

Uma revisão sistemática para modelagem de redes regulatórias genéticas utilizando sistemas multiagente

Nilzair Barreto Agostinho¹, Adriano Velasque Werhli¹, Diana Francisca Adamatti¹

¹Centro de Ciências Computacionais – Universidade Federal do Rio Grande (FURG)
Av. Itália, km 8, bairro Carreiros, Rio Grande, RS, Brasil. CEP: 96203-900

{nilzairmb,werhli,dianaada}@gmail.com

Resumo. Atualmente, grandes esforços de pesquisa são direcionados ao desenvolvimento de ferramentas e metodologias que melhorem nosso conhecimento sobre interações moleculares complexas. Para representar esta complexidade, tal trabalho tem como objetivo realizar uma Revisão Sistemática da Literatura (SLR) visando esclarecer o uso de Sistemas Multiagente (MAS) na representação de Redes Regulatórias Genéticas (GRN). Embora o estudo de componentes biológicos como partes separadas de um sistema seja muito valioso, seu estudo como redes resulta em uma visão holística de sua complexidade. Ultimamente, para fins de simulação e inferência, diversos modelos matemáticos e algorítmicos foram adotados para representar GRN. Porém, entre eles, os MAS são um tanto negligenciados. Com a conclusão desta SLR, disponibiliza-se um referencial teórico sistemático de maior precisão para o embasamento do desenvolvimento de um MAS para GRN.

Palavras-chave: Redes regulatórias genéticas, sistemas multiagente, revisão sistemática da literatura.

Abstract. Today, great research efforts are directed to the development of tools and methodologies that improve our knowledge about complex molecular interactions. To represent this complexity, this work aims to a Systematic Literature Review (SLR); emphasize the use of Multiagent Systems (MAS) in the representation of Genetic Regulatory Networks (GRN). Although the study of biological components as separate parts of a system is very valuable, their study as networks results in a holistic view of their complexity. Finally, for simulation and inference purposes, several mathematical and algorithmic models were adopted to represent GRN. Among them, however, the MAS are somewhat neglected. With the conclusion of this SLR, a more accurate systematic theoretical framework is provided to support the development of a MAS for GRN.

Keywords: Generic regulatory networks, multi-agent systems, systematic literature review.

1. Introdução

Os avanços consideráveis na medição e armazenamento de dados *omics* e as aplicações potenciais na medicina, agricultura e indústria têm aumentado muito o interesse na área de

Sistemas Biológicos. Dessa forma, um grande desafio, nesse âmbito, é o desenvolvimento de ferramentas matemáticas, estatísticas e computacionais, que podem lançar alguma luz sobre os intrincados mecanismos de interações moleculares.

É de senso comum que a alta complexidade de organismos vivos está intimamente ligada à organização de seus componentes, em uma cascata de eventos interconectados, como uma rede. Por conta dessa complexidade, pesquisadores têm se dedicado muito à investigação de redes biológicas, como por exemplo, a GRN, que é uma representação de moléculas (nós) e suas interações (arestas), como um grafo. [Gibas and Jambeck 2002, Lopes 2011].

Na representação de uma GRN um gene pode controlar a expressão de outros genes, no entanto, nem todos os genes interagem com outros genes. Normalmente, um gene controla a expressão de apenas um subconjunto de outros genes presentes em uma rede. Da mesma forma, sua expressão não é controlada por todos os genes, mas por um 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) [Shawn 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, assim como em [Steggles et al. 2006].

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 impôs uma pressão seletiva nos organismos. Assim, a maioria desenvolveu atividades comportamentais e metabólicas com periodicidade circadiana. [Filho and Alves 2008]. Os ciclos circadianos estão presentes na maioria dos organismos e os ajudam a se adaptar 24h dia/noite. Esses ciclos são compostos por um pequeno número de genes que ajudam nessa adaptação dos organismos [Guerriero et al. 2012].

O trabalho *The clock gene circuit in Arabidopsis includes a repressilator with additional feedback loops*. *Molecular Systems Biology* propõem um modelo de equações diferenciais, que corresponde ao esquema do ciclo circadiano da planta *Arabidopsis thaliana* [Pokhilko et al. 2012]. 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, serão utilizados, neste trabalho, sistemas multiagentes (MAS - Multiagent Systems), que são tratam ferramentas muito flexíveis, que permitem a representação de cada indivíduo presente em um sistema, facilitando, desse modo, a avaliação de novas hipóteses no modelo.

Para desenvolver esse ambiente multiagente foi desenvolvida uma revisão sistemática, que visa compilar conteúdos científicos na área de bioinformática e sistemas multiagente. Ao estudar determinados temas, pode-se 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,

um tipo de investigação focada em uma questão definida, que visa identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis. [Galvao and Pereira 2014].

