

# 基于分子动力学模拟的直链淀粉风味分子包合物形成机理的研究

冯涛<sup>1</sup>, 刘芳芳<sup>1</sup>, 荣志伟<sup>2</sup>, 庄海宁<sup>3</sup>, 刘轶<sup>1</sup>

(1. 上海应用技术学院香料香精技术与工程学院, 上海 201418) (2. 上海市日用化学工业研究所, 上海 200062)  
(3. 上海市农业科学院食用菌研究所, 国家食用菌工程技术研究中心, 上海 201403)

**摘要:** 本研究借助 Gromacs 软件, 利用葡萄糖分子力场对直链淀粉的分子构型、在水溶液中的折叠及其与正己醇、正庚醇、正辛醇等三种小分子醇类包合物的形成过程进行了模拟, 并将试验结果与之前的表征进行对比, 阐明了 V 型直链淀粉包合物的形成机理以及直链淀粉分子与客体风味分子之间的相互作用关系。直链淀粉在水溶液中呈现出自由舒展的螺旋线圈形状, 该形状在一定的范围内随着含水量的下降而更加明显。在直链淀粉与醇类分子形成包合物的模拟过程中, 均方根偏差 (RMSD) 变化趋势类似, 均是随着温度的升高逐渐升高, 表明包合物体系变化宏观表现一致, 但氢键数目、分子间力截程分布、系统电势等均因客体分子的不同而不同。综合各个参数, 分子动力学模拟可在分子水平上对包合物形成的可能性预测提供有力的依据, 并证实直链淀粉会随着客体分子的变化而变化, 形成结构相对稳定的包合物。

**关键词:** 分子动力学模拟; 直链淀粉; 风味分子; 包合物; 形成机理

文章编号: 1673-9078(2015)3-126-132

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2015.3.022

## Mechanism of Amylose-flavor Molecule-inclusion Compound Formation Simulated By Molecular Dynamics

FENG Tao<sup>1</sup>, LIU Fang-fang<sup>1</sup>, RONG Zhi-wei<sup>2</sup>, ZHUANG Hai-ning<sup>3</sup>, LIU Yi<sup>1</sup>

(1.School of perfume and aroma technology, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China) (2 Shanghai Institute of Daily Chemical Industry, Shanghai 200062, China) (3 Institute of Edible Fungi, Shanghai Academy of Agricultural Sciences; National Engineering Research Center of Edible Fungi, Shanghai 201403, China)

**Abstract:** In this study, glucose molecular force field and Gromacs software were used to simulate the molecular conformation of amylose, its folding in aqueous solution, and the process of formation of inclusion compounds with three small alcohol molecules, n-hexanol, n-heptanol, and n-octanol. The results were compared with previous experimental characterization to clarify the mechanism of formation of the V-shaped amylose inclusion compounds and the interactions between amylose and guest molecules contributing flavor. Amylose exhibits a free stretch of spiral coil configuration in aqueous solution, which is more obvious with a decrease of water content within a certain range. In the stimulated formation of inclusion compounds with alcohol molecules, the changing trends of root mean square deviation (RMSD) were similar, showing a corresponding increase with a rise in temperature. This shows that the inclusion compound system had a consistent macro appearance; however, the number of hydrogen bonds, the cutting process distribution of intermolecular forces, system electric potential, and so on varied between target molecules. Putting all the parameters together, the molecular dynamics simulation can provide strong evidence to predict the possibility of inclusion formation at a molecular level. It also confirms that amylose combines with other molecules to form relatively stable inclusion configurations.

**Key words:** molecular dynamics simulation; amylose; flavor molecules; inclusion compounds; formation mechanism

直链淀粉广泛存在于各种粮食作物中, 不同粮食作物中直链淀粉含量不同, 天然淀粉中直链淀粉占 20%~30%。直链淀粉是 D-葡萄糖基以  $\alpha$ -(1,4) 糖苷

收稿日期: 2014-07-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31000794)

作者简介: 冯涛(1978-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品风味化学

键连接的多糖链, 因其内腔疏水外腔亲水, 使得直链淀粉具有良好的生物相容性、可生物降解性和可化学修饰性<sup>[1-2]</sup>; 直链淀粉也可以作为一种主体分子, 通过疏水相互作用与不同的疏水性客体分子形成包合物, 制备微胶囊, 大多应用在制药领域、胶黏剂和印染方面<sup>[3-5]</sup>。

