构象是木聚糖吸附在纤维素表面优势构象	[37]
单链和双链直链淀粉的构象动力学	单链和双链直链淀粉	水	构象快照, 回转半径, 吡喃糖环构象	吡喃糖环构象动态变化, 末端残基的构象更灵活	[39]
V-型直链淀粉在不同比例水-DMSO 溶剂中螺旋的稳定性	左手螺旋直链淀粉片段	水/DMSO	构象快照, 氢键, 糖苷键扭转角, 库伦相互作用能	相邻葡萄糖残基间的 OH2, OH3 和 OH6 间形成的分子氢键维持了直链淀粉的螺旋结构, 溶剂化过程分子内氢键丢失, 螺旋降解	[42]
不同类型的葡聚糖构象	不同糖苷键位置的 α/β -葡聚糖	水	均方根偏差, 糖苷键扭转角, 吡喃糖环构象, 氢键	与 α -葡聚糖相比, β -葡聚糖链更细长, 溶剂暴露量更高; β -1,6 糖苷键连接的葡聚糖具有更大的柔性, 构象更多样	[55]
MD 模拟研究碳水化合物聚集体	不同制备方法对直链淀粉特性的影响	水/乙醇	构象快照	水溶液中直链淀粉呈现双螺旋结构, 乙醇溶液中则为左手单螺旋构象	[43]
β -卡拉胶螺旋结构	两组卡拉胶双螺旋	水/真空	糖苷键扭转角, 构象快照, 氢键	真空中由氢键维持双螺旋结构; 水溶液中, 双链与溶剂交换氢键, 双螺旋解聚	[44]
甲基纤维素的凝胶机制	27 个甲基纤维素链	水	构象快照, 氢键, 水分子径向分布函数	甲基纤维素在 25 °C 条件下较为松散地聚集, 在 95 °C 条件下更紧密地聚集; 疏水相互作用是甲基纤维素凝胶的主要驱动力	[45]
甲基纤维素在水中的聚集行为	10 个甲基纤维素链	水, 不同温度	构象快照, 氢键, 相互作用能, 水分子径向分布函数	加热过程中甲基纤维素发生聚集, 主要驱动力是疏水相互作用, 氢键和范德华相互作用进一步稳定其结构	[46]
半乳糖醛酸聚糖的自聚集行为	不同浓度、链长和解离度的 27 个半乳糖醛酸	水	构象快照, 聚集率, 聚集体尺寸, 水分子径向分布函数	半乳糖醛酸聚糖在水溶液中进行聚集, 聚集体的结构与浓度、链长和羧基质子化程度有关	[47]
MD 模拟研究加工过程中碳水化合物构象变化	热效应对水溶液中黄原胶结构的影响	水, 不同温度	回转半径, 氢键, 水分子径向分布函数	高温下, 黄原胶更倾向于呈现具有延伸侧链的无规卷曲状构象。	[48]
压力对直链淀粉分子构象的影响	直链淀粉左手螺旋片段	水, 不同压力	氢键, 分子链构象, 能量, 吡喃糖环构象	高压降低了淀粉分子内氢键, 增加了直链淀粉-溶剂氢键, 增加了淀粉分子的稳定性	[4]
比较热和高压处理下淀粉分子结构	直链淀粉片段	水, 不同温度, 不同压力	构象快照, 氢键, 能量	与水热处理相比, HHP 处理导致了更多的淀粉-水分子间氢键, 更低的键合相关能量和更高的范德华力和静电力	[53]
高静水压对果胶微观结构的影响	半乳糖醛酸三聚体	水	构象快照, 水分子径向分布函数	高压下水分子在果胶甲基周围发生了更紧密的堆积, 果胶中甲基的疏水性和增加, 促进果胶的溶解	[54]

同样证明了甲基纤维素凝胶行为的主要驱动力是疏水相互作用,而氢键进一步稳定了凝胶的结构。

为了实现更大的体系规模和结构尺寸, Pieczywek 等^[47]采用粗粒度方法,进行了半乳糖醛酸聚糖水溶液的大规模 MD 模拟,通过聚集链的百分比、聚合体的平均尺寸、链的连接方式以及水分子在聚集体周围的径向分布函数等计算,证明了半乳糖醛酸聚糖在水溶液中能够形成椭圆形聚集体或三维网络结构,具体的构象与羧基的质子化程度、链的长度和浓度有关。

2.3 加工过程中对碳水化合物的影响

在实际生产中,加工过程是调控产品品质和保证食用安全的重要手段。了解碳水化合物在食品加工过程中的构象变化过程和分子机制,有助于合理选择加工条件,提升产品品质,延长货架期。

热处理是最常用的食品加工方法之一,MD 模拟能够从微观视角表征碳水化合物在热处理过程中的构象变化过程,弥补真实试验的不足。Ong 等^[48]通过 MD 模拟研究了不同温度下水溶液中黄原胶的构象,发现随着温度升高,黄原胶主链与侧链间的氢键减少,侧链逐渐向外延伸,呈现出无序伸展的结构,这与真实试验所观测的结果相吻合^[49-50];此外,MD 模拟还观察到了淀粉分子在加热过程中由螺旋构象到无规则线圈的转变^[51-52],同时淀粉分子内氢键减少,淀粉-水分子之间的氢键增加,且随着温度升高,这一现象更为明显^[53];对于甲基纤维素来说,热处理则导致了链间有序性