O objetivo principal deste trabalho, portanto, é obter o embasamento necessário para o desenvolvimento do ambiente multiagente para vias regulatórias, bem como garantir o ineditismo do desenvolvimento desse ambiente multiagente para vias regulatórias. Sendo assim, já era esperado ser obtido um número reduzido de trabalhos que envolvessem esse dois temas (MAS e GRN), após o refinamento realizado no processo da SLR.

2. Metodologia

As revisões que podem ser consideradas 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 childbirth* 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. [Galvao and Pereira 2014].

Devido ao fato de não existir uma norma que padronize o processo de revisões sistemáticas, na área de bioinformática, foi utilizado um padrão para o seu desenvolvimento, que se encontra 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 modo mais preciso.

Portanto, este procedimento torna-se uma etapa muito importante para o desenvolvimento deste trabalho, pois, desta forma, garante-se uma “regulatory network” dos trabalhos publicados em diversas fontes, proporcionando, assim, o ineditismo desta pesquisa e um embasamento seguro e necessário para o desenvolvimento de um ambiente de simulação multiagente para vias regulatórias. As Figuras 1 e 2, a seguir, descrevem os passos necessários para realizar uma revisão sistemática, seguindo os padrões descritos em [Mariano et al. 2017].

Numa etapa de preparação, é realizada a definição da questão principal: **Existe sistema multiagente para redes regulatórias?** Essa questão ajudará a definir as palavras-chave usadas para pesquisar nos bancos de dados. É aconselhado, ainda, o uso de estratégias de busca, tais como o de busca por expressões completas, pois diferentes bancos de dados podem apresentar variados métodos para pesquisa.

Após essa fase inicial, o padrão para o desenvolvimento da revisão sistemática segue quatro sub-passos: 1) Avaliação do título; 2) Avaliação do resumo; 3) Leitura diagonal e 4) Leitura completa do texto.

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 podem ter variantes na escrita e as buscas nas

bases de dados realizadas de maneiras diferentes, podendo variar, também, os operadores relacionais e as expressões regulares como apresentado na Tabela 1.

