

はじめに:

計算生命科学概論

神戸大学大学院システム情報学研究科
計算科学専攻 計算生物学講座
田中 成典



昨年度の振り返り

- ◆ 今回の「計算生命科学の基礎 II」は、昨年度から開始した講義内容を半分程度入れ替えている(後述)。
- ◆ 昨年度の「計算生命科学の基礎」では、**2014年10月7日**の初回において、理化学研究所の江口至洋先生が「計算生命科学概論」として、「計算生命科学をノーベル賞に見る」という話題提供をされた。

計算生命科学をノーベル賞に見る

- ◆ 1963年ノーベル生理学・医学賞：「神経細胞膜の末梢および中枢部分における興奮と抑制に関するイオン機構の発見」(A.L. Hodgkin, A.F. Huxley)；膜の電気回路モデルの提案
- ◆ 2011年ノーベル生理学・医学賞：「自然免疫の活性化に関する発見」(B. Beutler, J.A. Hoffmann)；配列データベース、相同性検索ソフトの活用
- ◆ 2012年ノーベル生理学・医学賞：「成熟した細胞に対してリプログラミングにより多能性(分化万能性)を持たせられることの発見」(J. Gurdon, S. Yamanaka)；遺伝子発現データベース・解析プログラムの活用
- ◆ 2013年ノーベル化学賞：「複雑な化学系のためのマルチスケールモデルの開発」



KUNGL.
VETENSKAPS-
AKADEMIEN

THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

9 OCTOBER 2013



Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2013

DEVELOPMENT OF MULTISCALE MODELS FOR
COMPLEX CHEMICAL SYSTEMS

酵素反応、
光合成反応
の理論的解明へ

QM/MM法



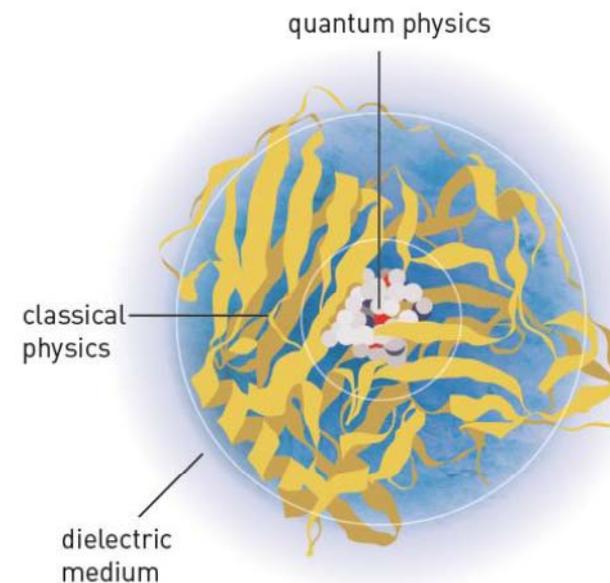
Martin Karplus



Michael Levitt



Arieh Warshel





過去のノーベル賞
→ 未来の課題

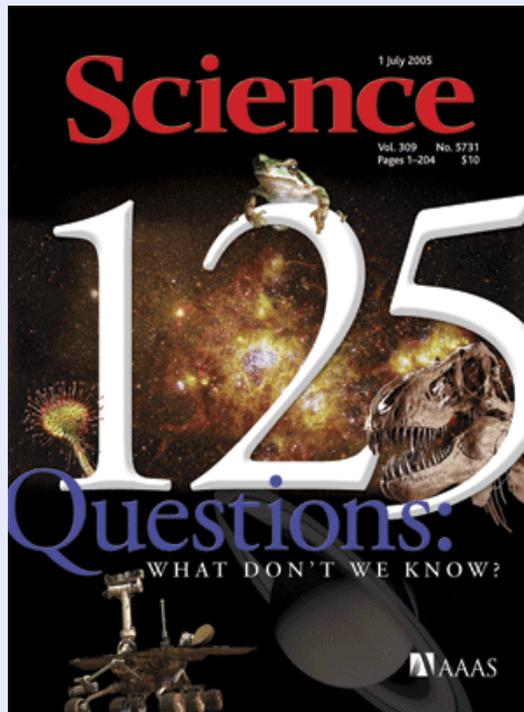
125 Questions of Science: What Don't We Know ?

- ◆ 今から約10年前、雑誌「Science」の発刊125周年を記念して、2005年7月1日号で、科学における125の挑戦的課題を挙げた。

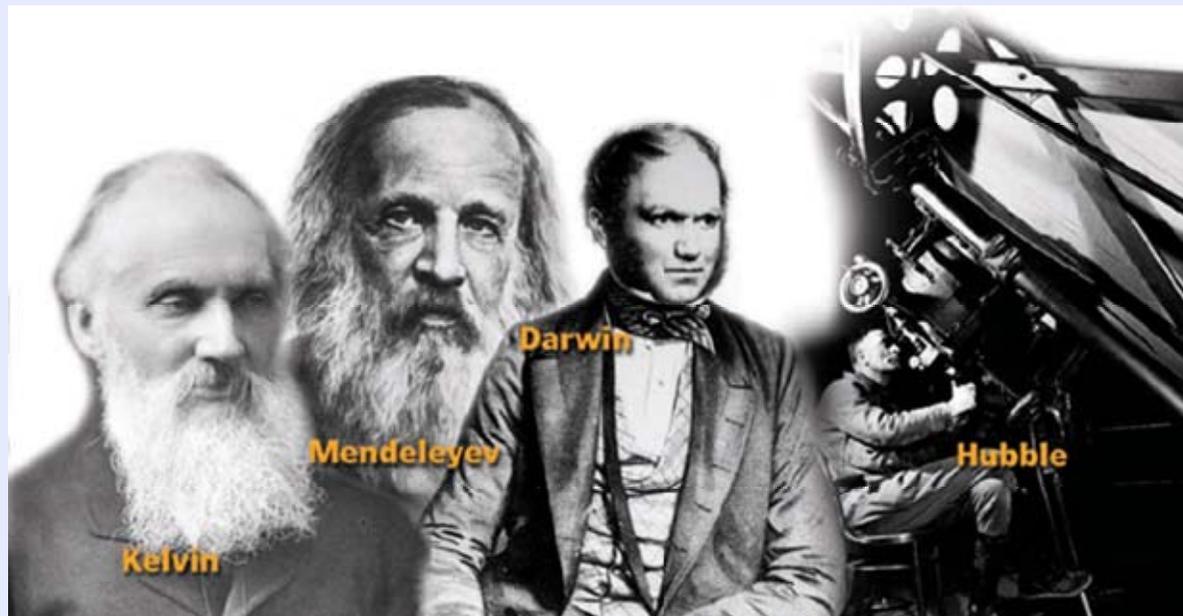
(Hard Questions)

Science 309
(1 July 2005)
pp. 75-102

この中から、計算生命科学
に関わる可能性のあるものを
ピックアップしてみます。



In Praise of Hard Questions



Science 309
(1 July 2005)
pp. 75-102

How and Where Did Life on Earth Arise ?

- ◆ Millerの実験(1953): アミノ酸の生成
- ◆ RNAワールド仮説 vs. タンパク質、DNA
- ◆ Oparin-Haldaneのコアセルベート仮説
- ◆ 海底熱水噴出孔起源説
- ◆ 地球外起源説: Astrobiology

関連したQuestion:

What is the origin of homochirality in nature ?

→ その先に、
「進化とは何か？」

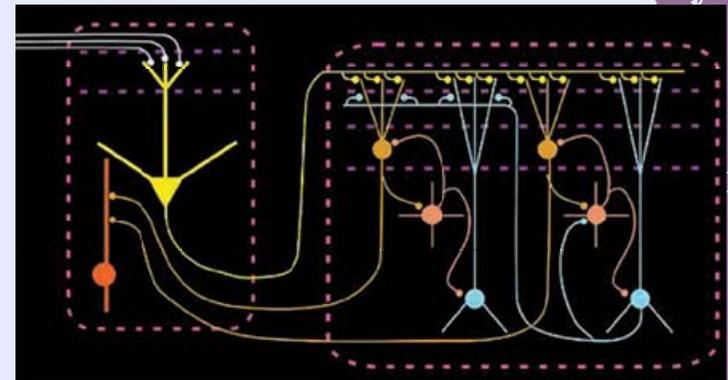
計算生命科学: 仮説の検証・モデリング
シミュレーション、配列データベース解析



How Will Big Pictures Emerge From a Sea of Biological Data ?

- ◆ 膨大な生物学的データから、「どのように系全体が動いているのか？」の「Big Picture」が得られるか？ (Systems Biology)
- ◆ データを選別し、組織化し、整理・統合し、未来 (e.g., 疾患リスク) を予測・予言可能とする。
- ◆ 10年前時点より急速なBig Data時代の到来
- ◆ オミックス医療への展開
- ◆ 細胞生物学、地球環境学

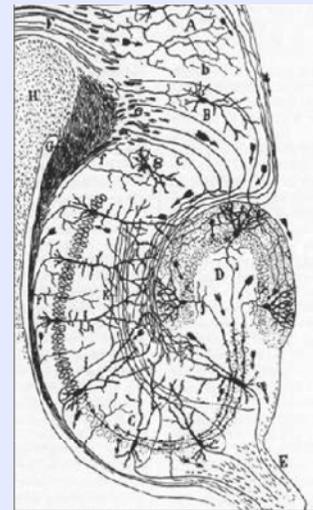
計算生命科学の重要なターゲット



How Are Memories Stored and Retrieved ?

