

アカデミックプログラム [A講演] | 02. 理論化学・情報化学・計算化学：口頭A講演

2025年3月27日(木) 13:00 ~ 13:50 [C]C302(第2学舎 2号館 [3階] C302)

[[C]C302-2pm1] 02. 理論化学・情報化学・計算化学

座長：奥村 光隆、立川 仁典

◆ 日本語

13:00 ~ 13:10

[[C]C302-2pm1-01]

イオン液体中におけるTrp-cageの自由エネルギー解析

○陳 元傑¹、大坂 龍司¹、笠原 健人¹、松林 伸幸¹ (1. 大阪大学)

◆ 日本語

13:10 ~ 13:20

[[C]C302-2pm1-02]

溶媒自由エネルギー計算に基づく構造エントロピーの厳密な計算方法

○加地 涼真¹、Stefan Hervø-Hansen¹、松林 伸幸¹ (1. 阪大院基礎工)

◆ 日本語

13:20 ~ 13:30

[[C]C302-2pm1-03]

ナノリアクター分子動力学法とJarzynski等式を用いた自由エネルギー計算手法の開発

○束村 晴¹、西村 好史²、中井 浩巳^{1,2} (1. 早大先進理工、2. 早大理工総研)

◆ 日本語

13:30 ~ 13:40

[[C]C302-2pm1-04]

ポリビニルアルコール製造プラントにおける製品粘度予測モデルの開発

○野村 亮太¹、山内 芳仁²、三澤 裕斗²、西ヶ谷 紘佑²、大山 敏²、金子 弘昌¹ (1. 明治大学、2. 三菱ケミカル株式会社)

◆ 日本語

13:40 ~ 13:50

[[C]C302-2pm1-05]

添加剤でのグリシン結晶成長制御の全原子MD解析

○松田 琢真¹、笠原 健人¹、松林 伸幸¹ (1. 阪大)

イオン液体中における Trp-Cage の自由エネルギー解析

(阪大基礎工¹・阪大院基礎工²) ○陳 元傑¹・大坂 龍司²・笠原 健人²・松林 伸幸²
 Free-energy analysis of Trp-cage in Ionic Liquids with all-atom MD simulation(¹*School of Engineering Science, Osaka University*, ²*Graduate School of Engineering Science, Osaka University*) ○Mototakashi Chin,¹ Ryuji Osaka,² Kento Kasahara,² Nobuyuki Matubayasi²

Ionic liquids (ILs) have attracted significant attention across a wide range of fields, including industrial applications in electrochemistry and biochemistry, owing to their solvent properties that can be finely tuned for specified targets through the selection of specific cations and anions. In recent years, technologies utilizing ionic liquids for protein separation, extraction, and long-term preservation have been developed. Elucidating the effects of ionic liquids on the structural stability of proteins at an atomic level is expected to contribute to the advancement of these technologies. In this study, molecular dynamics (MD) simulations were performed using Trp-cage^[1] as the model protein and 1-butyl-3-methylimidazolium (Bmim⁺) and chloride ions (Cl⁻) as the ionic species. Additionally, the solvation free energy was calculated using the energy representation method^[2] to quantitatively evaluate the effects of ionic liquids on proteins.

Figure 1 shows the solvation free energy of Trp-cage in its folded state. The results revealed that the solvation free energy decreases linearly with the concentration of the ionic liquid. This finding indicates that the protein structure remains stable in ionic liquid, which is further corroborated by structural indices such as SASA and RMSD.

Keywords : *Ionic Liquids; Trp-cage; MD simulation; Energy Representation Method*

イオン液体 (IL)はイオン種の選択により無数に存在するとされ、その選択性によって溶媒環境を調整することが可能であることから、電気化学や生化学などにおける工業応用など、幅広い分野で注目を集めている。さらに近年では、イオン液体を用いたタンパク質の分離・抽出や長期保存の技術が開発されている。イオン液体がタンパク質の構造安定性に及ぼす影響を分子相互作用レベルで明らかにすることで、このような技術の発展への貢献が期待できる。そのため、本研究でタンパク質はTrp-cage^[1]を、イオン種は1-butyl-3-methylimidazolium (Bmim⁺)と塩化物イオン(Cl⁻)を用いてMD計算を行い、エネルギー表示法^[2]によって溶媒和自由エネルギーを求め、イオン液体がタンパク質に与える影響を定量的に評価した。

図1にfoldしている状態におけるTrp-cageの溶媒和自由エネルギーの値を示す。結果として、イオン液体の濃度が増加するにつれて、溶媒和自由エネルギーの値が、線形的に負に増加することがわかった。このことから、イオン液体中ではタンパク質の構造が保持されていることがわかり、この結果はSASAやRMSDなどの構造指標からも確認できる。

[1] B. Uralcan, S. B. Kim, *et al.*, *J. Phys. Chem. B.* **122**, 5707-5715(2018).

