

REVISÃO SISTEMÁTICA PARA O DESENVOLVIMENTO DE UM AMBIENTE DE SIMULAÇÃO MULTIAGENTE PARA VIAS REGULATÓRIAS

Nilzair Barreto Agostinho¹; Diana Francisca Adamatti²; Adriano Velasque Werhli³

Resumo

No cenário atual da área de Sistemas Biológicos, trabalha-se para o desenvolvimento de ferramentas que possam auxiliar na obtenção de novos conhecimentos sobre as interações moleculares. De acordo com estudos, a alta complexidade dos organismos está intimamente relacionada à organização de seus componentes em rede. Devido a essa complexidade, pesquisadores têm investido no estudo de redes biológicas. As Redes Regulatórias Genéticas (GRNs) representam um mapeamento das interações que existem entre as moléculas de um organismo. Um modelo de equações diferenciais que corresponde ao esquema do ciclo circadiano da planta *Arabidopsis thaliana* foi proposto. Esse modelo além de lidar com um grande número de equações e parâmetros, possui limitações no conhecimento atual sobre os mecanismos de conexões específicas no sistema. Assim, para prever valores que são difíceis de analisar na natureza, utilizaremos neste trabalho, sistemas multiagentes (MAS - Multi-Agent Systems). Tratam-se de ferramentas muito flexíveis que permitem a representação de cada indivíduo presente em um sistema, facilitando, assim a avaliação de novas hipóteses no modelo. Para desenvolver esse ambiente multiagente está sendo desenvolvida uma revisão sistemática que na fase inicial foram selecionados 393 artigos e após todas as etapas realizadas foi reduzido para 6 artigos de embasamento. Estando concluída a revisão sistemática temos um referencial teórico estabelecido de maneira sistemática, disponibilizando maior precisão para o embasamento do desenvolvimento de um ambiente de simulação multiagente para vias regulatórias.

Palavras-chave: redes regulatórias; sistemas multiagente; revisão Sistemática.

Abstract

Currently in the Biological Systems area, various tools and methodologies are developed to shed some light on the intricate biological molecular interactions. Several studies show that the high complexity of organisms is closely related to the organization of their components in sophisticated networks. Because of this complexity, many researchers are nowadays investigating biological networks. Regulatory Genetic Networks (GRNs) represent a mapping of the interactions that exist between the molecules of an organism. A model of differential equations was proposed that corresponds to the scheme of the circadian cycle of the plant *Arabidopsis thaliana*. This model, in addition to dealing with a large number of equations and parameters, has limitations in the current knowledge about the mechanisms of specific connections in the system. Thus, to predict values that are difficult to obtain in nature, we will apply the Multiagent Systems (MAS) in this work. MAS are very flexible tools that allow the representation of each individual present in a system, facilitating the evaluation of new hypotheses in the model. In order to develop this multi-agent environment, a systematic review was carried out. In the initial phase, 393 articles were selected and, after all the steps, were the

¹ Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal do Rio Grande-FURG). E-mail: nilzairmb@gmail.com.

² Doutora em Engenharia Elétrica (Ênfase em Sistemas Digitais e Engenharia de Computação) pela Escola Politécnica da Universidade de São Paulo-USP, professora pesquisadora do Centro de Ciências Computacionais da Universidade Federal do Rio Grande-FURG. E-mail: dianaada@gmail.com.

³ Doutor em Informática pela Universidade de Edinburgo-Escócia, professor pesquisadora do Centro de Ciências Computacionais da Universidade Federal do Rio Grande-FURG. E-mail: werhli@gmail.com.

number of articles was reduced to 6 background articles. Once the systematic review is completed, we will have a systematic framework established, providing greater accuracy for the development of a multi-agent simulation environment for simulating regulatory pathways. **Keywords:** regulatory networks; multiagent systems; systematic review.

Introdução

No cenário atual da área de Sistemas Biológicos, trabalha-se para o desenvolvimento de ferramentas que possam auxiliar na obtenção de novos conhecimentos sobre as interações moleculares. Por este motivo, tem sido desenvolvido pesquisas com o objetivo principal de obter um detalhamento da organização funcional de Sistemas Biológicos (GIBAS; JAMBECK, 2002; LOPES, 2011).