分子模拟是目前常用的一种利用理论和计算对分子行为进行预测或解释的研究方法,广泛地应用于化学、生物、材料等学科领域<sup>[6]</sup>。不同的软件包可以处理不同大小和类型的分子。尤其是在分子生物学、合成化学、药物分子学和分子热动力学方面,分子模拟大大地提高了基础研究手段的进行速度和效率,不仅可以指导现有的反应,对其进行改进<sup>[7]</sup>;更能为一些尚不清楚的机理研究提供良好的解释,为实际实验打下基础<sup>[8]</sup>。这样既可以降低实验的成本,简化实验步骤,减少实验次数,也可以较准确的增进对分子结构变化的了解。

分子力学的研究方法起源于上世纪80年代左右,是由经典力学发展而来,最早的非量子力学的系统方法是蒙地卡罗模拟计算方法,常被简称为MC(Monte Carlo)。但目前较为流行的方法是分子动力学模拟的方法,简称MD(Molecule Dynamics)。随着计算机技术的快速发展,计算能力的不断提升,分子模拟软件不断丰富和完善,分子模拟的手段将得到更广泛的应用。

Gromacs是一款用于研究生物大分子体系的分子动力学软件程序包。其模拟程序包包含了Gromacs力场(蛋白质、核苷酸、多糖等),研究的范围包括玻璃和液晶、聚合物、晶体和生物分子溶液<sup>[9]</sup>。本研究在直链淀粉与不同风味分子包合物的制备、表征基础上,结合相关实验的结论数据,采用Gromacs分子动力学模拟软件对直链淀粉的包埋作用以及直链淀粉与不同客体风味分子之间的非共价相互作用力的规律进行了探究,对不同包合物模拟结构的不同作了分析和说明。

## 1 材料与方法

### 1.1 直链淀粉和脂肪醇类模型的选取

V-直链淀粉的分子模型由来自德国Paderborn大学的Gregor Fels教授友情提供。具体来说,该直链淀粉模型为55个葡萄糖残基组成的6倍左手螺旋。所得的螺旋其内径为54 nm,外径为135 nm,长738 nm。

模拟中选取的脂肪醇类:正己醇、正庚醇、正辛醇等选用的是PRODRG构建topol.top及drg.itp文件,而水分子则采用简单的Tip4p模型。

### 1.2 分子力场

葡萄糖分子力场根据Damm et al.(1997)和Kony et al.(2002)改写。所有的模拟均根据为直链淀粉设计的葡萄糖分子力场来进行运算,并根据溶液环境不同对

羟基基团电荷分布参数作了微小的调整, O<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、O<sub>4</sub>基团的负电荷从-0.64调整到-0.84, HO<sub>3</sub>、HO<sub>2</sub>、HO<sub>6</sub>基团的正电荷从0.41调整到了0.61。

### 1.3 分子模拟法则

使用Gromacs 4.6.1(Scala Life Competence Center, the European Research Council)中的分子动力学软件包中的跳蛙移动算法,以2 fs作为步长(1 fs=10<sup>-15</sup> s)。模拟步数为500,000步,因此总的模拟时间为2\*500,000=1,000 ps(1 ns)。LINCS算法用于对所有的键长(特别是重原子-H键)进行条件约束,参数分别为lincs\_iter=1, lincs\_order=4。温度通过修改的Berendsen恒热耦合在不同的基团之间以松弛时间为0.10 ps来维持在300 K或373 K。压力通过Parrinello-Rahman耦合压力浴在各向同性坐标下以松弛时间为2 ps来保持在1 bar。非键合作用采用临近网格切割图法处理。短程临近切割距离为0.90 nm,根据配对表每个步长都要进行一次评估。短程静电力切割半径为0.90 nm,长程范德华力切割半径为1.40 nm,亦根据每个步长的更新配对表分别自动进行评估。

### 1.4 直链淀粉和直链淀粉复合物模拟与分析

折叠模拟过程进行了两种。第一种是对直链淀粉在有水和无水状态下的空间立体结构进行不同温度下的模拟,采用有55个葡萄糖残基的直链淀粉在14×14×14 nm的立方体盒子中填充了54000个水分子。在模拟时,分子内链内部的能量减小,采用最陡下降法最小化。这些模拟运行的目的是为了得到直链淀粉在冷水与热水中不同构型的最优平衡结构。

第二种是在客体分子存在的情况下,对直链淀粉受客体分子的作用与之形成包合物的过程进行模拟。分别选用正己醇、正庚醇、正辛醇作为客体分子,并将所得结果与之前的物化表征手段进行对比。所有的模拟运算和分析均采用Gromacs 4.6.1来进行。

## 2 结果与讨论

### 2.1 直链淀粉在不同温度的水中的形态模拟

直链淀粉在水溶液中呈现无规则的卷曲结构,随着温度的升高,分子之间相互作用变得不稳定,二级结构疏松。如图1所示分别为直链淀粉的水溶液以及直链淀粉在水溶液中的放大500倍时的透射电子显微镜图以及初始模拟图。