- ◆ てんかんの外科手術としての海馬を含む側頭葉の除去(1957)→新たな記憶を蓄積不能
- ◆ 記憶のコード化と再生がどのようになされるか？
- ◆ 長期記憶がどのように大脳皮質に蓄えられるか？(新たなシナプスの形成？)
- ◆ 短期記憶:既存シナプス結合の強化
- ◆ 睡眠や記憶の変化の役割・意味？

実験・観察とモデリング



How do general anesthetics work ?

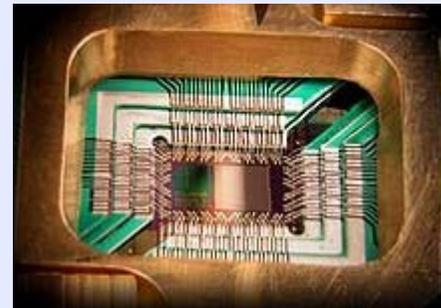
- ◆ 麻酔の働くメカニズムは実はまだ解明されていない。
- ◆ Xeのような不活性ガスにも麻酔作用がある。
- ◆ Paulingも1960年頃に検討(水クラスターモデル)。
- ◆ 分子科学・分子生物学的に重要な課題。
- ◆ 「意識」の問題とも関係。

How do migrating organisms find their way ?

- ◆ 渡り鳥、蝶、クジラなどは季節に応じて数千キロにも及ぶ旅を行う。どのようなメカニズムで、それ(navigation)が可能なのか？
- ◆ 天体(太陽、月、その他の星)の位置や磁場(地磁気)を感知するという説があるが、詳細は不明。
- ◆ 量子生物学(Quantum Biology)の重要な研究課題の一つでもある。

What Are the Limits of Conventional Computing ?

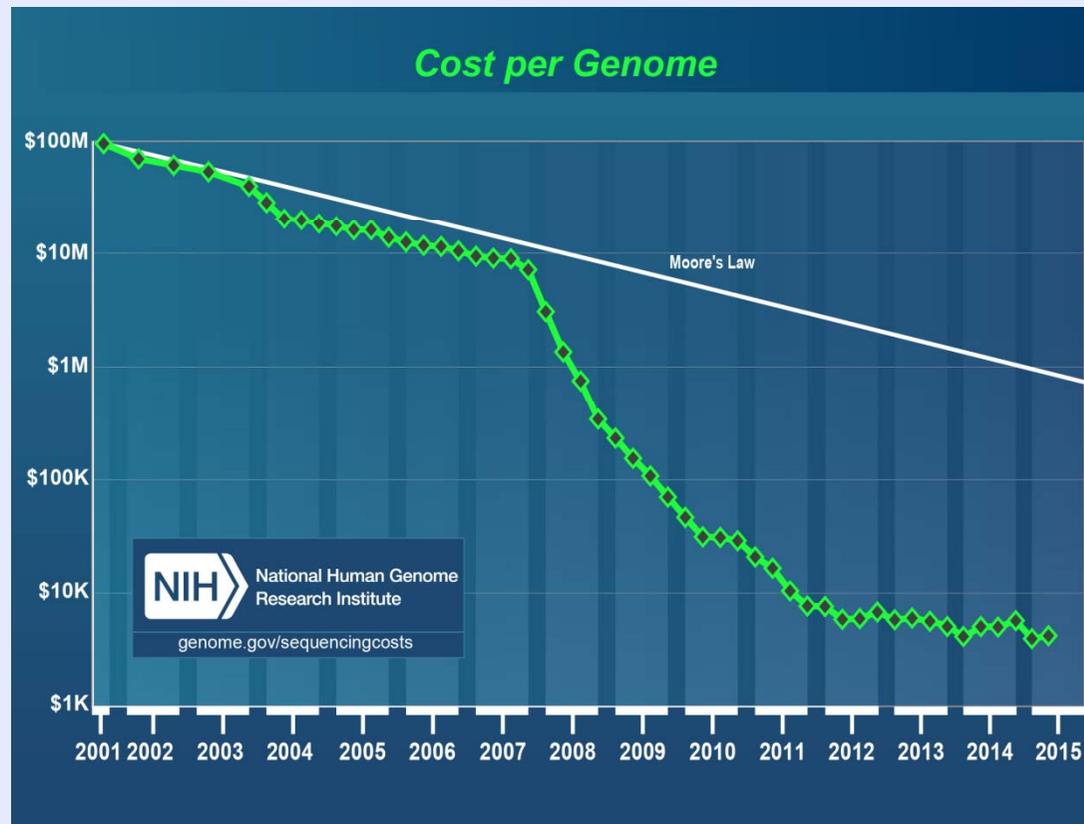
- ◆ 工学的には消費電力や高速化、縮小化の問題 (“Hard Question” とは言えない?)
- ◆ 組合せ爆発とP vs.NP問題
- ◆ 古典 vs. 量子コンピュータ
- ◆ 計算生命科学的には、ツールとしての問題と、宇宙や生命の構造自体に関わる問題がある。



Protein
Folding等の
最適化問題

既に答えられている問題もある

- ◆ How much will new technologies lower the cost of sequencing ?



NGS →
パーソナル・ゲノム
時代の到来

<http://www.genome.gov/sequencingcosts/>

10年間で大きな進展のあった課題

◆ What are the limits of learning by machines ?

- ◆ Deep LearningやIBM Watsonに代表されるAI技術の進展
- ◆ チェスだけでなく将棋や囲碁でも人間と拮抗
- ◆ 「計算理論」との関係
- ◆ 「抽象思考」はどこまで可能か？

To What Extent Are Genetic Variation and Personal Health Linked ?

- ◆ 薬の効き目・副作用とSNPsの関係 (薬物代謝、ターゲットタンパク質への結合性の違い)
- ◆ 疾患リスク (アルツハイマー病、乳癌、肺癌 etc.) との関係 : Personalized Medicine
- ◆ 遺伝要因と環境要因 (→ 困難な課題 ?)
- ◆ 遺伝子検査とClinical Decision-Making
- ◆ Multigene Interactions とシステム医学
- ◆ Big Data とオミックス医療



Miscellaneous:

落ち穂拾い

Computer-Aided Drug Design

新薬が開発されるまでの流れ



Lead Identification

- **何千万**という数にも及ぶ薬剤候補の中から薬として有効なものを絞り込む
- Lead optimization
 - 絞り込まれた薬剤候補をさらに改良する

創薬の現状

開発期間：10年程度

費用：1千億円程度

成功率：10000分の1以下

従来の試験管実験による地道な方法

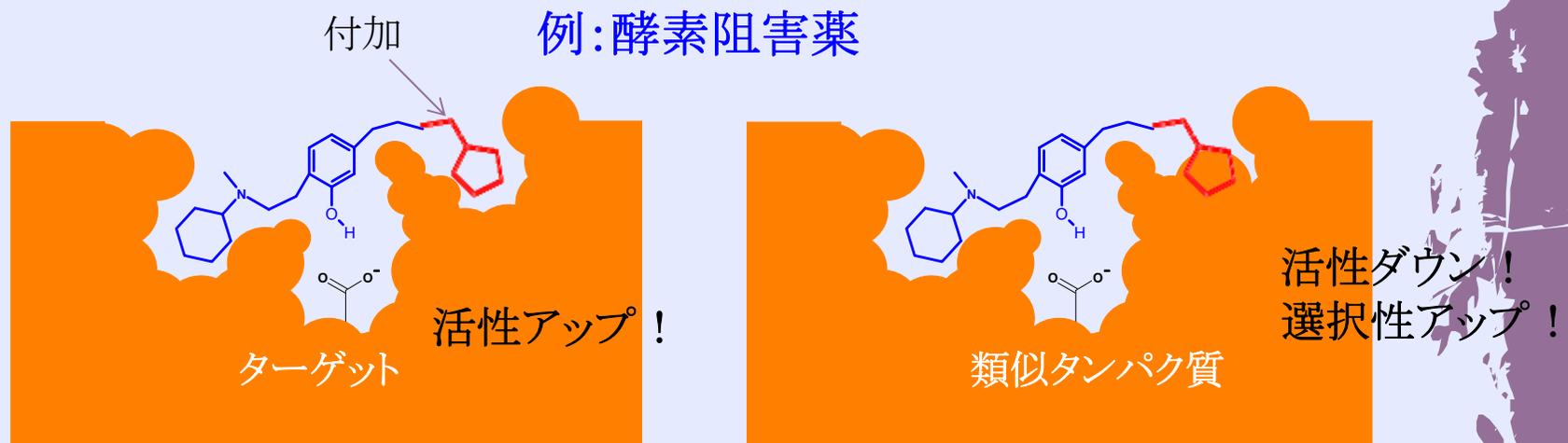


コンピュータを活用した新薬開発

- 実験に必要であった時間とコストを削減できる
- 実験では分からない**細かな作用を計算**によって予想できる
- **効率的な薬剤候補の絞り込み**によって新薬開発の成功率を高めることが期待できる

創薬ターゲットの大部分はタンパク質

- ◆ タンパク機能の異常を化合物(低分子有機化合物)で改善する
- ◆ タンパクとの相互作用などが最適になるような化合物を見つけるのが基本(ヒット探索、リード最適化)
- ◆ 相互作用が強い(高活性)化合物の創出を目指す
- ◆ 副作用を抑えるためにも、類似タンパクは阻害すべきでない(高選択性)
- ◆ このような目的でシミュレーションが使える(定量性、視覚性)



