

IL-system-多細胞系における代数方程式 = 記号計算を用いた 多様性パタンの解析

吉田 寛

HIROSHI YOSHIDA*

九州大学・高等研究機構・大学院数理学研究院

FACULTY OF MATHEMATICS, ORGANIZATION FOR THE PROMOTION OF ADVANCED RESEARCH, KYUSHU UNIVERSITY

金子 昌信

MASANOBU KANEKO†

九州大学・大学院数理学研究院

GRADUATE SCHOOL OF MATHEMATICS, KYUSHU UNIVERSITY

Abstract

多細胞生物の発生は、ダイナミカルなものであり、一つの細胞から様々な細胞タイプが生じる。本研究では、細胞数が増加しながら細胞タイプの並びが保存するモデルを、相互作用付リンデンマイヤ・システム (L system with interactions, IL system) を元に構築した。このモデル上で、細胞タイプの最大多様性と成体における成分比条件の厳密な関係式を導出することに成功した。その一部には、楕円曲線が含まれていた事も合わせて報告する。

1 導入

多細胞生物は、たった一つの卵細胞から様々な細胞タイプが生じる [1]。この異なった細胞タイプは、細胞分化を通じて生成される。そこでは、初期の細胞タイプ (幹細胞) は様々な中間タイプへと分化し、最終的な分化した細胞へと至る。

本研究の目的は、細胞分化系列において、様々な細胞タイプの増殖率・遷移率の下、最終的な分化パターンを調べることにある。更に、そのパタンのうち多様性が最大のものを計算した。多様性最大値の指標と、出来上がるパタンの成分比条件指標の関係式を限量記号消去 (QE) 法を用いて導出した。

2 モデル

細胞分化系譜図の例を図 1 に示す。最初の C_1 と記された細胞は幹細胞 (Stem Cell) に対応する。幹細胞は、下流にある細胞タイプならば任意のタイプに変化できる潜在能力があると考えられている。本稿では、細胞分化の基本的な例として 3 種類の細胞タイプ A, B, C で成り立つ細胞分化系列を取り扱った。更に、二つの場合として直線状: $A \rightarrow B \rightarrow C$ 及び、分岐: $A \rightarrow \{B, C\}$ を取り扱った。

細胞タイプ A, B, C の増殖率と遷移率は以下のように定義した。

*phiroshi@math.kyushu-u.ac.jp

†mkaneko@math.kyushu-u.ac.jp

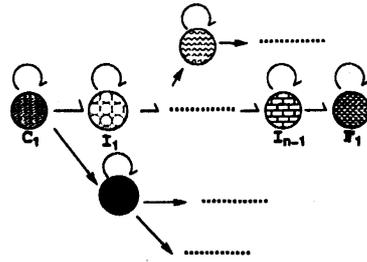


図 1: 細胞分化系譜図の例

直線状のとき

$$\begin{aligned}
 A &\rightarrow \begin{cases} AA & p_{1,1} \\ B & p_{1,2} \\ A & 1 - p_{1,1} - p_{1,2} \end{cases}, \\
 B &\rightarrow \begin{cases} BB & p_{2,2} \\ C & p_{2,3} \\ B & 1 - p_{2,2} - p_{2,3} \end{cases}, \\
 C &\rightarrow \begin{cases} CC & p_{3,3} \\ C & 1 - p_{3,3} \end{cases}.
 \end{aligned} \tag{1}$$

分岐のとき

$$\begin{aligned}
 A &\rightarrow \begin{cases} AA & p_{1,1} \\ B & p_{1,2} \\ C & p_{1,3} \\ A & 1 - p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3} \end{cases}, \\
 B &\rightarrow \begin{cases} BB & p_{2,2} \\ B & 1 - p_{2,2} \end{cases}, \\
 C &\rightarrow \begin{cases} CC & p_{3,3} \\ C & 1 - p_{3,3} \end{cases}.
 \end{aligned} \tag{2}$$

