

分子模拟技术在食品领域中的应用研究进展

Research and application status of molecular simulation technology in food field

毕新健 文诗雨 屈婷敏 吴昊 谢雨菲 文李

BI Xinjian WEN Shiyu QU Tingmin WU Hao XIE Yufei WEN Li

(长沙理工大学食品与生物工程学院, 湖南 长沙 410014)

(School of Food Science and Bioengineering, Changsha University of Science &

Technology, Changsha, Hunan 410014, China)

摘要:从食品领域的上游实验室研发到下游工厂生产过程中,有许多问题无法用传统试验方法从宏观上得到解决。分子模拟技术不仅简洁高效、成本低廉,还可以通过分子行为的分析快速预测或解释试验结果,是连接微观与宏观的重要工具。文章阐述了食品领域分子模拟技术的基本原理,梳理了食品领域分子模拟技术常用的数据库和软件及其特点,综述了近几年分子模拟技术在食品安全、食品加工和贮藏、食品功能因子筛选及其机制研究领域中的应用研究进展。

关键词:分子模拟技术;分子对接模拟;分子动力学模拟;食品安全;食品加工与贮藏;食品功能因子

Abstract: In the food field, a large number of phenomena and problems that are difficult to be macroscopically explained by traditional experimental methods occur during the process of research and development in upstream laboratories to production in downstream factories. Molecular simulation techniques are not only efficient and cost-effective, but also an important tool for connecting micro and macro scales, because molecular models can be used to study molecular behaviors at the atomic level, and thus predict and explain experimental results. This review summarized the commonly used software and databases for molecular simulation techniques, and introduced their applications in recent years in the fields of food safety, food processing and storage, and screening of food functional factors and their mechanisms.

Keywords: molecular simulation techniques; molecular docking

基金项目:国家自然科学基金青年项目(编号:32201963);国家自然科学基金面上项目(编号:31972077);湖南省自然科学基金青年项目(编号:2023JJ40018)

作者简介:毕新健,男,长沙理工大学在读硕士研究生。

通信作者:文李(1971—),女,长沙理工大学教授,博士生导师,博士。E-mail: wl@csust.edu.cn

收稿日期:2024-02-27 **改回日期:**2024-05-10

simulation; molecular dynamics simulation; food safety; food processing and storage; functional food factors

食品领域的传统试验方法易受试验条件严苛、耗时长、资金消耗大等因素的限制;而分子模拟技术具有高效率、高安全性、低成本、可预测等优点,可以弥补上述传统试验的不足。分子模拟技术是一种通过计算机在原子水平上使用分子模型阐释分子的结构和行为的技术,也是系统地分子的各种理化性质进行模拟的有效手段。食品领域常用的分子模拟技术包括分子对接、分子动力学模拟、量子化学法计算和蒙特卡罗法计算等^[1-2],通过不同的模型和算法,对静态分子结构和动态分子互作体系进行模拟,实现对试验结果的预测和解释。尽管分子模拟技术尚不能完全取代试验,但是通过计算可以在试验开展前获得大量重要信息,能为后续试验提供重要参考,尤其可以验证某些理论假设,降低试验的盲目性。总而言之,分子模拟技术可以通过原子间的相互作用、结合模式、动力学行为以及能量变化来解释现象、建立假说甚至探讨机理。文章拟对近几年分子模拟技术在食品安全、食品的加工和贮藏以及食品功能因子筛选等领域的应用进行综述,并对其未来的发展方向进行展望,以期为该技术在食品领域的广泛应用提供参考。

1 食品领域分子模拟技术的基本原理

1.1 分子对接模拟

分子对接是基于“钥匙—锁”假说开发的技术,它能够确定一系列小分子与其受体之间的最佳结合模式,可为设计新配体、揭示分子间的互作机制提供理论依据。按分子系统简化的程度和方式,分子对接可分为刚性对接、柔性对接及半柔性对接^[3]。在对接过程中,刚性分子空间结构不可变,可变的则为柔性分子。刚性分子在对接中仅能改变分子的接触姿势,计算工作量小,故其适用

于大分子间的对接;而柔性分子中存在较多可旋转的化学键,计算量大,因此通常用于小分子间的对接。例如, ClusPro 是一种广泛应用于蛋白—蛋白互作的刚性对接工具^[4];而 AutoDock Vina 作为一种半柔性对接工具,广泛应用于小分子与大分子受体间的对接。而在处理两种小分子之间的柔性对接时,ICM-Pro 和 MOE 因其卓越的小分子对接算法而成为首选工具^[5]。这些不同的对接程序根据对接目标的特性和需求,提供了各自独特的对接

策略。常用的分子对接软件有 AutoDock、AutoDock vina、Gold 等(见表 1),对接常用的数据库有 PDB 数据库和 ZINC 等(见表 2)。

分子对接的核心是结构采样算法和结果评分函数^[6]。结构采样算法即通过改变小分子的不同构象,找到具有最佳结合模式的小分子。目前主流分子对接软件常用的结构采样算法又包括随机搜索算法和系统搜索算法两种算法。常见的评分函数类型包括力场评分函数、

表 1 常用的分子对接软件及特点

Table 1 Commonly used molecular docking software and features

软件	网站	特点
AutoDock	https://autodock.scripps.edu/	采用 Lamarckian genetic 搜索算法和基于半经验自由能的打分函数,为斯克利浦斯研究所开发的免费程序,使用 AutoGrid 计算对接能量
AutoDock Vina	https://vina.scripps.edu/	采用 Gradient optimization 算法和基于半经验自由能的打分函数,由 Oleg Trott 博士开发的免费程序,常用于虚拟筛选领域,在速度和准确性方面都比 autodock 更快
DOCK 6	https://dock.compbio.ucsf.edu/DOCK_6/index.htm	采用 Fragmentation 算法和基于分子力场的打分函数,是加州大学旧金山分校开发和维护的免费程序,通过 Amber 力场以及化学环境匹配得分来评估姿势
GOLD	https://www.acustica-audio.com/store/products/gold	采用 Genetic 算法和基于半经验自由能的打分函数,是由谢菲尔德大学、葛兰苏史密斯公司和剑桥晶体数据中心联合开发的免费程序,支持高速、高精度的灵活对接
Glide	https://www.schrodinger.com/products/glide	采用系统搜索算法和基于半经验自由能的打分函数,为付费程序,嵌入了薛定谔算法;是一种快速、准确的对接工具,适用于虚拟筛选
FlexX	https://www.biosolveit.de/products/#FlexX	采用 Fragmentation 算法和基于半经验自由能的打分函数,为付费程序;嵌入了 Tripos Sybyl,支持灵活对接,并使用增量构建策略进行姿态搜索
Surflex	https://www.biopharmics.com/downloads/	采用 Fragmentation 算法和 Consensus scoring 打分函数,为付费程序;嵌入了 Tripos Sybyl,可用来表征对接口袋
ZDock	https://zdock.umassmed.edu/	采用几何互补算法和 Consensus scoring 打分函数,免费供学术界使用;嵌入在 Discovery Studio 中,适用于蛋白质—肽和蛋白质—蛋白质对接
Rdock	http://rdock.sourceforge.net/	采用 Genetic 算法和基于分子力场的打分函数,为付费程序;具有 CHARMM 力场评分功能,适用于虚拟筛选
LeDock	http://www.lephar.com/software.htm	采用 Genetic 算法和基于分子力场的打分函数,为免费开源程序;速度快、精度高,适用于虚拟筛选
ICM	https://www.molsoft.com/docking.html	采用 Pseudo Brownian sampling 算法和 Consensus scoring 打分函数,由 Molsoft 公司开发和维护的付费程序;适用于基于伪布朗算法的多肽—蛋白质对接
Rosetta Ligand	https://new.rosettacommons.org/demos/latest/tutorials/ligand_docking/ligand_docking_tutorial	采用蒙特卡罗算法和 Consensus scoring 打分函数,学术界可免费使用;支持蒙特卡罗姿态搜索,包括低分辨率和高分辨率
eHiTS	https://bip.weizmann.ac.il/toolbox/structure/ehits.htm	采用系统搜索算法和基于半经验自由能的打分函数,学术界可免费使用;对接速度快,适合虚拟筛选
LigandFit	http://accelrys.com/	采用蒙特卡罗算法和基于半经验自由能的打分函数,基于 CHARMM 力场的定价对接程序支持完全灵活的对接
MOE	https://www.chemcomp.com/Products.htm	采用 Fragmentation 算法和 Consensus scoring 打分函数,为付费软件;支持完全灵活的对接和虚拟筛选模式,其可视化界面也很完善
ClusPro	https://cluspro.org/help.php	由波士顿大学开发的蛋白—蛋白刚性对接程序,学术界可免费使用

