CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS

CURSO DE ENGENHARIA DE COMPUTAÇÃO

LUCAS DA CRUZ REZENDE

MODELAGEM E OTIMIZAÇÃO DE SISTEMAS DINÂMICOS BIOLÓGICOS DERIVADOS DE MODELOS BOOLEANOS:

Estudo de estratégias de computação evolucionista para a identificação de parâmetros em sistemas derivados de modelos booleanos com cinéticas variadas

Leopoldina

2026

LUCAS DA CRUZ REZENDE

MODELAGEM E OTIMIZAÇÃO DE SISTEMAS DINÂMICOS BIOLÓGICOS DERIVADOS DE MODELOS BOOLEANOS:

Estudo de estratégias de computação evolucionista para a identificação de parâmetros em sistemas derivados de modelos booleanos com cinéticas variadas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Engenharia de Computação do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, do Campus Leopoldina, como parte do requisito para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Computação.

Orientador: José Eduardo Henriques da Silva

Coorientador: Samuel da Costa Alves Basílio

Leopoldina

2026

Rezende, Lucas da Cruz.
R433m Modelagem e otimização de sistema dinâmicos biológicos derivados de modelos booleanos. / Lucas da Cruz Rezende. – 2026.
78 f. : grafs.

Orientador: José Eduardo Henriques da Silva
Coorientador: Samuel da Costa Alves Basílio.
Bibliografia f. 66-69

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais. *Campus* Leopoldina. Engenharia de Computação, Departamento de Computação, 2026.

1. Bioinformática 2. Computação evolutiva. 3. Inteligência artificial 4. Modelos. I. Silva, José Eduardo Henriques da II. Basílio, Samuel da Costa Alves. III. Título.

CDU: 004.89

Elaboração da ficha catalográfica pela bibliotecária Gabriel Jorge Rodrigues Oliveira CRB 6°- 4392. / CEFET-MG c*ampus* Leopoldina.

LUCAS DA CRUZ REZENDE

MODELAGEM E OTIMIZAÇÃO DE SISTEMAS DINÂMICOS BIOLÓGICOS DERIVADOS DE MODELOS BOOLEANOS : Estudo de estratégias de computação evolucionista para a identificação de parâmetros em sistemas derivados de modelos booleanos com cinéticas variadas

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Engenharia de Computação do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, do Campus Leopoldina, como parte do requisito para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Computação.

Aprovado em: 19 de junho de 2026

Banca Examinadora:

gov.br Documento assinado digitalmente
JOSE EDUARDO HENRIQUES DA SILVA
Data: 02/07/2026 12:55:20-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. D.Sc. José Eduardo Henriques da Silva- Orientador
CEFET-MG

gov.br Documento assinado digitalmente
SAMUEL DA COSTA ALVES BASILIO
Data: 03/07/2026 08:43:12-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. D.Sc. Samuel da Costa Alves Basílio- Coorientador
CEFET-MG

Prof. M.Sc. Maicom Peters Xavier
CEFET-MG

gov.br Documento assinado digitalmente
FERNANDO GARCIA DINIZ CAMPOS FERREIRA
Data: 03/07/2026 11:48:06-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

gov.br Documento assinado digitalmente
MAICOM PETERS XAVIER
Data: 03/07/2026 11:54:43-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. D.Sc. Fernando Garcia Diniz Campos Ferreira
CEFET-MG

(Assinaturas Digitais)

Leopoldina
2026

MODELAGEM E OTIMIZAÇÃO DE SISTEMAS DINÂMICOS BIOLÓGICOS DERIVADOS DE MODELOS BOOLEANOS: Estudo de estratégias de computação evolucionista para a identificação de parâmetros em sistemas derivados de modelos booleanos com cinéticas variadas

Lucas da Cruz Rezende

José Eduardo Henriques da Silva

Samuel da Costa Alves Basílio

RESUMO

Redes de Regulação Gênica (GRNs) modelam as interações moleculares que controlam a expressão gênica, podendo ser representadas de forma discreta, por modelos Booleanos, ou contínua, por equações diferenciais ordinárias (EDOs). A conversão de modelos Booleanos em contínuos permite obter uma descrição quantitativa da dinâmica gênica, mas gera um modelo simbólico cujos coeficientes numéricos precisam ser determinados. Este trabalho analisa estratégias para essa conversão explorando três cinéticas, Hill, Michaelis-Menten e Goldbeter-Koshland, e propõe a otimização dos coeficientes por meio de Estratégia Evolutiva (EE) e Evolução Diferencial (ED). As abordagens foram validadas em dois problemas de referência: GRN5, um modelo de ritmo circadiano com cinco genes, e ABCD, uma rede de quatro genes com dinâmica amortecida. Os resultados indicam que a cinética de Hill produziu os melhores ajustes nos dois problemas, por incorporar o expoente de cooperatividade necessário para representar transições abruptas entre estados. A Michaelis-Menten revelou-se estruturalmente inadequada para as dinâmicas avaliadas, convergindo para patamares de erro elevados independentemente do algoritmo. Quanto aos otimizadores, a ED superou a EE em qualidade de ajuste e estabilidade entre execuções: no ABCD com cinética de Hill, a ED atingiu erro mínimo de 6,76 com desvio padrão nulo, enquanto a EE registrou mediana de 25,62. A combinação ED com cinética de Hill destacou-se como a mais eficaz, reunindo menor erro, maior consistência e custo computacional intermediário.

Palavras-chave: Redes de Regulação Gênica. Conversão de Modelos. Computação Evolucionista.

MODELING AND OPTIMIZATION OF BIOLOGICAL DYNAMIC SYSTEMS DERIVED FROM BOOLEAN MODELS: A Study of Evolutionary Computation Strategies for Parameter Identification in Systems Derived from Boolean Models with Varied Kinetics

Lucas da Cruz Rezende

José Eduardo Henriques da Silva

Samuel da Costa Alves Basílio

ABSTRACT

Gene Regulatory Networks (GRNs) model the molecular interactions that control gene expression, and can be represented either discretely, through Boolean models, or continuously, through ordinary differential equations (ODEs). Converting Boolean models into continuous ones enables a quantitative description of gene dynamics, but yields a symbolic model whose numerical coefficients must still be determined. This work analyzes strategies for this conversion by exploring three kinetic formulations, Hill, Michaelis-Menten and Goldbeter-Koshland, and proposes the optimization of the coefficients using Evolutionary Strategy (ES) and Differential Evolution (DE). The approaches were validated on two benchmark problems: GRN5, a simplified circadian rhythm model with five genes, and ABCD, a four-gene network with damped oscillatory dynamics. Results indicate that Hill kinetics produced the best fits on both problems, as it incorporates the cooperativity exponent needed to capture sharp transitions between states. Michaelis-Menten proved structurally inadequate for the dynamics evaluated, consistently converging to high error levels regardless of the algorithm used. Regarding the optimizers, DE outperformed ES in both fit quality and stability across independent runs: on the ABCD problem with Hill kinetics, DE achieved a minimum error of 6.76 with zero standard deviation, while ES recorded a median of 25.62. The combination of DE with Hill kinetics stood out as the most effective, delivering the lowest error, greatest consistency and intermediate computational cost.

Keywords: Gene Regulatory Networks; Model Conversion; Evolutionary Computation.

TERMO DE RESPONSABILIDADE POR AUTORIA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Eu, **LUCAS DA CRUZ REZENDE**, matrícula **20193014830**, discente do Curso de Engenharia de Computação, declaro para os devidos fins, que o presente Trabalho de Conclusão de Curso, de título **MODELAGEM E OTIMIZAÇÃO DE SISTEMAS DINÂMICOS BIOLÓGICOS DERIVADOS DE MODELOS BOOLEANOS**, é de minha autoria e que estou ciente dos:

- Artigos 297 a 299 do Código Penal;
- Decreto-Lei n 2.848 de 7 de dezembro de 1940;
- Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, sobre os Direitos Autorais;
- Regulamento Disciplinar Discente do CEFET-MG;
- E que plágio consiste na reprodução de obra alheia e submissão dela como trabalho próprio ou na inclusão, em trabalho próprio, de ideias, textos, tabelas ou ilustrações (quadros, figuras, gráficos, fotografias, retratos, lâminas, desenhos, organogramas, fluxogramas, plantas, mapas e outros) transcritos de obras de terceiros sem a devida e correta citação da referência.

Por ser verdade, e por ter ciência do referido artigo, firmo a presente declaração, isentando o(a) professor(a) orientador(a) **JOSÉ EDUARDO HENRIQUES DA SILVA** , o(a) professor(a) coorientador(a) **SAMUEL DA COSTA ALVES BASÍLIO**, os membros da banca examinadora e o Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Campus Leopoldina, de qualquer responsabilidade.

Leopoldina 19 de junho de 2026

gov.br Documento assinado digitalmente
LUCAS DA CRUZ REZENDE
Data: 05/07/2026 21:38:26-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Assinatura do Discente

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 – Rede de Regulação Gênica com 5 genes (G1-G5). Setas indicam ativação e barras tracejadas, inibição. 19
Figura 2.2 – Comparação entre os modelos de Hill e Michaelis-Menten evidenciando sua equivalência para $n_H = 1$. 25
Figura 2.3 – Fluxograma algoritmo genético. 29
Figura 2.4 – Fluxograma da evolução diferencial clássica 34
Figura 3.1 – Metodologia para a inferência de RRGs 36
Figura 4.1 – Séries temporais de referência do modelo de ritmo circadiano (GRN5) 42
Figura 4.2 – Séries temporais de referência do problema ABCD 44
Figura 6.1 – Melhores ajustes da EE: (a) Hill, (b) Michaelis-Menten, (c) Goldbeter-Koshland para GRN5 55
Figura 6.2 – Melhores ajustes da ED: (a) Hill, (b) Michaelis-Menten, (c) Goldbeter-Koshland para GRN5 56
Figura 6.3 – Melhores ajustes da EE: (a) Hill, (b) Michaelis-Menten, (c) Goldbeter-Koshland para ABCD 60
Figura 6.4 – Melhores ajustes da ED: (a) Hill, (b) Michaelis-Menten, (c) Goldbeter-Koshland para ABCD 61

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 – Expressões Booleanas para o problema GRN5 (ritmo circadiano). 42
Tabela 4.2 – Expressões Booleanas para o problema ABCD. 43
Tabela 5.1 – Especificações do hardware e do sistema operacional. 45
Tabela 6.1 – Execuções individuais da Estratégia Evolutiva no GRN5, por cinética (erro em norma-L_1 e tempo). Os melhores resultados estão destacados em negrito. . . 53
Tabela 6.2 – Execuções individuais da Evolução Diferencial no GRN5, por cinética (erro em norma-L_1 e tempo). Os melhores resultados estão destacados em negrito. . . 53
Tabela 6.3 – Estatísticas do erro de ajuste (norma-L_1) no problema GRN5, por algoritmo e cinética. Os melhores resultados de cada estatística estão destacados em negrito. 54
Tabela 6.4 – Estatísticas do tempo de execução no problema GRN5, por algoritmo e cinética. Os melhores resultados de cada estatística estão destacados em negrito. 54
Tabela 6.5 – Execuções individuais da Estratégia Evolutiva no ABCD, por cinética (erro em norma-L_1 e tempo). Os melhores resultados estão destacados em negrito. . . 57
Tabela 6.6 – Execuções individuais da Evolução Diferencial no ABCD, por cinética (erro em norma-L_1 e tempo). Os melhores resultados estão destacados em negrito. . . 58
Tabela 6.7 – Estatísticas do erro de ajuste (norma-L_1) no problema ABCD, por algoritmo e cinética. Os melhores resultados de cada estatística estão destacados em negrito. 59
Tabela 6.8 – Estatísticas do tempo de execução no problema ABCD, por algoritmo e cinética. Os melhores resultados de cada estatística estão destacados em negrito. . . . 59
Tabela 8.1 – Parâmetros do modelo EE · GRN5 · Hill. 70
Tabela 8.2 – Parâmetros do modelo EE · GRN5 · Michaelis-Menten. 70
Tabela 8.3 – Parâmetros do modelo EE · GRN5 · Goldbeter-Koshland. 71
Tabela 8.4 – Parâmetros do modelo ED · GRN5 · Hill. 72
Tabela 8.5 – Parâmetros do modelo ED · GRN5 · Michaelis-Menten. 73
Tabela 8.6 – Parâmetros do modelo ED · GRN5 · Goldbeter-Koshland. 73
Tabela 9.1 – Parâmetros do modelo EE · ABCD · Hill. 75
Tabela 9.2 – Parâmetros do modelo EE · ABCD · Michaelis-Menten. 75
Tabela 9.3 – Parâmetros do modelo EE · ABCD · Goldbeter-Koshland. 76
Tabela 9.4 – Parâmetros do modelo ED · ABCD · Hill. 76
Tabela 9.5 – Parâmetros do modelo ED · ABCD · Michaelis-Menten. 77

Tabela 9.6 – Parâmetros do modelo ED · ABCD · Goldbeter-Koshland. 77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGS Algoritmo Genético Simples

CE Computação Evolucionista

CMA-ES Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy

ED Evolução Diferencial

EDO Equação Diferencial Ordinária

EE Estratégia Evolutiva

GRN Rede de Regulação Gênica (Gene Regulatory Network)

LISTA DE SÍMBOLOS

$\forall$	Para todo
$\in$	Pertence
x_i	Concentração normalizada da espécie i
$\dot{x}_i$	Taxa de variação temporal de x_i
τ_i	Constante de tempo (tempo de vida) da espécie i
B	Função Booleana original
B_i	Função de atualização Booleana de x_i
B_i^H	HillCube de x_i
N_i	Número de reguladores de x_i
x_{ij}	Valor da j-ésima variável reguladora de x_i
$f_{ij}(x_{ij})$	Função de Hill aplicada a x_{ij}
n	Coeficiente de Hill (inclinação da curva sigmoidal)
k	Limiar de ativação na cinética de Hill
V_0	Velocidade inicial da reação
$V_{\max}$	Velocidade máxima da reação
K_m	Constante de Michaelis
θ	Fração de sítios de ligação ocupados
m	Número de pontos de dados observados
h	Passo temporal na diferenciação numérica
y_k	Valor observado de y no ponto k
y'_k	Aproximação da derivada de y no ponto k
x'	Vetor mutante em evolução diferencial
p	Vetor de perturbação em evolução diferencial
F	Fator de escala em evolução diferencial
u	Vetor de teste (filho) após crossover
Cr	Taxa de crossover
NP	Tamanho da população
μ	Número de progenitores selecionados
λ	Número de descendentes gerados

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	**14**
1.1	Justificativa	15
1.2	Objetivos	16
1.2.1	Objetivo Geral	16
1.2.2	Objetivos Específicos	16
2	**Referencial Teórico**	**17**
2.1	Biologia Sistêmica	17
2.2	Redes de Regulação Gênica	18
2.3	Modelagem de Redes de Regulação Gênica	19
2.3.1	Modelos Discretos	19
2.3.2	Modelos Contínuos	20
2.4	Conversão de Modelos Booleanos em Contínuos	21
2.5	Cinéticas	22
2.5.1	Cinética Enzimática	23
2.5.2	Modelo de Michaelis-Menten	23
2.5.3	Modelo de Hill	24
2.5.4	Relação entre Michaelis-Menten e Hill	25
2.5.5	Modelo de Goldbeter-Koshland	26
2.6	Regressão Simbólica	26
2.7	Computação Evolucionista	27
2.7.1	Algoritmos Genéticos	28
2.7.2	Estratégias evolutivas	29
2.7.3	Evolução diferencial	31
3	**Proposta**	**35**
4	**Modelagem**	**37**
4.1	Conversão de Modelos Booleanos em Contínuos	37
4.2	Cinéticas	38
4.2.1	Cinética de Hill	38
4.2.2	Cinética de Michaelis-Menten	38
4.2.3	Cinética de Goldbeter-Koshland	39

4.3 Algoritmos Evolutivos 39
4.3.1 Estratégia Evolutiva 40
4.3.2 Evolução Diferencial 40
4.4 Problemas Utilizados 41
4.4.1 Problema GRN5 – Ritmo Circadiano Simplificado 41
4.4.2 Problema ABCD 43
5 Validação do Modelo 45
5.1 Ambiente e Ferramentas 45
5.2 Protocolo de Execução 46
5.2.1 Configuração dos Hiperparâmetros dos Algoritmos 49
5.3 Métricas Adotadas 50
6 Resultados e Discussão 52
6.1 Problema GRN5 52
6.2 Problema ABCD 57
6.3 Análise Comparativa 61
7 Conclusão e Trabalhos Futuros 64
REFERÊNCIAS 66
8 Modelos Contínuos com Coeficientes Identificados para GRN5 70
9 Modelos Contínuos com Coeficientes Identificados – Problema ABCD . 75

1 INTRODUÇÃO

Entender como os genes se regulam e regulam uns aos outros é um dos grandes desafios da biologia moderna (JACKSON et al., 2020). Por trás de processos fundamentais como o desenvolvimento de organismos, a resposta a estímulos externos e a origem de doenças complexas (MCCALL, 2013), encontra-se uma intrincada rede de interações moleculares conhecida como Rede de Regulação Gênica (GRN). Nessa rede, genes, proteínas e outras moléculas se comunicam dentro da célula, influenciando quais genes são ativados ou inibidos em diferentes momentos e contextos (SILVA, 2024).

Na tentativa de compreender e prever o comportamento dessas redes, diversos modelos computacionais vêm sendo propostos, sendo eles divididos em três classes: modelos lógicos, modelos contínuos e modelos de nível de molécula única(KARLEBACH; SHAMIR, 2008). Este trabalho concentra-se nas duas primeiras classes, detalhadas nas seções seguintes. Entre eles, os modelos Booleanos ganharam destaque por sua simplicidade conceitual: cada gene é tratado como uma variável binária, representando uma ativação (1) ou inibição (0), e as interações entre eles podem ser interpretadas como portas lógicas tais como AND, OR, e NOT, proporcionando uma representação qualitativa eficiente de sistemas biológicos complexos (SILVA et al., 2020).

Para enriquecer modelos Booleanos com dinâmica contínua, pesquisadores propuseram metodologias de conversão desses modelos em sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias Equação Diferencial Ordinária (EDO)s, viabilizando uma representação quantitativa compatível com a estrutura lógica original Wittmann et al. (2009). Contudo, essa conversão gera um modelo simbólico cujos coeficientes numéricos precisam ser determinados por métodos apropriados (SILVA, 2024).

Embora os parâmetros cinéticos permaneçam constantes ao longo da simulação, eles precisam ser determinados a partir de valores numéricos adequados com interpretação biológica. O conjunto desses coeficientes não é fixo, pois depende diretamente da cinética adotada na conversão. A cinética de Hill, por exemplo, associa a cada interação regulatória, coeficientes que controlam a inclinação e o limiar da curva sigmoide; já as cinéticas de Michaelis–Menten e de Goldbeter–Koshland introduzem conjuntos distintos de coeficientes, próprios de suas formulações (WITTMANN et al., 2009).

Para estimar esses parâmetros cinéticos podem ser utilizadas técnicas de otimização baseadas em meta-heurísticas (SILVA et al., 2020). Entre elas destacam-se a Estratégia Evolutiva

(EE) e a Evolução Diferencial (ED). Essas abordagens, inspiradas na evolução natural, conseguem explorar de forma eficiente espaços de busca complexos e de alta dimensionalidade, permitindo encontrar combinações de parâmetros que melhor reproduzem os dados experimentais de expressão gênica ao longo do tempo (SILVA, 2024).