Structure-Based Drug Design (SBDD)

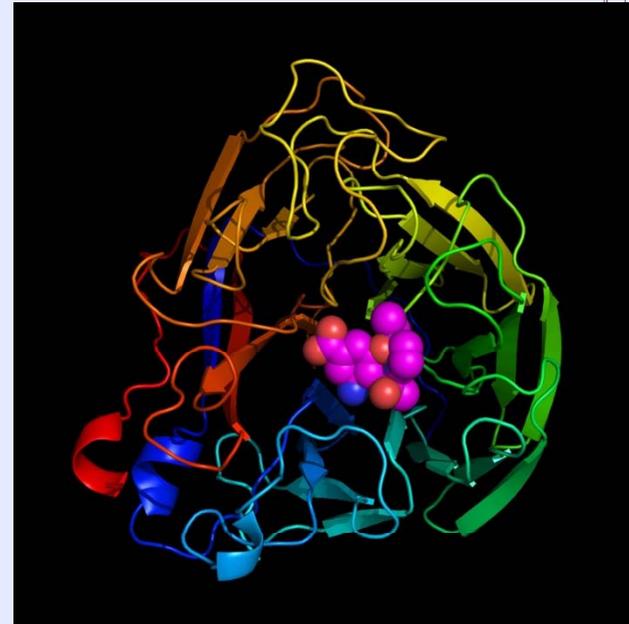
タンパク質とリガンド(薬剤候補)の立体構造に基づく薬剤設計

近年の技術の進歩

- コンピュータの計算能力の急速な進化
- タンパク質の立体構造の解明
 - X線立体構造解析やNMRといった測定技術の進歩
 - インフラの整備(SPring-8、京)



コンピュータを利用したタンパク質のシミュレーションが容易になった(→インシリコ創薬)



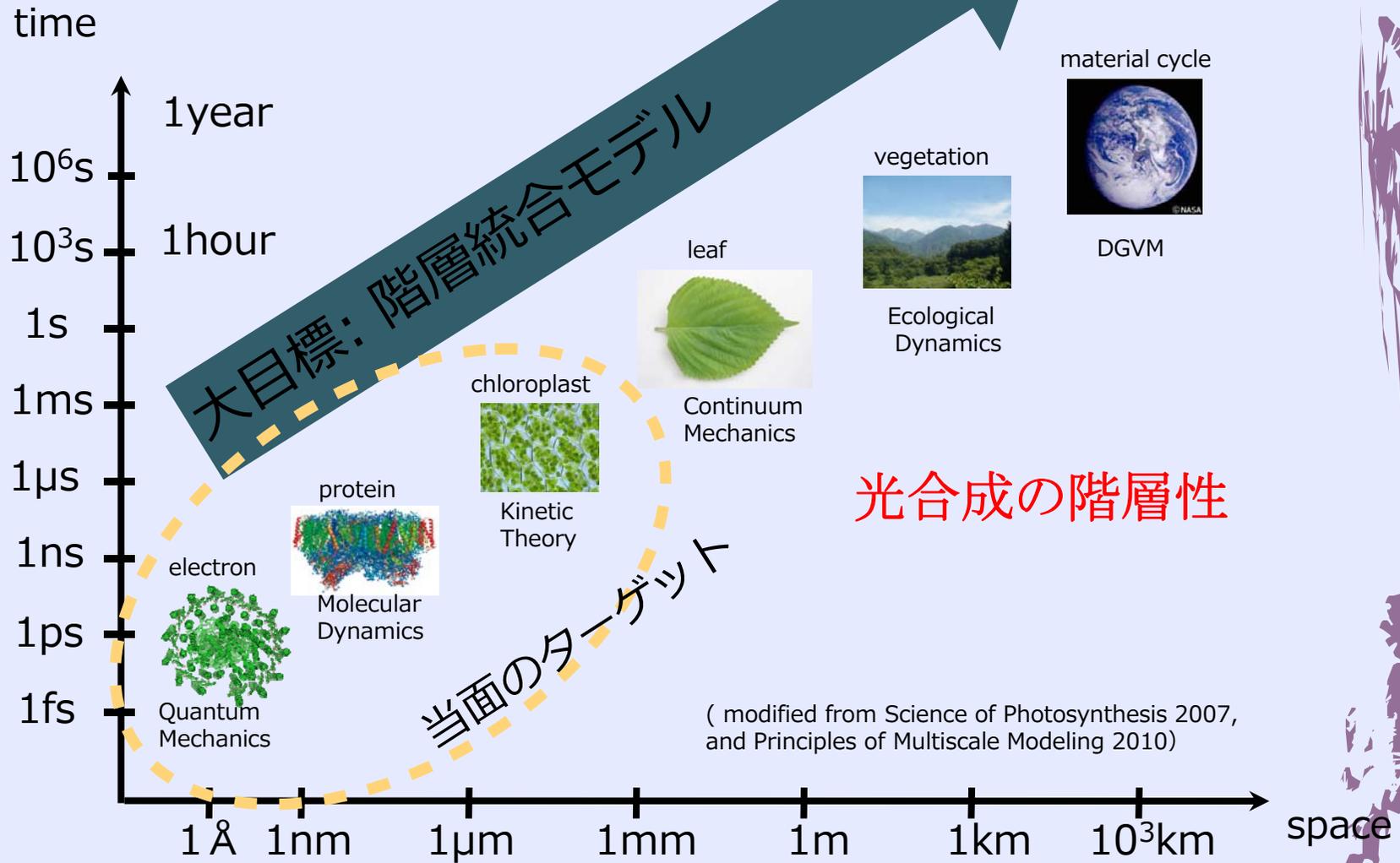
計算機シミュレーションを用いたSBDDのメリット

- タンパク質とリガンドの相互作用エネルギーを計算できる
- 立体的な結合構造が利用あるいは予測できるため、詳細な分子間の相互作用を解析できる

しかしながら、多くの課題

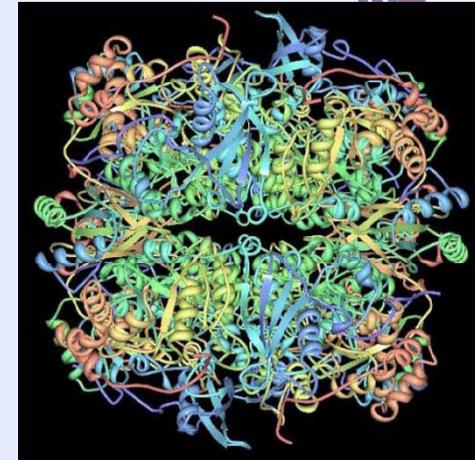
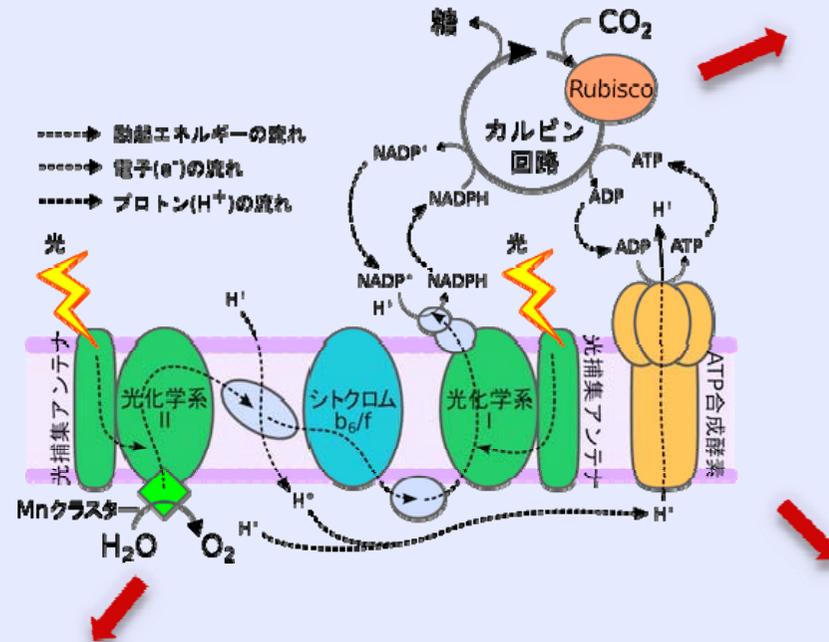
- ◆ リガンド結合自由エネルギー計算の問題
 - ◆ 力場の精度？、(非)平衡状態？
- ◆ プロトン状態の取り扱い
 - ◆ X線結晶構造解析の精度、 pK_a 、 pH 、溶媒環境
- ◆ 可能な限り、自動化シミュレーションが理想
 - ◆ 化学的に不自然な構造の修正、AI的アプローチ
- ◆ 「Activity Cliff」を記述できるか？
- ◆ 薬物代謝や副作用の問題