[2] S. Sakuraba, *et al.*, *J. Comput. Chem.* **35**, 1592 (2014).

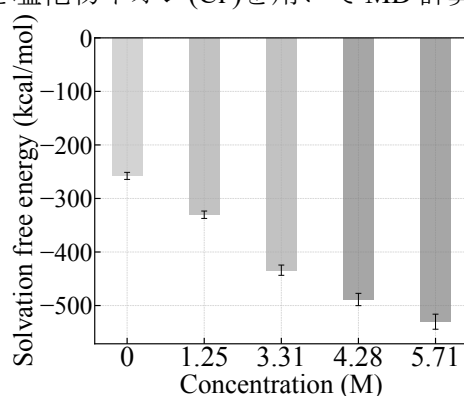


Fig.1 Solvation free energy of folded Trp-cage at various ionic liquid concentrations

溶媒和自由エネルギー計算に基づく構造エントロピーの厳密な計算方法

(阪大院基礎工¹) ○加地 涼真¹・Stefan Hervø-Hansen¹・松林 伸幸¹

Accurate computational method for configurational entropy via solvation free energy calculation (¹*Graduate School of Engineering Science, Osaka University*) ○Ryoma Kaji,¹ Stefan Hervø-Hansen,¹ Nobuyuki Matubayasi¹

The configurational entropy reflecting the flexibility of molecular structures is a crucially important quantity for understanding biological processes such as protein folding and ligand binding. Configurational entropy is generally defined using the probability density function, where the molecular Cartesian coordinates are treated as random variables, as shown in Eq. (1). Direct computation of configurational entropy is quite difficult, and therefore various approximate computational methods have been proposed. In this study, we propose a method to indirectly evaluate changes in configurational entropy from molecular dynamics simulations based on solvation free energy calculations. The solvation free energy difference between conformations A and B is determined by the difference in the average values of the potential energy and solvation free energy in solution, the free energy difference in vacuum, and the change in configurational entropy. Thus, the change in configurational entropy can be calculated from the solvation free energy in solution, the solvation free energy obtained with the molecular structure fixed in solution, and the population ratio of two conformations obtained from simulations of the isolated molecule in vacuum. Using this method, the configurational entropy change from the gauche to trans conformation of butane was calculated to be 6.3 cal/(mol·K).

Keywords : *Molecular Dynamics; Configurational Entropy; Solvation Free Energy*

分子構造の柔軟性を反映した構造エントロピー S^{conf} は、タンパク質のフォールディングやリガンド結合といった生物学的プロセスを理解するために重要な量である。構造エントロピーは分子の直交座標 ψ を確率変数とする確率密度関数 $P(\psi)$ を用いて、一般に式(1)のように定義される。構造エントロピーの直接計算は困難であり、従って様々な近似計算法が提案されてきた。そこで本研究では、溶媒和自由エネルギー計算に基づき、構造エントロピーの変化を分子動力学シミュレーションから間接的に評価する手法を提案する。立体配座 A, B の溶媒和自由エネルギー差は溶液中でのポテンシャルと溶媒和自由エネルギーの平均値の差、真空中での自由エネルギー差、そして構造エントロピーの変化によって決まる。したがって、溶液中での溶媒和自由エネルギー計算、溶液中で得た構造を固定して行う溶媒和自由エネルギー計算、真空中で孤立した分子のシミュレーションから得られる 2 構造の存在比から、構造エントロピー変化を算出することができる。この手法を用いてブタンのゴーシュ型からトランス型への構造エントロピー変化を計算すると 6.3 cal/(mol·K)となった。

$$S^{\text{conf}} = -k_B \int d\psi P(\psi) \log P(\psi) \quad (1)$$

ナノリアクター分子動力学法と Jarzynski 等式を用いた自由エネルギー計算手法の開発

(早大先進理工¹・早大理工総研²) ○東村 晴¹・西村 好史²・中井 浩巳^{1,2}

Development of Free Energy Calculation Method Using Nanoreactor Molecular Dynamics and Jarzynski's Equality (¹*School of Advanced Science and Engineering, Waseda University*, ²*Waseda Research Institute for Science and Engineering, Waseda University*) ○ Sei Tsukamura,¹ Yoshifumi Nishimura,² Hiromi Nakai^{1,2}

Nanoreactor molecular dynamics (NMD) method, an enhanced sampling method, increases collision frequency by artificially compressing and expanding the nanoreactor volume, which enables to induce chemical reactions efficiently. However, free energy evaluation of the chemical reactions induced by the NMD method has required additional simulations. This study aims to directly calculate free energy within the NMD framework using detailed fluctuation theorems such as Jarzynski's equality. Specifically, free energy changes are estimated from the work done during volume compression and expansion.