Diante desse cenário, surge a pergunta que orienta este trabalho: É possível determinar um modelo que represente de forma eficaz a cinética do problema e, ao mesmo tempo, qual técnica de computação evolucionista é mais eficiente para otimizar os parâmetros cinéticos desse modelo contínuo?

1.1 Justificativa

Modelos Booleanos têm sido amplamente utilizados na modelagem de redes de regulação gênica por sua simplicidade e pela forma eficaz com que conseguem representar, de maneira qualitativa, as interações entre genes (SILVA, 2024). No entanto, esse tipo de abordagem apresenta uma limitação: ela não consegue captar com precisão as variações nos níveis de expressão gênica que ocorrem na realidade (KARLEBACH; SHAMIR, 2008). Isso se deve à natureza binária dos modelos Booleanos, que simplificam a expressão gênica para apenas dois estados, gerando perda de informações sobre a intensidade das interações e as dinâmicas temporais sutis, o que afasta as simulações do comportamento real e complexo das redes de regulação gênica (KAUFFMAN et al., 1993). Por isso, transformar esses modelos em versões contínuas representa um passo essencial para aproximar as simulações do comportamento real dos sistemas biológicos.

O desafio, porém, é que modelos contínuos geralmente exigem informações detalhadas sobre parâmetros cinéticos que nem sempre estão disponíveis ou são difíceis de medir experimentalmente, tais como constantes de dissociação, coeficientes de cooperatividade e velocidades máximas de reação (SANGUINETTI et al., 2019). Nesse contexto, técnicas de otimização inspiradas em processos naturais, como as Estratégias Evolutivas e a Evolução Diferencial, ganham destaque. Elas têm se mostrado eficazes justamente em situações como essa, em que o sistema é complexo e o conhecimento prévio é limitado.

Diante disso, esta pesquisa se justifica pela necessidade de avançar na construção de modelos contínuos mais realistas, a partir de representações Booleanas, com cinéticas variadas, e de encontrar métodos computacionais eficientes para ajustar automaticamente seus parâmetros. Essa abordagem não só melhora a qualidade das representações dos sistemas biológicos,

como também amplia a capacidade de prever e interpretar seus comportamentos, o que pode trazer contribuições importantes para áreas como biologia sistêmica, medicina personalizada e biotecnologia.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho é analisar e discutir o impacto de diferentes cinéticas na reconstrução do comportamento temporal da expressão gênica, por meio de um sistema simbólico de equações diferenciais ordinárias obtido a partir de modelos Booleanos, cujos coeficientes numéricos são determinados por meta-heurísticas bioinspiradas. Busca-se, ainda, identificar a estratégia de computação evolucionista mais adequada para a otimização de tais coeficientes.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Implementar a metodologia de conversão automática de modelos Booleanos em sistemas contínuos.
- Estender a metodologia de conversão para diferentes cinéticas (Hill, Michaelis-Menten e Goldbeter-Koshland).
- Testar e validar técnicas de computação evolucionista para otimização de coeficientes numéricos.
- Ajustar os hiperparâmetros dos algoritmos conforme a literatura.
- Validar o modelo contínuo otimizado em redes biológicas reais.
- Executar estudo comparativo entre diferentes algoritmos evolucionistas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Neste capítulo são apresentados os fundamentos teóricos necessários para o desenvolvimento deste trabalho. São abordados os conceitos de biologia sistêmica e redes de regulação gênica, incluindo suas formas de modelagem contínua e discreta. Em seguida, apresenta-se o processo de conversão de modelos Booleanos em contínuos. Também são apresentados os principais conceitos de cinética enzimática e as cinéticas de Michaelis-Menten, de Hill e de Goldbeter-Koshland, bem como suas relações. Por fim, são exploradas técnicas de modelagem baseadas em regressão simbólica e computação evolucionista, esta última abrangendo os algoritmos genéticos, as estratégias evolutivas e a evolução diferencial.

2.1 Biologia Sistêmica

A biologia de sistemas busca entender as interações funcionais de todos os componentes de um sistema biológico ao longo do tempo (LIKIĆ et al., 2010). Essa área interdisciplinar integra biologia, tecnologia e computação, impulsionando avanços mútuos entre essas disciplinas (WANG; SAADATPOUR; ALBERT, 2012). Um de seus focos centrais são as propriedades emergentes dos sistemas biológicos complexos, como a robustez e a modularidade, que surgem das interações entre os componentes e não podem ser explicadas pelas partes isoladamente. A robustez permite a manutenção da estabilidade fenotípica frente a perturbações, frequentemente mediada por mecanismos de *feedback* positivo e negativo (NIJHOUT et al., 2017). A modularidade, por sua vez, organiza o sistema em unidades funcionais, aumentando sua robustez e facilitando a evolução (ADEREM, 2005).

A prática da biologia de sistemas envolve captura e integração de dados biológicos de múltiplos níveis hierárquicos, como sequências de DNA e proteínas e interações moleculares. Esses dados são armazenados, visualizados e utilizados para formular modelos gráficos ou matemáticos, que são refinados iterativamente (BADENHORST et al., 2019). O objetivo é prever o comportamento do sistema e redesenhá-lo para novas propriedades emergentes (KITANO, 2001). Nesse contexto, as redes de regulação gênica são um pilar central, representando as interações moleculares que controlam a quantidade dos produtos gênicos (ADEREM, 2005).

2.2 Redes de Regulação Gênica

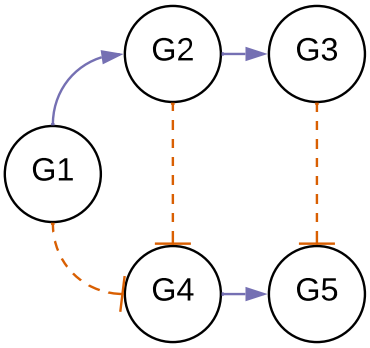
As Redes de Regulação Gênica são coleções de espécies moleculares e suas interações que, juntas, controlam a abundância de produtos gênicos (IMANI; BRAGA-NETO, 2019). Explicar as relações entre os genes e seus produtos é um dos desafios principais na biologia experimental e computacional (JACKSON et al., 2020). O comportamento das células surge da interação entre vários elementos da rede, por isso é preciso analisar o conjunto todo, e não só cada componente isolado (MACHADO et al., 2011).

As Rede de Regulação Gênica (Gene Regulatory Network) (GRN)s são tipicamente representadas como grafos direcionados, onde os nós representam genes e as arestas indicam relações regulatórias, que podem ser de ativação ou inibição (MCCALL, 2013). Uma rede contendo cinco genes (G1-G5) é apresentada na figura 2.1. As setas indicam relação de ativação e as barras tracejadas, inibição. Nessa ilustração, é possível perceber que:

- G1 ativa G2 e inibe G4;
- G2 ativa G3 e inibe G4;
- G3 inibe G5;
- G4 ativa G5

Não existe um número máximo fixo de interações por gene. O grau de conectividade de cada nó depende do organismo, do contexto biológico e da rede em questão. Na prática, muitas redes biológicas seguem uma distribuição de grau livre de escala, na qual a maioria dos genes possui poucas interações, enquanto alguns genes altamente conectados, denominados *hubs*, exercem influência regulatória sobre um grande número de outros genes (MCCALL, 2013). O que limita a conectividade na modelagem computacional é, em geral, a disponibilidade de dados experimentais e o custo computacional associado a redes densas, e não uma restrição biológica intrínseca.

Figura 2.1 – Rede de Regulação Gênica com 5 genes (G1-G5). Setas indicam ativação e barras tracejadas, inibição.



Fonte: (SILVA, 2024)

2.3 Modelagem de Redes de Regulação Gênica

Como apresentado anteriormente a modelagem de redes de regulação gênica busca representar, de forma matemática ou computacional, as interações entre genes, produtos gênicos e fatores de transcrição que regulam a expressão gênica. Essas redes são tipicamente representadas por grafos, onde cada nó corresponde a um gene e cada aresta indica influência regulatória entre pares de genes (SCHLITT; BRAZMA, 2007). As abordagens mais comuns para modelagem de GRNs são os modelos contínuos e discretos. As subseções a seguir detalham esses modelos.

2.3.1 Modelos Discretos

Os modelos discretos descrevem as relações regulatórias de forma qualitativa. Nestes modelos cada entidade do sistema é representado por um nível discreto. O desenvolvimento temporal do sistema é frequentemente assumido como síncrono, onde o nível de cada entidade é determinado com base nos níveis de seus reguladores no ponto anterior do tempo, de acordo com uma função de regulação (VIJESH et al., 2013).

Dentre estes modelos, encontram-se as redes Booleanas, que podem ser modeladas através de circuitos digitais (SILVA et al., 2020). Dessa forma, um circuito lógico pode ser construído a partir das variáveis discretas da expressão gênica em níveis discretos (0 para inibição e 1 para ativação). O conjunto de regras lógicas é utilizado para representar o comportamento discreto da expressão gênica. A saída do circuito lógico, apresentada por meio de uma tabela verdade, relaciona cada combinação possível de entradas em relação às saídas, determinando seus reguladores por meio de operações lógicas básicas, tais como OR, AND e NOT (ARNDT;

VINGRON, 2007).

Apesar de serem modelos simples, podem representar fenômenos biológicos por meio de sua dinâmica e são úteis para inferir relações gênicas a partir de dados experimentais. No entanto, devido ao nível limitado de detalhamento, não conseguem apresentar com clareza aspectos como a autorregulação de fatores de transcrição. Além disso, sua complexidade computacional cresce exponencialmente com o número de genes, consistindo em um desafio em grandes redes. Ainda assim, muitos avanços permitiram que esses modelos alcançassem poder preditivo suficiente em diversas aplicações (BORNHOLDT, 2008).

2.3.2 Modelos Contínuos

Um modelo contínuo é uma representação matemática em que as concentrações de RNA, proteínas e outras moléculas são tratadas como variáveis contínuas no tempo. Em vez de valores discretos, as quantidades variam, guiadas comumente por equações diferenciais que capturam o comportamento dinâmico do sistema biológico (SILVA, 2024).

Estes modelos descrevem as interações moleculares por meio de funções matemáticas que apresentam como a taxa de cada componente, como a produção ou a degradação de uma proteína, depende das concentrações de outros elementos do sistema. Por exemplo, em sistemas como o *S-Systems*, tem-se um conjunto de equações diferenciais ordinárias, conforme a Equação 2.1, que quantificam a evolução temporal de RNA e proteínas de forma integrada, obtendo a capacidade de representar dinâmicas complexas (STEUER et al., 2006).

$$\dot{X}_i = \alpha_i \prod_{j=1}^{n} X_j^{g_{ij}} - \beta_i \prod_{j=1}^{n} X_j^{h_{ij}}, \quad i = 1, \ldots, n, \tag{2.1}$$

onde α_i e β_i são as taxas de produção e degradação, respectivamente, e os expoentes g_{ij} e h_{ij}, denominados expoentes cinéticos, quantificam a influência da espécie X_j sobre a produção e a degradação de X_i. O produtório reflete o caráter multiplicativo dessas interações: cada espécie reguladora contribui simultaneamente para a taxa resultante, de modo que a ausência de qualquer fator pode inibir a reação independentemente dos demais. O conjunto dessas equações integra a evolução temporal de RNA e proteínas de forma acoplada, conferindo ao modelo capacidade de representar dinâmicas complexas.

No entanto, apesar de sua precisão e da capacidade de gerar entendimentos sobre a dinâmica do sistema, a aplicação prática desses modelos enfrenta desafios. Eles necessitam de

conhecimento de parâmetros cinéticos, que podem ser desconhecidos ou complicados de medir, limitando o uso desses modelos em sistemas biológicos com dados escassos (STEUER et al., 2006).

2.4 Conversão de Modelos Booleanos em Contínuos

A metodologia adotada neste trabalho para converter modelos Booleanos em contínuos segue a proposta por feita por (WITTMANN et al., 2009), que busca estender as regras lógicas discretas para um domínio contínuo, mantendo a essência do comportamento do sistema. Dentre as abordagens existentes na literatura, essa se destaca por sua sistematicidade e por preservar a estrutura lógica original por meio do uso de interpolação polinomial multivariada para converter operações lógicas em um sistema de EDOs.

A base dessa metodologia reside na forma como o estado de uma espécie X_i no próximo passo de tempo $(t+1)$ é determinado pelos estados de seus reguladores no tempo t através de uma função de atualização Booleana B_i, expressa como: $X_i(t+1) = B_i(x_{i1}(t), x_{i2}(t), \ldots, x_{iN_i}(t)) \in \{0, 1\}$. Esta formulação caracteriza o comportamento discreto da rede e é o ponto de partida para a conversão.

O primeiro passo envolve a substituição das variáveis Booleanas discretas $x_i \in \{0, 1\}$ por variáveis contínuas $\overline{x_i} \in [0, 1]$.Essas variáveis contínuas podem ser interpretadas como níveis de concentração normalizados entre 0 e 1. Em seguida, as funções de atualização Booleanas B_i precisam ser estendidas para funções contínuas $\overline{B_i} : [0, 1]^N \to [0, 1]$. Essas funções são chamadas de BooleCubes e são definidas de modo a concordar com a função Booleana original nos vértices do cubo unitário (WITTMANN et al., 2009). A formulação geral de um BooleCube $\overline{B_i}$ é dada por:

$$\overline{B_i}(\overline{x_1}, \ldots, \overline{x_N}) := \sum_{x_1=0}^{1} \sum_{x_2=0}^{1} \cdots \sum_{x_N=0}^{1} B(x_1, x_2, \ldots, x_N) \prod_{i=1}^{N} (x_i \overline{x_i} + (1 - x_i)(1 - \overline{x_i})) \qquad (2.2)$$

onde $B(x_1, \ldots, x_N)$ é a função Booleana original. O somatório percorre todas as 2^N combinações possíveis de entradas da tabela verdade, enquanto o produtório constrói, para cada combinação, um termo que assume valor unitário apenas quando os valores contínuos $\overline{x_i}$ estão próximos daquela configuração específica e zero nas demais. O resultado é uma interpolação multilinear que reproduz fielmente a tabela verdade no domínio contínuo. BooleCubes são funções suaves e podem ser facilmente diferenciadas e integradas analiticamente (WITTMANN et al., 2009).

Para incorporar o comportamento sigmoidal frequentemente observado nas interações moleculares biológicas, são introduzidas as funções de Hill:

$$f(\overline{x}) = \frac{\overline{x}^n}{\overline{x}^n + k^n} \tag{2.3}$$

Aqui, o coeficiente de Hill n regula a inclinação da curva, refletindo a cooperatividade da interação, e k corresponde a um limiar de ativação. A construção dos HillCubes ocorre pela substituição das variáveis contínuas $\overline{x_j}$ nas expressões dos BooleCubes pelas correspondentes funções de Hill $f(\overline{x_j})$:

$$\overline{B_i}^H(\overline{x_{i1}}, \ldots, \overline{x_{iN_i}}) := \overline{B_i}^l(f_{i1}(\overline{x_{i1}}), f_{i2}(\overline{x_{i2}}), \ldots, f_{iN_i}(\overline{x_{iN_i}})) \tag{2.4}$$

Essa abordagem permite que cada interação seja caracterizada por sua própria função de Hill, com parâmetros individualizados, enquanto os BooleCubes se encarregam de acoplar essas interações, preservando a forma sigmoidal das funções de Hill (WITTMANN et al., 2009).

O comportamento temporal das concentrações $\overline{x_i}$ é descrito por um sistema de EDOs, utilizando as funções de atualização contínuas:

$$\dot{\overline{x_i}} = \frac{1}{\tau_i}(\overline{B_i}^H(\overline{x_{i1}}, \ldots, \overline{x_{iN_i}}) - \overline{x_i}) \tag{2.5}$$

Nesta formulação, τ_i é um parâmetro que pode ser interpretado como o tempo de vida da espécie X_i. Os parâmetros n e k das funções de Hill, em conjunto com os τ_i, constituem os coeficientes numéricos do modelo contínuo que necessitam ser determinados. A capacidade desses parâmetros em acomodar diferentes escalas de tempo de interações é fundamental. A conversão para HillCubes e a subsequente formulação em EDOs capacitam o modelo contínuo a replicar o comportamento do modelo Booleano original, ao mesmo tempo em que oferece propriedades dinâmicas mais ricas, como a reprodução de perfis temporais de níveis de concentração e a predição de afinidades de ligação para diversos ligantes (WITTMANN et al., 2009).

2.5 Cinéticas

Nesta seção são apresentados os modelos cinéticos empregados na conversão dos modelos Booleanos em contínuos. Inicialmente, introduz-se o conceito de cinética enzimática, que fundamenta as formulações subsequentes. Em seguida, descrevem-se os modelos de

Michaelis-Menten e de Hill, discutindo-se a relação de equivalência entre eles. Por fim, apresenta-se o modelo de Goldbeter-Koshland, que descreve ciclos de ativação e desativação enzimática e é capaz de capturar comportamentos de chaveamento ultrassensível.

2.5.1 Cinética Enzimática

A cinética enzimática é o estudo das taxas das reações químicas catalisadas por enzimas. As enzimas são catalisadores biológicos que aumentam drasticamente a velocidade de reações específicas sem serem consumidas no processo (BISSWANGER, 2017). Elas fazem isso diminuindo a energia de ativação da reação ($\Delta G^{\ddagger}$), estabilizando o estado de transição. As enzimas não afetam o equilíbrio da reação, elas apenas aceleram a taxa na qual a reação atinge o equilíbrio (BOYLE, 2005).

2.5.2 Modelo de Michaelis-Menten

O modelo de Michaelis-Menten estabelece uma relação quantitativa entre a velocidade inicial de uma reação enzimática (V_0) e a concentração do substrato ($[S]$). Proposto por Leonor Michaelis e Maud Menten em 1913, o modelo assume que a enzima se liga reversivelmente ao substrato, formando rapidamente um complexo enzima-substrato (ES). Esse complexo, por sua vez, se decompõe mais lentamente, liberando o produto e restaurando a enzima livre (JOHNSON; GOODY, 2011).

A equação de Michaelis-Menten é:

$$V_0 = \frac{V_{\text{max}} \cdot [S]}{K_m + [S]} \tag{2.6}$$

Onde:

- V_0 é a velocidade inicial da reação.
- V_{max} é a velocidade máxima da reação, alcançada quando a enzima está saturada com o substrato.
- K_m (constante de Michaelis) é a concentração de substrato na qual a velocidade inicial é metade de V_{max}. K_m pode ser uma medida da afinidade da enzima pelo substrato, especialmente quando a etapa de quebra do complexo ES em E + P é a etapa limitante da velocidade. Um valor menor de K_m indica maior afinidade da enzima pelo substrato.

2.5.3 Modelo de Hill

O modelo de Hill foi apresentado para descrever a relação de equilíbrio entre a tensão de oxigênio e a saturação de hemoglobina. Essa equação é amplamente utilizada em farmacologia para analisar as relações quantitativas entre fármacos e receptores. Além disso, muitos modelos empregam essa equação para descrever relações não lineares entre dose e resposta de fármacos (GOUTELLE et al., 2008).

A equação de Hill focada na bioquímica é:

$$\log\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right) = n_H \cdot \log[L] - \log K_d \tag{2.7}$$

Onde:

- θ é a fração de sítios de ligação ocupados pelo ligante.
- $[L]$ é a concentração do ligante.
- K_d é a constante de dissociação aparente.
- n_H (coeficiente de Hill) é uma medida do grau de cooperatividade.