的增加,Yang 等^[46]进行了由 25 °C 到 75 °C 的梯度升温 MD 模拟,发现随着温度升高,甲基纤维素链间的氢键数量增加,与水分子的氢键数量减少,-OH 和-CH₃ 周围的水分子分布减少,诱导了凝胶的形成。

高静压加工技术在提高食品品质方面取得了显著成效,但压力处理过程中食品组分的变化机制还不清晰,而 MD 模拟弥补了真实试验不能在压力作用下实时检测的缺陷。Zhong 等^[54]通过 MD 模拟探究了高静压诱导果胶增溶的潜在机制,发现压力处理缩小了水分子与果胶分子间的距离,导致了果胶-CH₃ 附近水分子更紧密的堆积,从而促进了果胶的溶解,并与真实试验结果相吻合。Chen 等^[4]的 MD 模拟表明,高静压处理下直链淀粉 α -1,4-糖苷键的扭转二面角增大,葡糖糖残基的 4C1 椅式构象比例增大,淀粉分子内氢键的减少,淀粉-溶剂间的数量增加,为解析高静压下淀粉糊化机制提供了分子水平的有效信息。

3 MD 模拟在碳水化合物与其它组分相互作用研究中的应用

实际应用中,碳水化合物常通过与其它组分的相互作用发挥特定的功能,MD 模拟有助于解析其中的相互作用机制,提供包括复合物构象、相互作用驱动力、能量以及作用位点等分子水平的信息(图 4)。表 2 列举了 MD 模拟在碳水化合物与其它食品组分相互作用研究中的应用实例。

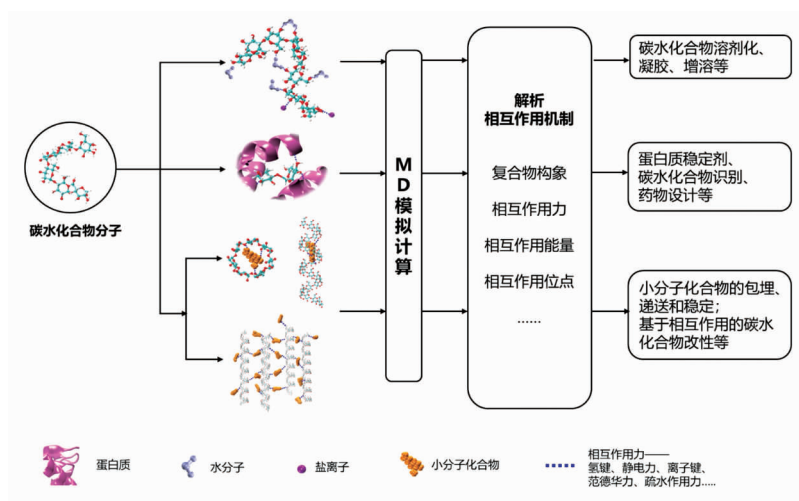


图 4 MD 模拟在碳水化合物与其它组分相互作用研究中的应用

Fig.4 Application of MD simulation in the study of carbohydrate interactions with other components

3.1 与水分子、盐离子的相互作用

水是食品体系中最常用的溶剂,大多数碳水化合物是亲水性的,其溶解、糊化和凝胶等过程都涉及了水化作用。20世纪80年代后期,Brady等^[6]将MD模拟应用于葡萄糖分子水化过程的解析,发现其分子中的-OH与水分子之间通过氢键形成了一个双水合层。与真实试验相比,MD模拟能够精确计算碳水化合物与水分子形成氢键的数量和位点。Chen等^[4]通过计算发现,直链淀粉无论是C2、C3和C6位置的-OH,都可以与水分子形成氢键;Pang等^[50]的MD模拟表明魔芋葡甘聚糖糖苷键上的O6原子是与水分子形成氢键的主要位点。此外,当一个水分子同时与碳水化合物的不同部分形成氢键时,就构成了水桥^[57],MD模拟能够阐明水桥形成的位点,并证明了水桥在一定程度上有助于稳定碳水化合物的构象^[58-60]。

实际加工过程中,离子的存在也会影响碳水化合物的结构和性质,从而实现不同的功能。对于一些离子多糖如卡拉胶、海藻酸盐、果胶等,反离子能够诱导凝胶网络的形成,但具体的机制至今没有得到明确的阐释。解析凝胶机制的关键是反离子与多糖在原子级别的相互作用,Perez等^[61]通过MD模拟计算了iota-卡拉胶体系中的Na⁺分布,发现体系中两组卡拉胶双螺旋之间的Na⁺密度更大,随着距离的减小,二者吸引力增加,从而诱导了凝胶行为。有关海藻酸盐与Na⁺和Ca²⁺相互作用的MD模拟表明,Na⁺主要以未结合的阳离子形式定位在海藻酸盐链的周围,而Ca²⁺则通过牢固的离子键与海藻酸盐的羧基结合,抑制了海藻酸盐的分子内氢键并诱导其构象转变;此外,Ca²⁺中和了海藻酸盐链上的电荷,破坏了链间的静电稳定性,抑制了水分子的作用^[62]。

对于纤维素而言,离子液体能够通过破坏分子内和分子间的氢键诱导其溶解,MD模拟能够深入解析不同离子在溶解过程中发挥的具体作用,Rabideau等^[63]的研究发现,溶解过程中阴离子与纤维素晶体外链的羟基强烈结合,同时削弱了纤维素的链间和链内氢键,随后阳离子插入链间,引起了纤维素链的分离。