「光合成」も重要な課題

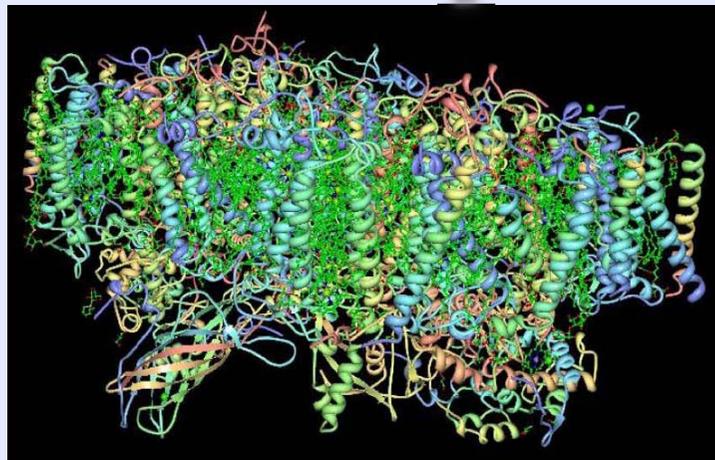


Systems Approach to Photosynthesis

Oxygen-evolving photosynthetic system



Rubisco



PS II

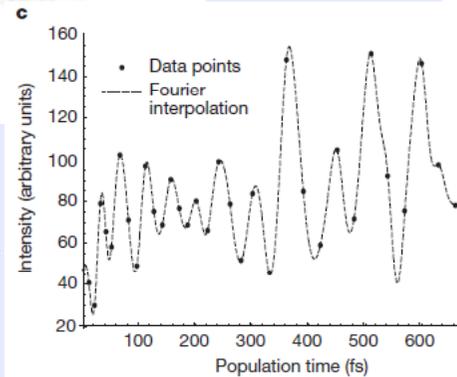
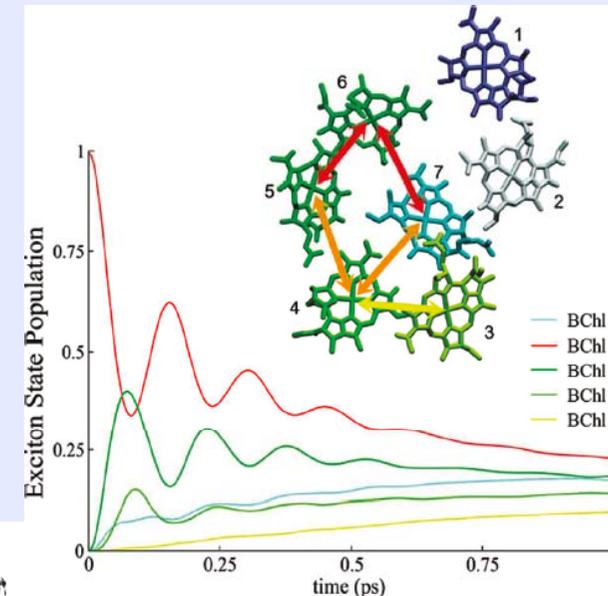
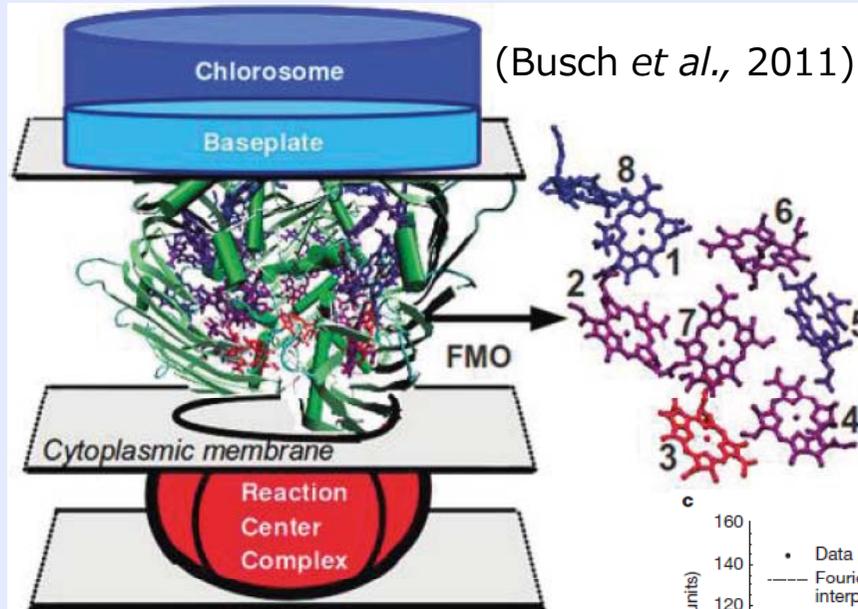
ATP
synthase



Umena et al. (2011)
1.9 Å resolution

Excitation Energy Transfer in FMO Protein

Fenna-Matthews-Olson (FMO) light-harvesting protein connects the outer antenna system (chlorosome/baseplate) with the reaction center in green sulfur bacteria.



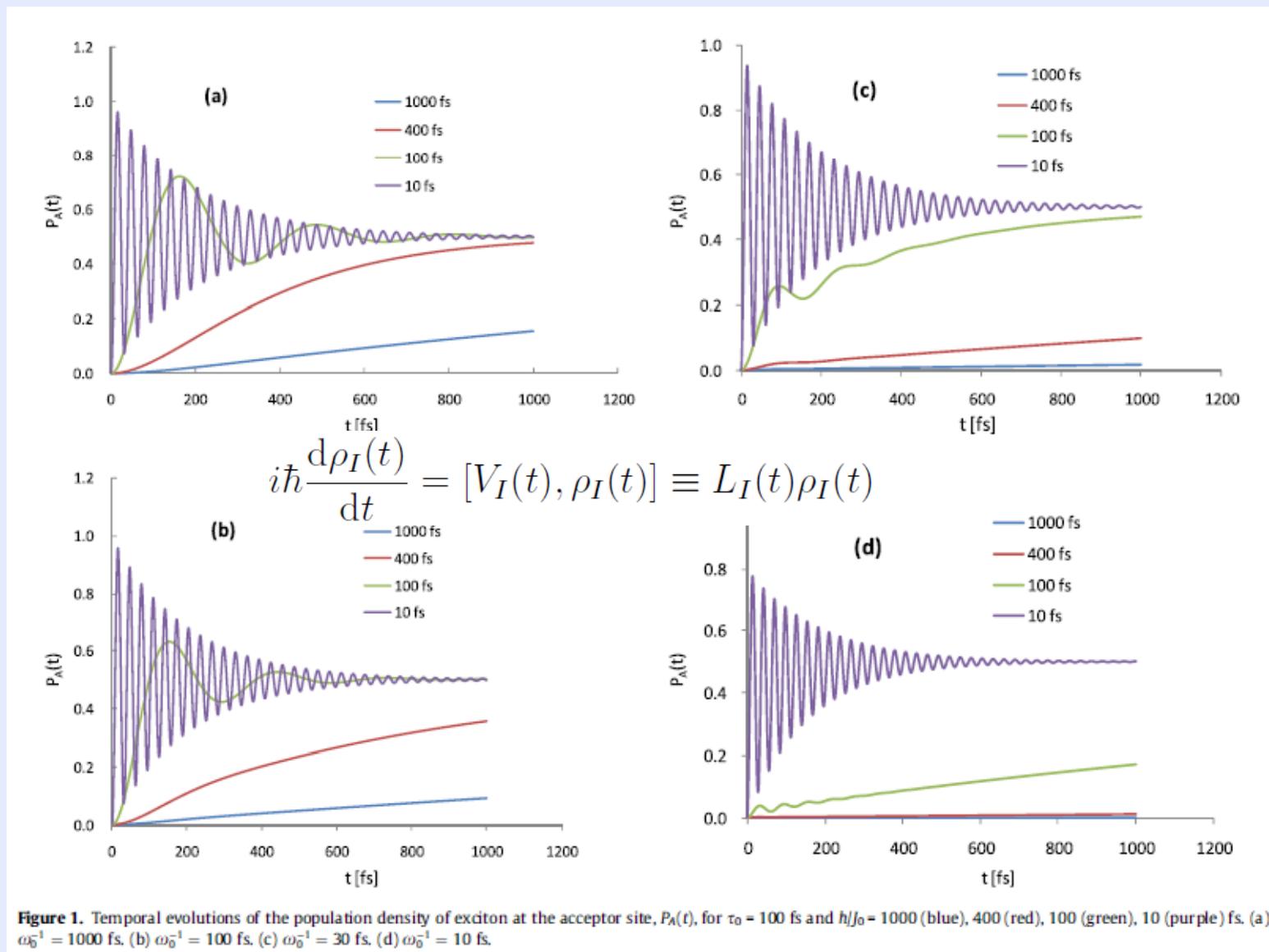
Quantum beat in two-dimensional Fourier transform electronic spectroscopy
(Engel et al., 2007)

(Kelly and Rhee, 2011)

Quantum Biology

The FMO complex has recently become a paradigmatic model system in terms of the long-lived electronic quantum coherence associated with highly efficient excitation energy transfer that has been experimentally observed in photosynthetic systems.

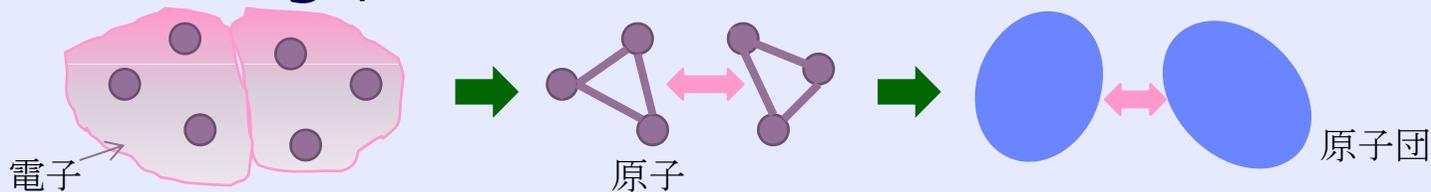
Description of excitation energy transfer



(ST, Chem. Phys. Lett. 508 (2011) 139.)