表 2 分子模拟技术常用数据库

Table 2 Commonly used databases for molecular simulation technology

名称	网址	用途
Crystallography.io	https://crystallography.io/	提供晶胞参数计算、晶胞绘图、空间群分析等工具,以帮助用户处理和分 析晶体学数据。此外,该网站还提供了晶体学相关的教程、文献和链接 等资源,方便用户学习和深入了解晶体学领域
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	提供化合物的分子式、SMILES、2D 和 3D 结构、InChI 和 InChIKey、相对 分子质量、脂水分配系数、氢键受体和供体数目、可旋转键数目、互变异 构体数目等基本结构信息和物化性质
晶体学开放数据库	http://www.crystallography.net/cod/	提供广泛的晶体学资源,包括晶胞参数数据库、空间群数据库、晶体结构 数据库等 Crystallography.net 还提供了一些在线工具,如晶体结构可视 化、晶格参数分析等,让用户能够方便地查询和浏览晶体结构数据
MOFDB API	https://mof.tech.northwestern.edu/databases	提供了金属有机框架(MOF)的结构信息,允许开发人员通过编程方式访 问和查询 MOFDB 中的数据,以便在自己的应用程序中使用或分析 MOF 结构和属性数据
mofplus	https://www.mofplus.org/	提供 MOF 结构信息,包括各种工具和功能,如结构可视化、物理性质计 算、拓扑分析等,以帮助用户研究和探索 MOF 领域
剑桥晶体学数据中心	https://www.ccdc.cam.ac.uk/	专注于科学结构数据的整理、保存和应用,用于药物发现、材料开发、研 究和教育
ZINC	https://zinc.docking.org/	包含超过 7.5 亿种化合物结构信息,其中超过 2.3 亿种均为可直接对接 的三维格式,可以用于药物设计和分子对接研究
DrugBank	https://go.drugbank.com/	提供药物化学结构,并能查看药物间相互作用、药理学、靶点、代谢等
蛋白质数据库(PDB)	https://www.rcsb.org/	提供蛋白质、核酸和其他生物大分子结构信息的数据库

经验评分函数、知识评分函数和共识评分函数,其中,力场评分函数应用最为广泛,它以经典分子力场为基础定义方程参数^[7]。结合能是评估分子对接效果的关键量化参数,涉及多种作用力的综合评价,包括脱溶和溶剂化等能量因素。这一参数的综合分析对于理解分子间相互作用的强度至关重要。结合能可被定义为配体与受体从独立分子结合成复合体时所释放的能量。结合能为负值,则表明配体与受体结合导致系统总能量降低,揭示了结合可自发进行且结合物具有稳定性。

分子对接在食品领域常用于小分子与受体结合、酶和底物之间的结合能力等方面评估小分子物质活性,如 Wen 等^[8]通过多肽与 MHC II 受体进行对接以筛选免疫活性肽,发现 4 条多肽与 MHC II 对接结合能低,且二者之间存在氢键和疏水作用力等;经过细胞试验验证,4 条肽均有显著的抗炎作用。因此,分子模拟技术能高效且准确地筛选出目标小分子物质,对食品及医药领域的发展具有重要意义。

1.2 分子动力学模拟

分子动力学模拟是基于经典力学在计算机上模拟原子水平的分子运动的一种技术^[9],通过在由不同分子状态所构成的系统中抽取样本,计算体系的构型积分,再以构型积分的结果为基础,进一步计算体系的热力学和动

力学等宏观性质,最后展现模拟分子之间的相互作用。分子动力学模拟的一般流程是先确定模拟软件和模拟力场,然后将分子的初始结构坐标素材生成所需的拓扑文件,作为模拟的结构格式输入,随后基于所选力场输入力场参数,体系能量最小化后,便可启动模拟过程。

分子动力学模拟已在蛋白、核酸、分子界面、材料等领域展现出强大的模拟能力,可通过使用不同的程序和力场,实现对各种复杂体系最接近真实的模拟。分子动力学模拟因其完成速度快、与试验结果的高一致性等优点,受到越来越多食品研究者的关注^[10-11]。MD 模拟可实现在皮秒(ps)时间单位内观察系统的瞬时变化^[12-13]。常用于评估动力学模拟结果的参数有均方根偏差(RMSD)、均方根波动(RMSF)、回转半径(R_g)和氢键数量等,RMSD 用于评估模拟过程中分子或蛋白质的构象稳定性,判断是否达到平衡状态,以及构象变化的幅度。RMSF 用于区分分子中灵活或稳定的部位, R_g 可以评估蛋白质或其他大分子在溶液中的折叠程度和结构变化。例如,Zhang 等^[14]利用分子动力学模拟技术,对降香黄檀中发现的活性成分圣草酚与 α -淀粉酶的结合稳定性进行了验证,结果发现,利用圣草酚 α -淀粉酶结合形成的复合物的均方根偏差(RMSD)值趋于平稳可以评估复合物的稳定性。目前,动力学模拟常用的数据库有晶体学开放

数据库、蛋白数据库和 PubChem 等(见表 2),而常用于分子动力学模拟的软件包括 GROMACS、AMBER 及 CHARMM 等(见表 3)。

1.3 量子化学法计算

量子力学计算以量子力学理论为基础,能够在电子水平计算分子各种物理和化学性质。量子力学计算的核心是求解薛定谔方程得到波函数,进而得到体系的全部化学信息。与其他分子模拟相比,量子力学计算更侧重于电子,其计算精度达到甚至超过了试验精度,可被用于探索电子结构,包括化学键的形成和断裂。

量子力学计算主要分为从头算法、半经验方法及密度泛函理论^[15],其中密度泛函理论计算具有最高的精度和速度,不仅考虑了电子能,还能探究电子间的交联和电子对的瞬时互作。量子力学计算可用于计算单点能量、优化空间结构、寻找过渡态和研究弱相互作用,目前被广泛应用于生物活性因子的作用机理及构效关系研究中^[16]。例如,使用量子化学计算分子对接后预测薏仁源抗氧化肽,通过计算最高占据分子轨道(HOMO)和最低未占据分子轨道(LUMO)等值反映其结合后的稳定性强弱,从而提高预测准确率^[17]。