3.2 与蛋白质等大分子化合物的相互作用

海藻糖、麦芽糖和蔗糖等碳水化合物能够通

过相互作用提高蛋白质的稳定性,MD模拟有助于解析其中的分子机制,阐明相互作用过程中的关键结构特性和作用位点。Lerbret等^[64]的MD模拟发现,溶菌酶的结构波动在糖类的存在下大大降低,由于具有更强的水合能力和更大的溶剂可及表面积,海藻糖对溶菌酶分子的稳定效果强于麦芽糖和蔗糖。进一步的MD模拟表明,海藻糖在溶菌酶分子表面呈现不均匀的聚集,并通过与酸性氨基酸形成氢键、截留和置换水分子降低了溶菌酶分子构象波动^[65]。有关海藻糖^[66]和木聚糖^[67]与肌球蛋白相互作用的MD模拟也得到了类似的结论,二者通过与极性氨基酸残基形成氢键,取代了周围的水分子,从而提高了肌球蛋白的稳定性。

此外,由于具有针对性强、效率高、分辨率高等优点,MD模拟在表征碳水化合物与蛋白质的特异性结合方面发挥了重要作用。Awang等^[68]比较了果糖和半乳糖与人血清蛋白(Human serum albumin, HSA)的结合,其MD模拟结果发现,与半乳糖相比,果糖能与HAS形成更多的氢键,因此结合能力更强;两种糖都能结合在HSA的Sudlow I口袋内,但是由于空腔太大且暴露在水中,糖类分子表现出很高的流动性,导致结合不紧密,水中的其它溶质分子仍然有机会与Sudlow I口袋结合。Sun等^[69]通过MD模拟研究了蔗糖特异性孔蛋白(Sucrose-specific porin, ScrY)跨膜转运蔗糖的分子机制,表明ScrY的L3环上的3个天冬氨酸残基是参与蔗糖转运的关键位点。

3.3 与芳香物质、脂质、酚类等小分子化合物的相互作用

3.3.1 包合型复合物中的相互作用 近年来,碳水化合物作为载体被广泛应用于芳香物质、脂质、酚类等小分子物质的包埋和控制释放。MD模拟能够提供碳水化合物与小分子的相互作用力、相互作用位点以及复合物构象等信息,有助于充分了解络合过程,高效、精准设计理想化的材料。

环糊精是由 β -1,4-D-吡喃葡萄糖单元组成的环状低聚糖,由于其结构中富含疏水空腔和亲水表面,具有与多种小分子配体形成包合物的能力^[70]。MD模拟显示,一些小分子化合物可通过氢键与环糊精形成包合物。例如,氨基酸(甘氨酸、亮氨酸和苯丙氨酸)的氨基和羧基与环糊精的羟基

表 2 MD 模拟在碳水化合物与其它组分相互作用研究中的应用

Table 2 Application of MD simulation in the study of carbohydrate interactions with other components		MD 模拟给出的主要结论		文献
MD 模拟相互作用对象	体系环境	计算指标	MD 模拟给出的主要结论	文献
MD 模拟碳水化合物与水、盐离子的相互作用	水	氢键, 溶剂可及表面积, 能量	直链淀粉 C2、C3 和 C6 位置的 -OH, 可以与水分子形成氢键	[4]
	水	构象快照, 直链淀粉氢键, 库伦相互作用能	水分子体积小且形成氢键的能力强, 直链淀粉在水溶液中由螺旋逐渐变为无规则线圈	[42]
	水	构象快照, 氢键, 能量	魔芋葡甘聚糖糖苷键上的 O6 原子是与水分子形成氢键的主要位点	[56]
	水	构象快照, 氢键, 能量	直链淀粉葡萄糖残基上 C2、C3 和 C6 位置的 -OH 与水分子形成了水桥	[58]
	水	氢键, 离子结合方向, 糖苷键扭转二面角, 自由能形貌图, 水分子径向分布函数	Na ⁺ 主要以未结合的阳离子形式定位在海藻酸盐链周围; Ca ²⁺ 通过离子键与海藻酸盐的羧基结合, 中和海藻酸盐链上的电荷, 抑制海藻酸盐分子内氢键及其与水的相互作用	[62]
	水	反离子的分布, 双螺旋之间的吸引力	反离子 (Na ⁺) 存在下, 随着两个双螺旋之间的距离减小, 吸引力增加	[61]
	离子液体	构象快照, 氢键, 原子间距离, 能量	阴离子与纤维素外链的羟基结合, 削弱了纤维素的链内氢键, 阳离子插入各个链之间, 诱导纤维素链的分离	[63]
MD 模拟碳水化合物与蛋白质的相互作用	水	均方根偏差, 均方根波动, 溶剂可及表面积, 氢键	糖类增强了溶菌酶构象的稳定性, 海藻糖具有更强的水合能力和更大的溶剂可及表面积, 稳定效果更强	[64]
	水	构象快照, 均方根偏差, 均方根波动, 氢键	海藻糖在溶菌酶表面不均匀地自聚集, 稳定溶菌酶构象; 海藻糖与酸性氨基酸的氢键相互作用更强	[65]
	水	均方根偏差, 均方根波动, 表面静电势, 协方差矩阵, 相互作用能量	海藻糖与氨基酸的极性残基形成氢键, 取代肌球蛋白表面周围的水分子	[66]
	水	均方根偏差, 均方根波动, 表面静电势, 协方差矩阵和相互作用能量	低聚木糖与氨基酸的极性残基形成氢键, 取了虾肌球蛋白表面的水分子	[67]
	水	构象快照, 氢键, 结合自由能	果糖与人血清蛋白结合能力更强; 两种糖都能结合在人血清蛋白的 Sudlow I 口袋内, 但流动性较高	[68]
	/	蔗糖分子的位移, 通过转运蛋白的离子数量、通道孔径, 平均力势	蔗糖分子必须形成特定的构型才能通过孔蛋白, L3 环上的 3 个天冬氨酸残基是参与蔗糖转运的关键位点	[69]