De acordo com estudos, a alta complexidade dos organismos está intimamente relacionada à organização de seus componentes em rede. Devido a essa complexidade, pesquisadores têm investido no estudo de redes biológicas (LOPES, 2011).

As Redes Regulatórias Genéticas (GRNs) representam um mapeamento das interações que existem entre os genes de um organismo. Na representação de uma GRN, genes controlam a expressão de outros genes. Porém, nem todos os genes da rede interagem entre si. Normalmente, um gene controla apenas um subconjunto da rede e, por sua vez, é controlado por outro subconjunto de genes (LOPES, 2011).

Alguns dos métodos que têm sido utilizados para realizar a inferência de redes regulatórias genéticas são: Equações Diferenciais (ED) (WERHLI, 2007), Rede Bayesiana (BN) (FRIEDMAN et al., 2000), Redes Booleanas (BoN) (MARTIN et al., 2005), Redes Booleanas Probabilísticas (PBN) (SHMULEVICH et al., 2002), Redes Bayesianas utilizando Markov Chain Monte Carlo e Graphical Gaussian Models (AGOSTINHO et al., 2015), entre outras. Além disso, métodos como Redes de Petri são utilizados para construção de redes regulatórias genéticas como em (STEGGLES et al., 2007).

Um exemplo de GRNs são os ciclos circadianos, que são influenciados pela rotação da Terra ao redor do seu próprio eixo, o qual determina o ciclo de claridade/escuridão que se estende por 24h. Esse ambiente constante impõe uma pressão seletiva nos organismos, assim a maioria desenvolveu atividades comportamentais e metabólicas com periodicidade circadiana (FILHO, 2008).

Os ciclos circadianos estão presentes na maioria dos organismos e os ajudam a se adaptarem 24h dia/noite. Esses ciclos são compostos por um pequeno número de genes que ajudam nessa adaptação dos organismos. Suas características principais: na ausência de

estímulos externos (a quantidade de mRNA e proteínas oscila ritmicamente) e com a presença de estímulos externos (GUERREIRO et al., 2011).

Pokhilko et al. (2012) propõem um modelo de equações diferenciais que corresponde ao esquema do ciclo circadiano da planta *Arabidopsis thaliana*. Esse modelo, além de lidar com um grande número de equações e parâmetros, possui limitações no conhecimento atual sobre os mecanismos de conexões específicas no sistema. Assim, para prever valores que são difíceis de encontrar na natureza, utilizaremos neste trabalho, sistemas multiagente (MAS - Multi-Agent Systems). Tratam-se de ferramentas muito flexíveis que permitem a representação de cada indivíduo presente em um sistema, facilitando, assim a avaliação de novas hipóteses no modelo.

Para desenvolver esse ambiente multiagente está sendo desenvolvida uma revisão sistemática que visa compilar conteúdos científicos na área de bioinformática e sistemas multiagente. Ao estudar determinados temas podemos encontrar resultados contraditórios. Um caminho coerente para tentar esclarecer controvérsias é apoiar-se apenas nos estudos de melhor qualidade sobre o assunto. Assim surgiu a revisão sistemática da literatura. Trata-se de um tipo de investigação focada em questão bem definida, que visa identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis (GALVÃO; PEREIRA, 2015). O objetivo principal deste trabalho é obter o embasamento correto e necessário para o desenvolvimento do ambiente multiagente para vias regulatórias.

1 Metodologia

As revisões que podemos considerar como sistemáticas começaram a aparecer na década de 1950. No entanto, o desenvolvimento metodológico dessas pesquisas na área da saúde, por exemplo, só se consolidou ao fim da década de 1980. Foram marcos nesse processo a publicação do livro *Effective care during pregnancy and child birth* e, na década seguinte, a criação da Colaboração Cochrane, em Oxford, Reino Unido.