Keywords : Nanoreactor Molecular Dynamics; Free Energy Calculation; Jarzynski's Equality; Detailed Fluctuation Theorem

化学反応などのレアイベントを分子動力学 (MD) 法で取り扱う場合、種々の拡張アンサンブル法が用いられる。ナノリアクター分子動力学 (NMD) 法¹⁾は、拡張アンサンブル法の一つで、反応器の体積を人為的に変化させることで衝突頻度を増加させ、効率的に化学反応を引き起こすことができる。しかし、NMD 計算で得られた化学反応に対しては自由エネルギーの評価ができず、結果として追加のシミュレーションが必要であった。本研究では、NMD 法から直接、自由エネルギーを計算する手法の開発を目指した。具体的には、Jarzynski 等式²⁾をはじめとする詳細ゆらぎの定理に基づき、反応器の体積変化に伴う圧縮・膨張過程で行われた仕事のアンサンブル平均から自由エネルギー変化 ΔF を見積る方法を検討した。

Figure 1 に示す球形ポテンシャルによるグラフェンシート ($C_{54}H_{18}$) の構造変化に対して NMD 計算を実行した。計算レベルは DFTB3-D3(BJ)/3ob とし、 NVT アンサンブルで 300 K とした。Table 1 に NMD 法で得られたグラフェンシートの構造変化に伴う ΔF を示す。比較のため、Steered MD (SMD) 法³⁾による ΔF の参考値も併記する。NMD 法により算出した ΔF は 100 本のトラジェクトリ数により、化学的精度に当たる 1 kcal mol⁻¹ 以下に収束した。

1) L.-P. Wang, A. Titov, R. McGibbon, F. Liu, V. S. Pande, and T. J. Martínez, *Nat. Chem.* **6**, 1044 (2014). 2) C. Jarzynski, *Phys. Rev. Lett.* **78**, 2690 (1997). 3) S. Park, F. Khalili-Araghi, E. Tajkhorshid, and K. Schulten, *J. Chem. Phys.* **119**, 3559 (2003).

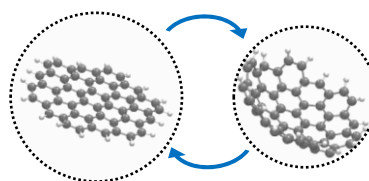


Figure 1. Structural change of graphene sheet. The dotted line indicates spherical potential.

Table 1. Free energy change ΔF of structural change of graphene sheet.

Method	$\Delta F / 10^2 \text{ kcal mol}^{-1}$
NMD	1.50
SMD	1.12

ポリビニルアルコール製造プラントにおける製品粘度予測モデルの開発

(明治大理工¹・三菱ケミカル株式会社²) ○野村 亮太¹・山内 芳仁²・三澤 裕斗²・西ヶ谷 紘佑²・大山 敏²・金子 弘昌¹

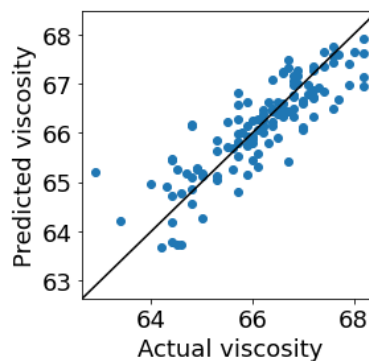
Development of a Product Viscosity Prediction Model in a Polyvinyl Alcohol Production Plant (¹*School of Science and Technology, Meiji University*, ²*Mitsubishi Chemical Corporation*) ○ Nomura Ryota,¹ Yoshihito Yamauchi,² Hiroto Misawa,² Kosuke Nishigaya,² Satoshi Ooyama,² Hiromasa Kaneko¹

In polyvinyl alcohol production plants, the polymerization degree of the product is required to be within specifications, and the plant is operated using product viscosity, which correlates with the polymerization degree, as an indicator. Viscosity fluctuates easily and is difficult to maintain constant, and because it takes time from the end of polymerization to measure viscosity, there is a delay in taking action to stabilize viscosity. Therefore, this study developed a model to predict the viscosity at the end of polymerization from raw material information and process variables, and searched for factors that affect viscosity based on the model.