(续表 2)

MD 模拟碳水化合物与小分子化合物形成包合物	MD 模拟相互作用对象	体系环境	计算指标	MD 模拟给出的主要结论	文献
环糊精-氨基葡萄糖	环糊精-氨基葡萄糖	水	构象快照, 相对碰撞横截面	环糊精与氨基葡萄糖络合的驱动力是氢键相互作用	[71]
环糊精-甘草酸	环糊精-甘草酸	水	结合能分布, 构象快照, 包合物构型演变	甘草酸的葡萄糖醛酸位于环糊精的疏水空腔中, 氢键和范德华相互作用稳定了复合物	[72]
环糊精-槲皮素	环糊精-槲皮素	水	结合自由能, 均方根偏差, 构象快照	槲皮素的羟基位于环糊精的疏水空腔外部, 芳香族 B 环位于疏水空腔内, 络合主要由疏水相互作用驱动, 通过范德华力稳定	[73]
环糊精-肉桂醛	环糊精-肉桂醛	水	构象快照, 结合自由能	肉桂醛的苯环被包裹在环糊精的疏水空腔中, 通过氢键稳定	[74]
直链淀粉-三亚麻精	直链淀粉-三亚麻精	水	构象快照, 相互作用力	淀粉 1 个螺旋的 8 个葡萄糖分子通过范德华力和静电相互作用稳定地包含三亚麻精分子, 复合后淀粉结构稳定性增强	[75]
直链淀粉-芳香化合物	直链淀粉-芳香化合物	水	构象快照, 非键相互作用, 均方根偏差	氢键和范德华力在包合物形成中发挥了重要作用	[76]
直链淀粉-多链脂质	直链淀粉-多链脂质	水	构象快照, 螺旋尺寸, 糖苷键扭转角	不同侧链不饱和程度和分子结构复杂性的脂质与直链淀粉络合能力不同, 形成的包合物结构具有不均匀性	[5]
直链淀粉-亚油酸	直链淀粉-亚油酸	水	构象快照, 回转半径, 原子间距离, 亚油酸分子取向, 水分子径向分布函数, 氢键	亚油酸分子尾部与直链淀粉片段的中央区域形成包合物, 头部羧基暴露在极性水分子中; 范德华力可能是主要相互作用力, 其次是氢键和静电相互作用	[8]
直链淀粉-脂肪酸	直链淀粉-脂肪酸	水	构象快照, 氢键, 水分子径向分布函数, 溶剂可及表面积, 吡喃糖环构象	脂肪酸分子疏水部分位于直链淀粉螺旋空腔, 并稳定了直链淀粉螺旋结构; 4C1 是复合物中葡萄糖单元的主要环构象	[41]
直链淀粉-百里酚/葵醛	直链淀粉-百里酚/葵醛	水	自由能形貌图, 螺旋尺寸, 相互作用能, 氢键	百里酚能够诱导更大的螺旋空腔, 促进葵醛与淀粉的络合; 疏水相互作用是络合的主要驱动力	[79]
直链淀粉-尿素	直链淀粉-尿素	水	构象快照, 水分子径向分布函数, 氢键	淀粉与尿素和水分子之间形成氢键, 淀粉与尿素的结合比与水的结合更强	[81]
直链淀粉-KOH/硫酸	直链淀粉-KOH/硫酸	水	构象快照, 水和 KOH 的径向分布函数	水分子和 KOH 分子渗透到淀粉分子内部, 破坏淀粉分子氢键结构, 硫酸分子通过氢键形成鞘结构促进淀粉溶解	[82]
直链淀粉-EGCC	直链淀粉-EGCC	水	构象快照, 均方根偏差, 氢键桥联作用	EGCC 与直链淀粉的羟基形成氢键, 在两条淀粉链之间起着桥联作用	[51]
脱支淀粉-姜黄素	脱支淀粉-姜黄素	水	构象快照, 质心距离, 回转半径, 氢键和水桥	脱支淀粉与姜黄素之间的氢键和水桥可能在络合过程中起重要作用	[60]
黄原胶-花色苷	黄原胶-花色苷	水	均方根偏差, 溶剂可及表面积, 氢键	花色苷的 A-环和糖苷上的 O 原子与 XG 中 D-葡萄糖上的 H 原子形成氢键; 疏水相互作用有助于黄原胶和花色苷的结合	[84]
果胶-花色苷	果胶-花色苷	水	构象快照, 氢键, 溶剂可及表面积	阳离子存在时, 果胶与花色苷的相互作用更强, 疏水和氢键相互作用是主要驱动力	[85]

是形成氢键的主要位点^[71],环糊精-甘草酸分子共形成了 10 个左右的氢键,其中甘草酸葡萄糖醛酸部分的羧基与对侧环糊精糖苷上的氢原子形成的氢键维持了包合物的稳定性^[72]。MD 模拟同样辅助证明了疏水相互作用在包合物形成中的作用,部分研究发现,一些小分子结构中的疏水部分,如槲皮素的芳香族 B 环^[73]、肉桂醛的苯环^[74]等被包裹在环糊精的疏水空腔中,几乎没有与环糊精形成氢键。