1.4 蒙特卡罗法计算

蒙特卡罗法也称统计模拟法,以概率论与统计理论为理论基础,应用随机数进行模拟试验,可用于模拟系统的随机特性。蒙特卡罗法适用于解决一些用常规解析法难以或者根本不可能模拟求解的问题。

蒙特卡罗算法主要步骤是先对事件的特点构造模拟模型,然后确定需要的基础数据,通过调整模拟方法提高精度和速度,估计模拟次数后编程运行,得到模拟结果后进行统计处理并判断其精度。使用该模拟法应进行大量的随机抽样,其抽样模拟的次数越多,模拟的结果越接近真实情况。目前蒙特卡罗法已被用于食品安全领域风险的评估,基于概率分析估算大范围内的随机事件,例如,估算果蔬中农药是否残留^[18],以及酱油中的有害物质对大范围人群的健康影响^[19]。

2 分子模拟技术在食品安全领域的应用

2.1 食品中污染物检测及毒理探究

食品的原材料主要来源于农业与畜牧业,目前广泛使用的农药和兽药在这两个领域引发了日益严重的食品安全问题。由于食品从生产到消费的过程中,容易受到

表 3 分子动力学常用软件

Table 3 Commonly used software for molecular dynamics

软件	网站	特点	应用范围
GROMACS	http://www.gromacs.org/	免费,兼容 GROMOS、OPLS、AMBER 和 CHARMM 力场,能处理数百万原子的复杂系统,效率高	磷脂双层膜、蛋白质、药物分子等复杂的生物系统;聚合物、无机物等非生物体系
AMBER	http://ambermd.org/	收费,兼容 AMBER 和 GAFF 力场,支持建模和蒙特卡罗法	蛋白质、碳水化合物、核酸等生物大分子
CHARMM	http://www.charmm.org/	收费,兼容 CHARMM、AMBER 等力场,基于经验能量计算出体系的相互作用能和构象能、局域最小化、动力学行为等	生物小分子和大分子
LAMMPS	http://lammps.sandia.gov/	免费,兼容 OPLS 和 ReaxFF 力场,能模拟金属系统	软、固态材料
NAMD	http://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/	收费,兼容 CHARMM、x-plord 等力场,全原子模拟,脚本语言简单、并行能力良好,能介观或跨尺度模拟,模拟速度快	蛋白质、核酸、细胞膜等体系
Discovery Studio	http://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/	收费,兼容 CHARMM、CFF 和 MMFF 力场,是功能模块化且高度集成的综合模拟平台	生命大分子的建模和模拟,药物设计
Materials Studio	https://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-materials-studio/	收费,兼容 COMPASS、PCFF、CVFF 和 ReaxFF 力场,将材料模拟引入桌面,能同时考虑周期性和非周期性溶剂化效应	材料科学领域模拟聚合、催化、表面重构等多种化学反应过程
OPEP	http://www-lbt.ibpc.fr/	免费,兼容 OPEP 系列力场,可以模拟流体物理学体系	蛋白质折叠模型;聚合研究;多肽和小蛋白质的结构预测;模拟流体动力学在蛋白质弛豫中的作用和多肽聚集

外源性生物毒素和病原体的污染,这些污染物一旦被人体吸收代谢,可能对人体健康造成严重影响。在食品污染物毒理机制分析和快检方法开发等研究中,快速、低成本的分子模拟技术具有极其明显的应用优势^[20]。

探究污染物的毒理机制是了解污染物和开发其解毒剂的首要步骤,分子对接可以在微观层面预测和解释污染物毒性发生的机制。以双酚 A(BPA)为例,其对后代的表观遗传和代谢紊乱等不良影响已导致多国禁用^[21]。因此,双酚 AP(BPAP)作为 BPA 的替代品,被广泛用作合成工业产品的增塑剂和阻燃剂。然而,BPAP 的分子不仅结构与 BPA 相似,而且还能干扰自然激素的正常功能^[22],故其极有可能危害人体健康。Guan 等^[23]运用分子模拟技术发现,BPAP 的羟基能与胃蛋白酶的特定残基自发结合并保持稳定,表明其可对消化系统造成潜在的损害。故分子模拟技术可以从分子层面揭示尚不明确的毒理机制。

而对于那些毒理机制明确的污染物,可根据其自身性质和作用方式开发独特的检测方法,如生物传感器的构建及优化。在生物传感器领域,识别元件的作用至关重要,它直接影响传感器对特定目标的亲和力和选择性。最常用的识别元件为适配体和抗体,为了提升这些元件的性能,分子模拟技术被广泛应用于识别元件的开发和优化过程中。以食品安全领域中的铅污染问题为例,尽管适配体和抗体已被用于检测铅离子,但它们的结合效率通常不如成熟的抗原-抗体系统。Peng 等^[24]开发了一种新型的识别元件,通过将铅离子适配体与能和铅离子高度特异性结合的铅离子肽进行偶联,形成了一种具有更高亲和力和更好环境稳定性的适配体-多肽共轭物(aptamer-peptide conjugate, APC);通过分子动力学模拟,发现 APC 与铅离子的结合更为稳定,提供了更多的结合位点,这些发现均说明 APC 在检测食品中的铅污染方面具有潜在的应用价值。另外,黄曲霉毒素 B₁(AFB₁)是食品中不可避免的污染物, Lee 等^[25]通过分子对接发现,纳米抗体独特的不可变互补决定区 4(CDR4)环区中带正电荷的精氨酸可以引导与 AFB₁ 发生相互作用;后通过将 CDR4 第 2 位的丝氨酸突变为缬氨酸,优化了 AFB₁ 与纳米抗体之间的相互作用,这一发现同样支持分子模拟技术可应用于识别元件的优化。

综上所述,分子模拟技术不仅可以加深人们对于污染物毒性的理解,同时也在污染物检测领域构建和优化生物传感器识别元件上展现出显著的效能。通过应用分子模拟技术,不仅能够更精准地识别和评估污染物所带来的风险,还能提高检测方法的准确性和效率,从而更有效地应对食品污染问题,这标志着人类对污染物的认识和检测手段已经迈入了一个更高的发展阶段。

2.2 食品添加剂开发及安全预测

食品添加剂是现代食品工业中用来提升食品的色、香、味或防止食品腐败的一类物质,已成为食品工业技术进步和科技创新的重要推动力。鉴于食品添加剂可能对人体造成潜在的不利影响,对新型安全食品添加剂的开发及现有食品添加剂的安全性检测亟待深入研究。丁基羟基甲苯(BHT)等合成酚类抗氧化剂通常用作食品添加剂以延长保质期,BHT 在低浓度时无生物毒性,然而最新研究^[26]表明,BHT 可以在生物体内累积从而产生毒性,因此急需寻找新的安全防腐剂。Ebhohimen 等^[27]评估了肉豆汁单萜类种子精油中的香芹酚的抗氧化能力,对香芹酚与脂氧合酶(LOX)的潜在结合亲和力和分子相互作用进行探究;分子模拟结果表明,与 BHT 相比,脂氧合酶与香芹酚具有更低的结合能,表明其亲和力更强。而 RMSD、RMSF 和 R_g 无显著差异,表明它们分子相互作用相似,故证明香芹酚可以作为更安全食品防腐剂。

