

### 確率非線形順序回路を用いた遺伝子ネット ワークシミュレータ開発の基礎固め

SHIRAFUJI, Shogo / 白藤, 奨悟

---

(出版者 / Publisher)

法政大学大学院理工学研究科

(雑誌名 / Journal or Publication Title)

法政大学大学院紀要. 理工学研究科編

(巻 / Volume)

64

(開始ページ / Start Page)

1

(終了ページ / End Page)

2

(発行年 / Year)

2023-03-24

(URL)

<https://doi.org/10.15002/00026353>

# 確率非線形順序回路を用いた 遺伝子ネットワークシミュレータ開発の基礎固め

BASIC RESEARCH ON DEVELOPMENT OF THE GENE NETWORK SIMULATOR  
WITH STOCHASTIC NONLINEAR SEQUENTIAL CIRCUIT

白藤奨梧  
Shogo SHIRAFUJI  
指導教員 鳥飼弘幸

法政大学大学院理工学研究科電気電子工学専攻修士課程

In this paper, for the development of a hardware-based gene network simulator, nonlinear stochastic circuit gene network (p53 – Mdm2 network, and Hes1 protein – Hes1 mRNA network) models are proposed. The proposed models can reproduce typical nonlinear phenomena of the target gene network models. Also, theoretical analysis methods of the proposed model are presented. Furthermore, it is then revealed that the proposed models can be implemented with fewer circuit elements and operated with lower energy than the straightforward numerical integration models.

**Key Words** : System biology, Nonlinear dynamics, Hardware-based simulator

## 1. はじめに

確率非線形順序回路とは、エルゴード的セルオートマトン (Ergodic Cellular Automaton) [1] を専門外から想像しやすいように作った造語である。本来エルゴード性 [2] はエルゴード性でしか定義できなく、確率と読み替えるのはいささか不適切ではあるが、将来的には決定論だけでは収まらず、確率論の絡むシステム生物学 [3] まで応用していくため、「確率」という用語で称している。したがって、本修論及び紀要タイトルでは、「確率非線形順序回路を用いた遺伝子ネットワークシミュレータ開発の基礎固め」となっているが、本修論で扱うのは、エルゴード的セルオートマトンとなっている。また、本修論では、エルゴード的セルオートマトンを用いて、2つの遺伝子ネットワークのモデル化手法について取り上げているが、紀要では p53-Mdm2 ネットワーク [4] [5] のみの紹介にとどめる。

p53-Mdm2 ネットワークとは、遺伝子の損傷を検知した際に、その損傷を抑えるための自己修復プログラムである [4]。p53 と Mdm2 の関係は次の常微分方程式 (Ordinary Differential Equation) 式 (1) で表される [6]。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \alpha_0 + \frac{\alpha_1 x^n}{k_1 + x^n} - \gamma_1 xy - \gamma_2 x, \\ \frac{dy}{dt} &= \alpha_2 + \frac{\alpha_3 x^4}{k_2 + x^4} - \gamma_3 y. \end{aligned} \quad (1)$$

ここで、 $x, y$  はそれぞれ p53, Mdm2 の濃度を表す。また、本モデルは分岐現象 [7] を呈するが詳細は修論で述べる。

## 2. エルゴード的セルオートマトンモデル

図 1 に提案エルゴード的セルオートマトン p53-Mdm2 ネットワークモデルの回路図を図 1 に示す。

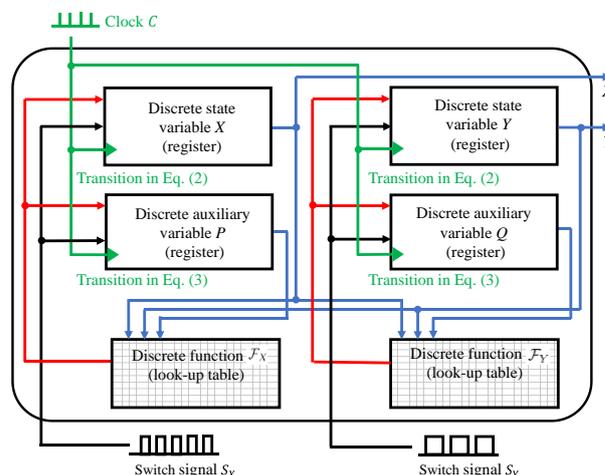


図 1 提案モデルの回路図

ここで、 $X, Y, P, Q$  は離散状態を持つレジスタ (register) である。また、クロック (Clock)  $C$  とスイッチ信号 (Switch Signal)  $S_X, S_Y$  を受けて、それぞれ式 (2), (3) がルックアップテーブル (look-up table)  $F_X, F_Y$  を参照し値を返す。式 (2), (3) はそれぞれ離散状態変数  $X, Y$ , 離散補助変数 (状態依存分周期)  $P, Q$  についての式であり、次のように表される。

