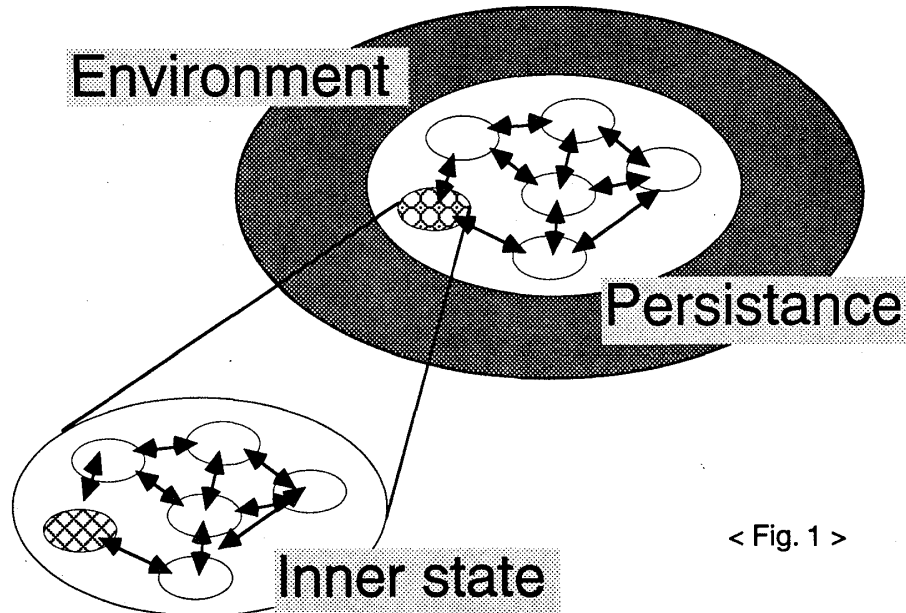


Stepping-Stone Models on Pareto Optimal

武田裕彦、巖佐庸（九大理）、佐々木裕之（九大遺伝子実験施設）



< Fig. 1 >

1. 背景

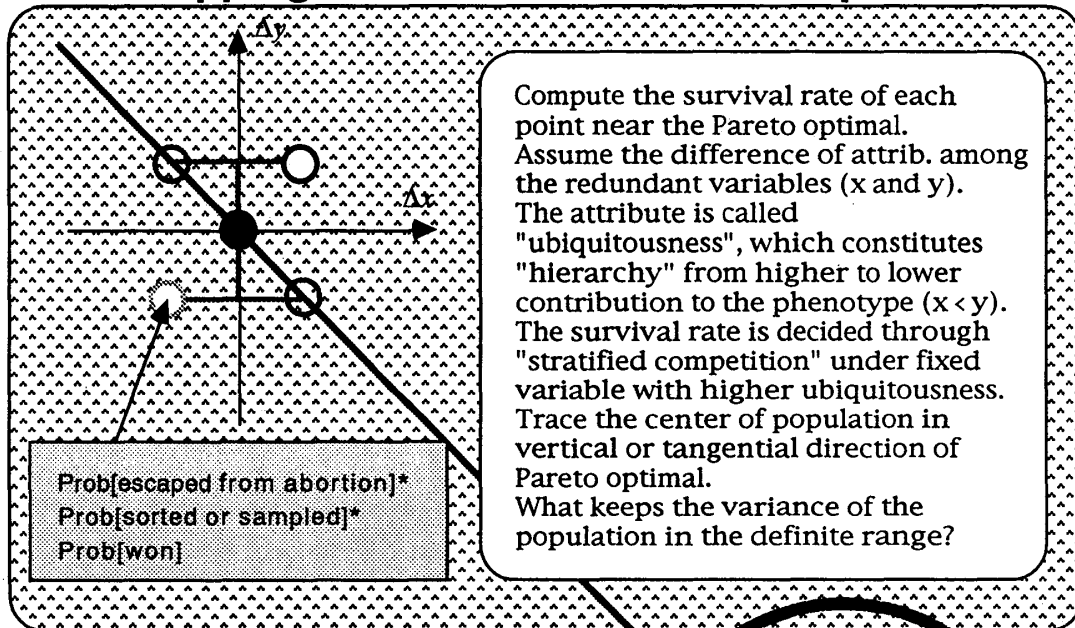
生活史を持った集団の挙動を記述するモデルにおいて、各個体が内部状態を持ちそれが冗長な変数をふくむ場合、noiseを伴う動態の継続に従い、外界の淘汰に対するrelevanceに応じてそれらの変数は値を変えてゆく(Fig. 1)。内部状態として一遺伝子座を採り、父方、母方という由来の異なる2つのアレルの発現量を変数としたとき、特に哺乳類集団の存続(persistence)がもたらす非対称な遺伝子発現制御をゲノム刷り込みと呼ぶ(新川, 1996, Nakao & Sasaki, 1996)。内部状態を定義する冗長な変数は、通常異なる属性を保ちながら Pareto optimal すなわち「少なくとも一つの変数を現在値より減らすことなしには、他のどの変数も現在値より増加できない可能解の集合」の上にある(玉置, 1995)。ここではこのような現象を様々な動態モデルの中に発見し、これを統一的に扱う数理を導くことを目指す。