日落黄(SY)和诱惑红(AR)是食品工业常用的着色剂,而亚硫酸氢钠是常用的脱色剂。为了解其安全性,Wang 等^[28]将日落黄和诱惑红与人血清白蛋白(HSA)进行分子对接发现,两种着色剂与 HSA 稳定结合并形成了氢键和疏水作用力。又如,Zaheri 等^[29]将亚硫酸氢钠与牛血清白蛋白(BSA)全局盲对接后发现,亚硫酸氢钠可以通过氢键和范德华力与 BSA 紧密结合,且亚硫酸氢钠-BSA 复合物的结合能低,表明亚硫酸氢钠与 BSA 具有很强的亲和力;这些数据与光谱和热力学试验结果非常一致,表明模拟结果准确性较高,具有参考价值。总而言之,分子对接研究揭示了上述着色剂和脱色剂的摄入可能会与白蛋白紧密结合,从而改变机体血清白蛋白的分布、吸收、代谢和排出过程,对其结构和生理功能产生负面影响。因此,该手段可应用于预测着色剂和脱色剂的潜在危害,以避免不恰当使用这些化合物对人体带来的伤害。

此外, α -阿萨酮和 β -阿萨酮常用作酒精饮料和食品补充剂的调味剂,但其不同构型双键经代谢后均可引起肝脏损伤,主要是由于 α -阿萨酮和 β -阿萨酮在体内被微粒体酶代谢活化,进而生成谷胱甘肽共轭物和蛋白质加合物,导致细胞毒性^[30]。Zhao 等^[30]通过分子对接技术分析 α -阿萨酮和 β -阿萨酮分别与人细胞色素 P450 酶 1A2(CYP1A2)活性位点的结合位置,再利用分子动力学模拟测定 α -阿萨酮和 β -阿萨酮分别与 CYP1A2 结合的稳定性,结果发现, β -阿萨酮比 α -阿萨酮更容易与 CYP1A2 活性位点结合且复合物更稳定,由此推断 β -阿萨酮比 α -阿萨酮对肝脏的毒害更大。该研究可为后续改变调味剂的构型以降低对肝脏的毒害提供依据。

综上所述,分子模拟技术可在食品添加剂的开发和安全评估领域提供有力支持,帮助人类发现并预防食品

添加剂使用不当所带来的安全隐患。

2.3 安全环保包装材料开发

食品工业高速发展的同时,也给环境带来了大量食品包装材料废弃物,公众迫切需求安全环保的食品包装材料。分子模拟技术被广泛用于食品安全环保新型材料的开发和吸附扩散机理的研究。

塑料是最常见的食品包装,每年塑料产量可达 3.5 亿 t^[31],带来了严峻的环保和安全问题。针对上述问题,当前研究主要集中于两大策略,即研发可降解塑料和开发新型食品包装材料替代塑料。Zhang 等^[32]以聚苯乙烯塑料为研究对象,采用分子动力学方法筛选塑料助剂各组分对塑料降解的影响;通过调整添加剂组成方案,分析添加剂组分之间的相互作用机理,选择出最容易被微生物吸收和降解的塑料添加剂组合,即添加增塑剂、光稳定剂和阻燃剂。Wang 等^[33]以海藻酸钠(SA)、魔芋葡甘露聚糖(KGM)和茶多酚(TP)为原料,制备了一种新型包装薄膜;通过分子对接模拟试验,发现 TP、SA 和 KGM 之间的氢键在 SA 和 KGM 相互缠绕成膜的过程中起着至关重要的作用;该膜具有良好的力学性能、阻隔性能、氧化性能、抗菌性能和结构稳定性,具有替代塑料膜的潜力。

包装材料与被包装物之间的吸附和迁移,也是包装材料安全性的重要考量因素。Lin 等^[34]通过不可逆反应和合成后修饰,合成了化学性质稳定的伯胺功能化环 34 共价有机骨架(CTC-COF-CONH₂),该材料对三聚氰胺及其衍生物具有良好的吸附性能;通过分子模拟技术研究发现该材料可自发吸附三聚氰胺。这种材料不仅可以用于在生产阶段富集易产生三聚氰胺的产物,还能通过集成特异性发光材料于产品包装,直观展示安全信息。这既能提高生产安全管理效率,也为消费者提供了明确的安全保证,增强了产品的市场吸引力。Wang 等^[35]通过分子动力学模拟邻苯二甲酸酯增塑剂(DEPH)从聚偏二氯乙烯酯(PVDC)包装到食品模拟物的迁移情况发现,在 PVDC-DEPH-食品模拟物体系中,较高的相互作用能、温度和分数自由体积可加速 DEPH 的迁移,危害食品安全。故应限制含 DEPH 的包装材料在高温环境下应用于食品,或是将 PVDC 与其他增塑剂联合使用,使得相互作用能更低或分数自由体积更合理,以避免增塑剂向食品的迁移。

综上所述,分子模拟技术可在原子层面模拟预测食品包装材料的物化性质和吸附扩散行为,可指导食品行业设计并使用食品安全及环境友好的新型食品包装材料。

3 食品加工与贮藏

3.1 食品加工应用

3.1.1 指导工艺设计 食品工厂加工过程中会发生许多

未知机理的反应,分子模拟技术可以从微观角度解释并进一步指导工艺设计,改善相关工业流程的管理。例如,食品加工会涉及生物流体与加工设备固体材料之间的多重接触,形成大量沉积物,由于发生相互作用的复杂性,很难确定在设备表面形成不良沉积物的主要控制因素,而这些沉积物会影响加工过程的安全和效率。故从机理上解释食品中生物分子与金属之间的相互作用,具有十分重要的意义。Amini 等^[36]通过对与牛奶蛋白质接触的铁表面和纳米粒子上蛋白质沉积的形成进行了研究,预测了铁弯曲表面和平坦表面上蛋白质沉积的组成;吸附强度由强到弱的蛋白质排序为: α s1-酪蛋白、 α s2-酪蛋白、 β -酪蛋白、牛血清白蛋白、 α -乳白蛋白和 β -乳球蛋白;该研究解释了牛奶加工导致的热交换器表面结垢的机理,为后续优化加工管道材料和改变牛奶蛋白配比以解决传热效率降低的问题提供了依据。

控制流变特性对搅拌、增稠、运输、分散和雾化等食品加工过程中的结块、均质化、堵塞、缺乏流动性或稳定性至关重要。黏度是生物大分子的关键特性之一,其中胶体的黏度与生物大分子团簇的动力学行为密切相关,而普通方法难以对其进行分子分辨率的研究。Liu 等^[37]在试验数据的基础上,结合微观分子动力学模拟、中观布朗动力学模拟和宏观流场构建,采用多尺度模拟研究了魔芋葡甘露聚糖(KGM)胶体(约 500 nm)中观团簇在长时间(约 100 ms)内的动力学行为;提出了宏观团簇介观模拟的数值统计参数,并分析这些参数与胶体黏度的相关性;该研究为快速且低成本预测流变特性,并确定食品工业中的材料参数提供了指导方法。综上所述,分子模拟技术可以在分子层面对食品加工过程拆解分析,从而指导更合理的工艺设计。