在300 K和373 K两种条件下首先对直链淀粉在

水溶液中的构型进行模拟优化。结果图形如图 2 所示。

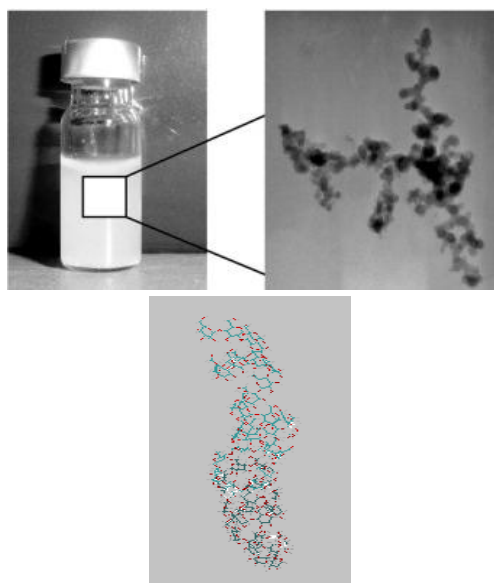


图 1 直链淀粉溶液及模拟构型示意图

Fig.1 Amylose in solution and a simulated molecular conformation

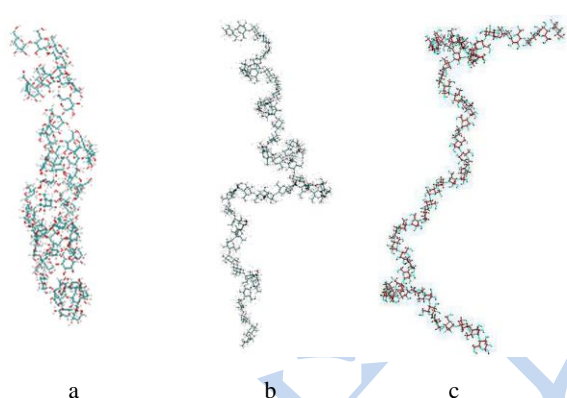


图 2 直链淀粉在不同温度的水中的形态变化示意图

Fig.2 Demonstration of changes in amylose shape in water at different temperatures

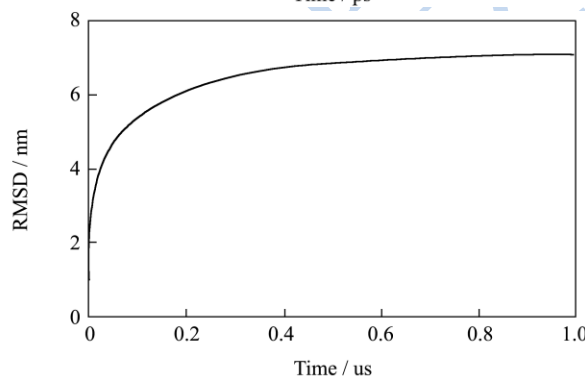
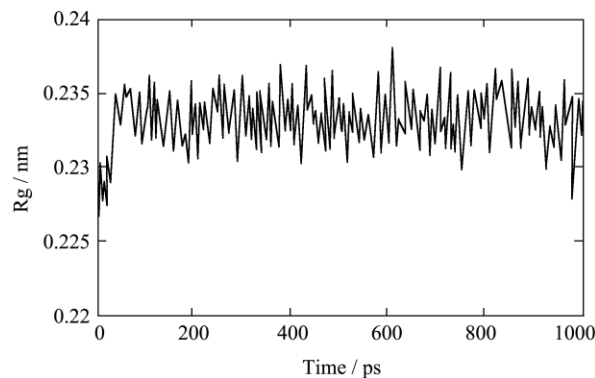
注: a: 温度为 300 K 的水中, b: 过渡态, c: 温度为 373 K 的水中。

由图 2 可以看出, 随着温度的上升, 直链淀粉的分子形态由有序紧缩结构, 经过渡转化逐渐舒展, 表明分子之间的相互作用降低。在实际实验中, 直链淀粉在常温下难溶解, 水合程度低, 分子结构排列紧凑; 在高温下 (100 °C), 直链淀粉溶解性增强, 水合程度高, 分子结构伸展<sup>[10]</sup>。从这可以得出, 分子模拟能比较准确地反映直链淀粉分子在水溶液中的构象变化。