If  $C(t) = 1$ , then

$$\begin{aligned} X(t^+) &= X(t) + S_X(t)\mathcal{F}_X(X(t), Y(t), P(t)), \\ Y(t^+) &= Y(t) + S_Y(t)\mathcal{F}_Y(X(t), Y(t), Q(t)), \end{aligned} \quad (2)$$

If  $C(t) = 1$  and  $S_X(t) = 1$ , then

$$P(t^+) = \begin{cases} P(t) + 1 & \text{if } \mathcal{F}_X(X(t), Y(t), P(t)) = 0, \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases}$$

If  $C(t) = 1$  and  $S_Y(t) = 1$ , then

$$Q(t^+) = \begin{cases} Q(t) + 1 & \text{if } \mathcal{F}_Y(X(t), Y(t), Q(t)) = 0, \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (3)$$

また、これらの式から分岐パラメータ  $\alpha_0$  の値より、次の図2の分岐図が得られる。

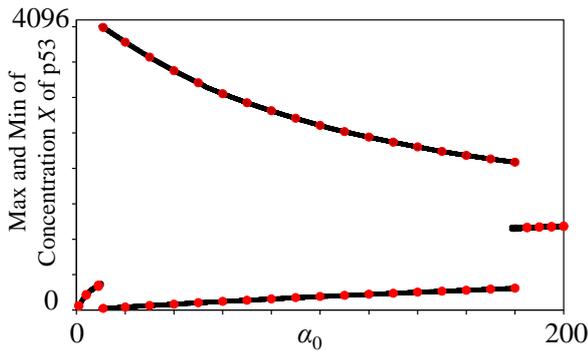


図2 提案モデルの分岐図(黒線). 赤点は理論解析によって示された点.

また、理論解析の詳細は修論で述べる。

### 3. 実装コスト比較

本修論では、提案エルゴード的セルオートマトン p53-Mdm2 ネットワークモデルとレギュラーセルオートマトンモデル、数値積分モデル、CPU (Xilinx Microblaze) と比較を行った。紀要では、DSP (Digital Signal Processor) で実装される数値積分モデルとのスライスと消費電力量の紹介にとどめ、表1にまとめた。

表1 提案モデルと数値積分モデルの比較

手法	提案モデル	数値積分モデル
スライス	341	11972
消費電力量	5.58 [mJ]	8.67 [mJ]

### 4. 結論

本修論では、遺伝子ネットワークシミュレータ開発の基礎固めとして、ハードウェアでの実装に特化したモデル化手法を提案し、提案モデル化手法がモデルの非線形力学を損なうことなく、少ない消費電力量と回路素子数で実装できることを示した。したがって、本研究の結果はハードウェアベースの遺伝子シミュレータ開発の発展に新たな知見を与えたといえる。本シミュレータが実用化されるためには、より様々な現象の再現手法の提案、様々な現象の理論解析、実装の効率化など様々な課題がある。

### 謝辞

最後になりますが、本研究の内容、方針についてご丁寧な指導を受け賜りました法政大学理工学部の鳥飼弘幸教授には、心より深く感謝いたします。また、鳥飼研究室の皆様には日常生活の面において大変お世話になりました。

### 参考文献

- 1) S. Komaki, K. Takeda, and H. Torikai, "A novel ergodic discrete differential equation model of central pattern generator: Theoretical analysis and efficient implementation," *IEEE Trans. Circuits Syst. II, Exp. Briefs*, vol. 69, no. 3, pp. 1767-1771, 2022.
- 2) A. Lasota, and M. C. Mackey, "Chaos, Fractals, and Noise", *Springer*, 1993.
- 3) D. J. Wilkinson, "Stochastic modeling for systems biology", *CRC Press*, 2018.
- 4) X. Jun-Feng, and J. Ya, "A mathematical model of a P53 oscillation network triggered by DNA damage," *Chin. Phys. B*, vol. 19, no. 4, 2010.
- 5) S. Haupt, M. Berger, Z. Goldberg, and Y. Haupt, "Apoptosis-the p53 network," *J. Cell Sci*, vol. 166, no. 20, pp. 4077-4085, 2003.
- 6) V. Chickarmane, A. Ray, H. M. Sauro, and A. Nadim, "A model for p53 dynamics triggered by DNA damages," *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* Vol. 6, no.1, pp. 61-78, 2007.
- 7) Y. A. Kuznetsov, "One-parameter bifurcation of equilibria in continuous time dynamical system", *Elements of Applied Bifurcation Theory*, 2007.