直链淀粉独特的包合特性同样引起了研究人员的广泛关注。Chen 等^[75]的 MD 模拟表明,直链淀粉一个螺旋的 8 个葡萄糖分子能够稳定地包合三亚麻精分子,且复合后增加了直链淀粉分子的稳定性。Gao 等^[76]的 MD 模拟呈现了直链淀粉-芳香化合物包合物的形成过程,发现该过程中范德华力发挥了重要作用,且包合物中直链淀粉分子内氢键数目显著增加,意味着芳香配体稳定了直链淀粉的螺旋结构。事实上,现有检测手段(如 DSC 和 XRD)需要被测物质结构的高度均匀性,而直链淀粉与小分子配体形成的包合物往往是不均匀的,导致其结构很难被精确表征,MD 能有效解决这一问题。Schahl 等^[6]通过 MD 模拟观察到了非均匀性包合物的形成,直链淀粉与脂质络合的部分形成螺旋结构,未络合部分则呈现无规则卷曲,且络合部分的螺旋空腔尺寸根据脂质分子的尺寸有所不同,当直链淀粉螺旋空腔容纳更多的脂质链时,会诱导其螺旋尺寸的显著增大。Cheng 等^[41]的 MD 模拟也观察到了上述不均匀的络合构象,直链淀粉中间部分与亚油酸分子形成 V-型螺旋包合物,末端部分则呈现随机卷曲的构象。

在实际应用中,直链淀粉分子可能同时包合与不止一种小分子配体^[77-78],MD 模拟能够明确比较不同小分子的络合强度,并阐明不同其间的竞争、协同或拮抗作用。Gao 等^[79]构建了直链淀粉与不同比例的百里酚/癸醛混合的 MD 模拟体系,发现百里酚与直链淀粉的结合能力更强,且能够诱导直链淀粉形成更大尺寸的螺旋空腔,促进癸醛与直链淀粉的络合。

3.3.2 非包合型复合物中的相互作用 并非所有配体分子都是以形成螺旋包合物的形式与碳水化合物分子链发生相互作用,当配体化合物尺寸太

大、缺乏疏水性或受到螺旋空腔尺寸限制时,则无法形成包合物^[80]。许多研究通过 MD 模拟观察到了非包合型复合物的形成,并认为氢键在形成复合物过程中发挥了重要作用。例如,Cui 等^[81]的 MD 模拟表明,尿素分子 N 原子与淀粉的羟基 O 原子形成氢键,增强了淀粉的溶剂化过程。类似地,硫脲分子能够形成围绕淀粉-KOH 复合物外侧的壳,通过氢键形成鞘结构以促进淀粉溶解^[82]。此外,一些研究观察到了形成复合物后淀粉的流体力学半径增加,这可能意味着配体通过氢键在淀粉链间起到了桥联作用^[83]。Chen 等^[51]有关 EGCG 和直链淀粉的 MD 模拟为上述观点提供了有力证据,该研究计算了淀粉链间以及淀粉-EGCG 之间的氢键数量和位点,结果表明,EGCG 能够占据淀粉链间的氢键位置,形成连续的分子间氢键,在两条淀粉链之间起到桥联作用。

非包合物形式的复合物同样也能起到保护、稳定和增强小分子化合物溶解性等作用。Feng 等^[60]的研究发现,脱支淀粉能够有效改善姜黄素的溶解性并提高乳液的稳定性,MD 模拟的结果阐明了氢键和水桥在相互作用过程中发挥的重要作用。类似地,黄原胶和果胶通过氢键和疏水相互作用与花色苷络合,提高了花色苷的稳定性^[84-85]。