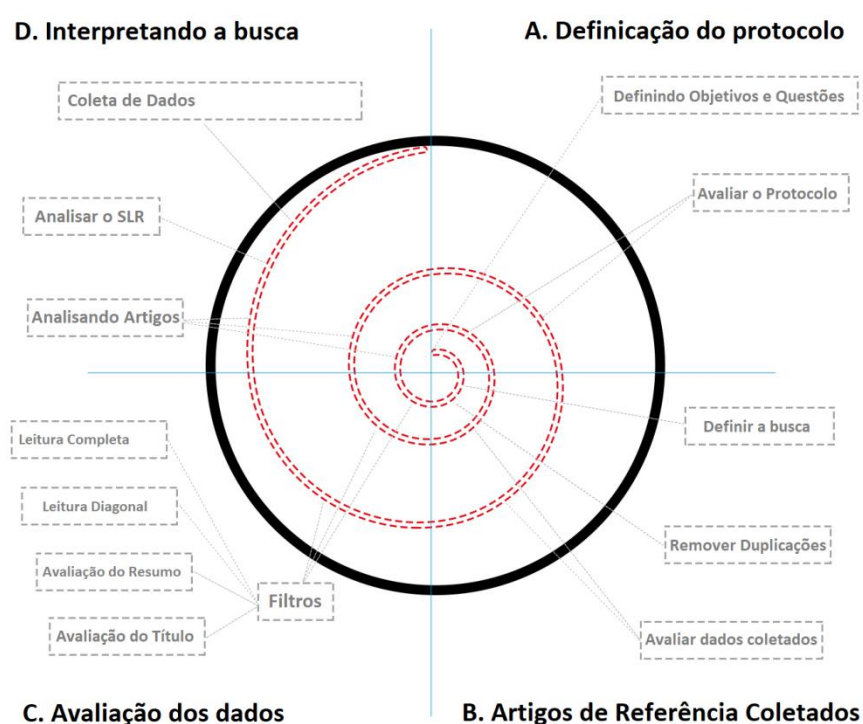
As revisões sistemáticas devem ser abrangentes e não tendenciosas na sua preparação. Os critérios adotados são divulgados de modo que outros pesquisadores possam repetir o procedimento. Revisões sistemáticas de boa qualidade são consideradas o melhor nível de evidência para tomadas de decisão (GALVÃO; PEREIRA, 2015)

Devido ao fato de não existir uma norma que padronize o processo de revisões sistemáticas, na área de bioinformática, foi criado um padrão para o desenvolvimento das mesmas que encontra-se descrito em (MARIANO et al., 2017). Em uma revisão sistemática, o objetivo é construir uma visão geral de uma questão específica e dar-lhe um resumo da

literatura, assim garantindo uma pesquisa embasada em resumos da literatura selecionados de maneira padronizada e estudados de maneira mais precisa.