上記では、各確率に対して、妥当な条件 $0 < p_{i,i} < 1 (1 \leq i \leq 3)$, $0 < p_{i,i+1} < 1 (1 \leq i < 2)$, $p_{i,i} + p_{i,i+1} + (p_{i,i+2}) < 1 (1 \leq i \leq 1, 2)$ を課している。この書き換え規則に加えて、並びの保存を表す次の規則を採用する:

$$AC \rightarrow ABC, CA \rightarrow CBA. \tag{3}$$

この規則は、ゴキブリ脚の挿入再生ルールを模している。これは、脱分化等の修復機能を考えると、不自然な仮定ではない。

3 手法

本研究では、計算機代数 [2] の一テーマである QE を用いて最大値を計算する。QE とは述語論理の一階述語論理において現われ、その扱う対象 (入力) は、一階述語論理式 (first-order formula) である。一階述語論理式とは、代数方程式、不等式、限量記号 (\exists, \forall) 及び、ブール演算からなる式の事である。QE は、与えられた一階述語論理式に対し、その式と等価で限量記号を含まない式を導く算法である。たとえば、

$\forall x(x^2 + bx + c > 0)$ なる入力に対して、QE は、それと (実数体 \mathbb{R} 上) 等価な式 $b^2 - 4c < 0$ を出力する。このように、QE を用いることによって、入力の一階述語論理式が真となる自由変項 (限量記号で束縛されていない変数のこと) 間の関係式を導くことが出来る。また、ある拘束条件下での多項式の最大値を求めることも可能である。例えば、「条件: $x^2 + xy \leq 1 \wedge y^2 - y \leq x^3 + 5$ 下での $3 - y - 2x^2$ の最大値は？」なる問題は、次のように、QE に入力する:

$$\exists x \exists y (x^2 + xy \leq 1 \wedge y^2 - y \leq x^3 + 5 \wedge h = 3 - y - 2x^2),$$

ここで、 \wedge は、論理積 (かつ) を表す。この式を入力すると QE は、自由変項 h だけを含む等価な式:

$$h^2 - 5h + 1 \leq 0 \text{ または } 8h^3 - 73h^2 + 258h - 229 < 0$$

を出力する。このことは、この拘束条件下における $3 - y - 2x^2$ の最大値は $(5 + \sqrt{21})/2$ であることを示している。以降では、この手法を用いて厳密な最大値や関係式を求めてゆく。

4 結果と議論

4.1 確率的 L システムにおける成長行列を用いた解析

連続した 2 つの細胞タイプ $AA, AB, BA, (AC, CA), BB, BC, CB, CC$ に対する成長行列 M を求めた。ここで、ゴキブリの脚挿入再生ルール: 式 (3) がある場合には、 (AC, CA) という項は存在しない。成長行列により、ルール (2) の適用 m ステップ目における隣り合う細胞並びの数を見積もることができる。

もし、細胞並び AA から始めると、ステップ m での並びの構成は、

$$(1, 0, 0, \dots) M^m \quad (4)$$

と計算できる。

分岐: $A \rightarrow \{B, C\}$ なる分化系列であり、ゴキブリの脚挿入再生ルールがある場合を以下で説明してゆく。この場合の成長行列の固有値は、

$$1, 1 - p_{1,2} - p_{1,3}, 1 + 2p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3}, (1 - p_{1,2} - p_{1,3})^2, 1 + 2p_{2,2}, 1 + 2p_{3,3} \quad (5)$$

であった。それぞれの固有値に対応する固有ベクトルを調べることによって、ルール (2) を何回も適用した際の並びを予測することができる。その結果、 A, B, C で構成される細胞鎖が充分長くなった極限において、並び: $AA, AB, BA, BB, BC, CB, CC$ が共存するの必要条件の一つは:

$$2p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3} > 0 \wedge 2p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3} > 2p_{2,2} \wedge 2p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3} > 2p_{3,3} \quad (6)$$