Para modelagem continua de redes, usa-se uma forma sigmoidal da equação. Wittmann et al. (2009) aplicam essa abordagem para transformar modelos Booleanos em sistemas contínuos, usando expressões para simular transições binárias.

$$f(\overline{x}) = \frac{V_{\text{max}} \cdot \overline{x}^n}{\overline{x}^n + k^n} \tag{2.8}$$

Onde:

- n determina a inclinação da curva.
- k é um limiar.
- V_{max} é a velocidade máxima da reação, alcançada quando a enzima está saturada com o substrato

2.5.4 Relação entre Michaelis-Menten e Hill

Ambos os modelos descrevem a relação entre a concentração do substrato e a velocidade de reação de ou fração de sítios de ligação ocupados (RADEEF, 2025).

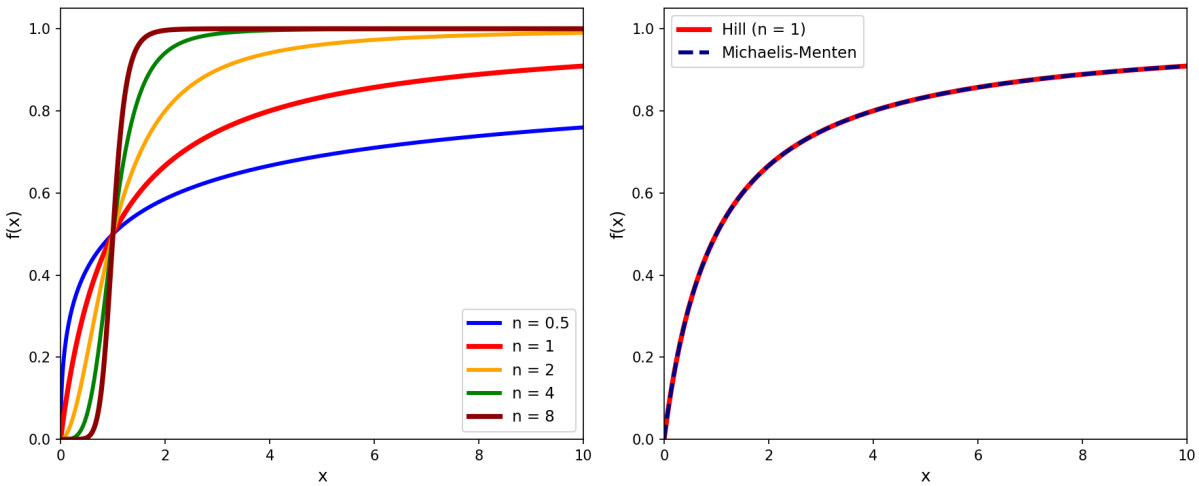
O modelo de Michaelis-Menten se aplica a enzima com ligação não cooperativa de um único substrato, ou a sistemas em que a cooperatividade é desprezível (quando o coeficiente de Hill $n_H = 1$) . A curva gerada por esse modelo é hiperbólica (NOëL, 2020).

O modelo de Hill é uma generalização que considera a ligação cooperativa, gerando uma curva de saturação sigmoide. Quando $n_H = 1$, a equação de Hill se reduz à de Michaelis-Menten (LEHNINGER, 2004).

A principal diferença entre os dois é que Michaelis-Menten descreve os sistemas sem interações entre os sítios de ligação, enquanto Hill é voltado para sistemas com múltiplos sítios de ligação, onde a ligação de um ligante influencia a afinidade dos demais (BOYLE, 2005).

Observa-se essa relação na figura 2.2. No gráfico à esquerda são apresentadas curvas de Hill para diferentes valores do coeficiente de cooperatividade (n_H). À medida que o valor de n_H aumenta, a transição entre os estados de baixa e alta ocupação torna-se mais abrupta, evidenciando o comportamento cooperativo do sistema. Já no gráfico à direita, a curva obtida pela equação de Hill para $n_H = 1$ praticamente sobrepõe-se à curva de Michaelis-Menten, demonstrando visualmente a equivalência matemática entre os dois modelos nessa condição. Essa sobreposição confirma que o modelo de Michaelis-Menten pode ser interpretado como um caso particular da equação de Hill quando não há cooperatividade entre os sítios de ligação.

Figura 2.2 – Comparação entre os modelos de Hill e Michaelis-Menten evidenciando sua equivalência para $n_H = 1$.



2.5.5 Modelo de Goldbeter-Koshland

O modelo de Goldbeter-Koshland descreve o estado estacionário de um sistema em que uma proteína pode existir nas formas inativa e ativa. A transição entre essas formas é controlada por duas enzimas que atuam em sentidos opostos, uma promovendo a ativação e outra a desativação da proteína (GOLDBETER; JR, 1981).

Para uso em modelos de redes de regulação gênica, a função é expressa de forma adimensional. Dado um ativador com concentração normalizada v_1, define-se o agregador auxiliar B:

$$B = v_2 - v_1 + v_1 J_2 + v_2 J_1 \tag{2.9}$$

No estado estacionário, a fração ativa é dada pela função de Goldbeter-Koshland (GOLDBETER; JR, 1981):

$$G(v_1, v_2, J_1, J_2) = \frac{2\, v_1\, J_2}{B + \sqrt{B^2 - 4\,(v_2 - v_1)\, v_1\, J_2}} \tag{2.10}$$

onde:

- v_1 é a concentração normalizada do ativador, correspondendo a N_X no sistema de EDOs;
- $v_2 \in [0{,}01;\ 1{,}5]$ é a velocidade máxima da reação de desativação, cujo limite inferior evita que a desativação seja nula e o superior impede que ela domine completamente o sistema;
- $J_1,\ J_2 \in [0{,}001;\ 0{,}99]$ são as constantes de Michaelis normalizadas das reações de desativação e ativação, respectivamente, restritas ao intervalo aberto para evitar singularidades numéricas e garantir que as enzimas operem abaixo da saturação.

2.6 Regressão Simbólica

Uma forma de descrever matematicamente um sistema físico ou biológico é utilizando um conjunto de EDOs, pois elas podem apresentar as derivadas temporais das posições físicas ou concentrações químicas conforme seu estado atual (SCHMIDT; LIPSON, 2008). Determinar uma forma simbólica para f(X, y) que resolva um sistema de *w* equações diferenciais compatível com os dados é um desafio relevante em modelagem (BERNARDINO; BARBOSA, 2010).

Dado um conjunto de dados e uma classe de funções, o problema de encontrar a função que melhor se ajusta aos dados é chamado de regressão. Isso envolve minimizar alguma medida de erro entre o modelo e os dados, usando um método de otimização. Normalmente, a forma da função é fixada, e o objetivo é ajustar seus coeficientes. Mas, quando a estrutura da função não é conhecida, é preciso determinar tanto a forma quanto os parâmetros, isso é chamado de regressão simbólica (AUGUSTO; BARBOSA, 2000).

O objetivo é encontrar o sistema de equações diferenciais $y' = f(x, y) = \{y'_1 = f_1(x, y), y'_2 = f_2(x, y), \ldots, y'_n = f_n(x, y)\}$ que descreva o comportamento dos pontos observados (x_k, y_k), com $y_k = y(x_k)$, para $k = 1, \ldots, m$, onde m é o número de dados.

Existem duas abordagens principais para aplicar regressão simbólica a sistemas dinâmicos. O primeiro envolve calcular uma aproximação das derivadas dos dados apenas uma vez, no início do processo, usando por exemplo, a diferenciação numérica de dois pontos, onde:

$$y'_k \approx \frac{y_{k+1} - y_k}{h} \tag{2.11}$$

Para a outra integra-se e compara para cada função gerada pela regressão a curva resultante como os dados. Um método comum é o Runge-Kutta de 4ª ordem:

$$\begin{aligned} \overline{y}_{k+1} &= \overline{y}_k + \frac{h}{6}(q_1 + 2q_2 + 2q_3 + q_4) \\ q_1 &= f(t_k, \overline{y}_k) \\ q_2 &= f(t_k + \frac{h}{2}, \overline{y}_k + \frac{h}{2}q_1) \\ q_3 &= f(t_k + \frac{h}{2}, \overline{y}_k + \frac{h}{2}q_2) \\ q_4 &= f(t_k + h, \overline{y}_k + hq_3) \end{aligned} \tag{2.12}$$

Este método possui erro de ordem $O(h^5)$, em contraste com o erro $O(h)$ da diferenciação simples. Entretanto, exige integração a cada avaliação de candidato, aumentando o custo computacional

2.7 Computação Evolucionista

A Computação Evolucionista (CE) é uma área da inteligência artificial que se inspira nos princípios da evolução biológica, propostos por Charles Darwin em sua Teoria da Evolução das Espécies. O mecanismo central dessa teoria é a seleção natural, onde os indivíduos mais

adaptados ao seu ambiente possuem maiores chances de sobreviver e se reproduzir, transmitindo suas características favoráveis às futuras gerações (DARWIN, 1859).

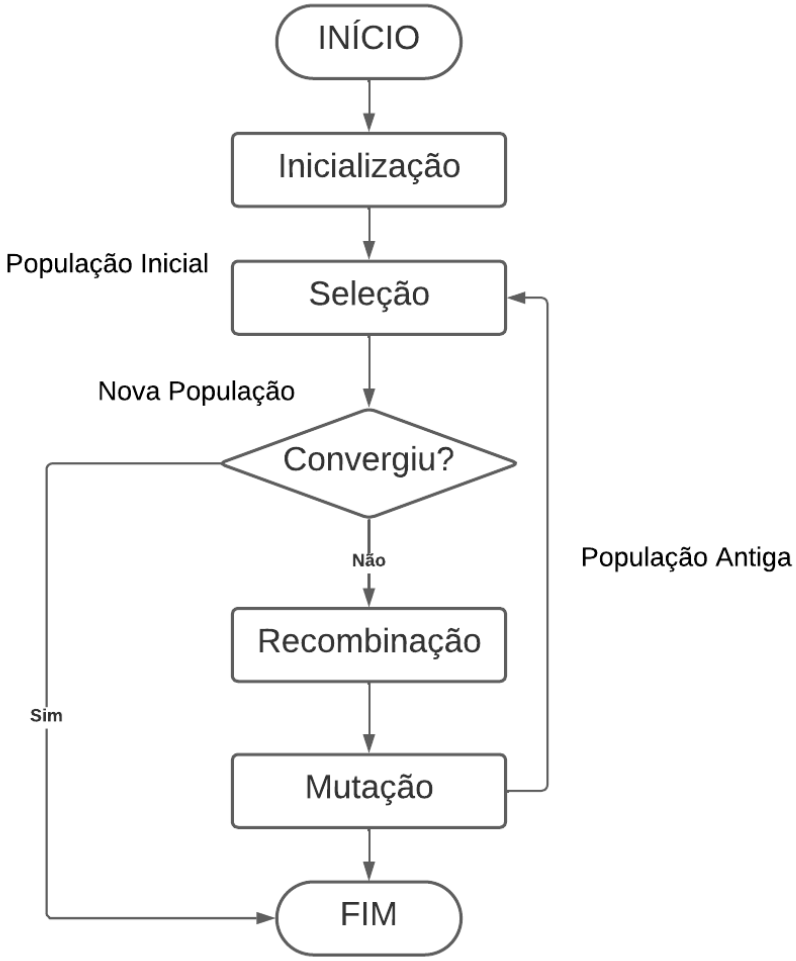
A CE surge como uma abordagem poderosa para desenvolver algoritmos robustos e de alto desempenho, capazes de resolver problemas de crescente complexidade dentro de prazos limitados (LOPES; TAKAHASHI, 2011). Diferentemente de algoritmos projetados para problemas específicos, os Algoritmos Evolutivos (AEs) são notavelmente versáteis, aplicáveis a uma vasta gama de desafios com pouca necessidade de adaptação, e frequentemente fornecem soluções de qualidade satisfatória (FONSECA, 2009). Além disso, a CE oferece uma plataforma valiosa para simular e compreender processos evolutivos em um ambiente controlado, possibilitando a realização de experimentos que seriam inviáveis na biologia tradicional (EIBEN; SMITH, 2015).

2.7.1 Algoritmos Genéticos

A base dos Algoritmos Evolutivos (AEs) segue a lógica evolutiva onde uma população de soluções candidatas compete por sobrevivência em um ambiente com recursos limitados (MIRJALILI; MIRJALILI, 2019). Em seu modelo clássico como Algoritmo Genético Simples (AGS), é utilizado representação binária, seleção proporcional à aptidão, baixa taxa de mutação e recombinação com probabilidade fixa (LACERDA; CARVALHO, 1999). Indivíduos com maior aptidão têm maior chance de gerar descendentes por meio de operadores como recombinação e mutação (ZINI, 2009). A cada geração, a nova população substitui completamente a anterior, mesmo com o uso fixo de parâmetros como limitação. Algumas melhorias como seleção por torneio, elitismo, recombinação uniforme e auto-adaptação de taxas de mutação foram incorporadas ao longo do tempo, dando origem a variações mais desenvolvidas dos AEs (EIBEN; SMITH, 2015).

A figura 2.3 mostra o método de algoritmo genético proposto por Dastanpour, Ibrahim e Mashinchi (2014), que combina uma rede neural artificial com um algoritmo genético para melhorar a precisão na detecção de instruções. O processo começa com separação do conjunto de dados em partes de treino e teste. A rede neural artificial é treinada com os dados e então realiza a classificação dos dados de teste. Em seguida, os resultados são usados como entrada para o AG, que otimiza os parâmetros da rede. Ele busca minimizar o erro e maximizar a taxa de acerto, selecionando subconjuntos de características mais relevantes. No final compara-se a performance da rede neural artificial com a otimizada pelo AG.

Figura 2.3 – Fluxograma algoritmo genético.



Fonte: Traduzido de (DASTANPOUR; IBRAHIM; MASHINCHI, 2014)

2.7.2 Estratégias evolutivas

As Estratégias Evolutivas (EE)s são métodos de otimização inspirados na evolução biológica, projetados para encontrar soluções em espaços contínuos de forma eficiente e adaptativa (BEYER; SCHWEFEL, 2002). Foram desenvolvidas com o objetivo de serem aplicadas em otimização numérica (COSTA; OLIVEIRA, 2012). Cada indivíduo em uma EE é representado por um vetor de variáveis de solução ($x \in R^n$) acompanhado de um vetor de parâmetros de estratégia (σ), que determina o passo de mutação. A técnica central é a mutação gaussiana: novas soluções x' são geradas por

$$x' = x + \sigma \cdot N(0, 1), \tag{2.13}$$

permitindo exploração contínua do espaço de busca.

O diferencial das EE está na auto adaptação dos parâmetros σ: eles próprios integram o genótipo e evoluem conforme o algoritmo progride, ajustando automaticamente a intensidade das mutações (MEYER-NIEBERG; BEYER, 2007). A recombinação une informações de vários pais para formar filhos, usando seleção discreta para as variáveis x e média aritmética para os σ, garantindo diversidade e estabilidade no processo evolutivo. Após gerar λ descendentes a partir de μ progenitores, aplica-se o esquema de seleção (μ, λ) ou $(\mu + \lambda)$: apenas os melhores μ sobrevivem à próxima geração, assegurando pressão seletiva e capacidade de escapar de ótimos locais (BEYER; SCHWEFEL, 2002). Existem diferentes formas de implementar essa auto-adaptação do σ.

A primeira variante histórica, a $(1 + 1)$-ES, opera com um único progenitor $x \in R$, gerando um descendente por $x' = x + \sigma \cdot N(0, 1)$. O candidato x' substitui o pai se $f(x') > f(x)$ na maximização, ou $f(x') < f(x)$ na minimização. Em sua formulação original, σ era fixo ao longo de toda a busca. A adaptação do passo foi introduzida por Rechenberg (1973) por meio da regra do $1/5$ de sucesso: se aproximadamente $1/5$ das mutações produzem melhora, o passo permanece inalterado; se menos, σ é reduzido; se mais, σ é aumentado. Formalmente, $\sigma' = \sigma \cdot c^{\{-1,1\}}$, com $0{,}817 \leq c \leq 1$ (SCHWEFEL, 1977).

Contudo, existem estratégias baseadas em esquemas μ, λ e $\mu + \lambda$, assim como variantes mais elaboradas como Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy (CMA-ES), entre outras (CHOCAT et al., 2015). Essas características fazem das estratégias evolutivas uma boa opção para problemas de otimização em que as variáveis são reais e o terreno de busca exige equilíbrio entre exploração e exploração (EIBEN; SMITH, 2015).

O algoritmo 1 apresenta o funcionamento geral da EE. O operador de variação é definido por Ψ_V, e o de avaliação é explícito. A população $P^{(t)}$ na geração $t \geq 0$ é um conjunto de indivíduos, onde cada $p \in P^{(t)}$ é uma tupla (x, Ψ). Os conjuntos Ψ e Ψ_V são parâmetros de estratégia arbitrários. Parâmetros modificados internamente são endógenos. μ é o número de pais, λ de descendentes, e ρ de pais para uma única recombinação. Para esses, $\mu, \rho, \lambda \in N$ e $\rho \leq \mu$.

Algorithm 1 Procedimento geral das estratégias evolutivas (EIBEN; SMITH, 2015)

Inicialização de $P^{(0)}$ com μ indivíduos
$t \leftarrow 0$
repeat
  $Q^{(t)} \leftarrow \emptyset$
  for $i = 1\ \lambda$ **do**
    Amostra ρ pais $p_1, \ldots, p_\rho \in P^{(t)}$ uniformemente de maneira aleatória
    $q \leftarrow$ variação$(p_1, \ldots, p_\rho, \Psi_V)$
    $Q^{(t)} \leftarrow Q^{(t)} \cup \{q\}$
  end
  $P^{(t+1)} \leftarrow$ seleção dos μ melhores indivíduos de $Q^{(t)} \cup \{p \in P^{(t)} : \text{idade} < \kappa\}$
  Atualiza Ψ_V
  $\forall p \in P^{(t+1)}$: atualiza idade
  $t \leftarrow t + 1$
until *o critério de parada seja atingido*

$\kappa \in N$ define a idade máxima de um indivíduo. Ao contrário dos endógenos, μ, ρ, λ e κ são exógenos, definidos pelo usuário. A configuração de κ influencia diretamente a seleção. Seleção vírgula ($\kappa = 1$) e adição ($\kappa = \infty$) são comuns. A seleção vírgula é geralmente preferida por facilitar o escape de ótimos locais, acompanhar ótimos móveis e evitar que mutações ruins persistam (EIBEN; SMITH, 2015).

A adaptabilidade do parâmetro de mutação é crucial. Operadores de mutação devem permitir que qualquer ponto no espaço de busca seja alcançável, serem imparciais e parametrizados (EIBEN; SMITH, 2015). Uma distribuição normal multivariada satisfaz esses requisitos. A mutação é $N(\zeta, \sigma)$, com ζ (média) = 0 e σ o desvio padrão. A ordem da mutação é importante: $\sigma \rightarrow \sigma'$ e, depois, $x \rightarrow x' = x + N(0, \sigma')$. Um x' é bom se $f(x')$ for bom, e σ' é bom se x' gerado de σ' for bom ($f(x)$ é a função de avaliação) (BÄCK; FOUSSETTE; KRAUSE, 2013).