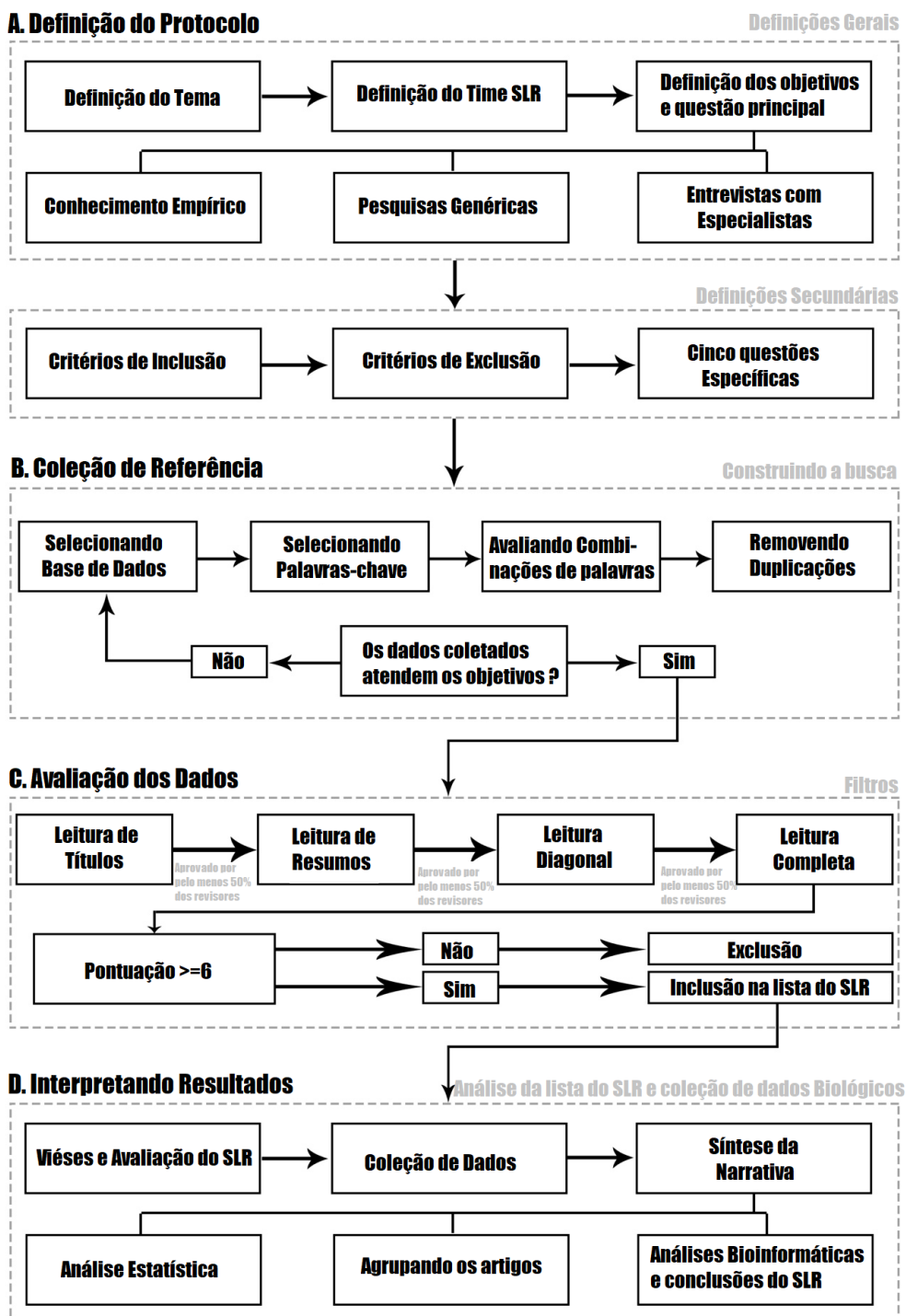


Figura 1. Protocolo de definição da revisão sistemática - (Adaptado de [Mariano et al. 2017]).

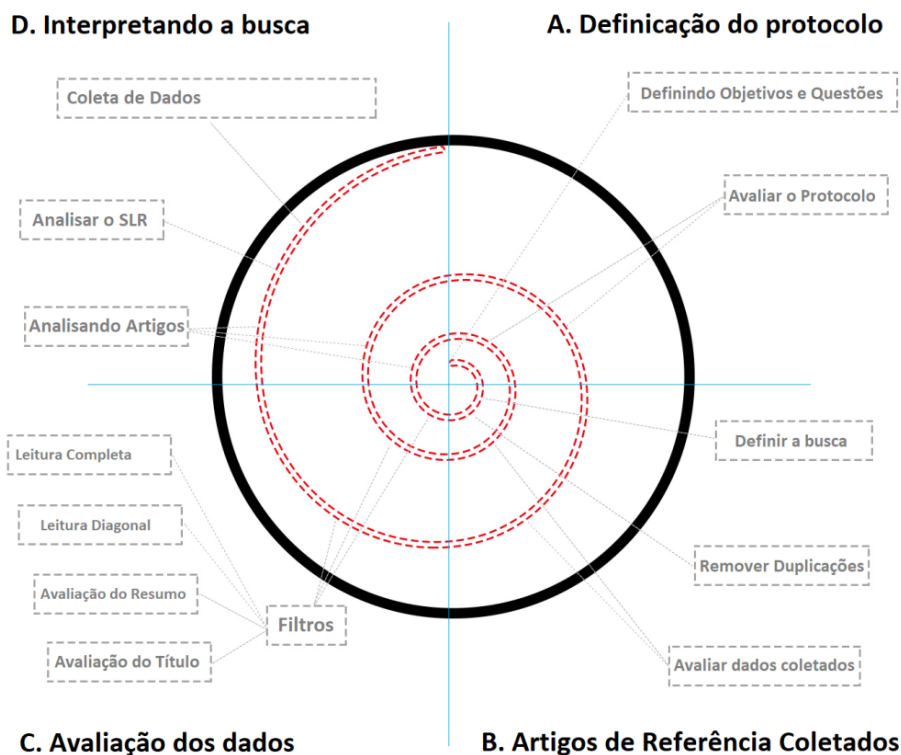


Figura 2. Modelo em espiral da revisão - (Adaptado de [Mariano et al. 2017])

Tabela 1. Protocolo de definição da SLR - (Baseado em [Mariano et al. 2017])

Questão principal	Existe um Sistema multiagente para redes regulatórias?
Objetivo	O objetivo é encontrar pesquisas que envolvam Sistemas Multiagente e redes regulatórias
Critérios de Inclusão	Os critérios de inclusão são: <ul style="list-style-type: none"> • Estudos que mencionem Sistemas Multiagente e (redes regulatórias ou redes genéticas); • Estudos que contenham as palavras-chave: redes regulatórias, Multiagente, Multiagent Systems.
Critérios de Exclusão	Os critérios de exclusão são: <ul style="list-style-type: none"> • O estudo não é inglês; • Os artigos não contem nenhum estudo sobre (redes regulatórias ou redes genéticas) e (Multiagente or Multiagente Sistemas).
Questões específicas	Questões específicas: <ul style="list-style-type: none"> (i) É um artigo que contenha pesquisa sobre redes regulatórias e sistemas multiagente? (ii) É um artigo que contenha pesquisa sobre redes regulatórias e Multiagente? (iii) É um artigo que contenha pesquisa sobre vias regulatórias e Multiagente ? (iv) É um artigo que contenha pesquisa sobre vias regulatórias e Sistemas Multiagente ?