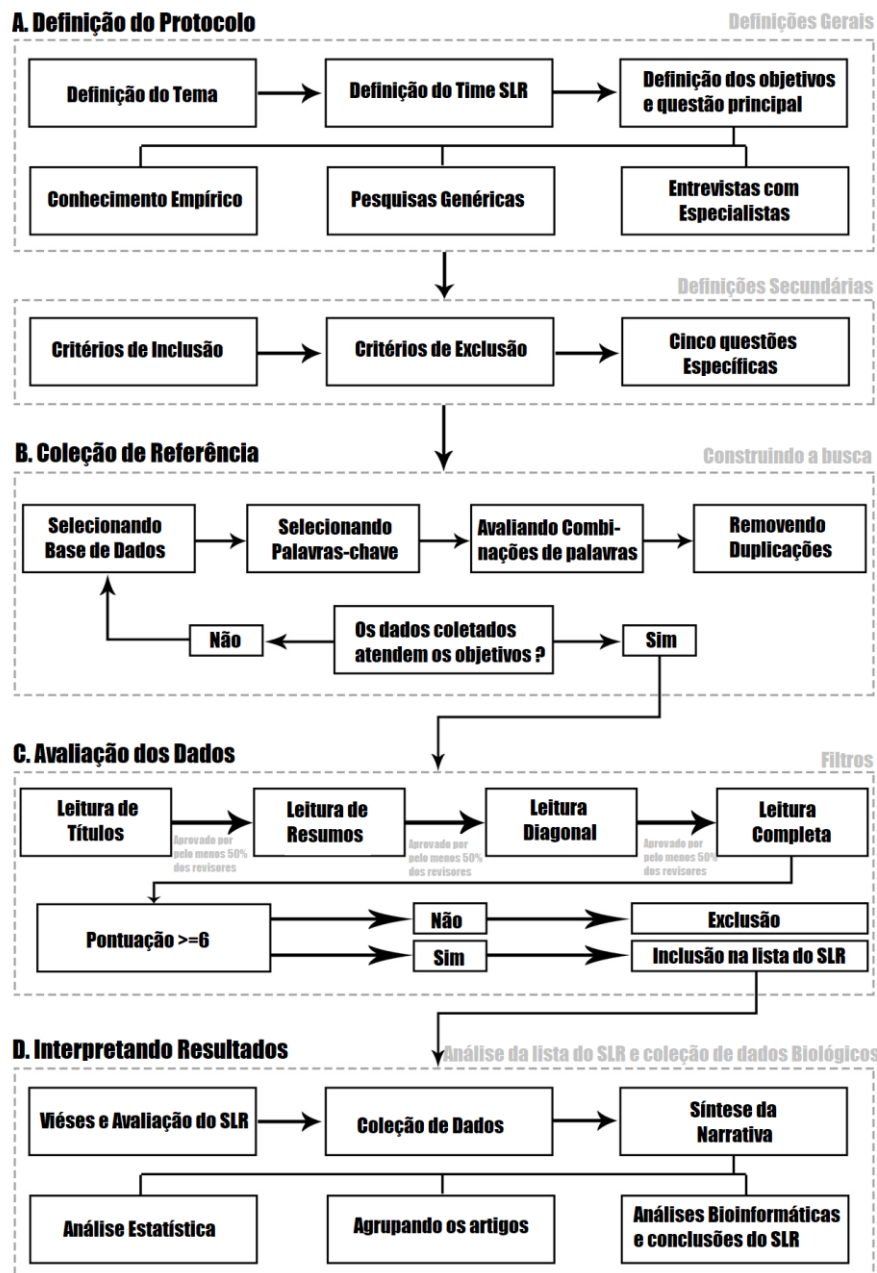
Portanto, este procedimento torna-se uma etapa muito importante para o desenvolvimento deste trabalho, ao passo que desta forma garante-se uma varredura dos trabalhos publicados em diversas fontes, proporcionando assim o ineditismo deste trabalho e um embasamento seguro e necessário para o desenvolvimento de um ambiente de simulação multiagente para vias regulatórias. As Figuras 1 e 2 descrevem os passos necessários para realizar uma revisão sistemática seguindo os padrões descritos em (MARIANO et al., 2017).

Figura 1 - Esquematização das 4 fases aplicadas nesta revisão sistemática



Fonte: Adaptado de Mariano et al., (2017).

Figura 2 - Esquematização do padrão de desenvolvimento de uma revisão sistemática



Fonte: Adaptado de Mariano et al. (2017).

Numa etapa de preparação é realizada a definição da questão principal (Existe sistema multiagente para redes regulatórias?) e essa questão principal ajudará a definir as palavras-chave usadas para pesquisar nos bancos de dados. É aconselhado o uso de estratégias de busca, como busca por expressões completas, pois bancos de dados diferentes podem apresentar vários métodos para pesquisa. Após essa fase inicial o padrão para o desenvolvimento da revisão sistemática segue quatro sub-passos: Avaliação do título, avaliação do resumo, leitura diagonal e leitura do texto completo.

Neste contexto, já foi delineada a questão principal, definidas as palavras-chave e realizadas as pesquisas de artigos nas seguintes bases de dados: Pubmed, PMC, Science Direct,

Scopus e Scielo. As palavras-chave definidas foram: "regulatory network" AND "multiagent system". Porém, estas palavras chaves podem ter variantes na escrita e as buscas nas bases de dados são realizadas de maneiras diferentes, podendo variar também os operadores relacionais e expressões regulares.