Keywords : Polyvinyl Alcohol; Polymerization; Viscosity; Predict

ポリビニルアルコールはその使い勝手の良さから、多岐にわたって利用されている有用な材料である。ポリビニルアルコールの製造プラントでは、製品の重合度を規格内に保って運転することが求められる。対象としたプラントでは、重合度と関連する製品粘度が運転の指標とされる。製品粘度は原料やプロセス変数によって変動しやすく、一定に保つことが難しい。また、重合終了から粘度測定までに時間がかかるため、粘度の安定化に対する対応が遅れてしまう。

本研究では重合終了時の粘度を予測するソフトセンサーモデルを機械学習により開発した。モデル構築において、製品粘度を目的変数とし、原料重量、不純物量、各種プロセス変数の終点値および時系列データを説明変数とした。時系列データについては、反応時間内の累積値や変化量などの多様な特徴量を抽出した。トレーニングデータとテストデータの分割を繰り返し行うダブルクロスバリデーションを用いてモデルの予測性能を評価し、予測性能の高いモデルを選択した。製品粘度の実測値と選択されたモデルによる予測値との間の散布図を下図に示す。製品粘度の予測誤差が小さく、高い精度で予測できるモデルが構築された。このモデルを用いることで、迅速かつ的確に製品粘度を予測することが可能となった。さらにモデルにおける説明変数の重要度を検討することで製品粘度への影響の大きい変数を議論した。また、目標の製品粘度を達成するようなプロセス変数の設計を行った。



添加剤でのグリシン結晶成長制御の全原子 MD 解析

(阪大院基礎工¹⁾) ○松田 琢真¹・笠原 健人¹・松林 伸幸¹

All-Atom MD Analysis of Glycine Crystal Growth Control Using Additives (¹*Graduate School of Engineering Science, Osaka University*) ○Takuma Matsuda,¹ Kento Kasahara,¹ Nobuyuki Matubayasi¹

The properties of crystals, such as absorption rates in the human body, are influenced by their crystal habit (morphology). The crystal habit is determined by the growth rates of individual crystal faces and can be regulated by introducing additives that selectively adsorb onto specific faces and inhibit their growth. The extent of physical adsorption can be evaluated through the adsorption free energy. Our research group has previously conducted MD simulations and evaluated adsorption stability using the energy representation method for various crystals [1]. In this study, glycine crystals were investigated. MD simulations were performed to examine the adsorption of amino acids, including ASP, GLU, ALA, LEU, and LYS, onto the (010) and (011) faces of glycine crystals, and the selective adsorption stability was evaluated using the energy representation method. Fig. 1 shows the adsorption free energy ($\Delta\mu_{\text{ads}}$) of additives on the glycine crystal faces. The results indicate that all additives adsorb more strongly onto the (011) face, consistent with experimental observations of crystal habit control by additives [2].

Keywords : MD simulation; crystal growth ; glycine

結晶形状（晶癖）によって体内での吸収速度などの結晶の性質が変化するため、晶癖を制御するプロセスは重要である。晶癖は結晶の各面の成長速度により変化し、成長速度は結晶面に選択的に物理吸着し成長を阻害する添加剤を加えることで制御できる。物理吸着のしやすさは吸着自由エネルギーで評価することができ、我々の研究グループではこれまでに様々な結晶を対象として MD シミュレーションとエネルギー表示法による吸着の安定性評価を行ってきた[1]。本研究ではグリシン結晶を対象とした。添加剤としてアミノ酸から ASP、GLU、ALA と LEU、LYS を用いてグリシン結晶の(010)面・(011)面への吸着の MD シミュレーションを行い、選択的吸着安定性をエネルギー表示法により評価した。Fig. 1 にグリシン結晶面への添加剤の吸着自由エネルギー $\Delta\mu_{\text{ads}}$ を示す。すべての添加剤は(011)面により強く吸着するという結果となり、添加剤による晶癖制御の実験結果と一致した[2]。

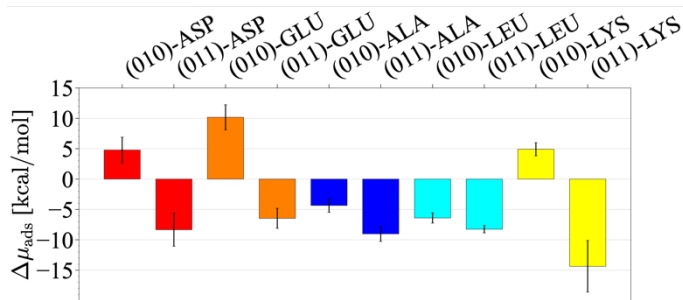


Fig. 1. Adsorption free energies on the (010) and (011) faces of glycine

1) Tanaka, S., et al., Physical Chemistry B, 126(28), 5274-5290.

2) Poornachary, S. K., et al., Crystal growth & design, 7(2), 254-261