2. モデルの選定

力学系として集団の存続を追ったとき、集団平均としての内部状態はペナルティとインセンティブの拮抗にのった定常確率過程とみなされる。内部状態が異なる属性を持った複数の変数に分解されるとき、変数の相対的強度のダイナミクスが問題となる(Shift is bound to happen.)。ある遺伝子座の働く生活史の一断面をポアンカレマップと見たとき、二つのアレルの発現量 x, y 間の属性のずれがphase space上のnullclines ($dx/dt = 0, dy/dt = 0$)のずれとして現れれば、変数間の非対称が観測される(Iwasa : Fig. 2a)。ゲノム刷り込みという現象の場合、胎児の父方アレル間のrelatednessが母方アレル間のrelatednessより小さいことがずれの原因となっている。

[relatedness: degree of connected by kinship, common origin, or marriage.]

< Stepping-Stone Model on Pareto Optimal >



< Outline of the proof >

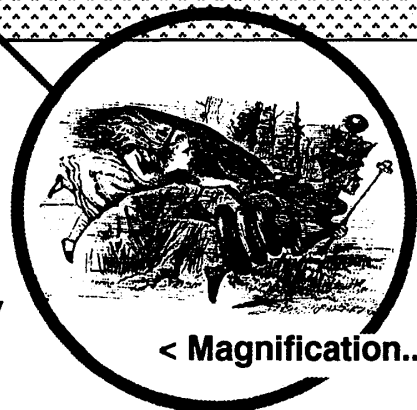
$$F(x, y) = E(x+y) S(x|y) W(x+y)$$

$F(x, y)$: Survival Rate

$E(x+y)$: Escape average from abortion

$S(x|y)$: Sampled average of x under given y

$W(x+y)$: winning average in selection



The cases considered that the population is on Pareto optimal :

When $x + y = w$,

$E(w)$: monotonically decreasing $\leftrightarrow$ const

$W(w)$: monotonically increasing $\leftrightarrow$ ridge along const w^*

$F(w^*) > F(w^* - \omega) \sim F(w^* + \omega) \leftrightarrow$ slowly moving or breathing w^*

Two examples of S :

$$[1] \text{ Sample}(x \pm \xi|y) = E(x \pm \xi+y) / (E(x-\xi+y) + E(x+\xi+y))$$

$$[2] \text{ Sort}(x \pm \xi|y) = \text{Sort}(x \pm \xi) E(x \pm \xi+y) / (E(x-\xi+y) + E(x+\xi+y))$$