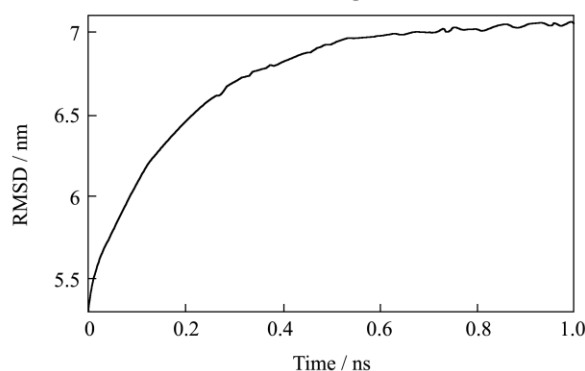
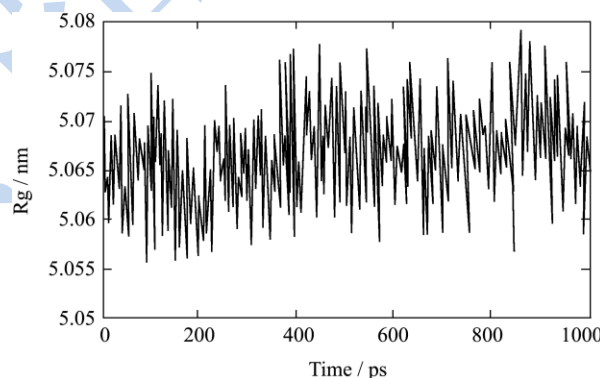
直链淀粉在不同温度的水中的结构和稳定性变化如图 3 所示。

根据图 3 的结果, 其 RMSD 值的增加及渐渐稳定, 表明其与原来的状态之间距离函数的均方根偏差增加后稳定, 说明直链淀粉水溶液体系随着温度的升高,

系统稳定性下降; 温度不再升高、保持不变时, 系统稳定性不再变化。



(a) 直链淀粉在 300 K 下的回转半径和均方根偏差



(b) 直链淀粉在 373 K 下的回转半径和均方根偏差

图 3 直链淀粉在不同温度的水中的回转半径和均方根偏差

Fig.3 Radius of gyration and root mean square deviation of amylose in water at different temperatures

## 2.2 直链淀粉与风味分子包合物的结构形成

模拟

首先模拟了正己醇、正庚醇、正辛醇等线性脂肪醇，其中正庚醇与直链淀粉的疏水性空腔结合良好，形成的包合结构稳定，优化后的结构势能较低，分子内部键合力、键延伸力略有增加，说明直链淀粉受到正庚醇的相互作用力，可促进形成结构稳定的包合物，这一结论有力的证实了之前的实验结果，即直链淀粉-正庚醇复合物具有较优的包合特性和包合稳定性<sup>[11]</sup>，并从分子结构、分子间相互作用力的微观层面对之前的包埋实验做出解释，有利于包埋模型的建立<sup>[12]</sup>。

下面首先选取正庚醇作为具体例子阐述模拟结果。

2.2.1 直链淀粉与正庚醇包合物的结构模拟

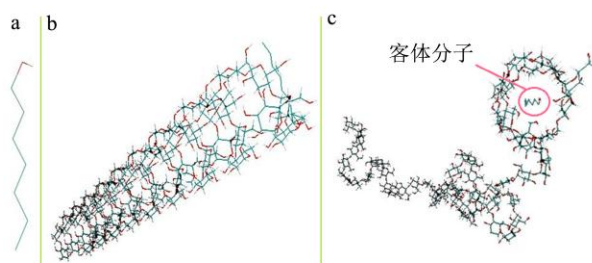


图4 正庚醇、直链淀粉及包合物构型的模拟

Fig.4 Configuration simulation of n-heptanol, amylose, and an inclusion compound

图4中a为正庚醇的理想结构，b为直链淀粉的理想结构，c为在正庚醇存在的条件下，于373 K、1 bar压力下直链淀粉与正庚醇所形成的包合物的模拟结构。可以很直观地看到，正庚醇分子嵌入直链淀粉的疏水空腔中。但由于直链淀粉的聚合度较高，仅有单个正庚醇存在，直链淀粉的另一端则仍是无规则的分散状态，这也从侧面反映出客体分子的存在可以促进直链淀粉螺旋结构的形成。

如图5所示a、b、c、d分别是优化后的氢键数目、氢原子间距以及模拟优化后的系统密度和系统电动势。与理想状态下的数据对比可知，分子间氢键的短截程数目增加，氢原子间距随着模拟优化步长的增加而增加。这表明由于正庚醇进入直链淀粉的空腔中，使两者之间的距离接近，分子间的氢键数目有所增加，且两者距离的靠近使这部分力主要表现在短截程力区域。

如图6所示，直链淀粉未与正庚醇结合的一端在模拟状态下可以首先进入水分子，这与两者形成包合物后直链淀粉螺旋空腔表面的亲水基团位置随着分子内部的结构变化而发生变化，使亲水性能进一步增强一致。但包合物在一定时间段内可与水分子形成较稳定