であることが分かった。これに以下のような拘束条件を加える:

$$gN(AA) = N(BB) = N(CC) \wedge gN(AB) = N(BC), \quad (7)$$

ここで、 $N(XY)$ は、 $m \rightarrow \infty$ の極限における細胞鎖中の XY の個数であり、 g は細胞鎖中の初期細胞タイプと次タイプとの比を示している。

条件 (6) と拘束条件 (7) 及び、 $m \rightarrow \infty$ の極限下では、 $N(AB), p_{1,1}, p_{2,2}, p_{3,3}$ が陽に $p_{1,2}, p_{1,3}$ の関数として表現できる。例えば、 $N(AB), p_{1,1}$ を書いてみると¹⁾:

$$\begin{aligned} N(AB) &= \frac{(-1 + p_{1,3})p_{1,3} + g(p_{1,2} - p_{1,2}^2 + p_{1,3} - 2p_{1,2}p_{1,3} - p_{1,3}^2)}{p_{1,3} + g(p_{1,2} + p_{1,3})}, \\ p_{1,1} &= \frac{(p_{1,3} + g(p_{1,2} + p_{1,3}))(p_{1,2}^2 + (-1 + p_{1,3})p_{1,3} + p_{1,2}(-1 + 2p_{1,3}))}{2(-(-1 + p_{1,3})p_{1,3} + g(p_{1,2}^2 + (-1 + p_{1,3})p_{1,3} + p_{1,2}(-1 + 2p_{1,3})))} \end{aligned} \quad (8)$$

となる。

¹⁾ $N(AA) = 1$ となるように正規化されている

	ゴキブリ脚再生規則 無
直線状 ($A \rightarrow B \rightarrow C$)	$\begin{cases} f^3 g^2 - 2f^2 g^2 - fg^2 + 2g^2 + 2f^4 g + f^3 g - 5f^2 g + 2f^4 = 0,^\dagger \\ 6f^2 g + 3fg - 3g - 2f^2 - f = 0 \end{cases}$
分岐 ($A \rightarrow \{B, C\}$)	
	ゴキブリ脚再生規則 有
直線上 ($A \rightarrow B \rightarrow C$)	$\begin{cases} 2(1-g)f^3 + g(3+g)f^2 - gf - g^2 = 0,^* \\ 2gf^2 + (g-1)f - g = 0^\ddagger \end{cases}$
分岐 ($A \rightarrow \{B, C\}$)	

表 1: 最大多様性 f と拘束条件のパラメータ g との関係式。2つの曲線が書いてあるものは、領域 $0 < f < 1, g > 0$ 内での交点によって分岐している。

4.2 最大多様性を表現する関係式の QE による導出

最大多様性を表現する関係式を QE によって導出した。条件 (6) と拘束条件 (7) の下では、細胞鎖の最大多様性は、 $N(AB) \equiv f$ の最大値に対応する。§3 の章で解説した手法によって、拘束条件を表現するパラメータ g と最大多様性 f の関係式を導いた。生物学的に意味のある条件 $0 < f < 1, g > 0$ 下において、次の式を QE に入力した:

$$\exists p_{1,3} p_{1,2} (\psi(p_{1,2}, p_{1,3}, g) \wedge f = N(AB) \wedge 0 < p_{1,2} \wedge 0 < p_{1,3} \wedge 0 < p_{1,1} \wedge 0 < p_{2,2} \wedge 0 < p_{3,3} \wedge p_{1,1} + p_{1,2} + p_{1,3} < 1), \quad (9)$$