3.1.2 优化工艺条件 食用冷冻食品不可避免地要经历解冻过程,但在解冻过程中,蛋白质构象发生了变化,也导致了其营养损失。分子动力学模拟可用于评价食品加工过程中蛋白质的构象变化,直观地揭示蛋白质结构在不同外力作用下的折叠和展开过程。Zhang 等^[38]模拟了 4 种不同的解冻方法,即纳米磁性结合微波解冻(MT-Mag)、纳米磁性结合射频解冻(RT-Mag)、射频解冻(RT)和微波解冻(MT)来改变肌球蛋白重链(MHC)的构象;结果发现,与新鲜样品相比,RT-Mag 和 RT 组的氢键数和 R_g 的下降幅度较小,视觉分子动力学 STRIDE 分析表明,RT-Mag 和 MT-Mag 组的 α 螺旋含量相对较高;因此,RT-Mag 可作为促进鱼类解冻过程和更好地稳定蛋白质结构的有效方法。以上研究解释了解冻过程中蛋白质构象转变并进行了量化分析,可指导冷冻食品的贮藏与解冻,避免营养成分的损失。

3.2 食品贮藏条件优化应用

延长食品贮藏时间的方法较多,常见的有冷冻、添加

防腐剂等。对于冷冻食品而言,常用于食品的水性制冷剂在低温下会冻结,You等^[39]通过拉曼光谱和分子动力学模拟揭示,电化学储能装置中加入不同阳离子盐的电解质可降低凝固点;该研究结果表明,加入CaCl₂和MgCl₂等阳离子盐后,产生的库仑相互作用和短程相互作用对氢键有破坏作用,使得体系中的氢键数目减少,进而导致凝固点降低。在此研究成果的指引下,You等^[39]研制出低成本的卤水制冷剂并用作食品冷冻和保存的电解质,实现了高离子电导率和低温下水贮藏装置的稳定运行,成功优化了食品冷冻的贮藏条件。

分子模拟技术还可应用于食品贮藏防褐变,酪氨酸酶是植物源食品酶促褐变的关键酶,抑制酪氨酸酶的活性有助于控制食品褐变。Wen等^[40]通过分子模拟研究两种苯并咪唑衍生物的抗酪氨酸酶活性和机理,模拟研究发现这两种苯并咪唑衍生物可通过改变酪氨酸酶构象和降低表面疏水性,抑制酪氨酸酶的活性;后续试验确实证明两种苯并咪唑衍生物中的阿苯达唑可抑制多酚氧化酶(PPO)、过氧化物酶(POD)和苯丙氨酸氨基赖氨酸酶(PAL)活性,从而减少总酚类和类黄酮的氧化,成功延缓了鲜切苹果的褐变。由此可见,分子模拟技术与实际的试验结果具有一致性。

综上所述,分子模拟技术可有效地优化食品贮藏方法并助力新方法的开发,能在很大程度上帮助解决因贮藏不当所造成的食品浪费问题。

4 食品功能因子的筛选及作用机制探究

4.1 食品功能因子的筛选

食品功能因子种类繁多,功能各异,包括蛋白质、多肽、氨基酸、功能脂质、多糖、寡糖、益生菌、多酚类、类胡萝卜素、类黄酮、矿物质、维生素和萜烯类等,它们为人体提供基本营养的同时还能调节机体生理功能并预防疾病。如何获得新的功能因子和探索其作用机制成为了食品领域科学家迫切需要解决的问题。分子模拟技术可以克服传统筛选功能因子方法耗时长和成本高等弊端,通过计算机高通量、低成本地完成功能活性筛选。不同的功能活性筛选通过寻找与相应活性相关的特异性受体来完成模拟,根据受体—配体模拟的结果来判断配体是否有相应的活性潜力。例如,通过血管紧张素-I转化酶(ACE)结合,血管紧张素-I无法转化血管紧张素-II,从而降低血管紧张素-II对血管的收缩作用以降低血压,而库尔玛虾头肽^[41]和黄精乙酸乙酯^[42]可以通过氢键与ACE密切结合,从而发挥降血压功能。Wen等^[8,43]结合分子模拟和生物信息学技术实现了对大米免疫活性肽的高通量筛选,并对其进行深入的作用机制探讨,动物试验证明了分子模拟筛选的可靠性。表4列举了近几年分子模拟技术在各类功能因子的筛选及其作用机制探究的典例,包含了从降血压与降血糖等病理活性和美白与解酒等偏生活化的活性。

表4 分子对接和MD模拟在研究食品功能因子中的应用

Table 4 Application of molecular docking and MD simulation in the study of food functional factors

配体	受体	活性功能	相互作用力类型	参考文献
库尔玛虾头肽	ACE	降血压	氢键	[41]
青刺果源酚类化合物	α -葡萄糖苷酶	降血糖	氢键和范德华力	[45]
黄酮类化合物	胰脂肪酶	降血脂	范德华力和静电作用	[46]
羽毛角蛋白肽	黄嘌呤氧化酶	降尿酸	氢键和离子键	[47]
西瓜籽肽	Keap1	抗氧化	氢键和疏水作用	[48]
辣木籽肽	二氢叶酸还原酶和DNA旋转酶	抗菌	氢键和疏水作用	[49]
甲氧基黄酮类化合物	SARS-CoV-2 3CLpro	抗冠状病毒	氢键	[50]
木通苯乙醇苷B	凝血酶	抗血栓	范德华力	[51]
橄榄苦苷元	淀粉样蛋白 β	抗阿尔兹海默症	氢键和疏水作用	[52]
姜黄素类似物	PD-L1二聚体	抗癌	氢键和疏水作用	[53]
异槲皮素	登革热NS5甲基转移酶	抗登革热病毒	氢键	[54]
组合文库肽	κ -阿片受体	神经调节	氢键和离子键	[55]
大米肽	MHC II	免疫活性	氢键	[8]
人参皂苷	酪氨酸酶	皮肤美白	氢键	[56]
马氏珠母贝肽	表皮生长因子受体、成纤维细胞生长因子和基质金属蛋白酶	皮肤修复	氢键、范德华力和共价键相互作用	[57]
莲藕提取物	丝裂原活化蛋白激酶1	解酒	氢键	[58]
柚皮苷	α -L-鼠李糖苷酶	果汁脱苦	范德华力	[59]

4.2 食品功能因子的机制探究

在探讨食品功能因子的作用机制中,分子模拟技术可揭示功能因子与其靶向受体相互作用的机制。常见的相互作用类型包括氢键、疏水作用和离子键等,使用高级的分子建模软件,如 Pymol、Discovery Studio 和 Ligplot+,可解析并可视化上述相互作用力,从而深入理解功能因子的活性原理。例如,韩鹏薇等^[44]通过对虾壳抗氧化肽与 PPAR γ 受体蛋白对接,解析了虾壳肽参与降糖降脂的作用机制;该研究指出虾壳 EFALF 肽可与 PPAR γ 分子上氨基酸残基结合,主要是由肽与受体分子上的 Ser342、Ser289、Tyr327 和 His449 氨基酸残基发生氢键结合而形成的。表 4 展示了各种功能活性中受体和配体的相互作用力类型,可为后续相关活性的研究提供参考。

综合应用分子模拟技术,不仅能够推断出配体对其活性靶点的多方位作用机制,还能揭示配体产生特定功能活性的分子基础。该研究方法为可协助研究人员从原子水平精确解析食品功能因子的作用机制,为开发新型功能性食品及其成分提供科学依据。