Neste processo da revisão sistemática é comum ser encontrado uma grande quantidade de artigos envolvendo as palavras-chave, devido a esse fato também é frequente o retorno a algumas etapas para redefinir palavras-chaves ou as suas variantes e o modo como são inseridas nas buscas, já que o processo é um ciclo e portanto é necessário “recalibrá-lo” em alguns casos de acordo com a avaliação prévia dos resultados.

Num primeiro momento, foram utilizadas palavras chaves como “network and multiagents”, o que gerou como resultado o retorno de uma grande quantidade de artigos contendo essas palavras em seus títulos ou definição de palavras chaves do artigo. Por exemplo, nessa primeira realização foi incluída a base de dados Google Acadêmico e com essas palavras chaves chegaram a ser encontrados 19700 artigos, indicando que seria necessário redefinir as palavras chave e provavelmente também as bases de dados. Sendo assim, após ter sido realizada a pesquisa em algumas outras bases de dados, como descrito anteriormente nesta seção, e termos obtido resultados com grande número de artigos, foram redefinidas as palavras-chave e base de dados, sendo reiniciada a revisão para obtenção de resultados mais precisos.

Na fase de leitura diagonal a avaliação dos resultados obtidos foi realizada por três revisores, dois da área de bioinformática e um da área de multiagente⁴.

Após concluída a revisão sistemática, utilizaremos seus resultados para realizar a escolha do modelo para representar as redes, tais como redes Bayesiana, redes Booleanas, redes de Petri, e entre outros, para atuar juntamente com o ambiente multiagente, parâmetros, agentes, e interações que ocorrerão nas simulações que representarão GRNs. Aqui também será definido como aplicar o ambiente multiagente para vias regulatórias de ciclos circadianos.

Como estudo de caso inicial, utilizaremos os dados da planta *Arabidopsisthaliana*. Esta planta é estudo de caso de muitos trabalhos e é utilizada como base no trabalho de modelagem determinística de Pokhilko et al. (2012) e no trabalho de modelagem mista (determinística/estocástica) de Guerreiro et al. (2011).

⁴ Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
PMC: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
Science Direct: <https://www.sciencedirect.com/>
Scopus: <https://www.scopus.com/home.uri>
Scielo: <http://www.scielo.br/?lng=pt>

Neste trabalho, será desenvolvida uma modelagem estocástica como já mencionado antes, devido a observações experimentais que mostram que vários modelos matemáticos para ciclos circadianos foram propostos geralmente tendo a forma de um sistema de equações diferenciais comuns acopladas. Esses modelos determinísticos prevêm que, numa certa gama de valores de parâmetros, a GRN sofre oscilações do tipo de ciclo correspondente ao comportamento rítmico circadiano, enquanto que, fora desse intervalo, a rede genética opera em estado estável.

É relevante destacar que o número de moléculas envolvidas no mecanismo regulatório dentro das células produtoras de ritmo geralmente não é conhecido. A quantidade de moléculas interagindo que participam de oscilações circadianas *in vivo* pode muito bem variar de alguns milhares para centenas e até algumas dezenas de proteínas ou moléculas de RNA mensageiro. Em baixas concentrações, torna-se necessário recorrer a uma abordagem estocástica (GONZE et al., 2002). E dando continuidade ao trabalho, as próximas etapas serão então definir softwares e linguagens a serem utilizadas, desenvolver o sistema multiagente proposto, realizar simulações e finalmente realizar comparações dos seus resultados com os resultados de outros modelos já existentes e descritos na literatura.

2 Discussão e resultados

Como resultados parciais deste trabalho, existem os resultados obtidos das etapas já concluídas da revisão sistemática. Como citado anteriormente foram utilizadas palavras-chave como “network and multiagents”, o que gerou como resultado o retorno de uma grande quantidade de artigos contendo essas palavras em seus títulos ou definição de palavras chaves do artigo. Assim, ao constatar um erro na definição das palavras-chave por meio de um resultado errôneo encontrado, o processo descrito na Figura 1 foi reiniciado e as chaves utilizadas foram definidas da seguinte maneira: base (chaves). As seguintes palavras-chave foram usadas nas buscas:

Tabela 1 - Bases de busca e palavras chave.