Nesse processo da revisão sistemática, é comum ser encontrada 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-chave do artigo. Por exemplo, nessa primeira realização, foi incluída a base de dados Google Acadêmico e, com essas palavras, chegaram a ser encontrados 19.700 artigos, indicando que seria necessário redefini-las 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 a base de dados, sendo reiniciada a revisão para obtenção de resultados mais precisos.

Posteriormente à avaliação por título e por resumo, foi realizada a leitura diagonal. Os resultados obtidos nesta última fase foram avaliados por três revisores, dois da área de bioinformática e um da área de multiagente.

Os resultados da SLR são utilizados para realizar a escolha do modelo para representar as redes, os parâmetros, os agentes, e as interações que ocorrerão nas simulações que representarão as GRNs. Aqui também será definido o modo como aplicar o ambiente multiagente para as vias regulatórias de ciclos circadianos.

Como estudo de caso inicial, serão utilizados os dados da planta *Arabidopsis thaliana*. Esta planta é estudo de caso de muitas investigações e é utilizada como base no trabalho de modelagem determinística de [Pokhilko et al. 2012] e no trabalho de modelagem mista (determinística/estocástica) de [Guerriero et al. 2012].

Dando continuidade ao trabalho, as próximas etapas foram, então: definir *softwares* e linguagens a serem utilizadas, desenvolver o sistema multiagente proposto, realizar simulações e, finalmente, fazer comparações dos seus resultados com os resultados de outros modelos já existentes e descritos na literatura.

3. Resultados Preliminares e Discussão

Nesta seção, serão apresentados os resultados de cada etapa da SLR realizada no período até 2018. 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-chave do artigo. Assim, ao constatar o erro descrito na metodologia, o processo foi reiniciado e as chaves utilizadas foram definidas da seguinte maneira: base (chaves). A Tabela 2 contém as palavras-chave que foram utilizadas na revisão.

Após definida a questão principal (Existe sistema multiagente para redes regulatórias?), as bases e as chaves, obteve-se um resultado de 393 artigos como é possível observar na Tabela 3.

Tabela 2. Palavras Chaves

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	(regulatory pathways AND multiagent)

Tabela 3. Número de artigos em cada etapa

Etapa	Número de artigos
Título por filtro	393
Filtro por resumo	67
Filtro por leitura diagonal	21
Filtro por leitura completa	11
Resultado final	7

Realizando a fase do filtro por título, o número foi reduzido para 67 artigos, já posteriormente na fase de filtro por resumo, o número foi reduzido para 21 artigos, como mostra a Tabela 4. 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, ficaram somente os artigos aprovados pelos três avaliadores e, assim, ocorreu a última fase, que é a leitura completa dos artigos. Concluída esta fase, chegou-se aos 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?;
- adéqua-se ao critério de exclusão: O artigo não contém nenhum estudo sobre (redes regulatórias ou redes genéticas) e (multiagentes ou agentes);
- adéqua-se ao critério de inclusão: Estudos que contenham as palavras-chave apresentadas na Tabela 2.

Nesta etapa, após a avaliação individual dos três avaliadores (A e B - Bioinformática e C - multiagentes), apresentada na Tabela 4, obedecendo aos critérios descritos, foi necessário ser realizada uma avaliação em conjunto para decidir pontos discordantes e, então, obter os artigos finais que foram incluídos na etapa de leitura completa.

As tabelas da revisão contêm as apreciações dos três avaliadores e os títulos dos artigos selecionados para essa etapa. Como descrição da avaliação, apresenta-se “0”, representando artigo reprovado para a próxima etapa, “1” artigo aprovado para a próxima etapa e “?” para dúvida na análise, que será discutida na avaliação conjunta. Na tabela 4 apresenta-se a avaliação da leitura completa.

Tabela 4. Resultados (resumido) após etapa de filtro por resumo

A	B	C	Título
0	1	1	Use of evolved artificial regulatory networks to simulate 3D cell differentiation
0	1	1	A cell pattern generation model based on an extended artificial regulatory network
1	?	0	Agent-Based Modeling of the Immune System: NetLogo, a Promising Framework
1	0	?	Combining biochemical network motifs within an ARN-agent control system
1	1	?	Genetic regulatory network inference using Recurrent Neural Networks trained by a multi agent system
1	1	1	BioASF: A framework for automatically generating executable pathway models specified in BioPAX
0	?	?	Lasso granger causal models: Some strategies and their efficiency for gene expression regulatory networks
1	1	1	Consensus of multiagent systems in the cooperation–competition network with inherent nonlinear dynamics: A time-delayed control approach
0	0	1	State feedback stabilization for probabilistic Boolean networks
1	1	?	A Dynamic Multiagent Genetic Algorithm for Gene Regulatory Network Reconstruction Based on Fuzzy Cognitive Maps
0	1	1	A time series driven decomposed evolutionary optimization approach for reconstructing large-scale gene regulatory networks based on fuzzy cognitive maps
0	0	0	Detection of driver metabolites in the human liver metabolic network using structural controllability analysis