2.7.3 Evolução diferencial

O Algoritmo de Evolução Diferencial (ED) é um método de otimização populacional voltado principalmente para problemas em espaços contínuos (STORN; PRICE, 1997). Ele foi projetado para encontrar soluções aproximadas eficientes em funções-objetivo complexas, especialmente quando há múltiplos ótimos locais. A principal inspiração para o nome do método vem do seu mecanismo de mutação diferencial, que utiliza diferenças vetoriais entre indivíduos da população para gerar novas soluções. A partir de uma população de vetores de solução candidatos em R^n, um novo vetor mutante $\mathbf{x}'$ é gerado adicionando-se um vetor de perturbação a um vetor existente,

$$\mathbf{x}' = \mathbf{x} + \mathbf{p} \tag{2.14}$$

Sendo esse vetor de perturbação p a diferença vetorial escalada de dois outros membros escolhidos aleatoriamente da população,

$$\mathbf{p} = F \cdot (\mathbf{y} - \mathbf{z}) \tag{2.15}$$

onde $F > 0$ é um número real que controla a rapidez com que a população evolui. Após isso, aplica-se um crossover uniforme com taxa C_r, combinando vetor mutado com o original, gerando um vetor de teste $\mathbf{u}$. A seleção é deterministica, mantendo o vetor com melhor disposição entre $\mathbf{x}$ e $\mathbf{u}$ (EIBEN; SMITH, 2015).

Os principais parâmetros são: fator de escala F, tamanho da população NP e taxa de crossover C_r. O número de genes herdados do mutante segue uma distribuição binomial. A escolha aleatória dos vetores e a aplicação da mutação fazem da evolução diferencial um algoritmo estocástico, cujo processo é repetido iterativamente até que um critério de parada seja alcançado (ROCHA; SARAMAGO, 2011).

A notação ED/a/b/c define variantes, como ED/rand/1/bin (clássica), onde se especifica o vetor base, o número de diferenças e o tipo de recombinação. A ED se destaca pela simplicidade e eficiência em problemas com variáveis reais (XIANG et al., 2015).

A figura 2.4 apresenta o funcionamento de uma evolução diferencial clássica. Ela inicia com a definição dos parâmetros de controle: o fator de escala da mutação F, a taxa de crossover Cr e o critério de parada (por exemplo, número máximo de gerações ou valor-alvo da função custo) (ELTAEIB; MAHMOOD, 2018). Em seguida, gera-se uma população inicial de NP vetores-solução $x_j \in R^D$ de forma completamente aleatória dentro dos limites inferiores b_L e superiores b_U do problema, segundo

$$x_{i,j} = b_L + (b_U - b_L)\,\mathrm{rand}(0,1), \quad i = 1, \ldots, D;\ j = 1, \ldots, NP. \tag{2.16}$$

A cada geração, para cada vetor-alvo x, selecionam-se aleatoriamente três outros vetores distintos v_1, v_2, v_3 da população e calcula-se o vetor mutante

$$v_y = v_3 + F\left(v_1 - v_2\right), \tag{2.17}$$

introduzindo exploração ao combinar diferenças entre soluções atuais. Em seguida, constrói-se o vetor de teste v_{trial} por crossover binomial entre v_y e o vetor-alvo x:

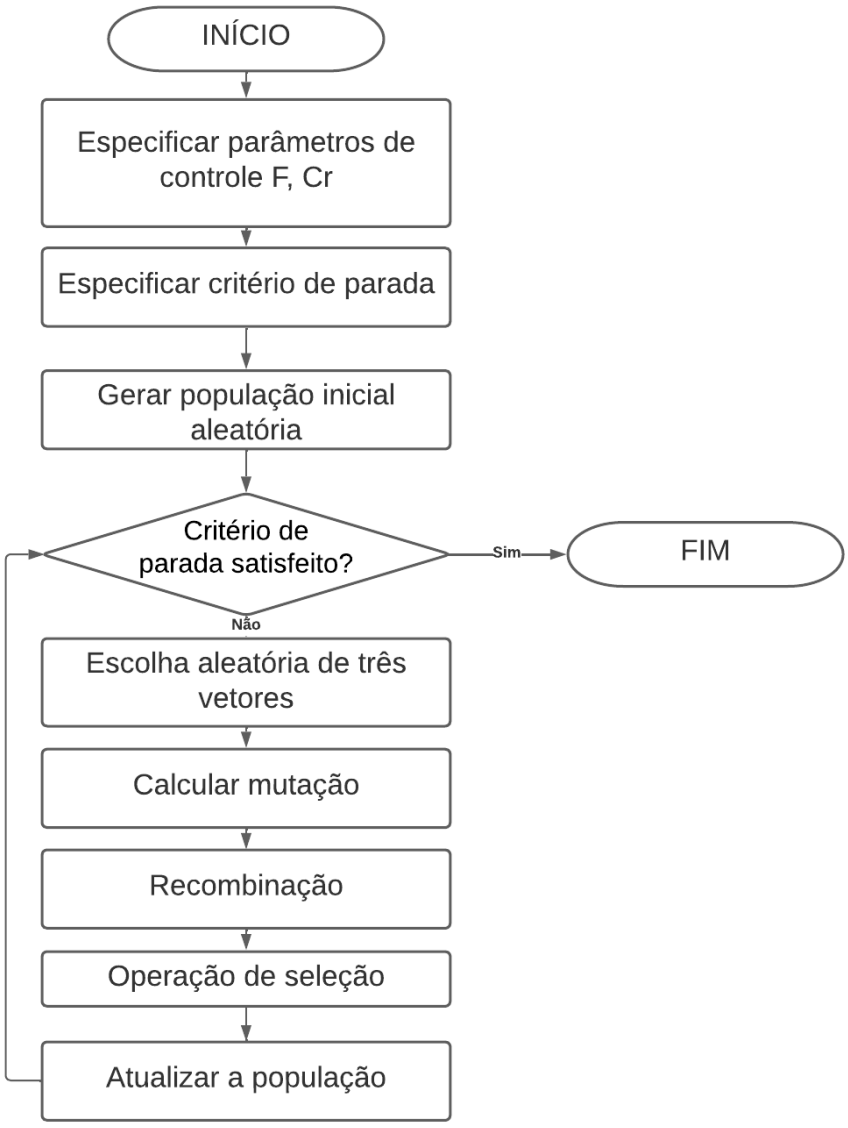
$$v_{\text{trial}}[i] = \begin{cases} v_y[i], & \text{se } \text{rand}(0,1) < Cr, \\ x[i], & \text{caso contrário}, \end{cases} \qquad i = 1, \ldots, D. \tag{2.18}$$

Finalmente, aplica-se a seleção, comparando as aptidões:

$$x \leftarrow \begin{cases} v_{\text{trial}}, & \text{se } f\left(v_{\text{trial}}\right) \leq f(x), \\ x, & \text{caso contrário.} \end{cases} \tag{2.19}$$

Esse ciclo de mutação, crossover e seleção repete-se até que o critério de parada seja satisfeito. Ao final, o melhor vetor encontrado é retornado como solução aproximada do problema de otimização. Esta estratégia é conhecida como ED/rand/1/bin e é amplamente utilizada em problemas contínuos devido à sua simplicidade e eficácia (ELTAEIB; MAHMOOD, 2018).

Figura 2.4 – Fluxograma da evolução diferencial clássica



Fonte: Traduzido de (ELTAEIB; MAHMOOD, 2018)

3 PROPOSTA

O presente trabalho insere-se em uma metodologia mais ampla para a inferência de Redes de Regulação Gênica (RRGs) a partir de dados de expressão gênica (SILVA, 2024). Essa metodologia, ilustrada na figura 3.1, segue uma sequência de etapas que partem dos dados brutos de expressão e chegam à reconstrução e à avaliação da rede regulatória. A figura foi adaptada da tese de doutorado que originou essa metodologia, para destacar, em azul, a etapa sobre a qual recai a contribuição aqui apresentada.

O processo parte dos dados brutos, uma matriz de expressão em que cada linha corresponde a um gene e cada coluna a uma célula. Desses dados seleciona-se o subconjunto de genes de interesse, que passa por um pré-processamento da expressão gênica, etapa que reúne o tratamento de *dropouts*, a correção de efeitos de lote (*batch effects*) e de efeitos biológicos e a inferência de pseudotempos. Em seguida, a ordenação pseudotemporal reconstrói a trajetória de expressão de cada gene ao longo do tempo, e o agrupamento reúne genes com perfis correlacionados.

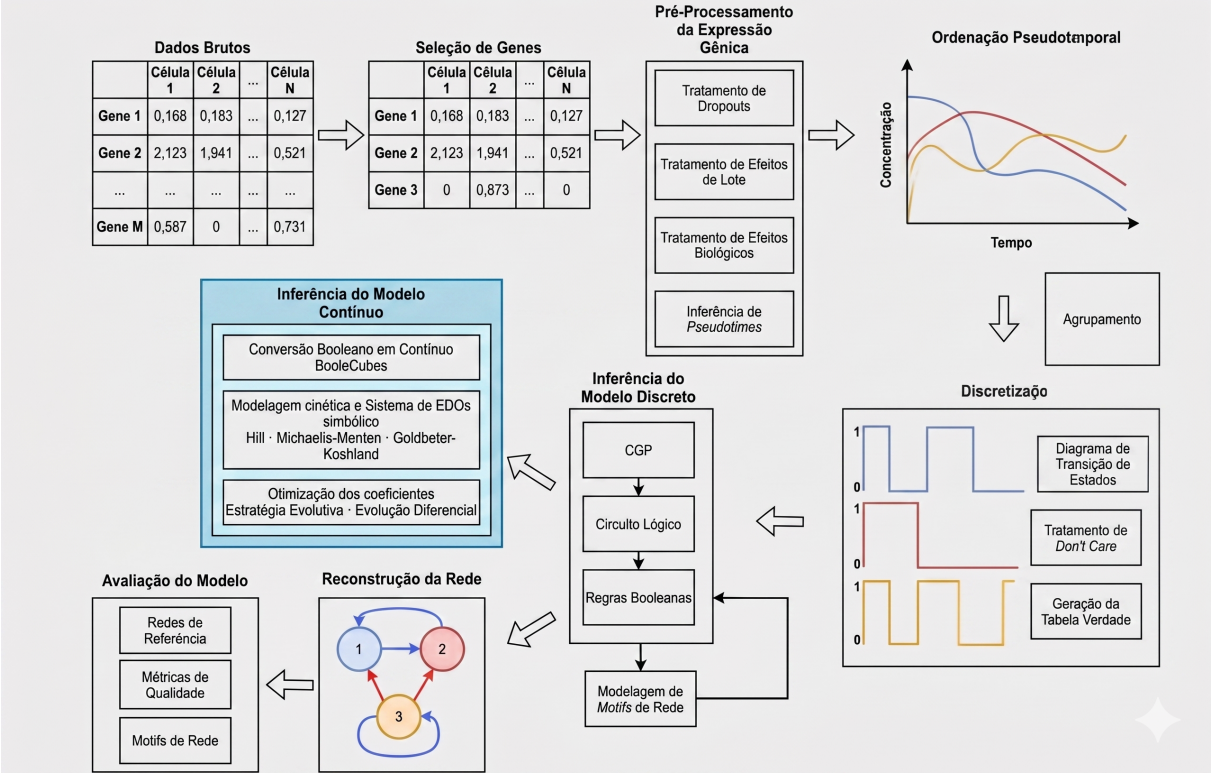
A discretização converte então os níveis contínuos de expressão em estados binários e produz o diagrama de transição de estados, o tratamento dos estados indefinidos (*don't care*) e a tabela verdade correspondente. Essa tabela alimenta a inferência do modelo discreto: por meio da Programação Genética Cartesiana (CGP), evolui-se um circuito lógico que reproduz a tabela verdade, do qual se extraem as regras Booleanas que descrevem qualitativamente a regulação entre os genes. Por fim, as etapas de modelagem de *motifs*, reconstrução e avaliação recompõem a rede regulatória e a confrontam com redes de referência e métricas de qualidade.

A contribuição deste trabalho situa-se na etapa de inferência do modelo contínuo, destacada em azul na figura 3.1. Ela toma como ponto de partida o modelo Booleano produzido pela etapa anterior e o converte em um sistema de equações diferenciais ordinárias, capaz de descrever quantitativamente a evolução temporal das concentrações dos produtos gênicos, algo que o modelo discreto, por sua natureza qualitativa, não alcança.

Dentro dessa etapa, a investigação se organiza em torno de dois eixos. O primeiro diz respeito à cinética empregada na conversão: a formulação clássica restringe-se à cinética de Hill, ao passo que aqui ela é estendida para acomodar também as cinéticas de Michaelis-Menten e de Goldbeter-Koshland, o que permite examinar como a escolha da função de ativação afeta a fidelidade do modelo contínuo. O segundo eixo trata da determinação dos coeficientes numéricos que a conversão deixa em aberto, um problema de otimização em espaço contínuo. Para

resolvê-lo, confrontam-se a Estratégia Evolutiva e a Evolução Diferencial, avaliadas tanto pela qualidade do ajuste obtido quanto pelo custo computacional exigido.

Figura 3.1 – Metodologia para a inferência de Redes de Regulação Gênica, adaptada da tese de doutorado (SILVA, 2024). Em destaque (azul), a etapa de inferência do modelo contínuo, foco deste trabalho.



4 MODELAGEM

Neste capítulo apresenta-se a modelagem dos sistemas contínuos derivados de modelos Booleanos. A seção 4.1 descreve o processo geral de conversão, comum a todas as abordagens desenvolvidas. Em seguida, a seção 4.2 apresenta as três funções cinéticas investigadas. A seção 4.3 descreve os dois algoritmos evolutivos utilizados na otimização dos parâmetros. Por fim, a seção 4.4 caracteriza os dois problemas biológicos utilizados para validação, identificando em cada caso o modelo Booleano adotado e os coeficientes numéricos a serem determinados.

4.1 Conversão de Modelos Booleanos em Contínuos

Conforme apresentado na seção 2.4, a metodologia de Wittmann et al. (2009) converte modelos Booleanos em sistemas de EDOs em duas etapas: primeiro, as funções lógicas de atualização são estendidas ao domínio contínuo pela construção dos BooleCubes; depois, as variáveis contínuas presentes nessas expressões são substituídas por funções cinéticas de ativação, originando os cubos cinéticos. O sistema de EDOs resultante assume a forma geral da equação 4.1, reproduzida aqui para facilitar a leitura:

$$\dot{\overline{x_i}} = \frac{1}{\tau_i}\Big(\overline{B_i}^{\text{cin}}(\overline{x_{i1}}, \ldots, \overline{x_{iN_i}}) - \overline{x_i}\Big), \tag{4.1}$$

onde $\tau_i > 0$ é a constante de tempo da espécie X_i e $\overline{B_i}^{\text{cin}}$ é a função de atualização contínua de X_i, obtida pela aplicação da cinética escolhida sobre os BooleCubes correspondentes.

A construção dos BooleCubes percorre linha a linha a tabela verdade da rede, onde j indexa cada variável reguladora de X_i, com $j \in \{1, \ldots, N_i\}$. Para cada configuração de entradas cujo valor de saída é ativo, constrói-se um termo de produto em que cada variável contribui com $\overline{x_j}$ quando seu valor Booleano é 1, ou com $(1 - \overline{x_j})$ quando é 0. A soma de todos esses termos resulta na expressão polinomial que interpola a função lógica original sobre o domínio contínuo. Toda essa etapa é realizada de forma simbólica, o que permite que as expressões sejam posteriormente transformadas e integradas numericamente de forma automatizada. Os códigos-fonte de todas as implementações estão disponíveis publicamente no repositório [1].

É fundamental ressaltar que a metodologia original de (WITTMANN et al., 2009) limita-se à aplicação dos BooleCubes integrados exclusivamente à cinética de Hill. Nesse contexto, o presente trabalho introduz uma contribuição metodológica que, além da conversão

[1] <https://github.com/Rezenddyr/TCC-LucasRezende>

automática do modelo booleano para o contínuo, expande a modelagem incorporando também as cinéticas de Michaelis-Menten e Goldbeter-Koshland.

4.2 Cinéticas

A substituição das variáveis contínuas dos BooleCubes por funções de ativação cinética é o ponto em que as três abordagens investigadas divergem e representa, junto com a conversão automática descrita na seção 4.1, uma das contribuições metodológicas deste trabalho. As variáveis reguladoras de cada saída são identificadas diretamente das regras lógicas do modelo Booleano previamente inferido pelo *framework* CGPGRN (SILVA, 2024): apenas as variáveis que aparecem na expressão de atualização de determinado nó recebem uma função cinética associada, evitando a introdução desnecessária de parâmetros para variáveis sem influência regulatória sobre aquela saída.

O que se descreve a seguir é a forma normalizada adotada em cada cinética e os parâmetros livres que cada uma introduz no modelo. A normalização é necessária para preservar a coerência com os estados discretos originais da rede: impõe-se $f(1) = 1$, garantindo que uma variável completamente ativa no modelo Booleano produza a mesma resposta no modelo contínuo.

4.2.1 Cinética de Hill

Como discutido na seção 2.5.3, a função de Hill é adequada para descrever interações cooperativas com transições abruptas em torno de um limiar, onde n controla a inclinação da curva e k define o ponto de meia-ativação. Por variável reguladora são introduzidos dois parâmetros livres, n e k. Apos a normalização $f(1) = 1$, a forma final adotada é:

$$f_H(x;\, V_{\max}, n, k) = V_{\max}\, \frac{x^n}{x^n + k^n}, \tag{4.2}$$

onde os parâmetros a serem otimizados são $V_{\max}$, n e k, um trio por variável reguladora, além de τ_i por espécie.

4.2.2 Cinética de Michaelis-Menten

Conforme apresentado na seção 2.5.2, a cinética de Michaelis-Menten corresponde ao caso particular $n = 1$ da equação de Hill, produzindo transições hiperbólicas e mais graduais

entre os estados da rede, onde $K_m > 0$ é a constante de Michaelis normalizada. Por variável reguladora é introduzido apenas um parâmetro livre, K_m, tornando este o modelo mais econômico entre os investigados. Com a normalização $f(1) = 1$, a forma final é:

$$f_{MM}(x;\, V_{\max}, K_m) = V_{\max} \frac{x}{x + K_m}, \tag{4.3}$$

onde os parâmetros a serem otimizados são $V_{\max}$ e K_m, um par por variável reguladora, além de τ_i por espécie.

4.2.3 Cinética de Goldbeter-Koshland

Conforme apresentado na seção 2.5.5, o modelo de Goldbeter-Koshland descreve ciclos de ativação e inibição enzimática, sendo capaz de capturar fenômenos de chaveamento ultrassensível. A forma normalizada divide a função $G(v_1, v_2, J_1, J_2)$ pelo seu valor em $v_1 = 1$, garantindo que o estado completamente ativo produza saída unitária. Por variável reguladora são introduzidos três parâmetros livres: v_2, J_1 e J_2, cujos intervalos válidos foram definidos na seção 2.5.5. A forma final é:

$$f_{GK}(x;\, v_2, J_1, J_2) = G(x,\, v_2,\, J_1,\, J_2), \tag{4.4}$$

onde os parâmetros a serem otimizados são v_2, J_1 e J_2, um trio por variável reguladora, além de τ_i por espécie.