的分布，包含正庚醇的直链淀粉终端却未进入水分子，这与之前的宏观实验现象中，包合物溶液经过静置后形成沉淀具有一致性，也在分子水平对包合物形成的可能性预测提供有力的证据。

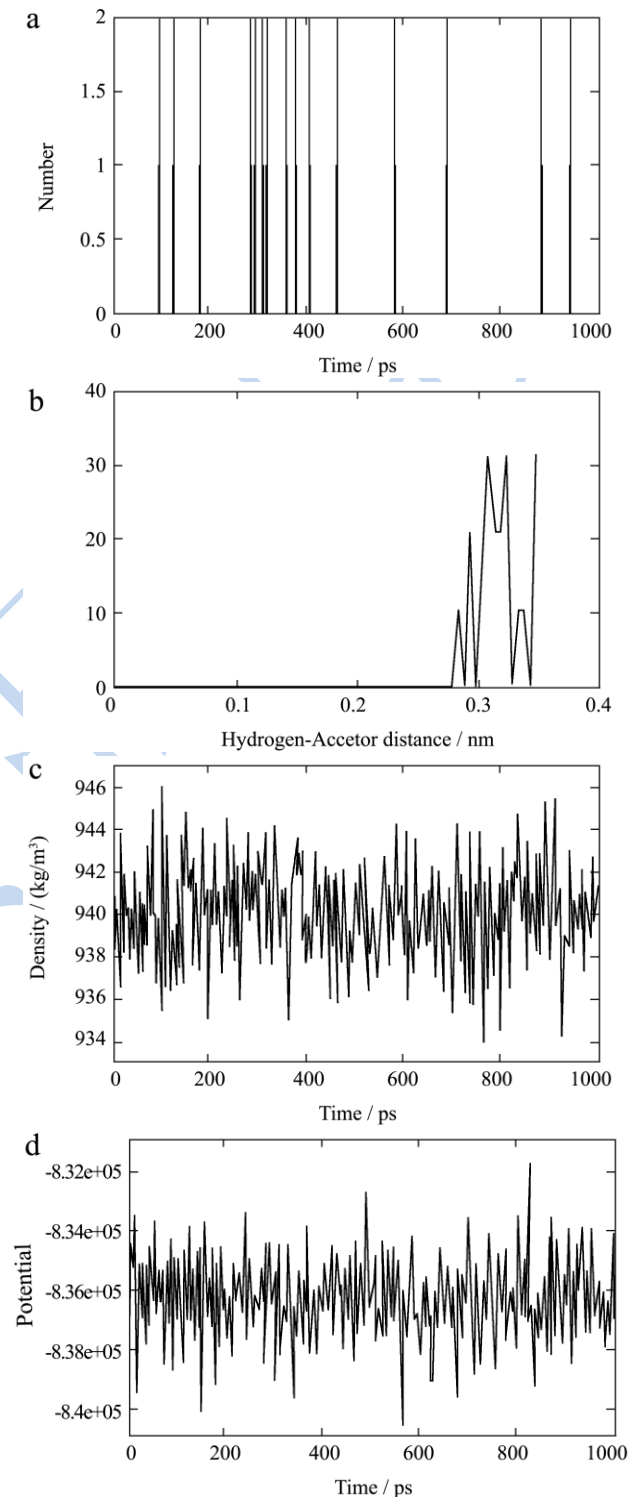


图5 优化结构的分子力场及键能变化结果

Fig.5 Molecular force field and bond energy changes after structural optimization