4 结语

作为一种新兴的模拟计算方法,MD 模拟在碳水化合物研究中得到了广泛应用,通过对模拟结果的分析,能够获得碳水化合物在分子水平上的多种信息,包括单糖分子构象、糖苷键扭转二面角以及涉及分子间相互作用的氢键、范德华、静电力等信息,这是对真实试验强有力的补充和完善,有助于深入解析碳水化合物的构效关系,扩大其在食品工业中的应用。尽管如此,MD 模拟涉及的时间尺度和体系规模仍然与实际体系存在较大差距,采样精度的限制使 MD 模拟难以遍历目标分子的所有状态,这些因素使得 MD 模拟更广泛的应用存在挑战。但是,这些缺点有望通过更高效的粗粒化方法、更精确的加速采样算法以及更强大的计算资源得以弥补,从而拓宽 MD 模拟在复杂碳水化合物研究中的应用前景。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] BENCHAMAS G, HUANG S, HUANG G. The influence of traditional and new processing technologies on the structure and function of food polysaccharide[J]. *Food & Function*, 2020, 11(7): 5718–5725.
- [3] WOODS R J. Computational carbohydrate chemistry: What theoretical methods can tell us[J]. *Glycoconj J*, 1998, 15(3): 209–216.
- [4] 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: 127047.
- [5] 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: 118749.
- [6] BRADY J W. Molecular dynamics simulations of β -D-glucose in aqueous solution[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1989, 111: 5155–5165.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] COUALLIER E, RIAUBLANC A, DAVID B E, et al. Molecular simulation of the water-triolein-oleic acid mixture: Local structure and thermodynamic properties[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2018, 148(18): 184702.
- [10] VAN DER SPOEL D, LINDAHL E, HESS B, et al. GROMACS: fast, flexible, and free[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2005, 26(16): 1701–1718.
- [11] CASE D A, CHEATHAM T R, DARDEN T, et al. The amber biomolecular simulation programs[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2005, 26(16): 1668–1688.
- [12] BROOKS B R, BRUCCOLERI R E, OLAFSON B D, et al. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 1983, 4(2): 187–217.
- [13] FRANTZDALE B, PLIMPTON S J, SHEPHARD M S. Software components for parallel multiscale simulation: an example with LAMMPS [J]. *Engineering with Computers*, 2010, 26(2): 205–211.
- [14] PHILLIPS J C, HARDY D J, MAIA J D C, et al. Scalable molecular dynamics on CPU and GPU architectures with NAMD[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2020, 153(4): 44130.
- [15] 程李琳. 基于分子动力学模拟的淀粉基复合物的形成和稳定机制[D]. 无锡: 江南大学, 2020.
- CHENG L L. Formation and stability mechanism of starchy complexes based on molecular dynamics simulation study[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2020.
- [16] KIRSCHNER K N, YONGYE A B, TSCHAMPEL S M, et al. GLYCAM06: A generalizable biomolecular force field. carbohydrates[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2008, 29(4): 622–655.
- [17] GUVENCH O, GREENE S N, KAMATH G, et al. Additive empirical force field for hexopyranose monosaccharides[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2008, 29(15): 2543–2564.
- [18] KONY D, DAMM W, STOLL S, et al. An improved OPLS-AA force field for carbohydrates[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2002, 23(15): 1416–1429.
- [19] PLAZINSKI W, LONARDI A, HÜNENBERGER P H. Revision of the GROMOS 56A6CARBO force field: Improving the description of ring-conformational equilibria in hexopyranose-based carbohydrates chains[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2016, 37(3): 354–365.
- [20] BOND P J, HOLYOAKE J, IVETAC A, et al. Coarse-grained molecular dynamics simulations of membrane proteins and peptides[J]. *Journal of Structural Biology*, 2007, 157(3): 593–605.

- [21] 郭洪霞. 高分子粗粒化分子动力学模拟进展[J]. 高分子通报, 2011, 24(10): 154–163.
GUO H X. Progress on coarse-grained molecular dynamics simulation of polymers[J]. Polymer Bulletin, 2011, 24(10): 154–163.
- [22] INGÖLSSON H I, LOPEZ C A, UUSITALO J J, et al. The power of coarse graining in biomolecular simulations[J]. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science, 2014, 4(3): 225–248.
- [23] POMA A B, CHWASTYK M, CIEPLAK M. Polysaccharide-protein complexes in a coarse-grained model[J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2015, 119(36): 12028–12041.
- [24] BELTRAN-VILLEGAS D J, INTRIAGO D, KIM K H C, et al. Coarse-grained molecular dynamics simulations of α -1,3-glucan[J]. Soft Matter, 2019, 15(23): 4669–4681.
- [25] DO P, LEE E H, LE L. Steered molecular dynamics simulation in rational drug design[J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2018, 58(8): 1473–1482.
- [26] FLORIN E L, MOY V T, GAUB H E. Adhesion forces between individual ligand-receptor pairs[J]. Science, 1994, 264(5157): 415–417.
- [27] LEVTSOVA O V, ANTONOV M Y, MORDVINTSEV D Y, et al. Steered molecular dynamics simulations of cobra cytotoxin interaction with zwitterionic lipid bilayer: No penetration of loop tips into membranes [J]. Computational Biology and Chemistry, 2009, 33(1): 29–32.
- [28] MARSZALEK P E, OBERHAUSER A F, LI H, et al. The force-driven conformations of heparin studied with single molecule force microscopy[J]. Biophysical Journal, 2003, 85(4): 2696–2704.
- [29] HAMELBERG D, MONGAN J, MCCAMMON J A. Accelerated molecular dynamics: a promising and efficient simulation method for biomolecules[J]. The Journal of Chemical Physics, 2004, 120(24): 11919–11929.
- [30] 丁成涛. 增强采样方法整合小角 X 射线散射数据模拟高度柔性蛋白质的动态结构[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2021.
DING C T. Enhanced sampling methods integrate small-angle x-ray scattering data to simulate the dynamic structures of highly flexible proteins [D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2021.
- [31] MARKWICK P R, MCCAMMON J A. Studying functional dynamics in bio-molecules using accelerated molecular dynamics[J]. Physical Chemistry Chemical Physics: PCCP, 2011, 13(45): 20053–20065.
- [32] OKABE T, KAWATA M, OKAMOTO Y, et al. Replica-exchange Monte Carlo method for the isobaric-isothermal ensemble[J]. Chemical Physics Letters, 2001, 335(5): 435–439.
- [33] FENG X, LI F, DING M, et al. Molecular dynamic simulation: Structural insights of multi-stranded curdlan in aqueous solution[J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 261: 117844.
- [34] KOEHLER J E, SAENGER W, VAN GUNSTEREN W F. Conformational differences between α -cyclodextrin in aqueous solution and in crystalline form. A molecular dynamics study[J]. Journal of Molecular Biology, 1988, 203(1): 241.
- [35] VAN EIJCK B P, KROON J. Molecular-dynamics simulations of β -D-ribose and β -D-deoxyribose solutions[J]. Journal of Molecular Structure, 1989, 195: 133–146.
- [36] FENG T, ZHU X, CAMPANELLA O. Molecular modeling tools to characterize the structure and complexation behavior of carbohydrates [J]. Current Opinion in Food Science, 2016, 9: 62–69.
- [37] HEINONEN E, HENRIKSSON G, LINDSTROM M E, et al. Xylan adsorption on cellulose: Preferred alignment and local surface immobilizing effect [J]. Carbohydrate Polymers, 2022, 285: 119221.
- [38] EVANS D G, BOEYENS J C A. Conformational analysis of ring pucker[J]. Acta Crystallographica. Section B, Structural Science, 1989, 45(6): 581–590.
- [39] SATTELLE B M, ALMOND A. Microsecond kinetics in model single- and double-stranded amylose polymers[J]. Physical Chemistry Chemical Physics: PCCP, 2014, 16(17): 8119–8126.
- [40] CREMER D, POPLA J A. General definition of ring puckering coordinates [J]. Journal of the American Chemical Society, 1975, 97(6): 1354–1358.
- [41] 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.
- [42] TUSCH M, KRÜGER J, FELS G. Structural sta-