Base	Chave
PMC	(regulatory network AND multiagents systems)
PMC	regulatory network AND multiagents
PMC	regulatory network AND multiagents system
PMC	regulatory network AND multiagent system
PMC	regulatory network AND multiagent systems
PMC_semaspas	(regulatory pathways AND multiagent)
PMC_semaspas	(regulatory pathways AND multiagents)
PMC_semaspas	(regulatory Pathways AND multiagents system)
PMC_semaspas	(regulatory pathways AND Multiagent System)

PMC_semaspas	(regulatory pathways AND multiagent systems)
PMC	regulatory network AND multiagent
Pubmed	(regulatory network AND multiagent)
Pubmed	(regulatory network AND multiagents system)
Pubmed	(regulatory network AND multiagent systems)
Pubmed	(regulatory pathways AND multiagent system)
Science	(regulatory network) AND multiagent
Science	(regulatory network) AND multiagent
Science	(regulatory network) AND multiagents System
Science	(regulatory network) AND multiagents Systems
Science	(regulatory network) AND multiagent System
Science	(regulatory network) AND multiagent Systems
Scopus	regulatory network AND "multiagent system"
scopus_semaspas	(regulatorypathways AND multiagent)

Fonte: Elaborada pelos autores.

Após definida a questão principal (Existe sistema multiagente para redes regulatórias?), bases e chaves obteve-se um resultado de 393 artigos. Realizando a fase do filtro por título, o número foi reduzido para 67 artigos, já posteriormente a fase de filtro por resumo, o número foi reduzido para 21 artigos. A penúltima fase de avaliação é a da leitura diagonal que foi realizada por três pessoas, duas da linha de bioinformática e uma da linha de sistemas multiagente.

Com a conclusão desta fase, ficarão somente os artigos aprovados pelos três avaliadores e assim ocorrerá a última fase que é a leitura completa dos artigos. Concluída esta fase teremos **os artigos mais adequados para embasar esta pesquisa.**

Na fase de avaliação por leitura diagonal foram avaliados 21 artigos, verificando-se:

- o enquadramento na questão principal (Existe sistema multiagente para redes regulatórias?),
- se adéqua-se ao critério de exclusão (O artigo não contém nenhum estudo sobre redes regulatórias ou redes genéticas e multiagente ou agentes),
- se adéqua-se ao critério de inclusão (Estudos que contenham as palavras-chave apresentadas na Tabela 1).

Nesta etapa, após a avaliação individual dos três avaliadores (A e B -Bioinformática e C - multiagente), apresentada na Tabela 2 (fim do trabalho), obedecendo aos critérios descritos acima, é necessária ser realizada uma avaliação em conjunto para decidir pontos discordantes e então obter os artigos finais que serão incluídos na etapa de leitura completa.

A Tabela 2 (fim do trabalho) contém as avaliações dos três avaliadores e os títulos dos artigos selecionados para essa etapa. Como descrição da avaliação temos “0” representando artigo reprovado para a próxima etapa, “1” artigo aprovado para a próxima etapa e “?” dúvida na avaliação que será discutida na avaliação conjunta.

Nesta etapa os artigos melhores avaliados foram:

- A Dynamic Multiagent Genetic Algorithm for Gene Regulatory Network Reconstruction Based on Fuzzy Cognitive Maps (LIU et al. , 2016)
- BioASF: A framework for automatically generating executable pathway models specified in BioPAX (HAYDARLOU et al. , 2016)
- Consensus of multi-agent systems in the cooperation–competition network with inherent nonlinear dynamics: A time-delayed control approach (XIANG HU et al., 2015)
- Genetic regulatory network inference using Recurrent Neural Networks trained by a multi agent system (GHAZIKHANI et al., 2011)
- Modeling emergence in neuroprotective regulatory networks (SANFILIPPO et al., 2013)
- The reconstruction of gene regulatory network based on multi-agent system by fusing multiple data sources (YANG; SUN , 2011)

Foi realizada a leitura completa desses artigos que utilizaremos como embasamento para o desenvolvimento do ambiente de sistemas multiagente para vias regulatórias

3 Conclusões

Tendo como objetivo principal deste trabalho obter o embasamento correto e necessário para o desenvolvimento do ambiente multiagente para vias regulatórias, considerando que para prever valores que são difíceis de encontrar na natureza, o uso de MAS é de grande relevância, pois tratam-se de ferramentas muito flexíveis que permitem a representação de cada indivíduo presente em um sistema, facilitando, assim a avaliação de novas hipóteses no modelo. Para isso, a revisão sistemática garantirá maior exatidão nesse processo de desenvolvimento do MAS.