5 展望

基于分子模拟技术的基本原理及优势,综述了该技术在食品安全领域、食品工业加工与贮藏、食品功能因子筛选及机制研究三大领域的应用研究进展。分子模拟技术是在分子水平上获取分子构象动态信息、研究配体受体互作机制、分析实验室和工厂难以解释清楚的宏观现象的重要技术,其在提高食品安全性、优化食品加工和贮藏条件、提高加工副产物利用度等方面贡献巨大,具有广阔的应用前景。

但由于食品领域的模拟体系丰富多样,模拟过程对计算机硬件要求较高且已开发的模拟算法具有计算局限,使得分子模拟技术的研究工作主要集中在单一的组分和相对较小的互作体系中,影响了分子模拟技术在食品领域的进一步应用。此外,由于模拟结果的解释需要丰富的专业知识,有时可能存在一定主观性,而且高级别的模拟计算资源密集且成本高昂,可能限制其在食品领域的广泛应用。值得注意的是,在复杂食品样本体系中,对模拟结果进行试验验证也具有一定的挑战性。因此,尽管分子模拟技术在食品科学研究中具有巨大潜力,但在应用过程中仍需谨慎评估其局限性。

相信随着未来生物信息学、电子信息学和计算机科学的发展,必将助推分子模拟技术在力场、算法、模拟尺度的升级,届时分子模拟技术将可在食品领域完成更多组分、更大体系的模拟,甚至把实验室和工厂“搬进”计算机,最终将促进食品工业和食品功能因子研究的突破性发展,保障食品行业的安全与可持续发展。

参考文献

- [1] 韩超,李成帅. 分子模拟在膜分离方面的应用研究进展[J]. 山东化工, 2021, 50(15): 71-72.
HAN C, LI C S. Research progress on the application of molecular simulation in membrane separation[J]. Shandong Chemical Industry, 2021, 50(15): 71-72.
- [2] HUANG Z L, NI D W, CHEN Z W, et al. Application of molecular dynamics simulation in the field of food enzymes: Improving the thermal-stability and catalytic ability[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023, 24: 1-3.
- [3] 王哲. 基于分子对接的虚拟筛选方法的评测、优化和应用[D]. 杭州: 浙江大学, 2019: 87-89.
WANG Z. Evaluation, optimization and application of molecular docking based virtual screening methods[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2019: 87-89.
- [4] DESTA I T, PORTER K A, XIA B, et al. Performance and its limits in rigid body protein-protein docking[J]. Structure, 2020, 28(9): 1 071-1 081.
- [5] SCARPINO A, FERENCZY G G, KESERU G M. Comparative evaluation of covalent docking tools [J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2018, 58(7): 1 441-1 458.
- [6] STANZIONE F, GIANGRECO I, COLE J C. Use of molecular docking computational tools in drug discovery [J]. Progress in Medicinal Chemistry, 2021, 60: 273-343.
- [7] 宋琳璐. 基于多源信息融合的分子对接和代谢物分类研究[D]. 武汉: 华中师范大学, 2021: 19-22.
SONG L L. Molecular docking and metabolite classification based on multi-source information fusion [D]. Wuhan: Central China Normal University, 2021: 19-22.
- [8] WEN L, HUANG L, LI Y W, et al. New peptides with immunomodulatory activity identified from rice proteins through peptidomic and in silico analysis [J]. Food Chemistry, 2021, 364: 130357.
- [9] TUCKERMAN M E. Understanding modern molecular dynamics: Techniques and applications[J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2000, 104(2): 159-178.
- [10] MUKUT K M, ROY S, GOUDELI E. Molecular arrangement and fringe identification and analysis from molecular dynamics (MAFIA-MD): A tool for analyzing the molecular structures formed during reactive molecular dynamics simulation of hydrocarbons [J]. Computer Physics Communications, 2022, 276: 108325.
- [11] CHAMANI R, TALEQANI M H, IMANPOUR A, et al. New insights into short peptides derived from the collagen NC1 α 1, α 2, and α 3 (IV) domains: An experimental and MD simulations study [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics, 2022, 1 870(4): 140769.
- [12] SHAW D E, MARAGAKIS P, LINDORFF-LARSEN K, et al. Atomic-level characterization of the structural dynamics of proteins[J]. Science, 2010, 330(6 002): 341-346.

- [13] RAVAL A, PIANA S, EASTWOOD M P, et al. Refinement of protein structure homology models via long, all-atom molecular dynamics simulations [J]. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 2012, 80(8): 2 071-2 079.
- [14] ZHANG J J, DING W Z, TANG Z P, et al. Identification of the effective α -amylase inhibitors from *Dalbergia odorifera*: Virtual screening, spectroscopy, molecular docking, and molecular dynamic simulation[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2022, 280: 121448.
- [15] 王娟娟, 李海平. 分子模拟技术在食品分子互作中的应用研究进展[J]. *食品与发酵工业*, 2022, 48(14): 292-302.
WANG J J, LI H P. Application progress of molecular simulation technology in food molecular interaction [J]. *Food and Fermentation Industry*, 2022, 48(14): 292-302.
- [16] 赵丹, 刘晓兰, 郑喜群. 量子化学计算及分子对接技术对豌豆蛋白源抗氧化肽 YLVN、TFY 的抗氧化作用机制研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(7): 131-138.
ZHAO D, LIU X L, ZHENG X Q. Research on antioxidant mechanism of pea protein-derived antioxidant peptides YLVN and TFY based on quantum chemical calculation and molecular docking technology[J]. *Journal of Food Safety and Quality Testing*, 2023, 14(7): 131-138.
- [17] IGBOKWE C J, FENG Y, LOUIS H, et al. Novel antioxidant peptides identified from coix seed by molecular docking, quantum chemical calculations and invitro study in HepG2 cells[J]. *Food Chemistry*, 2024, 440: 138234.
- [18] ESLAMI Z, MAHDAVI V, TAJDAR-ORANJ B. Probabilistic health risk assessment based on Monte Carlo simulation for pesticide residues in date fruits of Iran[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2021, 28(31): 42 037-42 050.
- [19] WONG S F, LEE B Q, LOW K H, et al. Estimation of the dietary intake and risk assessment of food carcinogens (3-MCPD and 1,3-DCP) in soy sauces by Monte Carlo simulation [J]. *Food Chemistry*, 2020, 311: 126033.
- [20] 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.
- [21] ZHU M, ZENG R, WU D, et al. Research progress of the effects of bisphenol analogues on the intestine and its underlying mechanisms: A review [J]. *Environmental Research*, 2024, 243: 117891.
- [22] STOSI F, DANDEKAR R D, BOLT M J, et al. High throughput microscopy identifies bisphenol AP, a bisphenol A analog, as a novel AR down-regulator[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 16 962-16 974.
- [23] GUAN T Z, LI N, GAO Y, et al. Interaction behavior between bisphenol AP and pepsin: Insights from density functional theory, and spectroscopic and molecular dynamic simulation[J]. *Quality Assurance and Safety of Crops & Foods*, 2022, 14(2): 1-12.
- [24] PENG K M, LIU X N, YUAN H E, et al. A novel fluorescent biosensor based on affinity-enhanced aptamer-peptide conjugate for sensitive detection of lead (II) in aquatic products [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2023, 415 (17): 3 463-3 474.
- [25] LEE Y C, LAI G H, LIN T Y, et al. Development of anti-aflatoxin B1 nanobodies from a novel mutagenesis-derived synthetic library for traditional Chinese medicine and foods safety testing [J]. *Journal of Biological Engineering*, 2023, 17: 30.
- [26] WANG A L, ABRAHAMSSON D P, JIANG T, et al. Suspect screening, prioritization, and confirmation of environmental chemicals in maternal-newborn pairs from san francisco [J]. *Environmental Science & Technology*, 2021, 55(8): 5 037-5 049.
- [27] EBHOHIMEN I E, OKOLIE N P, OKPEKU M, et al. Evaluation of the antioxidant properties of carvacrol as a prospective replacement for crude essential oils and synthetic antioxidants in food storage[J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1 315.
- [28] WANG J, CHENG J J. Spectroscopic and molecular docking studies of the interactions of sunset yellow and allura red with human serum albumin [J]. *Journal of Food Safety*, 2023, 43 (2): e13030.
- [29] ZAHERI M, AZIMIRAD M, YEKTA R, et al. Kinetic and thermodynamic aspects on the interaction of serum albumin with sodium hydrosulfite: Spectroscopic and molecular docking methods [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2023, 442: 114804.
- [30] ZHAO G D, MA Y F, WANG X, et al. Configurational alteration results in change in hepatotoxicity of asarone [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(1): 884-894.
- [31] HEIDBREDE L M, BABLOK I, DREWS S, et al. Tackling the plastic problem: A review on perceptions, behaviors, and interventions[J]. *Science of The Total Environment*, 2019, 668: 1 077-1 093.
- [32] ZHANG H G, HOU Y L, ZHAO W J, et al. Control strategies of plastic biodegradation through adjusting additives ratios using in silico approaches associated with proportional factorial experimental design [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(9): 5 670.
- [33] WANG S C, LI M Y, HE B B, et al. Composite films of sodium alginate and konjac glucomannan incorporated with tea polyphenols for food preservation [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 242: 124732.
- [34] LIN J A, OUYANG X Y, HU Y L, et al. Primary amide-functionalized cyclotricatechylene covalent organic frameworks membrane for efficient enrichment of melamine and its derivatives in migration solution of food contact materials [J]. *Journal of Separation Science*, 2023, 46(6): 202200862.
- [35] WANG X, SONG M, LIU S, et al. Analysis of phthalate plasticizer migration from PVDC packaging materials to food simulants using molecular dynamics simulations and artificial neural network[J]. *Food Chemistry*, 2020, 317: 126465.