4.3 Algoritmos Evolutivos

Com o modelo contínuo simbólico obtido, o próximo passo é determinar numericamente os parâmetros livres, de modo a minimizar o erro entre a dinâmica simulada e os dados de referência. Para isso, foram implementados dois algoritmos evolutivos cujos fundamentos foram apresentados nas seções 2.7.2 e 2.7.3: a Estratégia Evolutiva (EE) e a Evolução Diferencial (ED). Ambos compartilham a mesma função de avaliação; o que os diferencia é o mecanismo de geração de novos candidatos e a forma como a variabilidade é introduzida na população.

A qualidade de uma solução candidata é medida pela sua capacidade de reproduzir as séries temporais de referência. O sistema de EDOs é integrado numericamente a partir do primeiro ponto das séries como condição inicial, com cada concentração normalizada pelo seu valor máximo para que todas as variáveis operem no intervalo $[0, 1]$.

4.3.1 Estratégia Evolutiva

A Estratégia Evolutiva adotada neste trabalho segue o esquema (μ, λ) com auto-adaptação lognormal do passo de mutação, conforme a seção 2.7.2. Cada solução candidata é representada por um vetor com duas partes: os parâmetros livres do modelo contínuo, que se deseja determinar, e um parâmetro de estratégia associado a cada um deles, que controla a intensidade da mutação e evolui junto com a solução ao longo das gerações. Todos os valores são inicializados de forma uniforme dentro de seus limites válidos.

A variação ocorre por mutação, sem recombinação. A cada coordenada selecionada, atualiza-se primeiro o parâmetro de estratégia σ pela regra lognormal:

$$\sigma' = \sigma \cdot \exp(\tau_0 \cdot N(0,1) + \tau \cdot N_i(0,1)), \tag{4.5}$$

em que $\tau_0 = c/\sqrt{2n}$ é o fator de aprendizado global e $\tau = c/\sqrt{2\sqrt{n}}$ o local, sendo n o numero de parâmetros e $c = 1$. O parâmetro do modelo é então perturbado a partir do novo σ'. Sempre que uma mutação produz um valor fora dos limites permitidos, a perturbação é descartada e reamostrada, de modo que a busca permaneça restrita à região de parâmetros fisicamente válida.

A cada geração, geram-se λ descendentes a partir de progenitores escolhidos aleatoriamente, todos avaliados pela mesma função objetivo empregada pela EE. A renovação da população utiliza apenas os descendentes, sem reaproveitar os pais, caracterizando a seleção virgula. Essa estrategia descarta a anterior a cada passo o que reduz a chance de estagnação em ótimos locais. A escolha dos μ sobreviventes é realizada por torneio, no qual o candidato de menor erro permanece.

4.3.2 Evolução Diferencial

A Evolução Diferencial segue o esquema ED/best/1/bin. Diferentemente da Estratégia Evolutiva, as soluções não carregam parâmetros de estratégia: a variabilidade da busca é introduzida diretamente pelas diferenças vetoriais entre membros da população, e o espaço de busca é determinado apenas pelos intervalos válidos de cada parâmetro do modelo.

A cada geração, o vetor mutante é formado a partir do melhor indivíduo da população somado à diferença escalada de dois outros vetores escolhidos aleatoriamente, sendo em seguida combinado com a solução original por recombinação binomial. Adotou-se a atualização imediata, na qual o melhor vetor é renovado dentro da própria geração assim que surge um candidato

superior, o que tende a acelerar a convergência. A seleção é determinística e conserva, entre o vetor-alvo e o vetor de teste, aquele de menor erro.

A função objetivo é a mesma da Estratégia Evolutiva, com a ressalva de que combinações de parâmetros que tornam o sistema de EDOs instável recebem erro infinito, sendo naturalmente eliminadas pela seleção. Para que cada execução consuma integralmente o orçamento de gerações, e assim se equipare ao esforço computacional da outra abordagem, a parada por convergência foi suprimida. Ao final da evolução, aplica-se um refinamento local sobre a melhor solução encontrada. Cada execução parte de uma semente fixa, garantindo a reprodutibilidade dos resultados.

4.4 Problemas Utilizados

Para o desenvolvimento e a validação das abordagens propostas, foram utilizados dois problemas distintos, cada um com sua própria estrutura de rede e conjunto de dados de referência. A seguir descrevem-se os modelos Booleanos adotados e identificam-se os coeficientes numéricos a serem determinados em cada caso.

4.4.1 Problema GRN5 – Ritmo Circadiano Simplificado

O problema GRN5 é uma Rede de Regulação Gênica formada por cinco variáveis de estado (A, B, C, D e E), cujo comportamento discreto é descrito por completo por uma tabela verdade de $2^5 = 32$ combinações. Trata-se de um problema simulado, empregado como benchmark controlado: por ter topologia e dinâmica de referência conhecidas, ele permite verificar se um método de inferência recupera corretamente a estrutura regulatória e reproduz a dinâmica temporal esperada. A dinâmica de cada nó segue o modelo de ritmo circadiano simplificado proposto por (SILVA et al., 2020). Ritmos circadianos são oscilações biológicas de período próximo a 24 horas que regulam processos como os ciclos de sono e vigília e a expressão temporal de genes. No GRN5, esse comportamento é reduzido a uma rede pequena que ainda assim mantém a oscilação periódica e sustentada típica de um relógio biológico, o que torna o problema interessante como caso de teste.

As expressões Booleanas da tabela 4.1 foram obtidas pelo *framework* CGPGRN e representam uma das soluções lógicas possíveis para o problema. Ela não é necessariamente a única, já que expressões Booleanas distintas podem gerar a mesma tabela verdade e, com isso, a mesma dinâmica discreta.

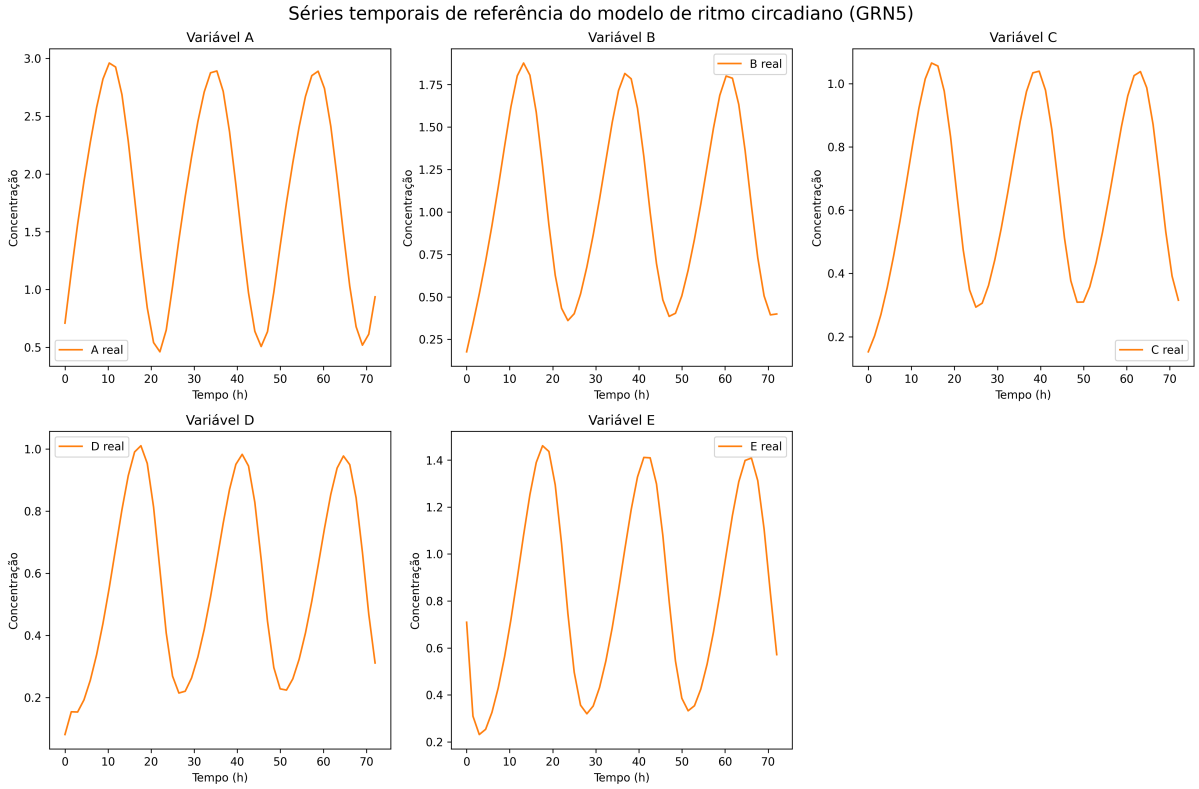
Tabela 4.1 – Expressões Booleanas para o problema GRN5 (ritmo circadiano).

Variável	**Expressão**
A	NOT E
B	A
C	B
D	C
E	(B AND D) OR (D AND E)

Fonte: Silva et al. (2020). NOT: negação; AND: conjunção; OR: disjunção.

A rede tem topologia em cadeia (A $\rightarrow$ B $\rightarrow$ C $\rightarrow$ D), com retroalimentação negativa de E sobre A e a regulação de E por uma combinação de B, D e da própria autorregulação. É esse arranjo, em especial o laço de retroalimentação negativa, que produz o comportamento oscilatório periódico e sustentado característico dos relógios biológicos. A figura 4.1 traz as séries temporais de referência das cinco variáveis, obtidas pela plotagem do modelo.

Figura 4.1 – Séries temporais de referência do modelo de ritmo circadiano (GRN5)



A partir das regras Booleanas e da metodologia descrita na seção 4.1, obtém-se o sistema de EDOs simbólico. A rede possui 7 interações regulatórias: a inibição de A por E, a cadeia de ativações de B a D e as três entradas que compõem a regulação de E (por B, D e a autorregulação de E).

4.4.2 Problema ABCD

O problema ABCD é uma Rede de Regulação Gênica pequena, com apenas quatro variáveis de estado (A, B, C e D). É um problema semi-sintético que imita, de forma simplificada, o tipo de mecanismo regulatório que aparece em bactérias. As regras Booleanas que definem seu comportamento estão na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 – Expressões Booleanas para o problema ABCD.

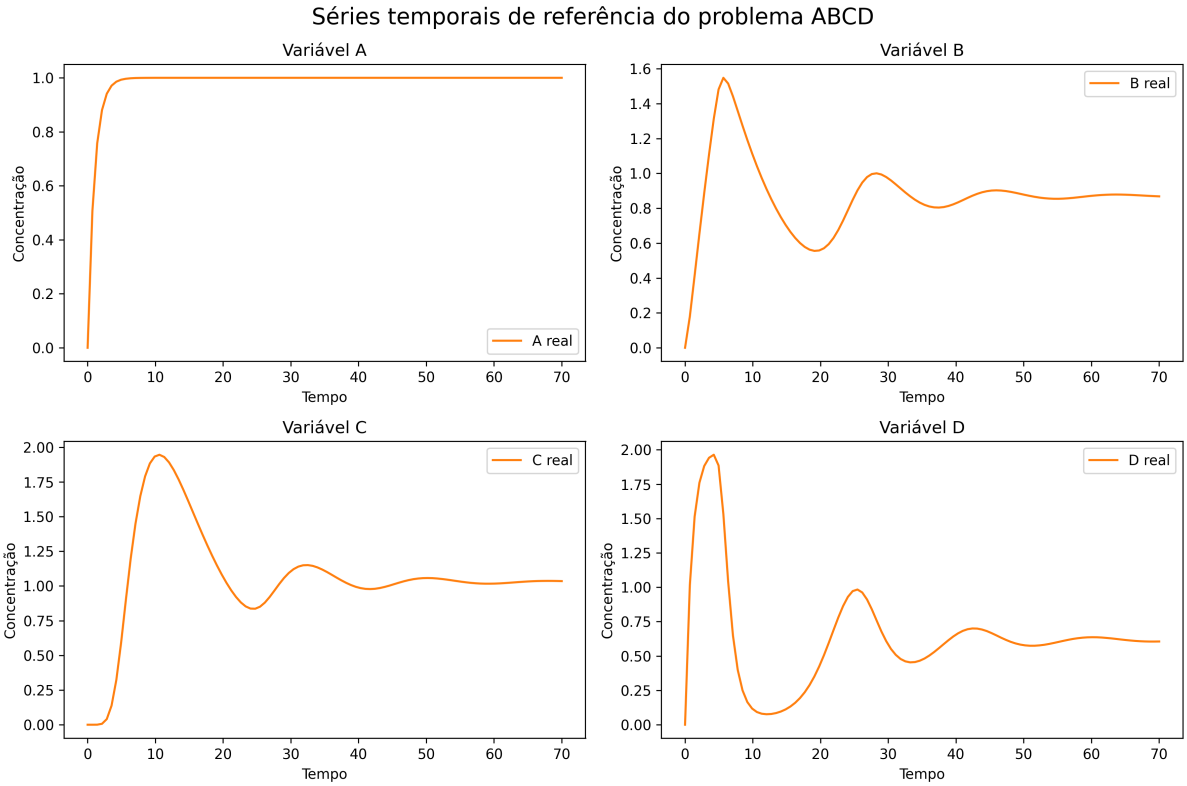
Variável	**Expressão Booleana**
A	1
B	A AND D
C	B
D	NOT C

Fonte: Elaborado pelo autor. NOT: negação; AND: conjunção.

A topologia da rede forma um ciclo de regulação com retroalimentação. A fica sempre ativa e, junto com D, ativa B; B ativa C; e C inibe D, fechando o laço. O resultado é uma dinâmica em que A logo se estabiliza no seu estado estacionário, enquanto B, C e D oscilam de forma amortecida por um tempo até também estabilizarem. A figura 4.2 mostra as séries temporais de referência.

Essa rede possui 4 interações regulatórias: as duas entradas sobre B (por A e por D), a ativação de C por B e a inibição de D por C.

Figura 4.2 – Séries temporais de referência do problema ABCD



5 VALIDAÇÃO DO MODELO

Neste capitulo descreve-se o protocolo experimental adotado para validar as abordagens de modelagem e otimização apresentadas no capítulo 4. A seção 5.1 especifica o ambiente de execução, incluindo as ferramentas de software e o hardware utilizados. A seção 5.2 detalha o protocolo de execução dos experimentos. Por fim, a seção 5.3 define as métricas empregadas na avaliação dos resultados.

5.1 Ambiente e Ferramentas

Todos os experimentos foram implementados em Python, com uso de bibliotecas auxiliares para algumas funcionalidades. A integração numérica dos sistemas de EDOs foi realizada pela função `odeint` da biblioteca SciPy. As operações vetoriais e a manipulação dos dados foram conduzidas com a biblioteca NumPy, e a geração dos gráficos de ajuste utilizou a biblioteca Matplotlib.

A EE foi implementada do zero, sem uso de bibliotecas externas de otimização, seguindo diretamente o esquema (μ, λ) com auto-adaptação lognormal descrito na seção 4.3.1. Já a ED foi implementada com o auxílio da função `differential_evolution` da biblioteca SciPy, configurada conforme os hiperparâmetros descritos na seção 5.2.1.

O hardware utilizado na execução dos experimentos é especificado na tabela 5.1. Os tempos de execução relatados no capítulo 6 foram medidos neste ambiente; execuções em máquinas diferentes produzirão tempos distintos. Os erros de ajuste, por outro lado, são reprodutíveis a partir das mesmas sementes aleatórias.

Tabela 5.1 – Especificações do hardware e do sistema operacional.

Item	**Especificação**
Processador	Intel Core i5-9400F @ 2,90 GHz
Núcleos físicos / lógicos	6 / 6
Memória RAM	16 GB
Sistema Operacional	Windows 11 Pro 64 bits

Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2 Protocolo de Execução

Cada combinação de problema, cinética e algoritmo foi avaliada de forma independente. Considerando os dois problemas (GRN5 e ABCD), as três cinéticas (Hill, Michaelis-Menten e Goldbeter-Koshland) e os dois algoritmos evolutivos (Estratégia Evolutiva e Evolução Diferencial), o protocolo abrange doze cenários experimentais distintos, cada um correspondendo a um sistema de EDOs próprio com seu respectivo espaço de parâmetros.

A conversão automática dos modelos Booleanos descrita na seção 4.1 gerou, para cada combinação de problema e cinética, um sistema simbólico de EDOs cujos coeficientes numéricos precisam ser determinados pela otimização. Para o problema GRN5, os sistemas obtidos com as cinéticas de Hill, Michaelis-Menten e Goldbeter-Koshland são apresentados, respectivamente, nas equações 5.1, 5.2 e 5.3. De forma análoga, os modelos correspondentes ao problema ABCD nas mesmas três cinéticas são dados pelas equações 5.4, 5.5 e 5.6. Em todos os sistemas, os parâmetros em letras gregas ou subscritas constituem os coeficientes a serem identificados pela otimização.