$\text{Sort}(x)$: monotonically Increasing

Tangential shift Δl on Pareto optimal : $\Delta r^2 = (\Delta x^2 + \Delta y^2)$

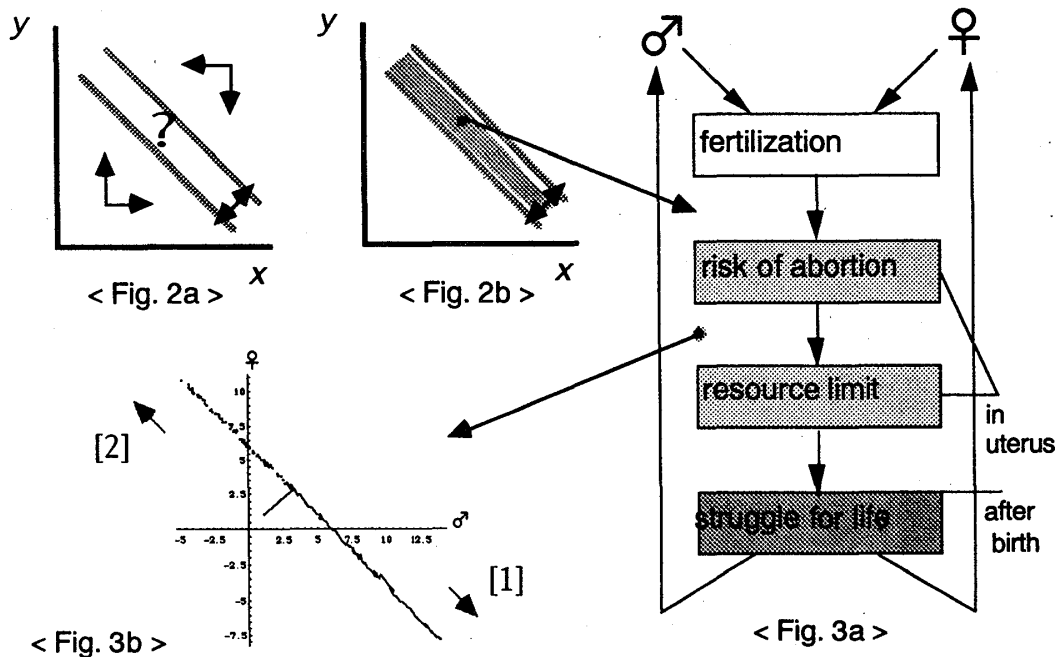
$$\Delta l = \Delta r F((x+\Delta x), (y-\Delta y)) - \Delta r F((x-\Delta x), (y+\Delta y))$$

$$= \Delta r E * \{S((x+\Delta x)|(y-\Delta y)) - S((x-\Delta x)|(y+\Delta y))\} * W$$

$$[1] = E(x+y) \{ 1 / (E(x+y-\Delta r) + E(x+y)) - 1 / (E(x+y) + E(x+y+\Delta r)) \} < 0$$

$$[2] = E(x+y) \{ \text{Sort}(x+\Delta x) / (E(x+y-\Delta r) + E(x+y)) - \text{Sort}(x-\Delta x) / (E(x+y) + E(x+y+\Delta r)) \} > 0$$

(When $\text{Sort}(x+\Delta x) \gg \text{Sort}(x-\Delta x)$)



ここで現象を確率過程としてモデル化するためにphase space上のPareto optimal近傍を対立遺伝子座間のcorridor of powerと見做し (Fig. 2b)、その中の各点で階層的淘汰過程 (Fig. 3a) を走らせることを考える。父方由来アレルの発現量を x 、母方由来アレルの発現量を y として媒質としての生活史 (→ 1. 受精 → 2. 流産の回避 → 3. 母体からの供給制約下での胎児間競争 → 4. 出生後の生存競争 →) 中を遺伝時の変異 (noise) を伴いつつ繰返し流す内に二つの変数の属性ubiquitousnessの違いに従って集団平均が移動していく (前ページ参照)。この場合の属性の違いとは階層2あるいは4での淘汰が遺伝子座の発現全量 $x+y$ によって決まる [前ページ: $E(x+y)$ or $W(x+y)$] のに対し、階層3においては母方アレルの発現量を背景に胎児の父方アレル間の競争が起こるという仮定に現れる [前ページ: $s(x|y)$]。胎児の父方アレルのubiquitousnessが母方アレルのubiquitousnessより小さいことが子宮内競争 [前ページ図内水平方向] の原因となっている。

[ubiquitousness: degree of being or seeming to be everywhere at the same time; omnipresent.]

ここで最も単純な場合として、集団の平均値 (x, y) がPareto optimalに乗っていると仮定して階層3の淘汰関数 s を子宮内競争が弱い [前ページ [1] Sample]、強い [前ページ [2] Sort] の二つの場合に定義し、corridor of power内4方向への微視的 flight の生存率 [前ページ: $F(x \pm \Delta x, y \pm \Delta y)$] を用いて接線方向へのずれ Δl がSampleでは母方発現 ($\Delta l < 0$)、Sortでは父方発現 ($\Delta l > 0$) 方向に起こることを示した。この結果は計算機シミュレーションの結果と一致する (Fig. 3b)。更にこの結果は $N (>> 1)$ 世代までworm-like chain ensembleを追跡してずれの力学の平均、分散を計算する形に拡張可能である。

文献: 新川昭夫 (1996) 分子医科学シリーズ第5巻ひとの生命の始まり、第5章

玉置久 (1995) 遺伝的アルゴリズム2 (北野宏明編著) 第3章

Nakao, M and Sasaki, H. (1996). Genomic Imprinting: Significance in Development and Diseases and the Molecular Mechanisms, J. Biochem. 120, 467-473

Iwasa, Y. The conflict theory of genomic imprinting: how much can be explained? Current topics in Developmental Biology (in press).