- [36] AMINI P M, SUBBOTINA J, LOBASKIN V. Milk protein adsorption on metallic iron surfaces[J]. *Nanomaterials*, 2023, 13(12): 1 857.
- [37] LIU L, ZHANG Y T, DAO L P, et al. Efficient and accurate multi-scale simulation for viscosity mechanism of konjac glucomannan colloids[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 236: 123992.
- [38] ZHANG W D, TIAN F, LIU S C, et al. Effects of magnetic nanoscale combined radio frequency or microwave thawing on conformation of sea bass myosin heavy chain: A molecular dynamics study[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2023, 103(2): 856-864.
- [39] YOU C L, WU W B, YUAN W S, et al. Brine refrigerants for low-cost, safe aqueous supercapacitors with ultra-long stable operation at low temperatures[J]. *Advanced Functional Materials*, 2023, 33(2): 2208206.
- [40] WEN Y T, ZHANG Y J, ZHANG X L, et al. Inhibition of albendazole and 2-(2-aminophenyl)-1H-benzimidazole against tyrosinase: Mechanism, structure-activity relationship, and anti-browning effect[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2023, 103(6): 2 824-2 837.
- [41] ZHOU J, HAN Q Y, KOYAMA T, et al. Preparation, purification and characterization of antibacterial and ACE inhibitory peptides from head protein hydrolysate of kuruma shrimp, *marsupenaeus japonicus*[J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 28020894.
- [42] 程端端, 李春楠, 吕经纬, 等. 运用液质联用与分子对接技术筛选黄精中抑制血管紧张素转化酶活性成分[J]. *现代食品科技*, 2023, 39(5): 109-118.
- CHENG D D, LI C N, LU J W, et al. Rapid screening of active ingredients that inhibit angiotensin-converting enzyme in polygonati rhizoma using LC-MS/MS and molecular docking technology[J]. *Modern Food Science And Technology*, 2023, 39(5): 109-118.
- [43] 文诗雨, 张芷萌, 吴昊, 等. 大米免疫活性肽在小鼠体内的作用机制[J]. *食品与机械*, 2024, 40(3): 141-148, 240.
- WEN S Y, ZHANG Z M, WU H, et al. A preliminary study on the effect mechanism of a rice immune peptide in mice[J]. *Food & Machinery*, 2024, 40(3): 141-148, 240.
- [44] 韩鹏薇, 易彤, 杜雨凌, 等. 虾壳源蛋白水解物降糖降脂活性评价及肽序分析[J]. *食品与机械*, 2024, 40(4): 148-157.
- HANG P W, YI T, DU Y L, et al. Study on hypoglycemic and lipid-lowering activity of shrimp shell-derived enzymatic hydrolysate and peptide sequence function analysis[J]. *Food & Machinery*, 2024, 40(4): 148-157.
- [45] ZHENG X Q, PAN F, ZHAO S, et al. Phenolic characterization, antioxidant and alpha-glycosidase inhibitory activities of different fractions from *Prinsepia utilis* Royle seed shell using *in vitro* and *in silico* analyses[J]. *European Food Research and Technology*, 2023, 249(2): 375-386.
- [46] YUAN Y T, PAN F, ZHU Z H, et al. Construction of a QSAR model based on flavonoids and screening of natural pancreatic lipase inhibitors[J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3 489.
- [47] PEI X D, LI F, ZHANG Y M, et al. Preparation, purification, and identification of novel feather keratin-derived peptides with antioxidative and xanthine oxidase inhibitory activities[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(21): 8 061-8 070.
- [48] WEN C T, ZHANG J X, ZHANG H H, et al. Study on the structure-activity relationship of watermelon seed antioxidant peptides by using molecular simulations[J]. *Food Chemistry*, 2021, 364(1): 130432.
- [49] ZHAO Q, HE L, WANG X F, et al. Characterization of a novel antimicrobial peptide isolated from *Moringa oleifera* seed protein hydrolysates and its membrane damaging effects on *Staphylococcus aureus* [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(20): 6 123-6 133.
- [50] KIM J H, PARK Y I, HUR M, et al. The inhibitory activity of methoxyl flavonoids derived from *Inula britannica* flowers on SARS-CoV-2 3CLpro [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 222: 2 098-2 104.
- [51] ZHENG X, PU P, DING B T, et al. Identification of the functional food ingredients with antithrombotic properties via virtual screen and experimental studies[J]. *Food Chemistry*, 2021, 362: 130237.
- [52] BROGI S, SIROUS H, CALDERONE V, et al. Amyloid beta fibril disruption by oleuropein aglycone: Long-time molecular dynamics simulation to gain insight into the mechanism of action of this polyphenol from extra virgin olive oil[J]. *Food & Function*, 2020, 11(9): 8 122-8 132.
- [53] WU X Y, WANG N, LIANG J H, et al. Is the triggering of PD-L1 dimerization a potential mechanism for food-derived small molecules in cancer immunotherapy? A study by molecular dynamics[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(2): 1 413.
- [54] JARERATTANACHAT V, BOONARKART C, HANNONGBUA S, et al. In silico and in vitro studies of potential inhibitors against Dengue viral protein NS5 Methyl Transferase from Ginseng and Notoginseng [J]. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2023, 13(1): 1-10.
- [55] WTOREK K, GHIDINI A, GENTILUCCI L, et al. Synthesis, biological activity and molecular docking of chimeric peptides targeting opioid and NOP receptors[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(20): 12700.
- [56] ZHANG L, WANG L W, CHEN Y F, et al. Biotransformation of ginsenoside Rb-1 and Rd to four rare ginsenosides and evaluation of their anti-melanogenic effects[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2023, 77: 939-952.
- [57] ZHANG T, YANG F M, QIN X M, et al. Investigation of the *in vivo*, *in vitro*, and *in silico* wound healing potential of *pinctada martensii* purified peptides[J]. *Marine Drugs*, 2022, 20(7): 417.