- bility of V-amylose helices in water-DMSO mixtures analyzed by molecular dynamics[J]. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2011, 7(9): 2919-2928.
- [43] LIU Z, JUNEJO S A, ZHANG B, et al. Characteristics and ethylene encapsulation properties of V-type linear dextrin with different degrees of polymerisation [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2022, 277: 118814.
- [44] UEDA K, IMAMURA A, BRADY J W. Molecular dynamics simulation of a double-helical β -carrageenan hexamer fragment in water[J]. *The Journal of Physical Chemistry A, & general theory*, 1998, 102(17): 2749-2758.
- [45] HUANG W, DALAL I S, LARSON R G. Analysis of solvation and gelation behavior of methylcellulose using atomistic molecular dynamics simulations [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2014, 118(48): 13992-14008.
- [46] YANG Y, WU W, LIU H, et al. Aggregation behaviors of thermo-responsive methylcellulose in water: A molecular dynamics simulation study[J]. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2020, 97: 107554.
- [47] PIECZYWEK P M, CIEŚLA J, PŁAZIŃSKI W, et al. Aggregation and weak gel formation by pectic polysaccharide homogalacturonan [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2021, 256: 117566.
- [48] ONG E E S, BYRNE S O, LIOW J. Molecular dynamics study on the structural and dynamic properties of xanthan gum in a dilute solution under the effect of temperature[J]. *AIP Conference Proceedings*, 2018, 1(1954): 30008.
- [49] BEZEMER L, UBBINK J B, DE KOOKER J A, et al. On the conformational transitions of native xanthan[J]. *Macromolecules*, 1993, 26(24): 6436-6446.
- [50] ZHONG L, OOSTROM M, TRUEX M J, et al. Rheological behavior of xanthan gum solution related to shear thinning fluid delivery for subsurface remediation [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2013, 244-245: 160-170.
- [51] 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): e14576.
- [52] ZHANG X, WANG Y S, CHEN H 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.
- [53] LIU Z, FU Y, ZHANG F, et al. Comparison of the molecular structure of heat and pressure-treated corn starch based on experimental data and molecular dynamics simulation [J]. *Food Hydrocolloids*, 2022, 125: 107371.
- [54] ZHONG L, LI X, DUAN M, et al. Impacts of high hydrostatic pressure processing on the structure and properties of pectin [J]. *LWT - Food Science and Technology*, 2021, 148: 111793.
- [55] PEESAPATI S, SAJEEVAN K A, PATEL S K, et al. Relation between glycosidic linkage, structure and dynamics of α - and β -glucans in water [J]. *Biopolymers*, 2021, 112(5): e23423.
- [56] PANG J S Y Y. Studies on hydrogen bonding network structures of konjac glucomannan [J]. *Jie Gou Hua Xue*, 2008, 27(4): 431-436.
- [57] 覃静宇. 驱动蛋白颈链骨架氢键强度的水相关性研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2018.
- QIN J Y. The study on correlation of backbone hydrogen bonds on necklinker of kinesin with water[D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2018.
- [58] MOMANY F A, WILLETT J L, SCHNUPF U. Molecular dynamics simulations of a cyclic-DP-240 amylose fragment in a periodic cell: Glass transition temperature and water diffusion [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2009, 78(4): 978-986.
- [59] CAFFARENA E R, GRIGERA J R. Hydration of glucose in the rubbery and glassy states studied by molecular dynamics simulation [J]. *Carbohydrate Research*, 1999, 315(1): 63-69.
- [60] 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.
- [61] PEREZ S J L P, CLAUDIO G C. Molecular dynamics simulations of two double-helical hexamer fragments of iota-carrageenan in aqueous solution [J]. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2020, 98: 107588.