Portanto, podemos verificar que ao concluir a fase de leitura completa dos artigos selecionados (que também foi realizada pelos três avaliadores), alcançamos o resultado final deste trabalho que é utilizá-lo como guia referencial para estudos e pesquisas desenvolvidos para criação do sistema multiagente para vias regulatórias.

Referências

- AGOSTINHO, N. B. et al. Inference of regulatory networks with a convergence improved MCMC sampler. **BMC Bioinformatics**, v. 16, p. 306, 2015.
- CHAVOYA, A. et al. Use of evolved artificial regulatory networks to simulate 3D cell differentiation. **Biosystems**, v. 102, n. 1, p. 41-48, 2010.

CHAVOYA, A.; DUTHEN, Y. A cell pattern generation model based on an extended artificial regulatory network. **Biosystems**, v. 94, p. 95-101, 2008.

CHIACCHIO, F. et al. Agent-Based Modeling of the Immune System: NetLogo, a Promising Framework. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1-6, 2014.

FILHO, A. C. A.M. **Análise funcional Comparativa do Relógio Circadiano de Drosophilamelanogaster e insetos vetores**. Tese (Doutorado) – Instituto Oswaldo Cruz, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Rio de Janeiro, 2008.

FRIEDMAN, N. et al. Using Bayesian networks to analyze expression data. **Journal of Computational Biology**, v. 7, n. 3-4, p. 601-620, jul 2000.

GALVÃO, T.F; PEREIRA, M.G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 23, n. 1, mar. 2014.

GERRARD, C. E. et al. Combining biochemical network motifs within an ARN-agent control system. **UK Workshop on Computational Intelligence (UKCI)**, IEEE, v. 13, p. 8-15, 2013.

GHAZIKHANI, A. et al. Genetic regulatory network inference using Recurrent Neural Networks trained by a multi agent system. **International e Conference on Computer and Knowledge Engineering (ICCKE)**, IEEE, v. 1, p. 95-99, 2011.

GIBAS, C.; JAMBECK, P. Developing bioinformatics computer skills. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 75, n. 2, p. 117–118, mar-Apr 2002.

GONZE, D. et al. Deterministic Versus Stochastic Models for Circadian Rhythms. **Journal of Biological Physics**, v. 28, n. 4, p. 637-653, 2002.

GUERREIRO, M. L. et al. Stochastic properties of the plant circadian clock. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 9, n. 69, p. 744–756, 2012.

HAYDARLOU, R. et al. BioASF: A framework for automatically generating executable pathway models specified in **BioPAX Bioinformatics**. Oxford University Press, v. 32, p. i60-i69, 2016.

HLAVÁCKOVÁ-SCHINDLER, K.; PEREVERZYEYEV, S. **Lasso granger causal models: Some strategies and their efficiency for gene expression regulatory networks**. Springer Verlag, v. 538, p. 91-117, 2015.

LI, R. et al. State feedback stabilization for probabilistic Boolean networks, **Automatica**, v. 50, p. 1272-1278, 2014.

LIU, J. et al. A Dynamic Multiagent Genetic Algorithm for Gene Regulatory Network Reconstruction Based on Fuzzy Cognitive Maps. **IEEE Transactions on Fuzzy Systems, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.**, v. 24, 419-431, 2016.

LIU, J. et al. A time series driven decomposed evolutionary optimization approach for reconstructing large-scale gene regulatory networks based on fuzzy cognitive maps. **BMC Bioinformatics, BioMed Central Ltd.**, v. 18, p. 241, 2017.