(下转第 95 页)

- properties of walnut shell based on workbench [J]. Journal of Agricultural Mechanization Research, 2014, 36(10): 38-41.
- [10] 王超, 郑甲红, 程国梁, 等. 基于 Workbench 核桃力学特性分析与试验研究[J]. 农机化研究, 2022, 44(5): 17-22, 36.
- WANG C, ZHENG J H, CHENG G L, et al. Simulation and experimental research of walnut crack based on workbench[J]. Journal of Agricultural Mechanization Research, 2022, 44(5): 17-22, 36.
- [11] ANCO D J, BALOTA M, DUNNE J C, et al. Sound splitsas influenced by seed size for runner and Virginia market type peanut shelled on a reciprocating sheller[J]. Agronomy, 2021, 11(9): 1 869.
- [12] GUZMAN J D, PETINGCO M C, DOM-OGUEN A D P. Peanut threshing and shelling machines for community-based peanut enterprises in developing countries [C]// ASABE Annual International Meeting. Boston: American Society of Agricultural and Biological Engineers, 2019: 1-11.
- [13] UNGUWANRIMI A Y, USMAN M S, ISHIAKA M, et al. Development and performance evaluation of a castor seed (*Ricinus communis*) shelling machine with a winnowing system[J]. FUOYE Journal of Engineering and Technology, 2020, 5(1): 430.
- [14] SAHU G, YADAV M, GAJBHIYE A. Development and performance evaluation of a walnut sheller machine[J]. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 2018, SP1: 466-470.
- [15] 王维, 王亚妮, 王佩, 等. 锥篮式核桃破壳机结构改进设计与试验[J]. 农机化研究, 2022, 44(3): 124-129.
- WANG W, WANG Y N, WANG P, et al. Structure improvement design and test of cone basket walnut shelling [J]. Journal of Agricultural Mechanization Research, 2022, 44(3): 124-129.
- [16] 曹成茂, 李正, 罗坤, 等. 山核桃二次破壳取仁机设计与试验[J]. 农业机械学报, 2019, 50(3): 128-135.
- CAO C M, LI Z, LUO K, et al. Design and experiment of secondary shell breaking machine for pecan[J]. Transactions of the Chinese Society for Agricultural Machinery, 2019, 50(3): 128-135.
- [17] 刘明国. 花生脱壳与损伤机理及立锥式脱壳机研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2011: 77-80.
- LIU M G. Study on peanut shelling damage mechanism and development of the vertical cone type shelling machine [D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University, 2011: 77-80.
- [18] 曹成茂, 蒋兰, 吴崇友, 等. 山核桃破壳机加载锤头设计与试验[J]. 农业机械学报, 2017, 48(10): 307-315.
- CAO C M, JIANG L, WU C Y, et al. Design and test on hammerhead of pecan shell-breaking machine[J]. Transactions of the Chinese Society for Agricultural Machinery, 2017, 48(10): 307-315.
- [19] 石明村, 刘明政, 李长河, 等. 凸轮摇杆双向挤压核桃破壳装置设计与试验[J]. 农业机械学报, 2022, 53(1): 140-150.
- SHI M C, LIU M Z, LI C H, et al. Design and experiment of cam rocker bidirectional extrusion walnut shell breaking device [J]. Transactions of the Chinese Society for Agricultural Machinery, 2022, 53(1): 140-150.
- [20] SUN Q, WANG C, WANG Z, et al. Design and experiment of a peanut shelling machine [J]. Agricultural Research, 2017, 6(3): 304-311.
- [21] 任德志, 李佳奇, 聂影, 等. 气吸式榛子捡拾分选机设计与试验[J]. 沈阳农业大学学报, 2022, 53(2): 177-186.
- REN D Z, LI J Q, NIE Y, et al. Design and experimental study on air-suction hazelnut picking and cleaning machine[J]. Journal of Shenyang Agricultural University, 2022, 53(2): 177-186.
- [22] 李心平, 马福丽, 高连兴. 花生脱壳装置的结构技术剖析[J]. 农机化研究, 2010, 32(3): 18-20.
- LI X P, MA F L, GAO L X. Analysis of construction and technique of shelling equipment on peanuts [J]. Journal of Agricultural Mechanization Research, 2010, 32(3): 18-20.
- [23] 徐国宝, 余艳祥, 石卓栋, 等. 圆柱螺旋压缩弹簧的自动化设计[J]. 包装工程, 2015, 36(3): 74-79.
- XU G B, SHE Y X, SHI Z D, et al. Automatic design of cylindrical helical compression spring [J]. Packaging Engineering, 2015, 36(3): 74-79.
- [24] 丁冉, 曹成茂, 詹超, 等. 仿生敲击式山核桃破壳机的设计与试验[J]. 农业工程学报, 2017, 33(3): 257-264.
- DING R, CAO C M, ZHAN C, et al. Design and experiment of bionic-impact type pecan shell breaker [J]. Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering, 2017, 33(3): 257-264.
- [25] 程国梁, 郑甲红, 王超. 二次挤压式核桃破壳机[J]. 食品与机械, 2022, 38(2): 64-67.
- CHENG G L, ZHENG J H, WANG C. Secondary extrusion walnut shell breaker[J]. Food & Machinery, 2022, 38(2): 64-67.
- [26] 蒋快乐, 陈治华, 李亚南, 等. 澳洲坚果脱皮机脱皮辊的力学特性仿真[J]. 食品与机械, 2021, 37(8): 110-114.
- JIANG K L, CHEN Z H, LI Y N, et al. Simulation analysis on mechanical properties of macadamia nut peeler roll [J]. Food & Machinery, 2021, 37(8): 110-114.
-
- (上接第 10 页)
- [58] YANG Z H, GAO Y, WU W J, et al. The mitigative effect of lotus root (*Nelumbo nucifera* Gaertn) extract on acute alcoholism through activation of alcohol catabolic enzyme, reduction of oxidative stress, and protection of liver function[J]. Frontiers in Nutrition, 2023, 9: 1111283.
- [59] 巩建业, 吴喆瑜, 刘嘉男, 等. 黑曲霉 α -L-鼠李糖苷酶与柚皮苷分子动力学模拟研究[J]. 食品与生物技术学报, 2019, 38(12): 66-72.
- GONG J Y, WU Z Y, LIU J N, et al. Molecular dynamics investigations of *Aspergillus niger* α -L-rhamnosidase with naringin[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2019, 38(12): 66-72.