Como resultado final desta revisão sistemática, obteve-se os artigos listados a seguir:

- Genetic regulatory network inference using Recurrent Neural Networks trained by a multi agent system [Ghazikhani et al. 2011].
- A Multi-Agent System for the Quantitative Simulation of Biological Networks [Khan et al. 2003]
- BioASF: A framework for automatically generating executable pathway models specified in BioPAX [Haydarlou et al. 2016].
- A Dynamic Multiagent Genetic Algorithm for Gene Regulatory Network Reconstruction Based on Fuzzy Cognitive Maps [Liu et al. 2015].
- Multi-agent based simulation of large random boolean network [Pham 2008].
- Modeling emergence in neuroprotective regulatory networks [Sanfilippo et al. 2012].
- The reconstruction of gene regulatory network based on multi-agent system by fusing multiple data sources [Yang and Sun 2011]

Os artigos mencionados são a bibliografia norteadora deste trabalho. Dessa forma, a pesquisa bibliográfica continuará sendo apresentada durante todo o desenvolvimento do trabalho, porém tendo como base os artigos selecionados no processo de revisão sistemática.

Nas Tabelas 5 e 6 são descritos, resumidamente, os artigos resultantes após as etapas de filtro por título, resumo, leitura diagonal e leitura completa. [Agostinho et al. 2020].

O artigo [Liu et al. 2015] tem como objetivo reconstruir a GRN a partir de perfis de expressão de séries temporais, com base em mapas cognitivos fuzzy (Fuzzy Cognitive Maps - FCMs). Em [Khan et al. 2003] descreve-se a simulação de redes de transdução de sinal (ST) usando a arquitetura DECAF MAS. Em [Haydarlou et al. 2016] é introduzida uma estrutura de simulação genérica para o BioPAX. Em [Ghazikhani et al. 2011], por sua vez, é proposto um novo algoritmo para inferência de rede regulatória genética. Já em [Sanfilippo et al. 2012] apresenta-se uma abordagem em que a modelagem de emergência é estendida às redes regulatórias e demonstra a sua aplicação na descoberta de vias neuroprotetoras. Em [Pham 2008] é proposta uma abordagem baseada em vários agentes para simular grandes redes booleanas aleatórias. E em [Yang and Sun 2011] apresenta-se um novo método para reconstruir a rede, usando Sistemas Multiagente para fundir os dados de expressão gênica e os dados de ligação ao Fator de Transcrição (TF) .

Tabela 5. Resultado da SLR - Comparação entre artigos - Parte I

Artigo	Objetivo	Técnicas	Resultados
[Liu et al. 2015]	Reconstruir GRN a partir de perfis de expressão de séries temporais com base em mapas cognitivos fuzzy (FCMs)	O algoritmo é rotulado como dMAGAFCM - GRN, onde agentes e seus comportamentos são projetados com propriedades intrínsecas aos problemas de reconstrução GRN.	Os resultados experimentais mostram que o dMAGAFCM -GRN é capaz de aprender FCMs até 200 nós de maneira eficaz. Para isso, 40.000 pesos são otimizados.
[Khan et al. 2003]	Descreve a simulação de redes de transdução de sinal (ST) usando a arquitetura DECAF MAS.	Os agentes mantêm representações de estado interno da concentração de reagentes; é vital modelar o domínio ST. Para cada agente, há um arquivo de regras com comunicação entre agentes.	O caminho do fator de crescimento epidérmico (EGF) é modelado, mostrando a viabilidade da tecnologia MAS para simular redes biológicas.
[Haydarlou et al. 2016]	Introduz uma estrutura de simulação genérica para o BioPAX.	Ele usa o evento discreto e Sistemas Multiagente. É capaz de gerar automaticamente um Sistema Multiagente hierárquico para um modelo BioPAX específico.	Todas as simulações foram consistentes com os modelos originais.
[Ghazikhani et al. 2011]	Propor um novo algoritmo para inferência de rede regulatória genética	Utiliza Sistemas Multiagente para treinar uma rede neural recorrente (RNN)	Eles comparam seu algoritmo com um algoritmo semelhante que usa RNN e otimização de enxame de partículas (PSO) com o conjunto de dados E. coli SOS.