注：a：氢键数目，b：氢原子间距，c：系统密度，d：系统电动势。

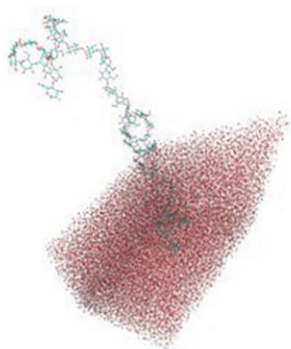


图6 直链淀粉-正庚醇包合物溶解过程模拟

Fig.6 Dissolution process simulation of amylose-n-heptanol inclusion compound

### 2.2.2 直链淀粉与正己醇包合物的结构模拟

用同样的模拟条件和力场环境及参数，对直链淀粉与正己醇和正辛醇进行模拟，两者的包埋效果可以直观的从模拟时间、氢键变化、系统密度、电势变化分析得出。

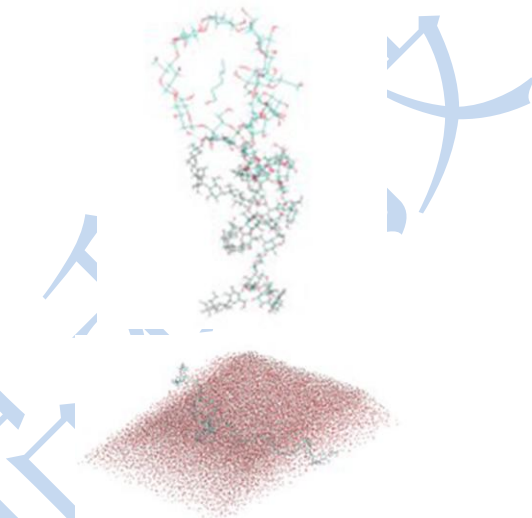
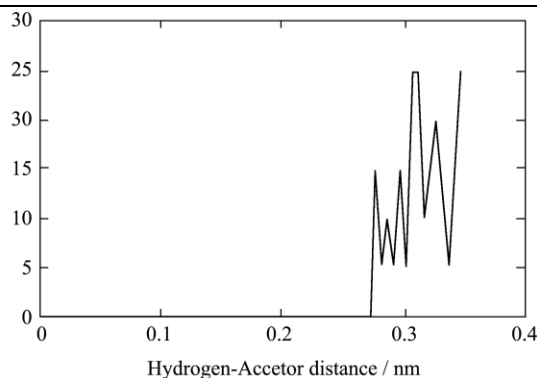
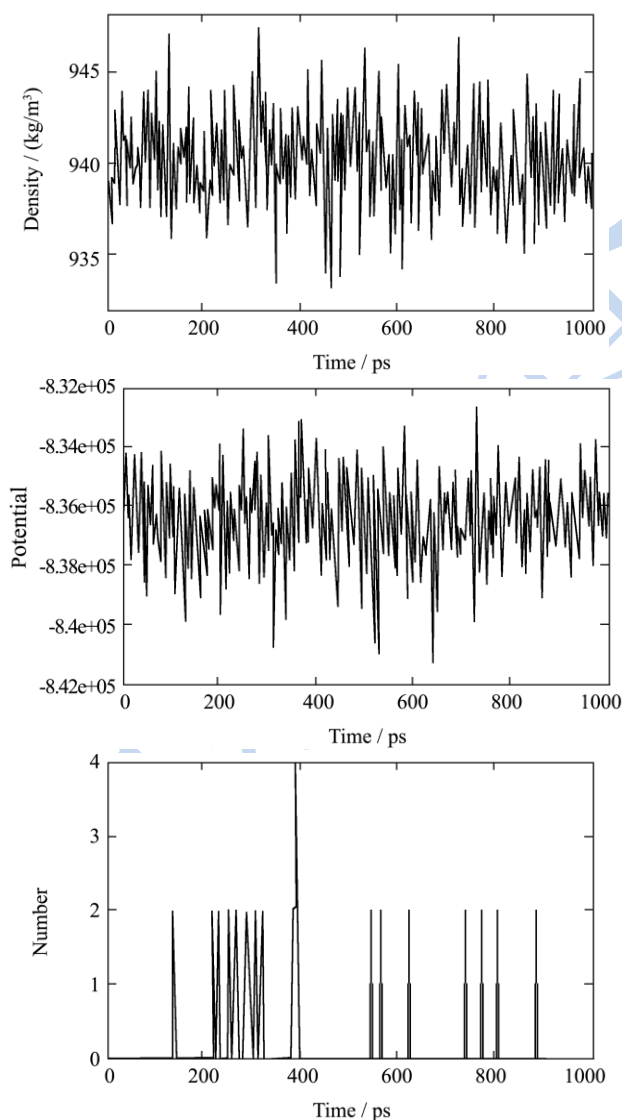


图7 直链淀粉-正己醇包合物模拟过程及结果

Fig.7 Simulation process and formation of amylose-n-hexanol inclusion compound

如图7所示为直链淀粉与正己醇的分子模拟结果。由直链淀粉与正己醇的包合结构可以看出，正己醇所在的直链淀粉端螺旋结构较正庚醇的结构松散，并未因正己醇分子结构较小而进入直链淀粉的螺旋空腔，反而在一定程度上使螺旋空腔直径变大，这一点从较少的氢键数量和氢键力较长的截程即可看出。尽管如此，直链淀粉仍能够与正己醇形成较稳定的包合结构并同样可以溶进水溶液中，且包有正己醇的一端与正庚醇直链淀粉包合物一样不易进入水溶液，因此在实际实验中会形成沉淀。