空間的粗視化

- ◆ 直観的に比較的わかりやすい
- ◆ ボトムアップ・モデリング、物理学的基础
- ◆ QM (量子力学) → MM/MD (古典力学) → CG (粗視化力学)
 - ◆ 計算コストがそれぞれ $\sim 10^{-3}$ 以下に
- ◆ 同じコストで大規模、長時間の計算が可能
- ◆ 特に、ダイナミクスを論じたい場合
 - ◆ 一点計算なら、かなり大きな分子系までQMでも可能 (e.g., FMO法)



量子力学から古典力学へ

- ◆ タンパク質の構造ゆらぎの重要性 → 現時点でも、*ab initio* MDを現実的な生体分子系で遂行するのは困難
 - ◆ ~ 10 ps程度のMD: too short
- ◆ 一点計算で力場パラメーターを改善して古典MDを行うのが現実的な処方
- ◆ 改善ポイント
 - ◆ 静電相互作用 (クーロンポテンシャル)
 - ◆ ファンデルワールス力 (LJポテンシャル)
 - ◆ 結合二面角 (ねじれ)ポテンシャル

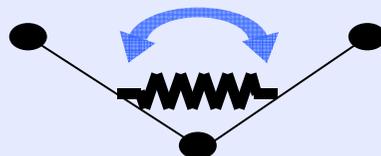
Force Field (力場)

Molecular Mechanics (MM)



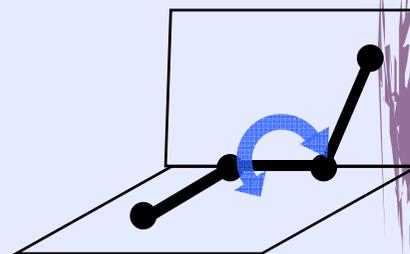
Bond stretching

$$\sum_{\text{bonds}} K_r (r - r_{eq})^2$$



Angle bending

$$\sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2$$



Torsion

$$\sum_{\text{dihedrals}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos[n\phi - \gamma])$$



Electrostatic interaction

$$\sum_{\text{atoms}} \left(\frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right)$$



van der Waals

$$\sum_{\text{atoms}} \left(\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} \right)$$

Parameters should depend on global conformations and surrounding environments.

Problem: Significance of quantitative accuracy

量子化学計算の利点(古典計算と相補的)

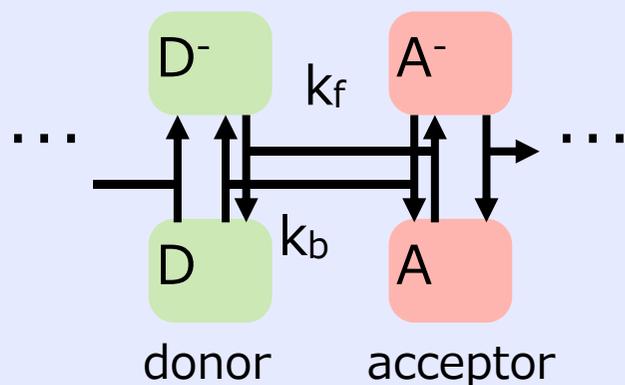
- ◆ 正確な力場の第一原理的な提供
 - ◆ 古典力場の改良にも使える($\pi-\pi$ 、CH- π も含め)
- ◆ (原理的には)プロトンの記述の信頼性
 - ◆ 原子核量子効果の記述も可能
- ◆ 最安定構造近傍での(各点計算による)エネルギーの詳細分割解析
 - ◆ 構造ゆらぎや溶媒効果の記述に難点(→事後的な補正;「*ab initio* MD」は将来の課題)
- ◆ 化学反応(酵素反応)、励起状態も記述可能

光合成の運動論モデル(粗視化後)

◆ 反応速度論モデル

変数 | 色素の状態

色素の状態遷移 (e.g., 基底|還元) が電子伝達に共役.



ODEs (常微分方程式)

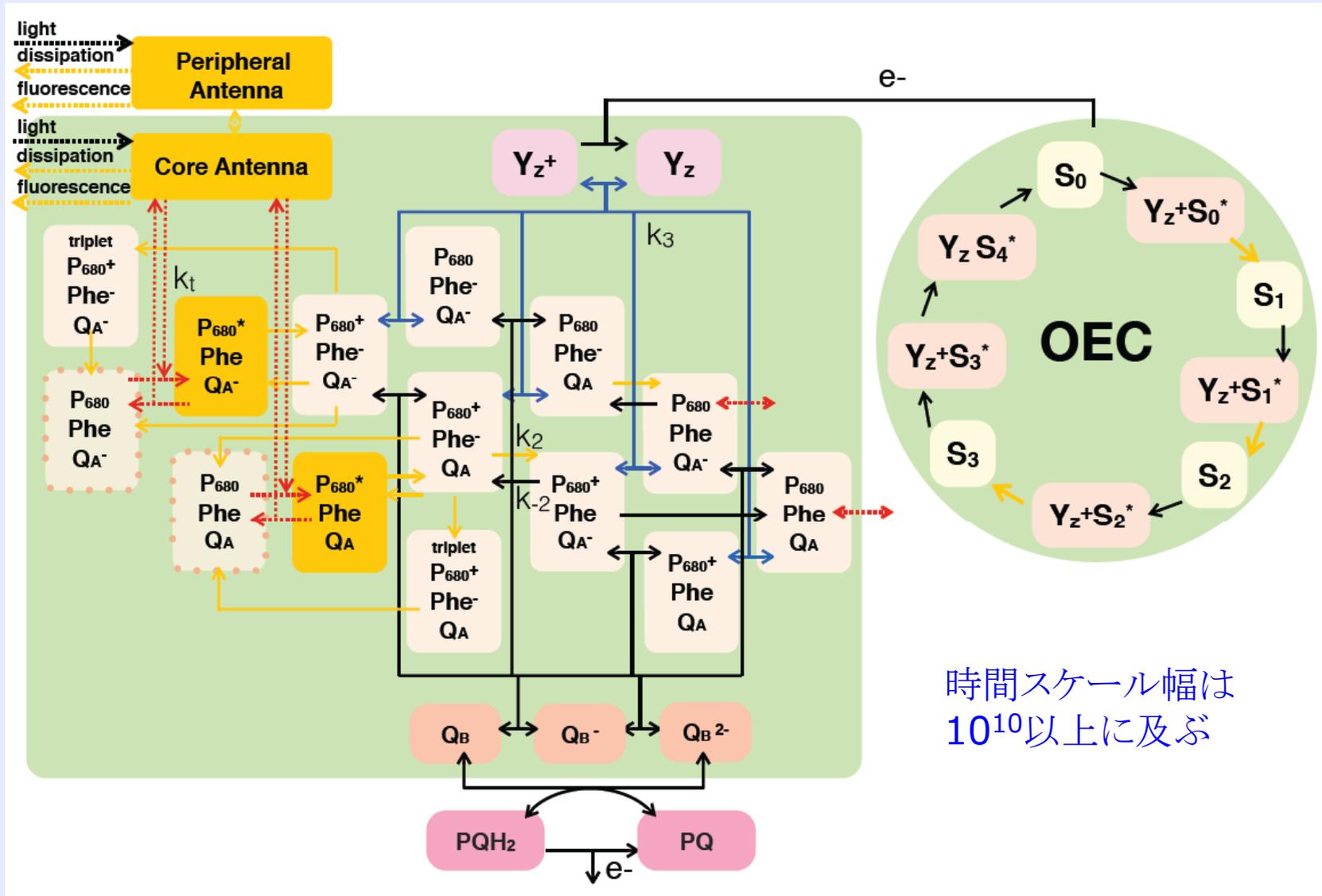
$$\begin{cases} \frac{d[D^-]}{dt} = -k_f[D^-][A] + k_b[D][A^-] + \dots \\ \frac{d[A^-]}{dt} = k_f[D^-][A] - k_b[D][A^-] + \dots \end{cases}$$

$$[D^-] + [D] = \text{const.}$$

$$[A^-] + [A] = \text{const.}$$

[]: 濃度, k: 反応速度定数 (時間⁻¹)