Tabela 6. Resultado da SLR - Comparação entre artigos - Parte II

Artigo	Objetivo	Técnicas	Resultados
[Sanfilippo et al. 2012]	Apresentar uma abordagem em que a modelagem de emergência seja estendida às redes regulatórias e demonstrar sua aplicação na descoberta de vias neuroprotetoras.	O foco na emergência da modelagem é de particular interesse, pois apóia a descoberta de novas vias de rede que emergem iterativamente das propriedades auto-organizacionais de genes e grupos de genes, em oposição a outras abordagens de modelagem dinâmica, como redes bayesianas dinâmicas e dinâmica de sistemas, onde a estrutura da rede permanece inalterada durante o processo de simulação.	Uma avaliação inicial da abordagem indica que a modelagem de emergência fornece novas idéias para a análise de redes regulatórias que podem avançar na descoberta de tratamentos agudos para acidente vascular cerebral e outras doenças.
[Pham 2008]	Propõe uma abordagem baseada em vários agentes para simular grandes redes booleanas aleatórias.	Cada nó da rede booleana aleatória é modelado como um agente. Os agentes mudam passo a passo, baseando-se no estado de todos os vizinhos.	Foi proposta de uma abordagem simples baseada em vários agentes para implementar a simulação em larga escala de redes booleanas aleatórias. Para avaliar, foi apresentada a análise teórica da dependência entre o desempenho e a razão de computação para comunicação.
[Yang and Sun 2011]	Apresentar um novo método para reconstruir a rede usando Sistemas Multiagente para fundir os dados de expressão gênica e os dados de ligação ao Fator de Transcrição (TF).	Baseando-se na fusão, uma rede inicial é gerada. Para obter a rede final, é utilizado o método de rede dinâmica bayesiana (DBN).	Os experimentos foram com 25 genes e os resultados foram comparados com os algoritmos XX. Usando MAS e DBN, os resultados tiveram um melhor desempenho.

4. Resultados Finais e Discussão

Para a busca da revisão sistemática abranger trabalhos publicados até o ano de 2021, foi realizada uma revisão sistemática complementar, que será descrita nesta seção.

O protocolo seguido é o mesmo descrito na revisão sistemática, realizada, inicialmente, de acordo com a padronização descrita por [Mariano et al. 2017].

As bases de dados definidas foram: Pubmed¹, PMC², Science *Direct*³, *Scopus*⁴ e *Scielo*⁵ e as palavras-chave definidas foram: “regulatory network” e “multiagent system”. Porém, estas palavras podem ter variantes na escrita e as buscas nas bases de dados realizadas de maneiras diferentes, podendo variar também os operadores relacionais e expressões regulares [Agostinho et al. 2020].

As Tabelas 7, 9, 8, 10 possuem a relação de palavras-chave e as variações utilizadas em cada base de dados. Esta busca foi limitada ao período de 2018 à 2021, para complementar a revisão sistemática inicial.

Tabela 7. Bases de dados e todas as variantes de palavras-chave - PMC

Palavras-chave - PMC
regulatory network AND multiagents systems
regulatory network AND multiagents
regulatory network AND multiagents system
regulatory network AND multiagent system
regulatory network AND multiagent systems
regulatory pathways AND multiagent
regulatory pathways AND multiagents
regulatory Pathways AND multiagents system
regulatory pathways AND Multiagent System
regulatory pathways AND multiagent systems
regulatory pathways AND multiagent systems
regulatory network AND multiagent
regulatory network AND multi-agents systems
regulatory network AND multi-agents
regulatory network AND multi-agents system
regulatory network AND multi-agent system
regulatory network AND multi-agent systems
regulatory pathways AND multi-agent
regulatory pathways AND multi-agents
regulatory pathways AND Multi-agent System
regulatory pathways AND multi-agent systems
regulatory network AND multi-agent

¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

²<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

³<https://www.sciencedirect.com/>

⁴<https://www.scopus.com/home.uri>

⁵<https://www.scielo.org/>

Tabela 8. Bases de dados e todas as variantes de palavras-chave - Science Direct

Palavras-chave - Science Direct
regulatory network AND multiagents systems
regulatory network AND multiagents
regulatory network AND multiagents system
regulatory network AND multiagent system
regulatory network AND multiagent systems
regulatory pathways AND multiagent
regulatory pathways AND multiagents
regulatory Pathways AND multiagents system
regulatory pathways AND Multiagent System
regulatory pathways AND multiagent systems
regulatory network AND multiagent
regulatory network AND "multi-agents"systems
regulatory network AND "multi-agents"
regulatory network AND "multi-agents"system
regulatory network AND "multi-agent"system
regulatory network AND "multi-agent"
regulatory network AND "multi-agent"
regulatory pathways AND "multi-agent"
regulatory pathways AND "multi-agents"
regulatory Pathways AND "multi-agents"system
regulatory pathways AND "Multi-agent"System
regulatory pathways AND "multi-agent"systems
regulatory network AND "multi-agent"