Problema GRN5 — Cinética de Hill

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1}{\tau_A}\left(V_A\left(1 - \frac{N_E^{n_{AE}}}{N_E^{n_{AE}} + k_{AE}^{n_{AE}}}\right) - N_A\right) \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{\tau_B}\left(V_B \cdot \frac{N_A^{n_{BA}}}{N_A^{n_{BA}} + k_{BA}^{n_{BA}}} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{\tau_C}\left(V_C \cdot \frac{N_B^{n_{CB}}}{N_B^{n_{CB}} + k_{CB}^{n_{CB}}} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{\tau_D}\left(V_D \cdot \frac{N_C^{n_{DC}}}{N_C^{n_{DC}} + k_{DC}^{n_{DC}}} - N_D\right) \\
\frac{dN_E}{dt} &= \frac{1}{\tau_E}\left(V_E \cdot \frac{N_D^{n_{ED}}}{N_D^{n_{ED}} + k_{ED}^{n_{ED}}}\left(\frac{N_B^{n_{EB}}}{N_B^{n_{EB}} + k_{EB}^{n_{EB}}} + \frac{N_E^{n_{EE}}}{N_E^{n_{EE}} + k_{EE}^{n_{EE}}}\right) - N_E\right)
\end{aligned}
\tag{5.1}
$$

Problema GRN5 — Cinética de Michaelis-Menten

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1}{\tau_A}\left(V_m(A)\left(1-\frac{N_E}{N_E+K_m(EA)}\right)-N_A\right)\\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{\tau_B}\left(V_m(B)\cdot\frac{N_A}{N_A+K_m(AB)}-N_B\right)\\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{\tau_C}\left(V_m(C)\cdot\frac{N_B}{N_B+K_m(BC)}-N_C\right)\\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{\tau_D}\left(V_m(D)\cdot\frac{N_C}{N_C+K_m(CD)}-N_D\right)\\
\frac{dN_E}{dt} &= \frac{1}{\tau_E}\left(V_m(E)\cdot\frac{N_D}{N_D+K_m(DE)}\left(\frac{N_B}{N_B+K_m(BE)}+\frac{N_E}{N_E+K_m(EE)}\right)-N_E\right)
\end{aligned}
\tag{5.2}
$$

Problema GRN5 — Cinética de Goldbeter-Koshland

onde $B_{XY} = v2_{XY}(1+J1_{XY}) - (1-J2_{XY})\,N_{\mathrm{src}(XY)}$.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1}{\tau_A}\left(1-\frac{2\,J2_{EA}\,N_E}{B_{EA}+\sqrt{B_{EA}^2-4\,J2_{EA}(v2_{EA}-N_E)N_E}}-N_A\right)\\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{\tau_B}\left(\frac{2\,J2_{AB}\,N_A}{B_{AB}+\sqrt{B_{AB}^2-4\,J2_{AB}(v2_{AB}-N_A)N_A}}-N_B\right)\\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{\tau_C}\left(\frac{2\,J2_{BC}\,N_B}{B_{BC}+\sqrt{B_{BC}^2-4\,J2_{BC}(v2_{BC}-N_B)N_B}}-N_C\right)\\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{\tau_D}\left(\frac{2\,J2_{CD}\,N_C}{B_{CD}+\sqrt{B_{CD}^2-4\,J2_{CD}(v2_{CD}-N_C)N_C}}-N_D\right)\\
\frac{dN_E}{dt} &= \frac{1}{\tau_E}\Bigg(\frac{2\,J2_{DE}\,N_D}{B_{DE}+\sqrt{B_{DE}^2-4\,J2_{DE}(v2_{DE}-N_D)N_D}}\\
&\qquad\cdot\Bigg(\frac{2\,J2_{BE}\,N_B}{B_{BE}+\sqrt{B_{BE}^2-4\,J2_{BE}(v2_{BE}-N_B)N_B}}\\
&\qquad\quad+\frac{2\,J2_{EE}\,N_E}{B_{EE}+\sqrt{B_{EE}^2-4\,J2_{EE}(v2_{EE}-N_E)N_E}}\Bigg)-N_E\Bigg)
\end{aligned}
\tag{5.3}
$$

Problema ABCD — Cinética de Hill

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1 - N_A}{\tau_A} \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{\tau_B}\left(V_B \cdot \frac{N_A^{n_{BA}}}{N_A^{n_{BA}} + k_{BA}^{n_{BA}}} \cdot \frac{N_D^{n_{BD}}}{N_D^{n_{BD}} + k_{BD}^{n_{BD}}} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{\tau_C}\left(V_C \cdot \frac{N_B^{n_{CB}}}{N_B^{n_{CB}} + k_{CB}^{n_{CB}}} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{\tau_D}\left(V_D\left(1 - \frac{N_C^{n_{DC}}}{N_C^{n_{DC}} + k_{DC}^{n_{DC}}}\right) - N_D\right)
\end{aligned}
\tag{5.4}
$$

Problema ABCD — Cinética de Michaelis-Menten

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1 - N_A}{\tau_A} \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{\tau_B}\left(V_m(B) \cdot \frac{N_A}{N_A + K_m(BA)} \cdot \frac{N_D}{N_D + K_m(BD)} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{\tau_C}\left(V_m(C) \cdot \frac{N_B}{N_B + K_m(CB)} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{\tau_D}\left(V_m(D)\left(1 - \frac{N_C}{N_C + K_m(DC)}\right) - N_D\right)
\end{aligned}
\tag{5.5}
$$

Problema ABCD — Cinética de Goldbeter-Koshland

onde $GK_{XY} = GK\big(N_{2^{\text{a}}\,\text{letra}(XY)};\, v2_{XY},\, J1_{XY},\, J2_{XY}\big)$.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1}{\tau_A}\Big((1 - GK_{AA})(1 - GK_{AD}) + GK_{AB}(1 - GK_{AD}) \\
&\qquad + GK_{AA}(1 - GK_{AB})\, GK_{AD} - N_A\Big) \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{\tau_B}\left(1 - GK_{BC} + GK_{BD} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{\tau_C}\left(GK_{CD} + 1 - GK_{CA} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{\tau_D}\left((1 - GK_{DA})(1 - GK_{DD}) - N_D\right)
\end{aligned}
\tag{5.6}
$$

Como os algoritmos evolutivos são métodos estocásticos, seu desempenho pode variar entre execuções devido à aleatoriedade inerente aos operadores de mutação, recombinação e seleção. Para avaliar a robustez dos resultados frente a essa variabilidade, cada cenário foi executado 10 vezes de forma independente, cada uma inicializada com uma semente aleatória distinta. As sementes foram mantidas fixas entre os diferentes cenários, de modo a permitir

comparações justas e garantir a reprodutibilidade dos resultados. Os valores das sementes utilizadas estão disponíveis no repositório do projeto.

Em cada execução, o algoritmo evolui por 10.001 gerações, critério de parada adotado por oferecer um compromisso adequado entre qualidade da solução e custo computacional. Ao final de cada execução, registram-se o menor erro de ajuste encontrado, o conjunto de parâmetros correspondente e o tempo total de processamento.

5.2.1 Configuração dos Hiperparâmetros dos Algoritmos

A escolha dos hiperparâmetros baseou-se em recomendações consolidadas na literatura, ajustadas às particularidades dos problemas de identificação paramétrica investigados. Para a Evolução Diferencial, adotou-se a variante ED/best/1/bin com atualização imediata, na qual o vetor mutante é construído a partir do melhor indivíduo corrente somado à diferença escalada de dois vetores aleatórios, incorporando cada nova solução à população assim que criada. O fator de escala foi fixado em $F = 0{,}8$, dentro do intervalo $[0{,}6;\ 1{,}0]$ recomendado por (STORN; PRICE, 1997), favorecendo a diversificação e reduzindo o risco de convergência prematura para mínimos locais, aspecto relevante dado o caráter multimodal do espaço de busca. A taxa de recombinação foi estabelecida em $Cr = 0{,}75$, valor que, segundo (STORN; PRICE, 1997), tende a equilibrar exploração e convergência quando os parâmetros exibem dependências mútuas, situação típica em sistemas de EDOs acopladas. O tamanho da população foi definido como $NP = 10 \cdot D$, onde D é o número de parâmetros a otimizar em cada cenário, heurística sugerida por (STORN; PRICE, 1997) para que a diversidade inicial acompanhe a dimensionalidade do problema. O número de parâmetros varia conforme a cinética e o problema: a cinética de Michaelis-Menten introduz dois parâmetros por interação regulatória, enquanto Hill e Goldbeter-Koshland introduzem três, além de um parâmetro τ_i por espécie.

Para a Estratégia Evolutiva, adotou-se o esquema (μ, λ) com auto-adaptação lognormal dos passos de mutação, no qual, a cada geração, os μ pais são descartados e substituídos por μ dentre os λ filhos, política que evita a estagnação em mínimos locais e mantém pressão seletiva constante. Adotou-se $\mu = 15$ pais e $\lambda = 105$ filhos por geração, correspondendo à relação $\lambda = 7\mu$ sugerida por (BEYER; SCHWEFEL, 2002) para assegurar pressão de seleção adequada. Os passos de mutação seguem formulações consagradas (EIBEN; SMITH, 2015), nas quais a taxa de aprendizado global τ_0 e a individual τ são dadas por:

$$\tau_0 = \frac{c}{\sqrt{2n}}, \qquad \tau = \frac{c}{\sqrt{2\sqrt{n}}}, \tag{5.7}$$

em que n é o número de parâmetros do modelo e $c = 1$ uma constante de escalonamento. Essas expressões vinculam a intensidade das mutações à escala do espaço de busca, permitindo ajustar automaticamente a amplitude das perturbações à medida que a busca converge.

Por fim, ambos os algoritmos foram executados por 10 001 gerações, critério de parada fixo adotado para garantir comparabilidade entre as configurações. Para cada combinação de algoritmo, problema e cinética, realizaram-se 10 execuções independentes com sementes distintas, permitindo a análise estatística dos resultados em termos de mediana, desvio padrão e melhor solução encontrada.

5.3 Métricas Adotadas

A avaliação dos resultados baseia-se em duas grandezas medidas a cada execução: o erro de ajuste e o tempo de execução. O erro de ajuste é dado pela norma L_1 entre a trajetória simulada e os dados de referência, sendo que quanto menor, melhor a qualidade do ajuste. O tempo de execução corresponde ao tempo total de processamento de uma execução completa, servindo como medida do custo computacional de cada abordagem.

Como cada cenário é executado 10 vezes, os resultados de cada grandeza formam uma distribuição de valores. O número ideal de execuções independentes para análise estatística robusta seria 51 (STORN; PRICE, 1997), porém o elevado custo computacional das integrações numéricas das EDOs, que domina o tempo de cada execução, tornou esse volume inviável dentro do escopo deste trabalho. As 10 execuções adotadas foram consideradas suficientes para identificar tendências consistentes entre os cenários avaliados. Para caracterizar a distribuição dos resultados, adotam-se as seguintes estatísticas para o erro de ajuste e para o tempo de execução de cada cenário:

- **Mínimo**: o melhor resultado obtido entre as 10 execuções, indicando o melhor desempenho alcançável pela abordagem.
- **Máximo**: o pior resultado obtido, útil para avaliar a amplitude da variação entre execuções.
- **Primeiro quartil (Q1)**: valor abaixo do qual se encontram 25% das execuções.

- **Mediana (Q2)**: valor central da distribuição, menos sensível a valores extremos do que a média.
- **Média**: valor médio das execuções, indicador do desempenho típico da abordagem.
- **Terceiro quartil (Q3)**: valor abaixo do qual se encontram 75% das execuções.
- **Desvio padrão**: medida da dispersão dos resultados em torno da média, indicando a consistência da abordagem entre execuções.

A análise conjunta dessas estatísticas permite avaliar não apenas a qualidade média das soluções encontradas, mas também a estabilidade de cada abordagem: um desvio padrão baixo indica que o método converge de forma consistente, independentemente da semente, ao passo que um desvio elevado revela sensibilidade à inicialização aleatória.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo apresentam-se e discutem-se os resultados obtidos na identificação dos parâmetros dos modelos contínuos. A organização segue a estrutura dos problemas: para cada um dos resultados são reportados por algoritmo e por cinética, acompanhados das estatísticas descritivas definidas na seção 5.3 e dos gráficos de ajuste entre a dinâmica simulada e os dados de referencia. Ao final, consolida-se a análise comparativa entre as cinéticas, entre algoritmos e quanto à escalabilidade das abordagens.

6.1 Problema GRN5

Para o GRN5, foram testadas as seis combinações entre as três cinéticas (Hill, Michaelis-Menten e Goldbeter-Koshland) e os dois algoritmos evolutivos (EE e ED), com dez execuções independentes para cada combinação. As tabelas 6.1 e 6.2 trazem os resultados de cada execução, identificados pela semente.

Na tabela 6.1 são apresentadas as execuções individuais da EE no GRN5. Pode-se observar que Hill obteve erros entre 23,68 e 34,29, com variação entre sementes, enquanto Goldbeter-Koshland ficou entre 22,15 e 28,97. A Michaelis-Menten, por sua vez, ficou em torno de 87 em todas as dez execuções, convergindo sempre para o mesmo patamar independentemente da semente. Esse comportamento é esperado dado que a cinética de Michaelis-Menten não possui expoente de cooperatividade, o que limita estruturalmente sua capacidade de representar transições abruptas presentes no GRN5. Na tabela 6.2 são apresentadas as execuções individuais da ED no GRN5. O padrão se repete para a Michaelis-Menten, que travou no mesmo valor em todas as execuções. Hill variou entre 14,40 e 18,99, e Goldbeter-Koshland variou entre 17,89 e 22,85.

Tabela 6.1 – Execuções individuais da Estratégia Evolutiva no GRN5, por cinética (erro em norma-L_1 e tempo). Os melhores resultados estão destacados em negrito.

	Hill		Michaelis-Menten		Goldbeter-Koshland	
Semente	Erro	Tempo	Erro	Tempo	Erro	Tempo
1778434285	31,8253	05h22m36s	87,8011	00h29m36s	24,3025	07h17m41s
1778461231	**23,6837**	03h43m23s	87,7482	00h30m05s	**22,1516**	05h05m36s
1778490666	24,5880	02h58m23s	87,9098	00h29m49s	26,1069	04h51m16s
1778578247	24,9022	04h14m03s	88,0197	00h29m50s	22,8664	06h13m45s
1778663936	26,6306	04h10m21s	87,6175	00h32m14s	28,9322	05h35m17s
1778719796	34,2882	03h12m07s	87,7391	00h30m28s	25,3744	04h15m06s
1778749666	24,2007	03h36m51s	87,5915	00h30m38s	25,0367	05h30m20s
1778837425	29,1112	03h17m05s	**87,5576**	00h30m17s	28,9666	03h41m26s
1778893788	24,2810	02h59m26s	88,1845	00h29m29s	25,0492	05h17m03s
1778981565	25,8222	04h09m34s	87,5576	00h28m56s	24,4167	04h44m52s

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 6.2 – Execuções individuais da Evolução Diferencial no GRN5, por cinética (erro em norma-L_1 e tempo). Os melhores resultados estão destacados em negrito.

	Hill		Michaelis-Menten		Goldbeter-Koshland	
Semente	Erro	Tempo	Erro	Tempo	Erro	Tempo
1778434285	17,5563	01h55m51s	87,3398	01h30m09s	18,6780	08h43m53s
1778461231	15,6162	01h31m00s	87,3398	01h19m24s	20,1480	08h17m11s
1778490666	16,2045	02h21m24s	87,3398	01h10m47s	19,1133	09h24m24s
1778578247	16,1281	01h35m55s	87,3398	01h10m53s	20,9599	08h45m45s
1778663936	**14,3995**	01h38m32s	**87,3398**	01h11m52s	18,7399	10h59m33s
1778719796	15,7296	01h30m07s	87,3398	01h11m34s	22,8462	05h58m40s
1778749666	15,4752	02h26m25s	87,3398	01h12m02s	18,1030	05h49m19s
1778837425	15,6647	01h27m34s	87,3398	01h10m49s	20,7364	07h17m09s
1778893788	15,5530	01h15m18s	87,3398	01h12m02s	**17,8873**	06h00m48s
1778981565	18,9948	02h31m37s	87,3398	01h11m43s	20,3998	05h55m41s

Fonte: Elaborado pelo autor.

Com base na análise das execuções individuais pode-se observar tendências gerais de comportamento. As estatísticas descritivas apresentadas a seguir consolidam essa comparação de forma mais robusta.

As tabelas 6.3 e 6.4 apresentam as estatísticas de erro de ajuste e tempo de execução no problema GRN5 por algoritmo e cinética. Na tabela 6.3, a ED com Hill registrou os melhores resultados: mediana de 15,70 e mínimo de 14,40, os menores de todo o experimento. Goldbeter-Koshland ficou em segundo, com medianas de 25,04 na EE e 19,63 na ED. A Michaelis-Menten apresentou os piores resultados nos dois algoritmos, com mediana próxima de 87,7 na EE e constante em 87,34 na ED, o que reforça que a limitação é da cinética e não

do algoritmo. Na tabela 6.4, Michaelis-Menten foi a mais rápida em ambos, com medianas de 30 min na EE e 1h12 na ED. Hill ficou em posição intermediária, e Goldbeter-Koshland foi a mais custosa, com medianas de 5h11 na EE e 7h47 na ED. O maior custo computacional da Goldbeter-Koshland é coerente com a maior complexidade de avaliação dessa função cinética em comparação às demais.

Tabela 6.3 – Estatísticas do erro de ajuste (norma-L_1) no problema GRN5, por algoritmo e cinética. Os melhores resultados de cada estatística estão destacados em negrito.

	Estratégia Evolutiva			Evolução Diferencial		
Estatística	Hill	MM	GK	Hill	MM	GK
N válido	10	10	10	10	10	10
Mínimo	23,6837	87,5576	22,1516	**14,3995**	87,3398	17,8873
1º Quartil (Q1)	24,2609	87,6110	23,9435	**15,5335**	87,3398	18,5342
Mediana (Q2)	25,3622	87,7746	25,0430	**15,6972**	87,3398	19,6306
Média	26,9333	87,8050	25,3203	**16,1322**	87,3398	19,7612
3º Quartil (Q3)	29,7897	87,9373	26,8132	**16,5424**	87,3398	20,7923
Máximo	34,2882	88,1845	28,9666	**18,9948**	87,3398	22,8462
Desvio Padrão	3,6329	0,1990	2,2369	1,2756	**0,0000**	1,5406

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 6.4 – Estatísticas do tempo de execução no problema GRN5, por algoritmo e cinética. Os melhores resultados de cada estatística estão destacados em negrito.

	Estratégia Evolutiva			Evolução Diferencial		
Estatística	Hill	MM	GK	Hill	MM	GK
N válido	10	10	10	10	10	10
Mínimo	02h58m23s	**00h28m56s**	03h41m26s	01h15m18s	01h10m47s	05h49m19s
1º Quartil (Q1)	03h08m56s	**00h29m34s**	04h37m25s	01h29m29s	01h10m52s	05h57m55s
Mediana (Q2)	03h40m07s	**00h29m57s**	05h11m19s	01h37m14s	01h11m48s	07h47m10s
Média	03h46m22s	**00h30m08s**	05h15m14s	01h49m22s	01h14m08s	07h43m14s
3º Quartil (Q3)	04h11m16s	**00h30m30s**	05h44m54s	02h22m39s	01h13m52s	08h55m25s
Máximo	05h22m36s	**00h32m14s**	07h17m41s	02h31m37s	01h30m09s	10h59m33s
Desvio Padrão	00h44m26s	**00h00m53s**	01h00m36s	00h27m37s	00h06m11s	01h47m35s

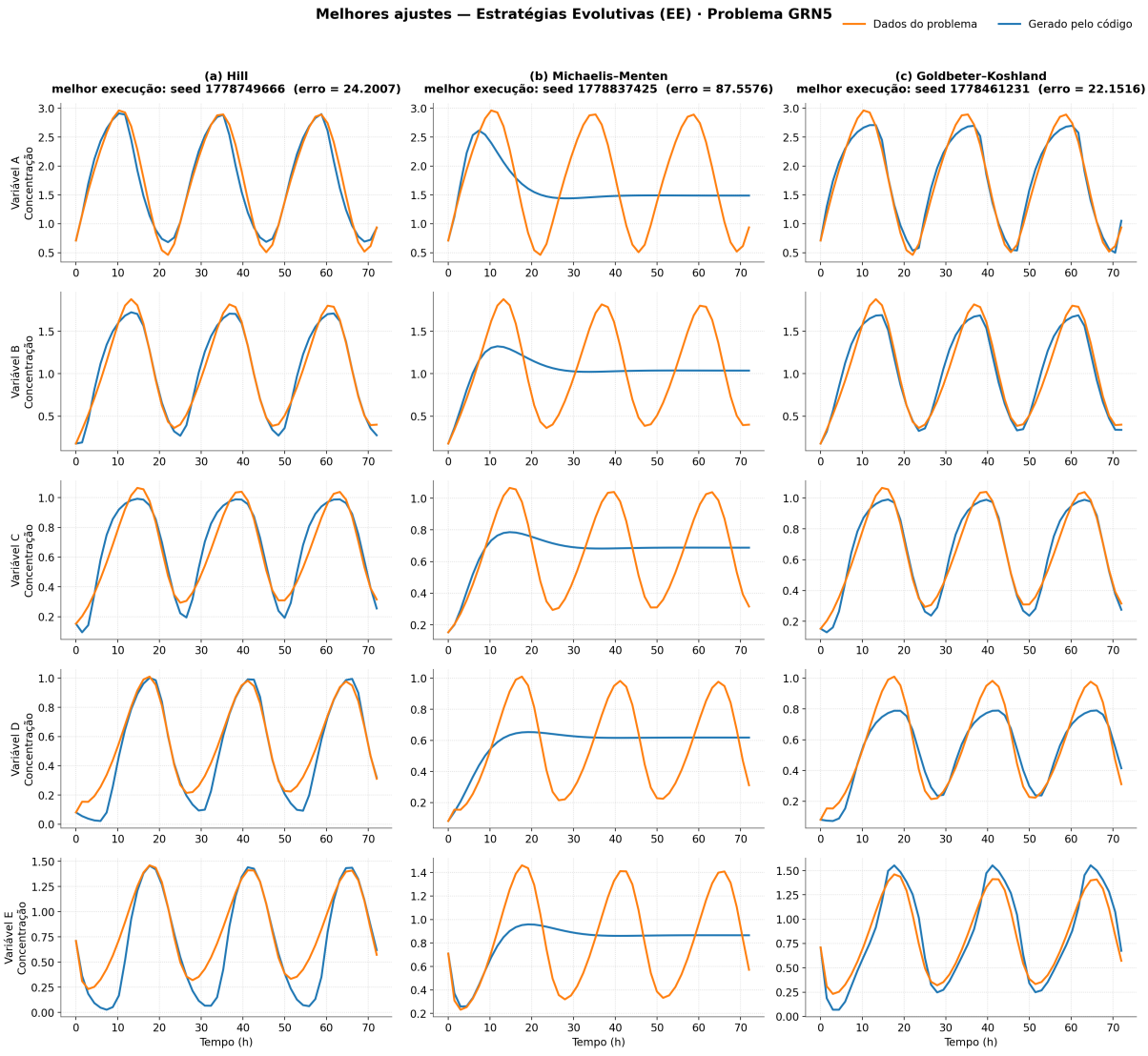
Fonte: Elaborado pelo autor.