### 2.2.3 直链淀粉与正辛醇包合物的结构模拟

如图8所示为直链淀粉与正辛醇的分子模拟结果。由图可以看出，正辛醇所在的直链淀粉端螺旋结构较正己醇的结构紧密，与正庚醇的结构类似，并未因正辛醇分子结构较正庚醇及正己醇的大而不可进入直链淀粉的螺旋空腔，而是在空间结构上存在一定程度的卷曲，相对正己醇在空腔中的舒展结构，正辛醇则是卷曲的，使螺旋空腔直径相对显得较充分，这一点从较多的氢键数量和氢键力截程跨度即可看出。直

链淀粉仍能够与正辛醇形成较稳定的包合结构，尽管如此，直链淀粉与正辛醇的包合物在溶解性上却与前两种芯材有着明显的不同，难以溶进水溶液中，不过这与实际实验中正辛醇与直链淀粉包合物形成沉淀的特性也有共性。

可以看出，两者的包埋效果与正庚醇类似，但与正庚醇相比各个方面都有微小的差距，综合表现为系统的稳定性，不如正庚醇与直链淀粉所形成的包合结构。

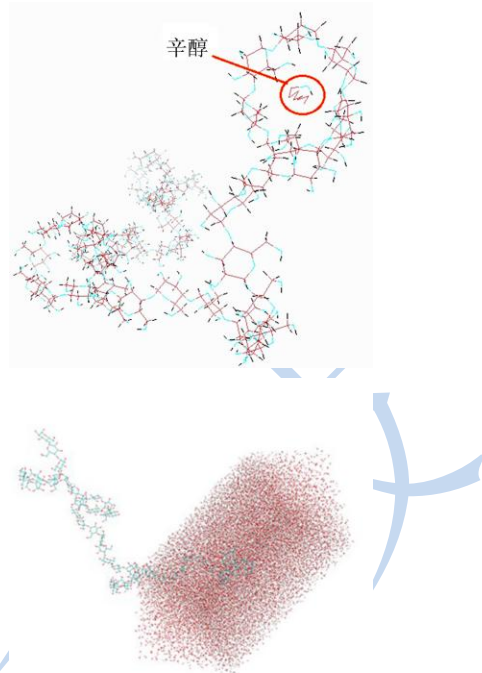
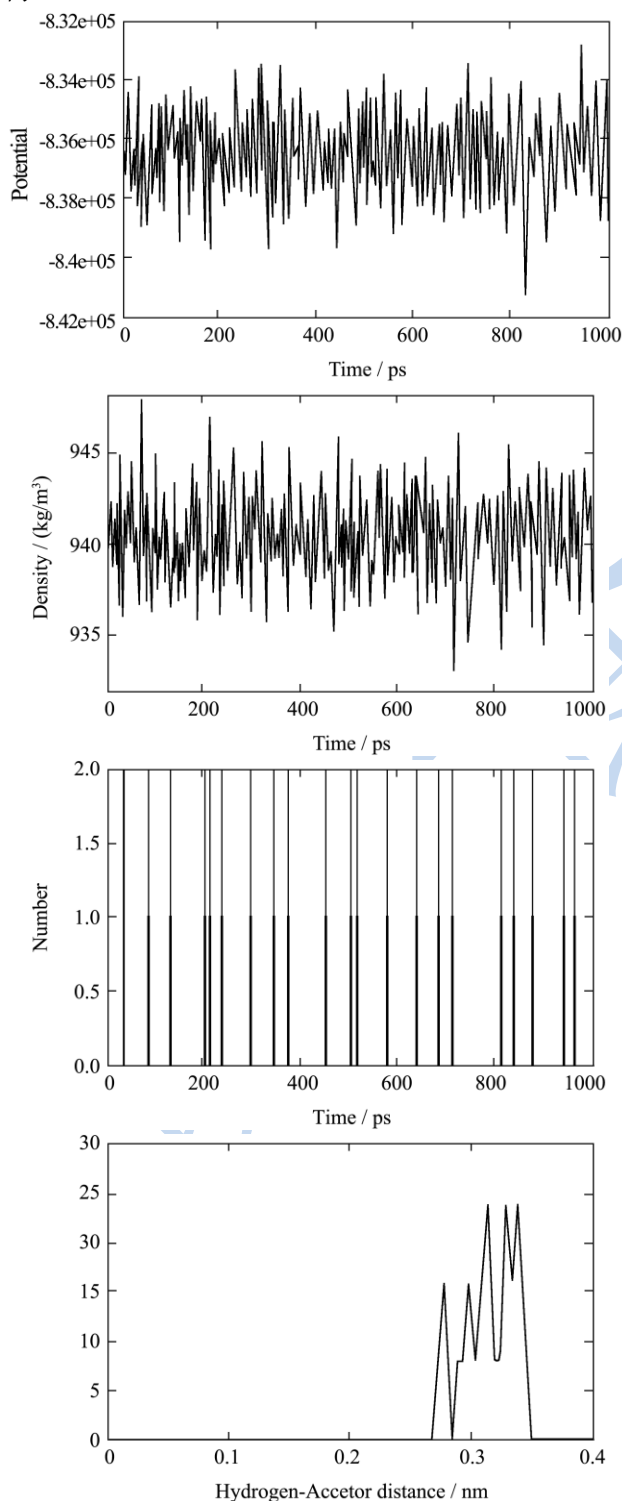