Tabela 9. Bases de dados e todas as variantes de palavras-chave - PUBMED

Palavras-chave - PUBMED
regulatory network AND multiagents systems
regulatory network AND multiagents
regulatory network AND multiagents system
regulatory network AND multiagent system
regulatory network AND multiagent systems
“regulatory network AND multiagents systems”
“regulatory network AND multiagents”
“regulatory network AND multiagents system”
“regulatory network AND multiagent system”
“regulatory network AND multiagent systems”
regulatory pathways AND multiagent
regulatory pathways AND multiagents
regulatory Pathways AND multiagents system
regulatory pathways AND Multiagent System
regulatory pathways AND multiagent systems
regulatory network AND multi-agent
regulatory network AND multi-agents systems
regulatory network AND multi-agents
regulatory network AND multi-agents system
regulatory network AND multi-agent system
regulatory network AND multiagent systems
regulatory pathways AND multi-agent
regulatory pathways AND multi-agents
regulatory Pathways AND multi-agents system
regulatory pathways AND Multi-agent System
regulatory pathways AND multi-agent systems
regulatory network AND multi-agent

Tabela 10. Bases de dados e todas as variantes de palavras-chave - Scopus

Palavras-chave - Scopus
"regulatory network"AND "multiagents systems"
"regulatory network"AND "multiagents"
"regulatory network"AND "multiagents system"
"regulatory network"AND "multiagent system"
"regulatory network"AND "multiagent systems"
"regulatory pathways"AND "multiagent"
"regulatory pathways"AND "multiagents"
"regulatory Pathways"AND "multiagents system"
"regulatory pathways"AND "Multiagent System"
"regulatory pathways"AND "multiagent systems"
"regulatory network"AND "multiagent"
"regulatory network"AND "multi-agents systems"
"regulatory network"AND "multi-agents"
"regulatory network"AND "multi-agents system"
"regulatory network"AND "multi-agent system"
"regulatory network"AND "multi-agent systems"
"regulatory pathways"AND "multi-agent"
"regulatory pathways"AND "multi-agents"
"regulatory Pathways"AND "multi-agents system"
"regulatory pathways"AND "Multi-agent System"
"regulatory pathways"AND "multi-agent systems"
"regulatory network"AND "multi-agent"

É importante salientar, ademais, que as bases de dados utilizadas apresentaram mudanças na sintaxe de busca e, devido a este fato, foram introduzidas mais variantes das palavras-chave, visando a realizar uma busca mais abrangente.

Antes da etapa de eliminação de artigos duplicados, obteve-se um total de 10.096 artigos. Foram seguidos os passos descritos em [Mariano et al. 2017], e, então, obteve-se o resultado descrito na Tabela 11. Acrescentou-se ao resultado final o artigo "Agent-based modeling of morphogenetic systems: Advantages and challenges"[Glen et al. 2019], o qual trata-se de um trabalho de revisão sobre os benefícios e desafios técnicos, associados aos modelos baseados em agentes (ABMs), como ferramentas para examinar eventos morfogenéticos.

Tabela 11. Número de artigos em cada etapa

Etapa	Número de artigos
Após eliminação de duplicados	2.656
Filtro por Título	15
Filtro por resumo	6
Filtro pela leitura Diagonal	1
Filtro pela leitura completa	1
Resultados	1

5. Conclusões

Tendo como objetivo principal deste trabalho obter uma revisão sistemática destas duas áreas: redes regulatórias genéticas e sistemas multiagente, como forma de descobrir os trabalhos na área e quais as vantagens na sua utilização conjunta, obteve-se um bom resultado, conforme mostrado nas Tabelas 3 e 11. Pois, verificou-se que a SLR, voltada especificamente para pesquisas em Bioinformática, gerou um referencial bibliográfico e teórico específico, o qual possibilitou um embasamento mais preciso e conciso.

Entre os artigos finais, apenas dois ([Pham 2008], [Yang and Sun 2011]) usaram MAS para simular algum tipo de rede, porém não foram usados para modelagem final. Os demais artigos ([Liu et al. 2015], [Khan et al. 2003], [Haydarlou et al. 2016], [Ghazikhani et al. 2011], [Sanfilippo et al. 2012],) usam MAS como ferramenta de apoio. Os dois primeiros citados utilizam o MAS como simulador de redes, porém [Pham 2008] não detalha como foi desenvolvido o MAS e os resultados não são precisos. Já o trabalho [Yang and Sun 2011] utilizou outros dados e parâmetros para gerar a rede inicial.

Sobre o número de citações de cada artigo, foi possível concluir que a maioria possui um número relativamente pequeno de citações. Porém, o artigo [Liu et al. 2015] tem 55 citações e o artigo [Khan et al. 2003] tem 72 citações. Este último é o mais relacionado à base em nosso protocolo de revisão sistemática, indicando que esta pesquisa de domínio tem grande relevância.