Além das métricas numéricas, apresenta-se a seguir o melhor modelo obtido pela Estratégia Evolutiva no GRN5, correspondente à cinética de Goldbeter-Koshland (erro 22,15). Os modelos obtidos com as cinéticas de Hill e Michaelis-Menten estão disponíveis no apêndice 8.

A figura 6.1 apresenta os melhores ajustes da Estratégia Evolutiva no GRN5. Em (a), a cinética de Hill acompanha de forma razoável as oscilações das cinco variáveis, reproduzindo tanto a amplitude quanto a periodicidade dos dados de referência, resultado compatível com o erro

de 23,68. Em (b), a cinética de Michaelis-Menten não consegue reproduzir o comportamento oscilatório: as curvas simuladas perdem a fase em relação aos dados e tendem a trajetórias suavizadas, reflexo direto da limitação estrutural dessa cinética diante de transições cooperativas. Em (c), a cinética de Goldbeter-Koshland recupera o padrão oscilatório com ajuste visualmente próximo ao de Hill, obtendo erro de 22,15, o melhor da EE no GRN5.

Figura 6.1 – Melhores ajustes da EE: (a) Hill, (b) Michaelis-Menten, (c) Goldbeter-Koshland para GRN5

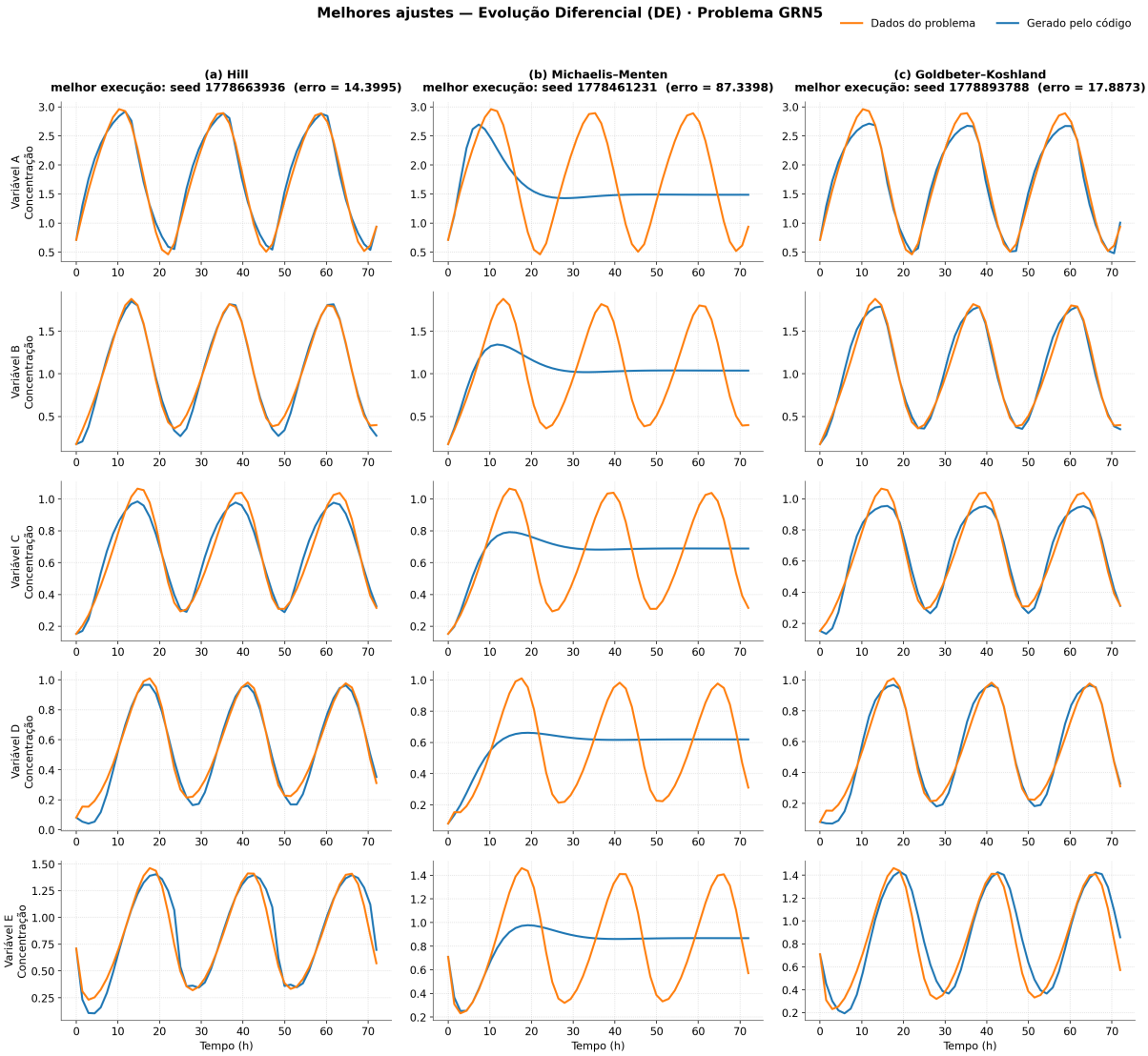


Apresenta-se a seguir o melhor modelo obtido pela Evolução Diferencial no GRN5, correspondente à cinética de Hill (erro 14,40). O modelo obtido com a cinética de Michaelis-Menten está disponível no apêndice 8.

A figura 6.2 apresenta os melhores ajustes da Evolução Diferencial no GRN5. A

comparação direta com a figura 6.1 evidencia o ganho de qualidade proporcionado pela ED. Em (a), o ajuste com Hill é nitidamente superior: as curvas simuladas acompanham com maior precisão as oscilações de todas as variáveis, com erro de 14,40, o menor de todo o experimento no GRN5. Em (b), a cinética de Michaelis-Menten repete o mesmo padrão de falha observado na EE: independentemente do algoritmo, o modelo hiperbólico não captura o comportamento oscilatório do problema. Em (c), Goldbeter-Koshland apresenta ajuste visivelmente melhor que o da EE, com as curvas simuladas aderindo bem às oscilações de referência e erro de 17,89.

Figura 6.2 – Melhores ajustes da ED: (a) Hill, (b) Michaelis-Menten, (c) Goldbeter-Koshland para GRN5



6.2 Problema ABCD

No segundo cenário, foram feitas as mesmas combinações utilizadas em GRN5, porém o problema foi substituído, dando local para o problema ABCD. Foram computadas dez execuções independentes para cada arranjo a fim de mitigar efeitos de estocasticidade. As tabelas 6.5 e 6.6 discriminam o comportamento de cada réplica por meio de suas sementes numéricas (seeds).

Na tabela 6.5 são apresentadas as execuções individuais da EE no ABCD. A cinética de Hill obteve os menores erros, entre 18,30 e 31,74, com variação entre sementes. A Michaelis-Menten ficou numa faixa alta, entre 36,79 e 39,01, padrão semelhante ao observado no GRN5 e que novamente aponta para uma limitação estrutural da cinética. A Goldbeter-Koshland ficou na faixa mais alta e dispersa, entre 38,41 e 50,15. Na tabela 6.6 são apresentadas as execuções individuais da ED no ABCD. Hill obteve erro idêntico em todas as execuções (6,76) e Michaelis-Menten também apresentou o mesmo valor em todas as sementes (36,68). Os erros de Goldbeter-Koshland variaram entre 38,37 e 43,47.

Tabela 6.5 – Execuções individuais da Estratégia Evolutiva no ABCD, por cinética (erro em norma-L_1 e tempo). Os melhores resultados estão destacados em negrito.

	Hill		Michaelis-Menten		Goldbeter-Koshland	
Semente	Erro	Tempo	Erro	Tempo	Erro	Tempo
1778434285	21,6187	00h57m12s	38,1093	00h26m10s	41,2330	03h15m06s
1778461231	22,8475	00h40m25s	37,7058	00h25m19s	49,4840	02h20m26s
1778490666	26,8437	00h55m40s	38,2242	00h25m03s	42,4095	02h55m24s
1778578247	26,6092	00h48m59s	39,0134	00h25m15s	44,8833	02h48m05s
1778663936	19,7236	00h44m46s	38,5418	00h27m39s	**38,4079**	02h50m05s
1778719796	**18,3028**	00h42m30s	36,9318	00h24m38s	45,7340	02h55m54s
1778749666	24,6373	00h44m40s	36,7862	00h25m13s	44,6738	02h13m12s
1778837425	31,7446	00h51m14s	38,6123	00h25m18s	50,1469	02h00m58s
1778893788	31,5755	00h48m48s	38,0038	00h24m06s	41,4895	02h20m47s
1778981565	28,1207	00h56m59s	**36,7862**	00h25m09s	49,8200	02h50m52s

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 6.6 – Execuções individuais da Evolução Diferencial no ABCD, por cinética (erro em norma-L_1 e tempo). Os melhores resultados estão destacados em negrito.

	Hill		Michaelis-Menten		Goldbeter-Koshland	
Semente	Erro	Tempo	Erro	Tempo	Erro	Tempo
1778434285	**6,7569**	02h07m50s	**36,6836**	00h42m36s	39,2270	04h39m30s
1778461231	**6,7569**	02h02m13s	**36,6836**	00h43m00s	43,4660	04h28m43s
1778490666	**6,7569**	02h14m55s	**36,6836**	00h45m49s	38,9347	05h06m52s
1778578247	**6,7569**	02h37m26s	**36,6836**	00h30m02s	38,9456	05h15m01s
1778663936	**6,7569**	02h40m14s	**36,6836**	00h42m10s	40,3811	04h49m38s
1778719796	**6,7569**	02h03m16s	**36,6836**	00h24m56s	40,8851	04h35m36s
1778749666	**6,7569**	02h02m39s	**36,6836**	00h41m41s	**38,3653**	06h52m31s
1778837425	**6,7569**	02h02m11s	**36,6836**	00h50m03s	41,3933	07h01m08s
1778893788	**6,7569**	02h01m54s	**36,6836**	00h33m52s	39,0762	06h47m55s
1778981565	**6,7569**	02h12m38s	**36,6836**	00h27m33s	39,6501	06h10m28s

Fonte: Elaborado pelo autor.

A análise individual das execuções fornece uma visão inicial do desempenho dos métodos; entretanto, a comparação consolidada é apresentada por meio das estatísticas descritivas de erro e tempo mostradas a seguir.

As tabelas 6.7 e 6.8 apresentam as estatísticas de erro de ajuste e tempo de execução no problema ABCD por algoritmo e cinética. Na tabela 6.7, a comparação entre os dois algoritmos é favorável à ED nas três cinéticas: na Hill, a ED reduziu o erro de uma mediana de 25,62 (EE) para 6,76, o melhor ajuste de todo o problema; na Goldbeter-Koshland, mediana de 39,44 contra 44,78; e na Michaelis-Menten os dois algoritmos praticamente empataram, com a ED em 36,68 e a EE com mediana 38,17 e mínimo 36,79. Quanto à dispersão, a ED é praticamente determinística em Hill e MM (desvio nulo); na EE, Hill e GK variam de 4,0 a 4,6, mas a MM passou a ser igualmente consistente (desvio 0,71), pois todas as sementes convergem para o mesmo patamar ruim. Na tabela 6.8, observa-se que a EE foi mais rápida nas três cinéticas, com medianas de 49 min e 2h49 em Hill e Goldbeter-Koshland, contra 2h05 e 5h11 da ED, e, na Michaelis-Menten, a EE também foi mais rápida, com mediana de apenas 25 min contra 42 min da ED. De modo geral, a ED converge para soluções mais estáveis e, em Hill e GK, melhores, ao custo de tempos de execução mais elevados.

Tabela 6.7 – Estatísticas do erro de ajuste (norma-L_1) no problema ABCD, por algoritmo e cinética. Os melhores resultados de cada estatística estão destacados em negrito.

	Estratégia Evolutiva			Evolução Diferencial		
Estatística	Hill	MM	GK	Hill	MM	GK
N válido	10	10	10	10	10	10
Mínimo	18,3028	36,7862	38,4079	**6,7569**	36,6836	38,3653
1º Quartil (Q1)	21,1450	37,5123	41,4254	**6,7569**	36,6836	38,9429
Mediana (Q2)	25,6233	38,1667	44,7786	**6,7569**	36,6836	39,4386
Média	25,2024	38,0219	44,8282	**6,7569**	36,6836	40,0324
3º Quartil (Q3)	28,9844	38,5594	49,5680	**6,7569**	36,6836	41,0122
Máximo	31,7446	39,0134	50,1469	**6,7569**	36,6836	43,4660
Desvio Padrão	4,6301	0,7101	4,0397	**0,0000**	**0,0000**	1,5407

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 6.8 – Estatísticas do tempo de execução no problema ABCD, por algoritmo e cinética. Os melhores resultados de cada estatística estão destacados em negrito.

	Estratégia Evolutiva			Evolução Diferencial		
Estatística	Hill	MM	GK	Hill	MM	GK
N válido	10	10	10	10	10	10
Mínimo	00h40m25s	**00h24m06s**	02h00m58s	02h01m54s	00h24m56s	04h28m43s
1º Quartil (Q1)	00h44m07s	**00h24m56s**	02h18m37s	02h02m12s	00h29m24s	04h38m32s
Mediana (Q2)	00h48m53s	**00h25m14s**	02h49m05s	02h05m33s	00h41m55s	05h10m56s
Média	00h49m07s	**00h25m23s**	02h39m04s	02h12m31s	00h38m10s	05h34m44s
3º Quartil (Q3)	00h55m59s	**00h25m31s**	02h55m31s	02h20m32s	00h43m42s	06h49m04s
Máximo	00h57m12s	**00h27m39s**	03h15m06s	02h40m14s	00h50m03s	07h01m08s
Desvio Padrão	00h06m04s	**00h00m57s**	00h23m33s	00h14m37s	00h08m27s	01h01m42s

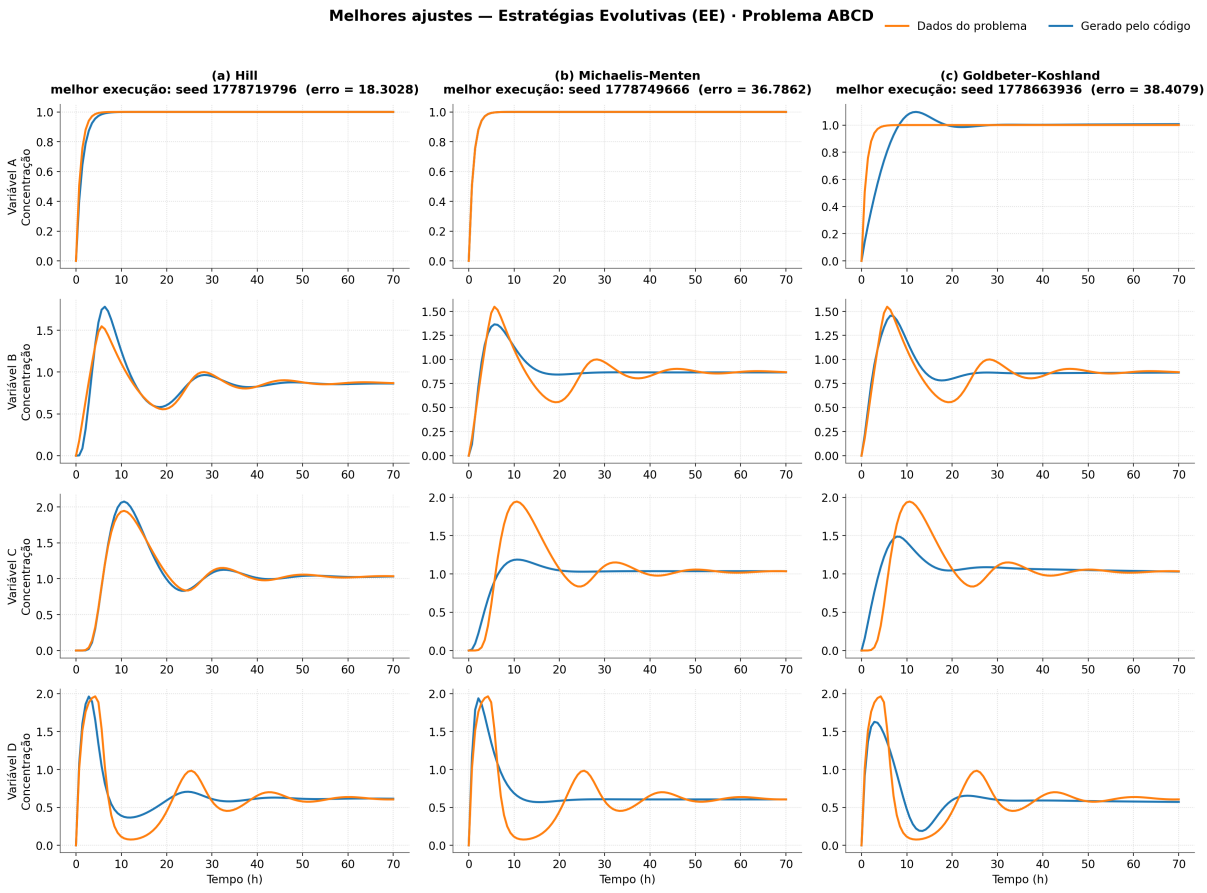
Fonte: Elaborado pelo autor.

Apresenta-se a seguir o melhor modelo obtido pela Estratégia Evolutiva no ABCD, correspondente à cinética de Hill (erro 18,30). Os modelos obtidos com as cinéticas de Michaelis-Menten e Goldbeter-Koshland estão disponíveis no Apêndice 9.