LIU, X. ; PAN, L. Detection of driver metabolites in the human liver metabolic network using structural controllability analysis. **BMC Systems Biology**, v. 8, p. 51, 2014.

LOPES, F. M. **Redes complexas de expressão gênica: síntese, identificação, análise e aplicações**. Dissertação (Mestrado), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

MARIANO, D.C.B et al. **A guide to performing systematic literature reviews in bioinformatics**. Relatório Técnico: RT.DCC.002/2017. Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.

MARTIN, S. et al. Boolean dynamics of genetic regulatory networks inferred from microarray time series data. **Bioinformatics**, v. 23, n. 7, p. 866–874, Apr 2007.

MENDOZA, M. R. The wisdom of crowds in bioinformatics: What can we learn (and gain) from ensemble predictions? , v. 2013, p. 1678-1679, 2013.

POKHILKO, A. et al. The clock gene circuit in Arabidopsis includes a repressilator with additional feedback loops. **Molecular Systems Biology**, v. 8, p. 574, 2012.

SANFILIPPO, A. P. et al. Modeling emergence in neuroprotective regulatory networks. **Springer Verlag**, v. 126 LNICST, p. 291-302, 2013.

SHMULEVICH, I. et al. Probabilistic boolean networks: a rule-based uncertainty model for gene regulatory networks. **Bioinformatics**, v. 18, n. 2, p. 261–274, 2002.

STEGGLES, L. J. et al. Qualitatively modelling and analysing genetic regulatory networks: a Petri net approach. **Bioinformatics**, v. 23, n. 3, p. 336-343, 2017.

WERHLI, A. V. **Reconstruction of gene regulatory networks from postgenomic data**. Tese (Doutorado), School of Informatics University of Edinburgh, 2007.

XIANG HU, H. et al. Consensus of multi-agent systems in the cooperation–competition network with inherent nonlinear dynamics: A time-delayed control approach, **Elsevier**, v. 158, p. 134-143, 2015.

YANG, T. ; SUN, Y. F. The reconstruction of gene regulatory network based on multi-agent system by fusing multiple data sources. **IEEE International Conference on Computer Science and Automation Engineering**, IEEE, v. 2, p. 126-130, 2011.

Tabela 2 - Resumo dos resultados parciais da etapa de leitura diagonal

A	B	C	Título
0	1	1	Use of evolved artificial regulatory networks to simulate 3D cell differentiation (CHAVOYA et al. , 2010)
0	1	1	A cell pattern generation model based on an extended artificial regulatory network (CHAVOYA ; DUTHEN , 2008)
1	?	0	Agent-Based Modeling of the Immune System: NetLogo, a Promising Framework (CHIACCHIO et al. , 2014)
1	0	?	Combining biochemical network motifs within an ARN-agent control system (GERRARD et al. , 2013)
1	1	?	Genetic regulatory network inference using Recurrent Neural Networks trained by a multi agent system (GHAZIKHANI et al. , 2011)
1	1	1	BioASF: A framework for automatically generating executable pathway models specified in BioPAX (HAYDARLOU et al. , 2016)
0	?	?	Lasso granger causal models: Some strategies and their efficiency for gene expression regulatory networks (HLAVÁCKOVÁ-SCHINDLER; PEREVERZYEYEV , 2015)
1	1	1	Consensus of multi-agent systems in the cooperation–competition network with inherent nonlinear dynamics: A time-delayed control approach (XIANG HU et al. , 2015)
0	0	1	State feedback stabilization for probabilistic Boolean networks (LI et al. , 2014)
1	1	?	A Dynamic Multiagent Genetic Algorithm for Gene Regulatory Network Reconstruction Based on Fuzzy Cognitive Maps (LIU et al. , 2016)
0	1	1	A time series driven decomposed evolutionary optimization approach for reconstructing large-scale gene regulatory networks based on fuzzy cognitive maps (LIU et al. , 2017)
0	0	0	Detection of driver metabolites in the human liver metabolic network using structural controllability analysis (LIU et al. , 2014)
0	?	1	The wisdom of crowds in bioinformatics: What can we learn (and gain) from ensemble predictions? (MENDOZA , 2013)

Fonte: Elaborada pelos autores.