PS II Reaction Diagram



時間スケール幅は
10¹⁰以上に及ぶ

$$\begin{cases}
\frac{dV_1(t)}{dt} = \frac{V_0}{W_T+V_T+R_T}V_{in} - (k_F + k_d + k_c \frac{X_2+X_4+Y_2+Y_4}{R_T} + k_q \frac{Q_0}{Q_T})V_1 + k_U W_1 \frac{V_0}{V_T} - k_U V_1 \frac{W_0}{W_T}, \\
\frac{dW_1(t)}{dt} = \frac{W_0}{W_T+V_T+R_T}V_{in} - (k_F + k_d + k_c \frac{X_2+X_4+Y_2+Y_4}{R_T} + k_q \frac{Q_0}{Q_T})W_1 - k_U W_1 \frac{V_0}{V_T} + k_U V_1 \frac{W_0}{W_T} \\
- \bar{k}_t \frac{X_0+Y_0}{R_T} W_1 + \bar{k}_{-t} \frac{W_0}{W_T} (X_1 + Y_1), \\
\frac{dX_0(t)}{dt} = -\frac{X_0}{W_T+V_T+R_T}V_{in} - \bar{k}_t \frac{X_0}{R_T} W_1 + \bar{k}_{-t} \frac{W_0}{W_T} X_1 + (k_F + k_d + k_c \frac{X_2+X_4+Y_2+Y_4}{R_T} + k_q \frac{Q_0}{Q_T})X_1 \\
+ k_{nr}^d Y_4 + k_{nr}^{ind} X_2 + k_0^{ntr} X_0^T + k_3 \frac{T_0}{T_T} X_4 - k_{-3} \frac{T_1}{T_T} X_0 + \frac{k_{41}Z_0+k_{42}Z_1}{Z_T} Y_0 - (k_{-41}Z_1 + k_{-42}Z_2) \frac{X_1}{R_T}, \\
\frac{dX_1(t)}{dt} = \frac{X_0}{W_T+V_T+R_T}V_{in} + \bar{k}_t \frac{X_0}{R_T} W_1 - \bar{k}_{-t} \frac{W_0}{W_T} X_1 - (k_1^o + k_F + k_d + k_c \frac{X_2+X_4+Y_2+Y_4}{R_T} + k_q \frac{Q_0}{Q_T})X_1 + \\
\frac{dX_2(t)}{dt} = k_1^o X_1 - (k_2 + k_{-1}^o + k_{tr} + k_{nr}^{ind} + k_3 \frac{T_0}{T_T})X_2 + k_{-3} \frac{T_1}{T_T} X_3 + k_{-2} Y_4 \\
+ \frac{k_{41}Z_0+k_{42}Z_1}{Z_T} Y_2 - (k_{-41}Z_1 + k_{-42}Z_2) \frac{X_2}{R_T}, \\
\frac{dX_3(t)}{dt} = k_3 \frac{T_0}{T_T} X_2 - (k_2 + k_{-3} \frac{T_1}{T_T})X_3 + k_{-2} Y_0 + \frac{k_{41}Z_0+k_{42}Z_1}{Z_T} Y_3 - (k_{-41}Z_1 + k_{-42}Z_2) \frac{X_3}{R_T}, \\
\frac{dX_4(t)}{dt} = -k_3 \frac{T_0}{T_T} X_4 + k_{-3} \frac{T_1}{T_T} X_0 + \frac{k_{41}Z_0+k_{42}Z_1}{Z_T} Y_4 - (k_{-41}Z_1 + k_{-42}Z_2) \frac{X_4}{R_T}, \\
\frac{dX_2^{tr}(t)}{dt} = k_{tr} X_2 - k_{02}^{tr} X_2^{tr}, \\
\frac{dX_0^{tr}(t)}{dt} = k_{02}^{tr} X_2^{tr} - k_0^{ntr} X_0^{tr}, \\
\frac{dY_0(t)}{dt} = -\frac{Y_0}{W_T+V_T+R_T}V_{in} - \bar{k}_t \frac{Y_0}{R_T} W_1 + \bar{k}_{-t} \frac{W_0}{W_T} Y_1 + (k_F + k_d + k_c \frac{X_2+X_4+Y_2+Y_4}{R_T} + k_q \frac{Q_0}{Q_T})Y_1 + k_2 X_3 \\
+ k_0^{ntr} Y_0^{tr} + k_{nr}^{ind} Y_2 + k_3 \frac{T_0}{T_T} Y_4 - (k_{-2} + k_{-3} \frac{T_1}{T_T} + \frac{k_{41}Z_0+k_{42}Z_1}{Z_T})Y_0 + (k_{-41}Z_1 + k_{-41}Z_2) \frac{X_0}{R_T}, \\
\frac{dY_1(t)}{dt} = \frac{Y_0}{W_T+V_T+R_T}V_{in} + \bar{k}_t \frac{Y_0}{R_T} W_1 - \bar{k}_{-t} \frac{W_0}{W_T} Y_1 - (k_1^c + k_F + k_d + k_c \frac{X_2+X_4+Y_2+Y_4}{R_T} + k_q \frac{Q_0}{Q_T})Y_1 + k_2 X_3 \\
\frac{dY_2(t)}{dt} = k_1^c Y_1 - (k_{-1}^c + k_{tr} + k_{nr}^{ind} + k_3 \frac{T_0}{T_T} + k_{-3} \frac{T_1}{T_T} Y_3 + \frac{k_{41}Z_0+k_{42}Z_1}{Z_T})Y_2 + (k_{-41}Z_1 + k_{-42}Z_2) \frac{X_2}{R_T}, \\
\frac{dY_3(t)}{dt} = k_3 \frac{T_0}{T_T} Y_2 - (k_{-3} \frac{T_1}{T_T} Y_3 + \frac{k_{41}Z_0+k_{42}Z_1}{Z_T})Y_3 + (k_{-41}Z_1 + k_{-42}Z_2) \frac{X_3}{R_T}, \\
\frac{dY_4(t)}{dt} = k_2 X_2 - (k_3 \frac{T_0}{T_T} + \frac{k_{41}Z_0+k_{42}Z_1}{Z_T} + k_{-2} + k_{nr}^d)Y_4 + k_{-3} \frac{T_1}{T_T} Y_0 + (k_{-41}Z_1 + k_{-42}Z_2) \frac{X_4}{R_T}, \\
\frac{dY_2^{tr}(t)}{dt} = k_{tr} Y_2 - k_{02}^{tr} Y_2^{tr}, \\
\frac{dY_0^{tr}(t)}{dt} = k_{02}^{tr} Y_2^{tr} - k_0^{ntr} Y_0^{tr}, \\
\frac{dZ_1(t)}{dt} = k_{41} \frac{Z_0}{Z_T} (Y_0 + Y_2 + Y_3 + Y_4) - k_{-41} \frac{X_0+X_2+X_3+X_4}{R_T} Z_1 \\
- k_{42} \frac{Z_1}{Z_T} (Y_0 + Y_2 + Y_3 + Y_4) + k_{-42} \frac{X_0+X_2+X_3+X_4}{R_T} Z_2, \\
\frac{dZ_2(t)}{dt} = k_{42} \frac{Z_1}{Z_T} (Y_0 + Y_2 + Y_3 + Y_4) - k_{-42} \frac{X_0+X_2+X_3+X_4}{R_T} Z_2 - k_5 Z_2 \frac{Q_0}{Q_T} + k_{-5} Z_0 \frac{Q_1}{Q_T}, \\
\frac{dQ_1(t)}{dt} = k_5 Z_2 \frac{Q_0}{Q_T} - k_{-5} Z_0 \frac{Q_1}{Q_T} - k_6 Q_1,
\end{cases} \tag{4.1a}$$

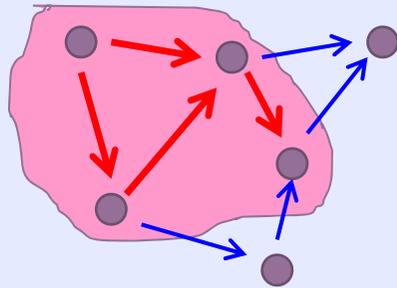
$$\begin{cases}
V_0(t) = V_T - V_1, \\
W_0(t) = W_T - W_1, \\
Z_0(t) = Z_T - Z_1 - Z_2, \\
Q_0(t) = Q_T - Q_1,
\end{cases} \tag{4.1b}$$

時間的粗視化

- ◆ 空間的粗視化ほど直観的に自明ではない
- ◆ 分光実験等では、様々な時間階層で切りとられた現象を観測
- ◆ 階層によって実効的な描像 (e.g., “Rate” の定義) が異なり、しかも、各階層は相互に接続されている
- ◆ これらを踏まえて、時間階層的粗視化を系統的 (自動的、数学的) にできないか？

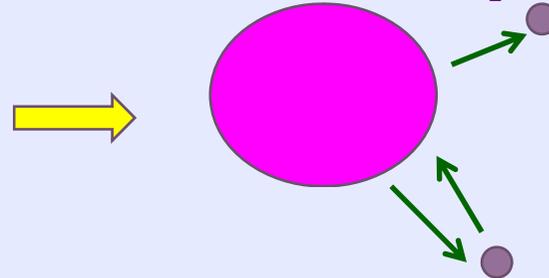
時間階層的粗視化のイメージ

高速の緩和



速い時間スケール
(マイクロなネットワーク)

くりこまれた「サイト」



遅い時間スケール
(マクロなネットワーク)

- 速いプロセス
- 遅いプロセス
- くりこまれたプロセス

最も速い時間スケールで見たマイクロなKinetic Modelから出発して、数学的な手続きにより、より遅い時間スケールのくりこまれたKinetic Modelを導出する。数学的モデルが自動的に、その時間スケールでの「観測」モデルに対応する。この操作が階層的に実行される。

時間領域での階層的粗視化

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = v_0 - k_0 x_0 + k_b x_2 - k_f x_1 x_0, \\ \frac{dx_1}{dt} = v_1 - k_1 x_1 + k_b x_2 - k_f x_1 x_0, \\ \frac{dx_2}{dt} = v_2 - k_2 x_2 - k_b x_2 + k_f x_1 x_0, \end{cases}$$