Na revisão complementar, obteve-se como resultado final apenas um artigo avaliado como relevante para embasamento desta pesquisa. Nesta etapa, o artigo resultante foi "Agent-based modeling of morphogenetic systems: Advantages and challenges". [Glen et al. 2019].

Portanto, verifica-se que, ao final do processo, obteve-se 8 artigos que se referem às duas áreas. Assim, o objetivo da revisão sistemática foi alcançado, ao fornecer os resultados da pesquisa bibliográfica, por meio de um método sistemático, que garante maior precisão. Essa sistematização é de suma importância para trabalhos futuros nessas áreas, pois realiza um tipo de investigação focada em uma questão definida, que visa identificar e sintetizar as evidências relevantes referentes ao tema trabalhado.

Referências

- Agostinho, N., Werhli, A. V., and Adamatti, D. F. (2020). A systematic review to multi-agent systems and regulatory networks. *Part of the Advances in Intelligent Systems and Computing book series*.
- Agostinho, N. B., Machado, K. S., and Werhli, A. V. (2015). Inference of regulatory networks with a convergence improved mcmc sampler. *BMC Bioinformatics*.
- Filho, M. and Alves, A. C. (2008). *Análise Funcional Comparativa do Relógio Circadiano de Drosophila melanogaster e insetos vetores*. PhD thesis, Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz.
- Friedman, N., Linial, M., Nachman, I., and Peter, D. (2000). Using bayesian networks to analyze expression data. *Journal of Computational Biology*.
- Galvao, T. and Pereira, M. (2014). Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. *Epidemiologia e Serviço de Saúde*, 23:369–371.

- Ghazikhani, A., Akbarzadeh, T., and Monsefi, R. (2011). Genetic regulatory network inference using recurrent neural networks trained by a multi agent system. *International eConference on Computer and Knowledge Engineering (ICCKE)*.
- Gibas, C. and Jambeck, P. (2002). Developing bioinformatics computer skills. *Yale Journal of Biology and Medicine*.
- Glen, C. M., Kemp, M. L., and Voit, E. O. (2019). Agent-based modeling of morphogenetic systems: Advantages and challenges. *PLoS Computational Biology*, 15(3).
- Guerriero, M., Pokhilko, A., Fernandez, A., Halliday, K., Millar, A., and Hillston, J. (2012). Stochastic properties of the plant circadian clock. *Journal of the Royal Society Interface*.
- Haydarlou, R., Jacobsen, A., Bonzanni, N., Feenstra, K. A., Abeln, S., and Heringa, J. (2016). Bioasf: a framework for automatically generating executable pathway models specified in biopax. *Bioinformatics*, 32:i60–i69.
- Khan, S., Makkena, R., McGeary, F., Decker, K., Gillis, W., and Schmidt, C. (2003). A multi-agent system for the quantitative simulation of biological networks. *AAMAS*.
- Liu, J., Chi, Y. Z. C., and Zhu, C. (2015). A dynamic multiagent genetic algorithm for gene regulatory network reconstruction based on fuzzy cognitive maps. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, 24.
- Lopes, F. M. (2011). Redes complexas de expressao genica: sintese, identificacao, analise e aplicacoes. Master's thesis, Universidade de Sao Paulo.
- Mariano, D., Leite, C., Santos, L., Rocha, R., and Melo-Minardi, R. (2017). A guide to performing systematic literature reviews in bioinformatics. Technical Report RT.DCC.002/2017, Universidade Federal de Minas Gerais.
- Pham, D. (2008). Multi-agent based simulation of large random boolean network. *MSC-LES*.
- Pokhilko, A., Fernandez, A., Edwards, K., Southern, M., Halliday, K., and Millar, A. (2012). The clock gene circuit in arabidopsis includes a repressilator with additional feedback loops. *molecular systems biology*. *Molecular System Biology*, 8.
- Sanfilippo, A., Haack, J., McDermott, J., Stevens, S., and Stenzel-Poore, M. (2012). Modeling emergence in neuroprotective regulatory networks. *International Conference on Complex Sciences - springer*, pages 291–302.
- Shawn Martin, Z. Z., Martino, A., and Faulon, J. (2005). Boolean dynamics of genetic regulatory networks inferred from microarray time series data. *Bioinformatics*.
- Shmulevich, I., Dougherty, E., Kim, S., and Zhang, W. (2002). Probabilistic boolean networks: a rule-based uncertainty model for gene regulatory networks. *Bioinformatics*.
- Steggles, L. J., Banks, R., Shaw, O., and Wipat, A. (2006). Qualitatively modelling and analysing genetic regulatory networks: a Petri net approach. *Bioinformatics*, 23(3):336–343.
- Werhli, A. V. (2007). *Reconstruction of gene regulatory networks from postgenomic data*. PhD thesis, School of Informatics University of Edinburgh.

Yang, T. and Sun, Y. (2011). 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*, 4.