图8 直链淀粉与正辛醇包合物模拟过程及结果

Fig.8 Simulation process and formation of amylose-n-octanol inclusion compound

### 3 结论

分子动力学模拟表明，直链淀粉水溶液体系随着温度的升高，系统稳定性下降；温度不再升高、保持不变时，系统稳定性不再变化。还显示了正己醇、正庚醇、正辛醇均可与直链淀粉形成包合物，且所形成的包合结构中，直链淀粉的每个螺旋均为6个葡萄糖基团，但是正己醇与直链淀粉所形成的包合物的结构疏松，正庚醇与直链淀粉所形成的包合物结构稳定，正辛醇自身经过折叠后可以进入直链淀粉的空腔中，并与之形成较稳定的结构。三者所形成的包合物结构类似，但各自的形态都因结构不同而不同。另外，分子动力学模拟技术在揭示晶型稳定的直链淀粉-醇类包合物形成过程中的适时动力学特征和解释直链淀粉-醇类包合物的复合行为中具有重要作用。

### 参考文献

[1] Augustin M A, Hemar Y. Nano- and micro-structured assemblies for encapsulation of food ingredients [J]. Chemical Society Reviews, 2009, 38(4): 902-912

[2] Cohen R, Schwartz B, Peri I, et al. Improving bioavailability and stability of genistein by complexation with high-amylose corn starch [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59(14): 7932-7938

- [3] 梁治齐.微胶囊技术及其应用[M].北京:中国轻工业出版社,1999  
LIANG Zhi-qi. Microcapsule technology and its application [M]. Beijing: China Light Industry Press, 1999
- [4] Kida T, Minabe T, Okabe S, et al. Partially-methylated amyloses as effective hosts for inclusion complex formation with polymeric guests [J]. Chemical Communications, 2007, (15): 1559-1561
- [5] Putseys J A, Lamberts L, Delcour J A. Amylose-inclusion complexes: Formation, identity and physico-chemical properties [J]. Journal of Cereal Science, 2010, 51(3): 238-247
- [6] 庄昌清,岳红,张慧军.分子模拟方法及模拟软件Materials Studio在高分子材料中的应用[J].塑料,2010,39(4):81-85  
ZHUANG Chang-qing, YUE Hong, ZHANG Hui-jun. Molecular simulation methods and materials studio applications to macromolecular material [J]. Plastics, 2010, 39(4): 81-85
- [7] 姜舟婷.生物大分子构象的理论与模拟[D]. 浙江:浙江大学,2005  
JIANG Zhou-ting. Theory and simulation of biomacromolecules [D]. Zhejiang: Zhejiang University, 2005
- [8] 李代禧,黄强,陈正隆,等.2-苯乙醇- $\alpha$ -环糊精包合物的分子模拟研究[J].计算机与应用化学,2008,25(3):261-265  
LI Dai-xi, HUANG Qiang, CHEN Zheng-long, et al. Molecular simulation investigation of  $\alpha$ -cyclodextrin inclusion complex with 2-phenylethyl alcohol [J]. Computers and Applied Chemistry, 2008, 25(3): 261-265
- [9] Hansen H S, Hünenberger P H. A reoptimized GROMOS force field for hexopyranose-based carbohydrates accounting for the relative free energies of ring conformers, anomers, epimers, hydroxymethyl rotamers, and glycosidic linkage conformers [J]. Journal of Computational Chemistry, 2011, 32(6): 998-1032
- [10] López C A, de Vries A H, Marrink S J. Amylose folding under the influence of lipids [J]. Carbohydrate Research, 2012, 364: 1-7
- [11] 荣志伟,李红蕾,王彦超,等.直链淀粉与不同风味分子包合物的制备及其结构表征[J].食品科学,2012,33(17):15-20  
RONG Zhi-wei, LI Hong-lei, WANG Yan-chao, et al. Preparation and structural characterization of inclusion complexes of amylose with different flavor molecules [J]. Food Science, 2012, 33(17): 15-20
- [12] Tapanapunnitikul O, Chaiseri S, Peterson D G, et al. Water solubility of flavor compounds influences formation of flavor inclusion complexes from dispersed high-amylose maize starch [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(1): 220-226