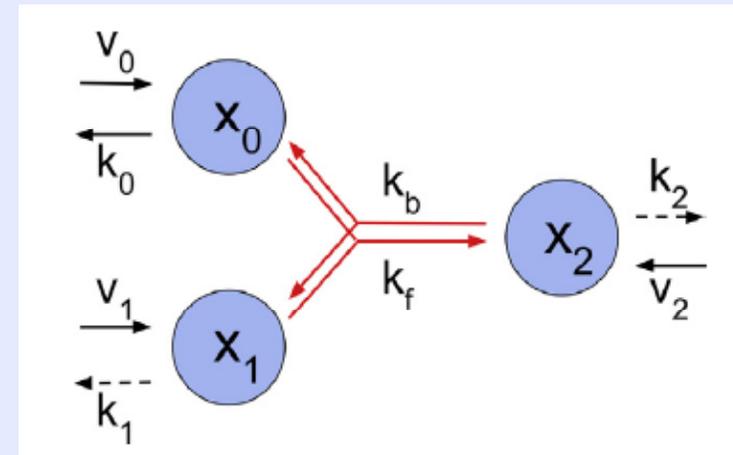
k_f, k_b : fast k_0, v_i : slow

$$A_I = \{k_j | k_j \sim k_b\} \text{ and } A_{II} = \{k_j | k_j \sim k_0\}$$

$$\tau_I = k_b t \text{ and } \tau_{II} = k_0 t. \quad \varepsilon_{I,II} = k_0/k_b$$

Case of $k_0, k_1, k_2 \in A_{II}$

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{d\tau_I} = \varepsilon_{I,II} v_0 - \varepsilon_{I,II} k_0 x_0 + \kappa_b x_2 - \kappa_f x_1 x_0, \\ \frac{dx_1}{d\tau_I} = \varepsilon_{I,II} v_1 - \varepsilon_{I,II} k_1 x_1 + \kappa_b x_2 - \kappa_f x_1 x_0, \\ \frac{dx_2}{d\tau_I} = \varepsilon_{I,II} v_2 - \varepsilon_{I,II} k_2 x_2 - \kappa_b x_2 + \kappa_f x_1 x_0. \end{cases}$$



$$\kappa_j = \begin{cases} \frac{k_j}{k_b} & k_j \in A_I, \\ \frac{k_j}{k_0} & k_j \in A_{II}, \end{cases}$$

Conserved quantities at τ_I scale:
 $x_{02} = x_0(\tau_I) + x_2(\tau_I)$ and $x_{12} = x_1(\tau_I) + x_2(\tau_I)$

Pseudo-steady state:
 $(\tau_I \rightarrow \infty)$ $x_2 = \frac{\kappa_f}{\kappa_b} x_1 x_0.$

Fast time scale \rightarrow Slower time scale

$$\lim_{\tau_1 \rightarrow \infty} x_0(\tau_1) = \Gamma_{x_0}(x_{02}, x_{12}) = \frac{\sqrt{(\kappa_b + \kappa_f x_{12} - \kappa_f x_{02})^2 + 4\kappa_f \kappa_b x_{02}} - (\kappa_b + \kappa_f x_{12} - \kappa_f x_{02})}{2\kappa_f},$$

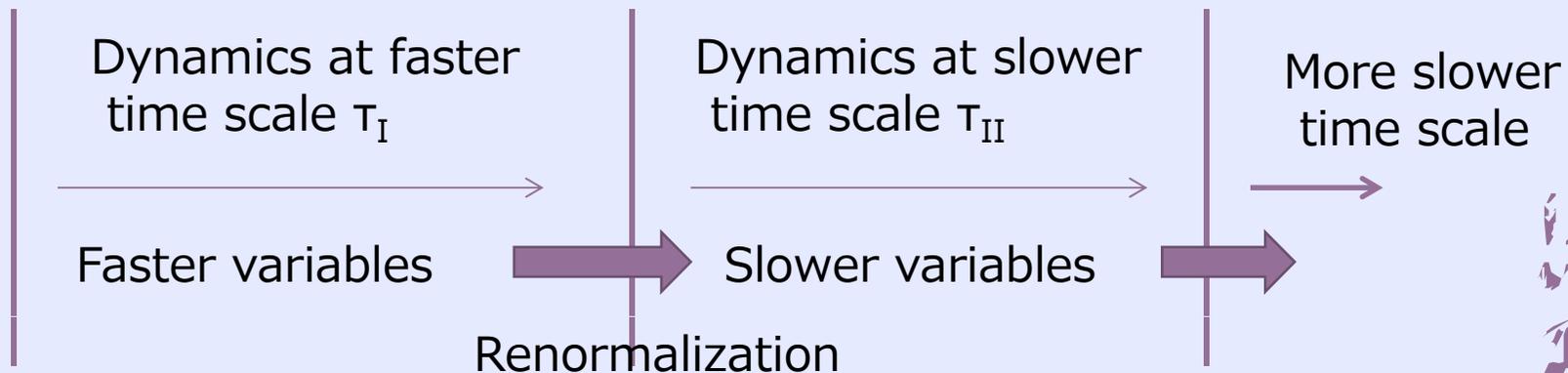
$$\lim_{\tau_1 \rightarrow \infty} x_1(\tau_1) = \Gamma_{x_1}(x_{02}, x_{12}) = \frac{x_{12}}{1 + (\kappa_f / \kappa_b) \Gamma_{x_0}(x_{02}, x_{12})},$$

$$\lim_{\tau_1 \rightarrow \infty} x_2(\tau_1) = \Gamma_{x_2}(x_{02}, x_{12}) = x_{02} - \Gamma_{x_0}(x_{02}, x_{12}).$$

$$\begin{cases} \frac{dx_{02}}{d\tau_{II}} = \nu_0 + \nu_2 - \kappa_0 \Gamma_{x_0}(x_{02}, x_{12}) - \kappa_2 \Gamma_{x_2}(x_{02}, x_{12}), \\ \frac{dx_{12}}{d\tau_{II}} = \nu_1 + \nu_2 - \kappa_1 \Gamma_{x_1}(x_{02}, x_{12}) - \kappa_2 \Gamma_{x_2}(x_{02}, x_{12}). \end{cases}$$

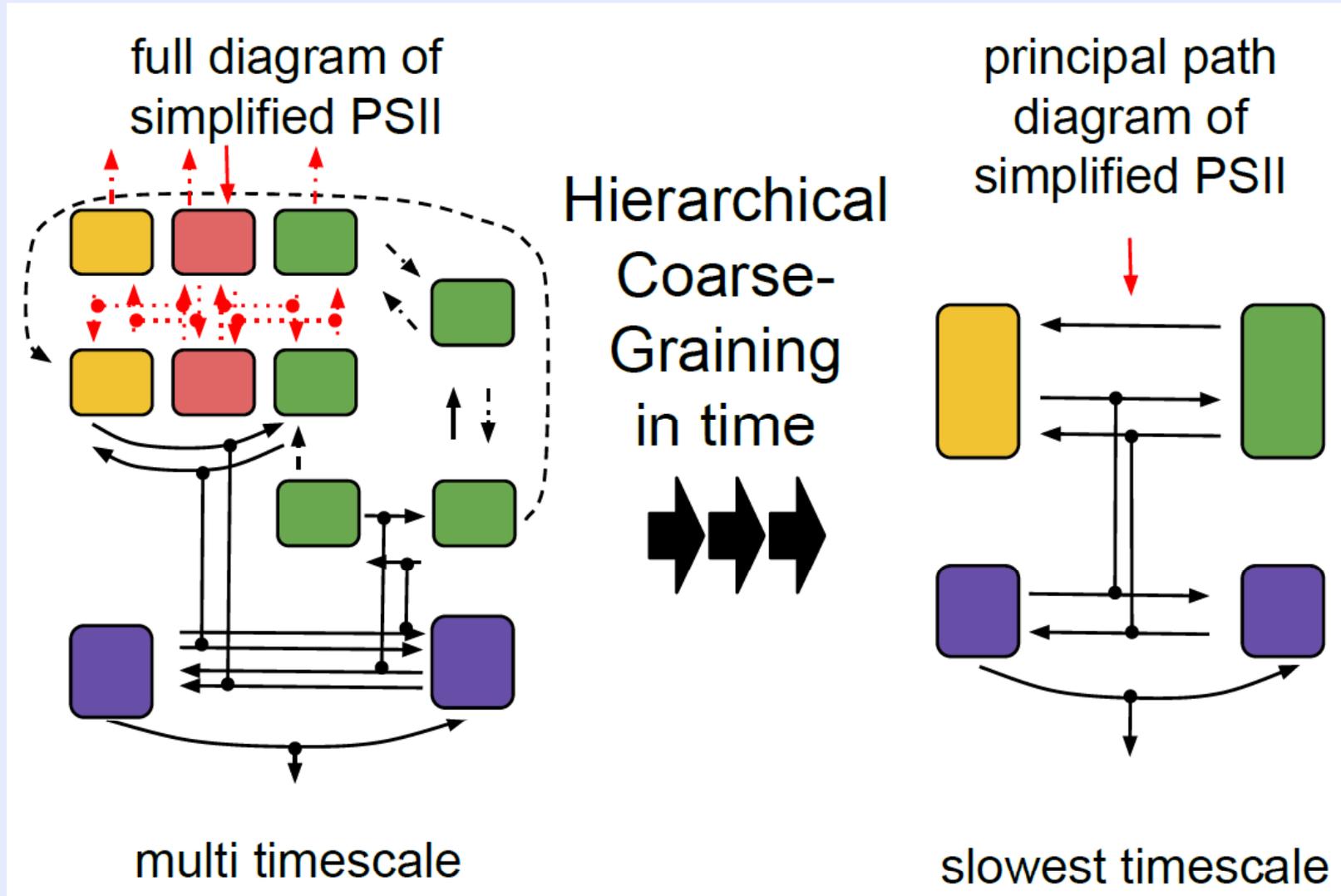
Dynamics of slower variables
at slower time scale

Iterative coarse graining



(T. Matsuoka, ST and K. Ebina, *BioSystems* 117 (2014) 15-29.)