ここで、 $\psi(p_{1,2}, p_{1,3}, g)$ は、式 (6), (7), (8) に出てくる等式や不等式を \wedge で結合したものである。この QE 入力に対し Mathematica 6.01 は f と g の関係式として

$$2(1+g)f^3 + (2-g)f^2 - g \leq 0 \quad (10)$$

と等価な出力を返した。同様な手法を用いて、分化系列が直線状、分岐及び、ゴキブリ脚の再生規則の有無に対応する 4 つの場合に f, g の関係式を求めた。それを表 1 に掲げる。表中の曲線*: $2(1-g)f^3 + g(3+g)f^2 - gf - g^2 = 0$ は、双有理変換:

$$\begin{cases} f = (x-2)/(x+2), \\ g = (2-x)(3+y)/(2x(2+x)), \\ x = 2(1+f)/(1-f), \\ y = (-3f+3f^2-4g-4fg)/((1-f)f) \end{cases}$$

によって、Weierstraß の標準形:

$$y^2 + xy = x^3 - 7x + 9 \quad (11)$$

へ変換できる。また、表中の曲線† も双有理変換:

$$\begin{cases} f = (-7+9x)/(6+2x+3y), \\ g = 2/9(42(-1+x)/(13-7x+3y) - 51(-3+x)/(6+2x+3y) \\ \quad - 23(1+x)/(-1+11x+3y) + 16(-11+4x)/(19-5x+6y)), \\ x = (-84f^2 - 74f^3 + 102f^4 + 42g - 21fg - 42f^2g + 21f^3g) \\ \quad /(-108f^2 + 18f^3 + 34f^4 + 54g - 27fg - 54f^2g + 27f^3g), \\ y = (-4(-2f^2 - 60f^3 + 34f^4 + 34g - 17fg - 34f^2g + 17f^3g)) \\ \quad /(-108f^2 + 18f^3 + 34f^4 + 54g - 27fg - 54f^2g + 27f^3g) \end{cases}$$

によって、Weierstraßの標準形:

$$y^2 + xy + y = x^3 - x^2 - 9x + 9 \quad (12)$$

に変換できる。式(11), (12)は楕円曲線である。

f と細胞鎖上のパタンとの関係は以下のようになっている:

- f が二次無理数 \implies 自己相似なパタン,
- f が有理数 \implies 周期的なパタン.

表1に掲げているように、 f と g の厳密な関係式が求まっているので、どの g に対して、 f が有理数や二次無理数になるのかの調べることができる。今までに、曲線 $\#$ 上では、 g の整数点に対しては、 f は有理数にはならないことが分かっている。更に、曲線 $*$ は、有理数体上 rank 1 の楕円曲線であることから、領域 $0 < f < 1, g > 0$ 内の有理点を

$$(g, f) = (1/4, 1/3), (725/3588, 145/483), (8832/9019493, 552/25201), \\ (3466764335501/11363197974660, 127769297/347639747), \dots \quad (13)$$

のように求めていくことが可能となっている。

5 結論

本稿の特徴は、QEを用いて、相互作用付き L システム(IL-system)を解析したことである。それにより、最大多様性と最終的な細胞鎖の成分比を表現するパラメータ間の厳密な関係式を求めることに成功した。今後は、導出した関係式の有理点、二次無理数の位置を系統的に調べる予定である。その際、楕円曲線上の有理点の探索は、実りある結果を導くのかも知れない。

謝辞

限量記号消去法(QE)に関する具体的な計算及び示唆に対して、Christopher W. Brown先生に感謝する。また、多細胞のモデル構築における意見に対して、金子邦彦先生に感謝する。本研究は、科研費(19201039, 19340009, 19790881)の助成、及び、文部科学省 科学技術振興調整費「若手研究者の自立的研究環境整備促進」事業の助成を受けている。

参考文献

- [1] Gilbert, S. F.: *Developmental Biology*, Sinauer Associates, 7th edition, 2003.
- [2] Caviness, B. F. and Johnson, J. R.: *Quantifier Elimination and Cylindrical Algebraic Decomposition*, Springer-Verlag, Vienna, 1998.