- [62] LI Z J, SREBNIK S, ROJAS O J. Revisiting cation complexation and hydrogen bonding of single-chain polyguluronate alginate[J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22(9): 4027–4036.
- [63] RABIDEAU B D, AGARWAL A, ISMAIL A E. Observed mechanism for the breakup of small bundles of cellulose α and β in ionic liquids from molecular dynamics simulations[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2013, 117(13): 3469–3479.
- [64] LERBRET A, BORDAT P, AFFOUARD F, et al. How do trehalose, maltose, and sucrose influence some structural and dynamical properties of lysozyme? Insight from molecular dynamics simulations[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2007, 111(31): 9410–9420.
- [65] FEDOROV M V, GOODMAN J M, NERUKH D, et al. Self-assembly of trehalose molecules on a lysozyme surface: the broken glass hypothesis[J]. *Physical Chemistry Chemical Physics: PCCP*, 2011, 13(6): 2294–2299.
- [66] ZHANG B, WU H, YANG H, et al. Cryoprotective roles of trehalose and alginate oligosaccharides during frozen storage of peeled shrimp (*Litopenaeus vannamei*) [J]. *Food Chemistry*, 2017, 228: 257–264.
- [67] ZHANG B, HAO G J, CAO H J, et al. The cryoprotectant effect of xylooligosaccharides on denaturation of peeled shrimp (*Litopenaeus vannamei*) protein during frozen storage [J]. *Food Hydrocolloids*, 2018, 77: 228–237.
- [68] AWANG T, NIRAMITRANON J, JAPRUNG D, et al. Investigating the binding affinities of fructose and galactose to human serum albumin: simulation studies[J]. *Molecular simulation*, 2021, 47(9): 738–747.
- [69] SUN L, BERTELSHOFER F, GREINER G, et al. Characteristics of sucrose transport through the sucrose-specific porin scry studied by molecular dynamics simulations [J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2016, 4: 9.
- [70] THANING J, STEVENSSON B, ÖSTERVALL J, et al. Nmr studies of molecular conformations in α -cyclodextrin[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2008, 112(29): 8434–8436.
- [71] CHEN Y, ZUO Z, DAI X, et al. Gas-phase complexation of α - β -cyclodextrin with amino acids studied by ion mobility-mass spectrometry and molecular dynamics simulations [J]. *Talanta*, 2018, 186: 1–7.
- [72] ODA M, KURODA M. Molecular dynamics simulations of inclusion complexation of glycyrrhizic acid and cyclodextrins (1:1) in water[J]. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2016, 85(3/4): 271–279.
- [73] KELLICI T F, CHATZIATHANASIADOU M V, DIAMANTIS D, et al. Mapping the interactions and bioactivity of quercetin-(2-hydroxypropyl)-beta-cyclodextrin complex[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 511(1): 303–311.
- [74] SUN Q, TANG P, ZHAO L, et al. Mechanism and structure studies of cinnamaldehyde/cyclodextrins inclusions by computer simulation and NMR technology[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 194: 294–302.
- [75] 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.
- [76] GAO Q, ZHANG B, QIU L, et al. Ordered structure of starch inclusion complex with C10 aroma molecules[J]. *Food Hydrocolloids*, 2020, 108: 105969.
- [77] POZO-BAYON M, BIAIS B, RAMPON V, et al. Influence of complexation between amylose and a flavored model sponge cake on the degree of aroma compound release [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(15): 6640–6647.
- [78] SCHOBER A L, PETERSON D G. Flavor release and perception in hard candy: Influence of flavor compound-flavor solvent interactions [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2004, 52(9): 2628–2631.
- [79] GAO Q, BIE P, TONG X, et al. Complexation between high-amylose starch and binary aroma compounds of decanal and thymol: Cooperativity or competition? [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(39): 11665–11675.
- [80] ZHU F. Interactions between starch and phenolic compound[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2015, 43(2): 129–143.
- [81] CUI F, ZI H, LIU H, et al. A study of starch-urea-water mixtures with a combination of molecular dynamics simulation and traditional characterization methods[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 148: 121–128.

- [82] LI W, YANG J, CHENG L, et al. KOH/thiourea aqueous solution: A potential solvent for studying the dissolution mechanism and chain conformation of corn starch [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 195: 86–92.
- [83] CHAI Y, WANG M, ZHANG G. Interaction between amylose and tea polyphenols modulates the postprandial glycemic response to high α -amylose maize starch [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(36): 8608–8615.
- [84] ZHAO L, PAN F, MEHMOOD A, et al. Protective effect and mechanism of action of xanthan gum on the color stability of black rice anthocyanins in model beverage systems [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 164: 3800–3807.
- [85] FERNANDES A, BRÁS N F, MATEUS N, et al. Understanding the molecular mechanism of anthocyanin binding to pectin [J]. *Langmuir*, 2014, 30(28): 8516–8527.

Molecular Dynamics Simulation and Its Application in Carbohydrate Research: A Review

Yu Tongtong, Rao Lei, Zhao Liang, Wang Yongtao*, Liao Xiaojun

(*College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, National Engineering, Research Center of Fruit and Vegetable Processing, Key Laboratory of Fruits and Vegetables Processing, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Beijing Key Laboratory for Food Non-thermal Processing, Beijing 100083*)

Abstract Carbohydrates are one of the most important food components, and their flexible and complex molecular structures make it difficult for existing experimental methods to obtain comprehensive and detailed information at the molecular level. Molecular dynamics (MD) simulations, as a theoretical computational method, have been widely used in the study of carbohydrates in recent years, providing information on the conformation as well as the driving force, binding energy and interaction site of intermolecular interactions, which is an effective supplement and deeper exploration of real experiments. This review introduced the definition, software, force field, methods, general processes and new approaches of MD simulations. Combined with research examples, it focused on the important role of MD simulations in the studies of carbohydrate conformation, aggregation and the effect of processing on carbohydrates, and elucidated the great potential in resolving the interaction mechanisms between carbohydrates and other components. It is expected to provide theoretical guidance for the in-depth analysis of the conformational relationships of carbohydrates and the expansion of their application efficiency.

Keywords molecular dynamics simulation; carbohydrates; conformational dynamics; interactions