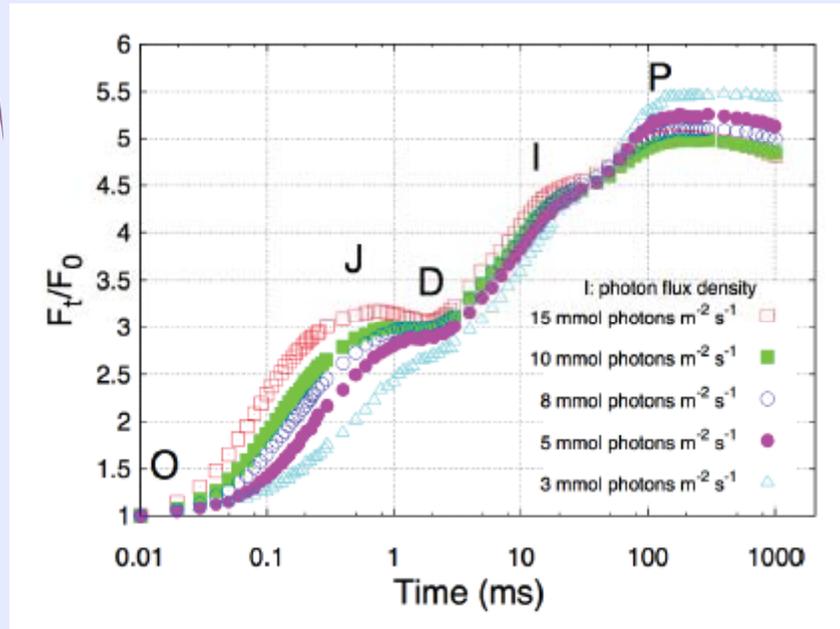
Coarse-Graining for PS II



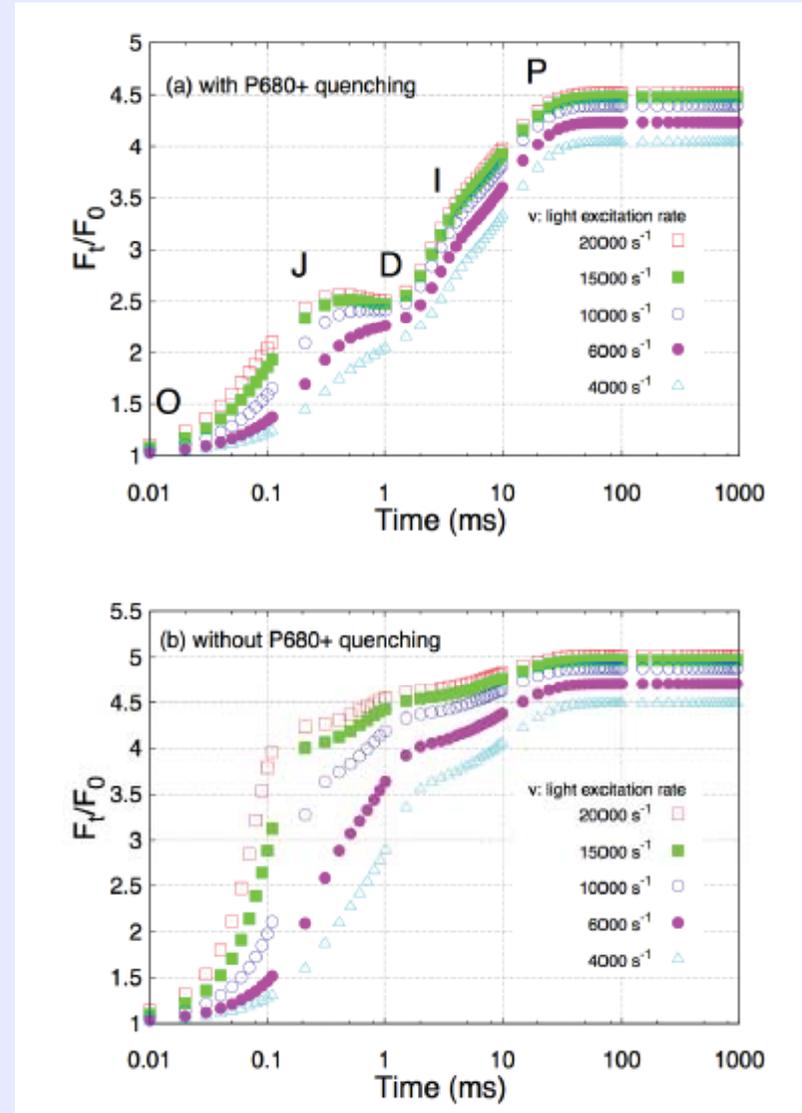
(T. Matsuoka, ST and K. Ebina, J. Theor. Biol. 380 (2015) 220.)

Comparison with experiment

Induced Fluorescence (Pea Leaf)



Experiment ~ 685 nm
(Schansker *et al.* 2006)



Calculations

ナノスケール・ダイナミクスにおける粗視化

- ◆ 「実用性」と「本質的理解」の両面
- ◆ 温度(制御)、熱伝導、分極等の(非平衡的)記述
- ◆ 「Rate」とは?、「くりこみ」とは? etc.
- ◆ (ボトムアップ的)「生命の発現」における意味?
 - ◆ **What is Life ? : Hard Question !**
- ◆ 生物学的 vs. 物理化学的アプローチ
- ◆ (開放系における)「部分」と「全体」のconsistency
- ◆ モデリングや数学的記述はある意味、人間側の勝手な都合だが、人間の直観が「本質」(宇宙の数学的構造)をとらえているとすると、「生命」を理解する上での「鍵」を与えるかもしれない。

Hard Questionsへの別の視点(私見)

- ◆ 20世紀は19世紀までの数学を使って物理学が花開いた時代。21世紀の生命科学は20世紀の数学を活用できるか？
- ◆ 数学は「宇宙に入っている構造」を記述する。
- ◆ 地球上の生命系は「うまくゆきすぎて」いる。うまくゆきすぎているものには必ず背景となる「数学的構造」があるはず。
 - ◆ 組合せ爆発をいかに回避しているか？ e.g., 脳の情報処理
Levinthal's paradox
 - ◆ 隠れた対称性や保存則による制約？ e.g., Noether's theorem
 - ◆ 楕円曲線や保型関数・層などの関与？ e.g., Langlands program

「計算生命科学の基礎 II」 講義内容

- 第**1**編 「ゲノムから見る生命科学」
- 第**2**編 「タンパク質から見る生命科学」
- 第**3**編 「医療・創薬における計算生命科学」

第1編 「ゲノムから見る生命科学」

- ◆ 「ヒトの病気はヒトの研究で:生命情報の統合によるヒト生物学と先制医療」(松田文彦;京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター)
- ◆ 「生物システムの設計:システム生物学から合成生物学へ」(荒木通啓;神戸大学自然科学系先端融合研究環)
- ◆ 「遺伝子ネットワーク解析:細胞の状態変化の過程を探る」(松田秀雄;大阪大学大学院情報科学研究科)
- ◆ 「到来する大規模生命情報の解析に備えて」(土井淳;(株)セルイノベーター)

第2編「タンパク質から見る生命科学」

- ◆「**計算生命科学のための量子化学基礎**」(佐藤文俊;東京大学生産技術研究所)
- ◆「**タンパク質の量子化学計算**」(田中成典;神戸大学大学院システム情報学研究科)
- ◆「**分子動力学計算によるタンパク質の機能解析**」(中津井雅彦;京都大学大学院医学研究科)
- ◆「**分子動力学計算を活用したインシリコ創薬**」(広川貴次;産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センター)
- ◆「**QM/MMシミュレーションによるタンパク質機能解析**」(鷹野優;広島市立大学大学院情報科学研究科)

第3編「医療・創薬における計算生命科学」

- ◆「製薬企業におけるデータ駆動型の研究開発」(都地昭夫、北西由武; (株)塩野義製薬解析センター)
- ◆「フラグメント分子軌道法によるタンパク質-リガンド相互作用の高精度解析と創薬への応用」(福澤薫; 日本大学松戸歯学部)
- ◆「創薬と医療のためのシミュレーション科学とビッグデータ科学」(奥野恭史; 京都大学大学院医学研究科)
- ◆「創薬における計算生命科学: インフォマティクスとシミュレーションを融合したインシリコスクリーニング」(本間光貴; 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター)
- ◆「大規模計測と大規模計算の時代の脳科学」(銅谷賢治; 沖縄科学技術大学院大学学園神経計算ユニット)



皆さんの御聴講を
心よりお待ちしております。