A figura 6.3 apresenta os melhores ajustes da Estratégia Evolutiva no problema ABCD. Em (a), a cinética de Hill obteve o melhor resultado da EE nesse problema: erro de 18,30, com as curvas simuladas acompanhando a tendência geral dos dados de referência, porém sem reproduzir com precisão as oscilações amortecidas das variáveis B, C e D. Comparado ao melhor resultado da ED com Hill (erro 6,76), a EE apresentou desempenho consideravelmente inferior, o que sugere que a busca estocástica da EE encontrou maior dificuldade para explorar o espaço de parâmetros nesse problema. Em (b), a Michaelis-Menten estabilizou em erro de 36,79 em todas as execuções, patamar equivalente ao da ED com a mesma cinética (mínimo 36,68): as curvas capturam apenas a forma geral das trajetórias e não reproduzem as oscilações amortecidas,

comportamento esperado de um modelo sem cooperatividade. Em (c), Goldbeter-Koshland apresentou erro de 38,41, resultado praticamente idêntico ao da ED na mesma cinética (38,37), indicando que ambos os algoritmos convergiram para soluções de qualidade semelhante e que o gargalo está na expressividade da cinética, não no método de otimização.

Figura 6.3 – Melhores ajustes da EE: (a) Hill, (b) Michaelis-Menten, (c) Goldbeter-Koshland para ABCD

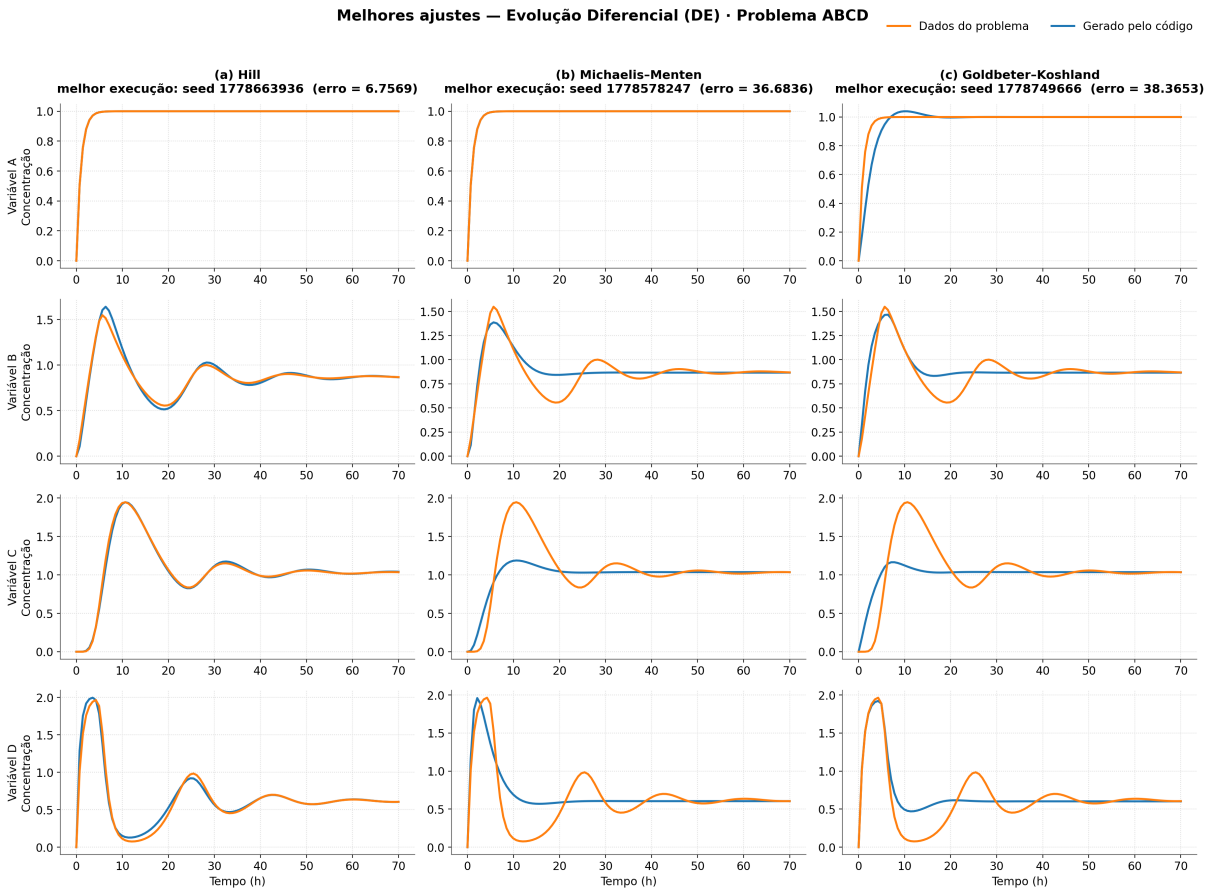


Apresenta-se a seguir o melhor modelo obtido pela Evolução Diferencial no ABCD, correspondente à cinética de Hill (erro 6,76). Os modelos obtidos com as cinéticas de Michaelis-Menten e Goldbeter-Koshland estão disponíveis no Apêndice 9.

A figura 6.4 apresenta os melhores ajustes da Evolução Diferencial no ABCD. Em (a), a cinética de Hill obteve o melhor resultado de todo o experimento no problema ABCD: erro de 6,76, com as curvas simuladas praticamente sobrepostas aos dados de referência em todas as variáveis. Esse resultado demonstra que a ED com Hill é capaz de ajustar com alta precisão a dinâmica transiente do ABCD. Em (b), a Michaelis-Menten estabilizou em erro de 36,68 em todas as execuções, o mesmo patamar da EE com a mesma cinética (mínimo 36,79): as curvas

capturam só a forma geral das trajetórias e não reproduzem as oscilações amortecidas, como esperado de um modelo sem cooperatividade. Em (c), Goldbeter-Koshland apresentou erro de 38,37, resultado comparável ao da EE na mesma cinética de 38,41, indicando que nesse caso os dois algoritmos convergiram para soluções de qualidade semelhante.

Figura 6.4 – Melhores ajustes da ED: (a) Hill, (b) Michaelis-Menten, (c) Goldbeter-Koshland para ABCD



6.3 Análise Comparativa

A análise conjunta dos resultados obtidos nos problemas GRN5 e ABCD permite identificar padrões de comportamento que não são evidentes na avaliação isolada de cada cenário. Os resultados são discutidos sob três perspectivas: a influência do algoritmo evolucionista, o impacto da cinética e o custo computacional, sendo este último tratado como um *trade-off* em relação à qualidade do ajuste.

Em relação ao algoritmo, a Evolução Diferencial apresentou desempenho superior à Estratégia Evolutiva nos dois problemas e nas três cinéticas avaliadas. No problema GRN5, a ED

com cinética de Hill registrou mínimo de 14,40 e mediana de 15,70, enquanto a EE com a mesma cinética obteve mediana de 25,36 (Tabela 6.3). No problema ABCD, a diferença foi ainda mais acentuada: a ED com Hill convergiu para o valor de 6,76 em todas as dez execuções, com desvio padrão nulo, enquanto a EE registrou mediana de 25,62 e desvio padrão de aproximadamente 4,6 (Tabela 6.7). A maior dispersão dos resultados da EE entre execuções independentes, observada nos dois problemas, indica menor estabilidade de convergência em comparação à ED. Os ajustes obtidos podem ser verificados visualmente nas Figuras 6.1 e 6.2 para o GRN5 e nas Figuras 6.3 e 6.4 para o ABCD. Cabe ressaltar que a variante de EE adotada neste trabalho, o esquema (μ, λ) com auto-adaptação lognormal, representa apenas uma das possibilidades dentro da família das estratégias evolutivas. Variantes mais sofisticadas, como o *CMA-ES* (*Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy*), adaptam a matriz de covariância das mutações ao longo da busca, o que tende a produzir convergência mais eficiente em espaços de alta dimensionalidade. Dessa forma, faz-se necessária uma investigação mais aprofundada considerando técnicas mais robustas de EE antes de estabelecer conclusões definitivas sobre a superioridade da ED nesse contexto.

Quanto à cinética, os resultados indicam que a escolha do modelo contínuo impõe limitações estruturais independentes do algoritmo empregado. A cinética de Hill produziu os menores erros nos dois problemas, seguida pela cinética de Goldbeter-Koshland. A Michaelis-Menten apresentou os piores resultados em todos os cenários, com erros estabilizados em torno de 87 no GRN5 e de 37 no ABCD (Tabelas 6.3 e 6.7), sem melhora relevante entre execuções. Esse comportamento é consistente com a ausência do expoente de cooperatividade na formulação hiperbólica, o que impede a representação de transições abruptas entre estados, características das redes de regulação gênica investigadas.

O custo computacional variou de forma expressiva entre as cinéticas, conforme registrado nas Tabelas 6.4 e 6.8. A Michaelis-Menten apresentou os menores tempos de execução em todos os cenários, e a Goldbeter-Koshland os maiores, chegando a medianas de várias horas tanto na EE quanto na ED. A cinética de Hill ocupou posição intermediária. Essa diferença de custo computacional está diretamente associada à quantidade de coeficientes numéricos que cada cinética introduz no modelo: quanto maior o número de parâmetros a otimizar, maior o tamanho da população e, consequentemente, o número de integrações numéricas do sistema de EDOs realizadas por geração, essa operação que representa a parcela dominante do tempo de execução. A Michaelis-Menten, com o menor número de parâmetros por interação, exige populações menores e menos avaliações; a Goldbeter-Koshland, com três parâmetros

por interação regulatória, impõe o maior custo. Esse padrão é consistente com os valores registrados nas Tabelas 6.4 e 6.8. Considerando o *trade-off* entre tempo e qualidade do ajuste, a Michaelis-Menten não se mostrou competitiva, pois seu baixo custo não compensou a qualidade insuficiente. A Goldbeter-Koshland, por sua vez, impôs elevado custo sem superar a cinética de Hill em termos de erro. A ED foi consistentemente mais lenta que a EE, porém com ganhos expressivos de qualidade e estabilidade, o que justifica seu custo adicional nas cinéticas de Hill e Goldbeter-Koshland.

De forma geral, a combinação entre Evolução Diferencial e cinética de Hill foi a que produziu os melhores resultados nos dois problemas, com menor erro de ajuste, maior estabilidade entre execuções e custo computacional intermediário. Esses resultados fundamentam as conclusões apresentadas no capítulo seguinte.

7 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho investigou a transformação de modelos Booleanos de redes de regulação gênica em modelos contínuos, contribuindo com a extensão da metodologia de conversão para além da cinética de Hill, incorporando também as cinéticas de Michaelis-Menten e de Goldbeter-Koshland, e a determinação automática dos coeficientes numéricos do modelo por meio de computação evolucionista, comparando a Estratégia Evolutiva e a Evolução Diferencial. As abordagens foram validadas em dois problemas de referência, o GRN5 e o ABCD.

Retomando a pergunta que orientou a pesquisa, é possível obter modelos contínuos fiéis à dinâmica das redes a partir das representações Booleanas, desde que a cinética escolhida seja suficientemente expressiva. Nesse aspecto, a cinética de Hill foi a que melhor reproduziu as dinâmicas dos dois problemas, por incorporar o expoente de cooperatividade necessário para representar as transições entre os estados. A cinética de Goldbeter-Koshland mostrou-se capaz de recuperar o comportamento das redes, mas a um custo computacional maior, sem oferecer ganho de fidelidade que o justifique. Já a cinética de Michaelis-Menten, embora a mais econômica, revelou-se estruturalmente inadequada para as dinâmicas trabalhadas, falhando de forma consistente independentemente do algoritmo de otimização, o que evidencia que a limitação é da formulação da própria cinética, e não do método de busca.

Quanto à técnica de otimização, a Evolução Diferencial superou a Estratégia Evolutiva nos dois problemas, entregando ajustes de menor erro e com maior estabilidade entre as execuções independentes. Esse ganho veio acompanhado de tempos de execução mais elevados, configurando uma relação de precisão e custo. Ainda assim, a combinação entre ED e cinética de Hill destacou-se como a mais adequada ao problema de identificação investigado, por reunir o menor erro, a maior consistência entre execuções e um custo computacional intermediário. Conclui-se, portanto, que a expressividade da cinética e a robustez do otimizador atuam de forma complementar: a cinética define o limite de fidelidade que o modelo pode alcançar, enquanto o algoritmo de otimização determina quão próximo desse limite a busca consegue chegar de maneira confiável. Cabe destacar que a comparação foi restrita a dois algoritmos evolutivos em razão das limitações de tempo inerentes ao escopo deste trabalho; a inclusão de outras abordagens, como algoritmos de enxame de partículas ou métodos de otimização bayesiana, constitui uma direção natural para investigações futuras.

Durante o desenvolvimento deste trabalho, algumas questões ficaram em aberto e

merecem atenção em investigações futuras. No que diz respeito aos algoritmos de otimização, a variante de EE adotada, embora funcional, é uma das mais simples dentro dessa família, e seria interessante verificar se versões mais sofisticadas, como o CMA-ES, conseguem reduzir a diferença de desempenho em relação à ED. Ampliar os problemas de validação para redes com mais genes e interações também se mostra relevante, pois tornaria os experimentos mais próximos de situações biológicas reais e revelaria como as abordagens se comportam quando o número de coeficientes a determinar cresce de forma mais expressiva. Uma limitação prática que ficou evidente ao longo dos experimentos foi o tempo de execução: como a integração numérica das EDOs domina o custo computacional, explorar estratégias de paralelismo na avaliação da função objetivo seria um passo concreto para tornar a abordagem viável em escalas maiores.

REFERÊNCIAS

ADEREM, A. Systems biology: its practice and challenges. **Cell**, Elsevier, v. 121, n. 4, p. 511–513, 2005.

ARNDT, P. F.; VINGRON, M. The otto warburg international summer school and workshop on networks and regulation. **BMC Bioinformatics**, Springer, v. 8, p. 1–2, 2007.

AUGUSTO, D. A.; BARBOSA, H. J. C. Symbolic regression via genetic programming. **Proceedings. Vol.1. Sixth Brazilian Symposium on Neural Networks**, p. 173–178, 2000. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:41000755>.

BÄCK, T.; FOUSSETTE, C.; KRAUSE, P. **Contemporary evolution strategies**. [S.l.]: Springer, 2013. v. 86.

BADENHORST, M. et al. Workflow for data analysis in experimental and computational systems biology: using python as 'glue'. **Processes**, MDPI, v. 7, n. 7, p. 460, 2019.

BERNARDINO, H. S.; BARBOSA, H. J. C. Comparing two ways of inferring a differential equation model via grammar-based immune programming. In: **Proceedings of the Iberian-Latin-American Congress on Computational Methods in Engineering**. s.l.: s.n., 2010.

BEYER, H.-G.; SCHWEFEL, H.-P. Evolution strategies–a comprehensive introduction. **Natural computing**, Springer, v. 1, p. 3–52, 2002.

BISSWANGER, H. **Enzyme kinetics: principles and methods**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2017.

BORNHOLDT, S. Boolean network models of cellular regulation: prospects and limitations. **Journal of the Royal Society interface**, The Royal Society London, v. 5, n. suppl_1, p. S85–S94, 2008.

BOYLE, J. Lehninger principles of biochemistry (4th ed.): Nelson, d., and cox, m. **Biochemistry and Molecular Biology Education**, v. 33, n. 1, p. 74–75, 2005. Disponível em: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bmb.2005.494033010419>.

CHOCAT, R. et al. Modified covariance matrix adaptation–evolution strategy algorithm for constrained optimization under uncertainty, application to rocket design. **International Journal for Simulation and Multidisciplinary Design Optimization**, EDP Sciences, v. 6, p. A1, 2015.

COSTA, L.; OLIVEIRA, P. Estratégias evolutivas. Imprensa da Universidade de Coimbra, 2012.

DARWIN, C. **On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life**. London: John Murray, 1859. First edition.

DASTANPOUR, A.; IBRAHIM, S.; MASHINCHI, M. **Used Genetic Algorithm for Support Artificial Neural Network in Intrusion Detection System**. 2014.

EIBEN, A.; SMITH, J. **Introduction to Evolutionary Computing**. [S.l.]: Springer, 2015. (Natural Computing Series). Gebeurtenis: 2nd edition. ISBN 9783662448731.

ELTAEIB, T.; MAHMOOD, A. Differential evolution: A survey and analysis. **Applied Sciences**, MDPI, v. 8, n. 10, p. 1945, 2018.

FONSECA, L. G. d. Algoritmos genéticos assistidos por metamodelos baseados em similaridade. 2009.

GOLDBETER, A.; JR, D. E. K. An amplified sensitivity arising from covalent modification in biological systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 78, n. 11, p. 6840–6844, 1981.

GOUTELLE, S. et al. The hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 22, n. 6, p. 633–648, 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1472-8206.2008.00633.x>.

IMANI, M.; BRAGA-NETO, U. M. Point-based methodology to monitor and control gene regulatory networks via noisy measurements. **IEEE Trans. Control. Syst. Technol.**, v. 27, n. 3, p. 1023–1035, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/TCST.2017.2789191>.

JACKSON, C. A. et al. Gene regulatory network reconstruction using single-cell rna sequencing of barcoded genotypes in diverse environments. **Elife**, eLife Sciences Publications Limited, v. 9, p. e51254, 2020.

JOHNSON, K. A.; GOODY, R. S. The original michaelis constant: Translation of the 1913 michaelis–menten paper. **Biochemistry**, v. 50, n. 39, p. 8264–8269, 2011. PMID: 21888353. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/bi201284u>.

KARLEBACH, G.; SHAMIR, R. Modelling and analysis of gene regulatory networks. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, Nature Publishing Group, v. 9, n. 10, p. 770–780, 2008.

KAUFFMAN, S. A. et al. **The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution**. [S.l.]: Oxford University Press, USA, 1993.

KITANO, H. **Foundations of systems biology**. [S.l.]: The MIT Press Cambridge, Massachusetts London, England, 2001.

LACERDA, E. G. de; CARVALHO, A. D. Introdução aos algoritmos genéticos. **Sistemas inteligentes: aplicaçoes a recursos hıdricos e ciências ambientais**, v. 1, p. 99–148, 1999.

LEHNINGER, A. L. **Lehninger Principles of Biochemistry: David L. Nelson, Michael M. Cox**. [S.l.]: Recording for the Blind & Dyslexic New York, 2004.

LIKIĆ, V. A. et al. Systems biology: the next frontier for bioinformatics. **Advances in bioinformatics**, Wiley Online Library, v. 2010, n. 1, p. 268925, 2010.

LOPES, H. S.; TAKAHASHI, R. H. C. **Computação evolucionária em problemas de engenharia**. [S.l.]: Omnipax, 2011.

MACHADO, D. et al. Modeling formalisms in systems biology. **AMB Express**, Springer, v. 1, n. 1, p. 45, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2191-0855-1-45>.

MCCALL, M. N. Estimation of gene regulatory networks. **Postdoc journal: a journal of postdoctoral research and postdoctoral affairs**, NIH Public Access, v. 1, n. 1, p. 60, 2013.

MEYER-NIEBERG, S.; BEYER, H.-G. Self-adaptation in evolutionary algorithms. In: **Parameter setting in evolutionary algorithms**. [S.l.]: Springer, 2007. p. 47–75.

MIRJALILI, S.; MIRJALILI, S. Genetic algorithm. **Evolutionary algorithms and neural networks: Theory and applications**, Springer, p. 43–55, 2019.

NIJHOUT, H. F. et al. Systems biology of phenotypic robustness and plasticity. **Integrative and Comparative Biology**, v. 57, n. 2, p. 171–184, 07 2017. ISSN 1540-7063. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/icb/icx076>.

NOëL, F. **15. Coeficiente de Hill e relação "Concentração-Efeito"**. 2020. <https://sbfte.org.br/wp-content/uploads/2020/01/15_Coeficiente_de_Hill.pdf>. Material de aula/curso.

RADEEF, Z. K. A comparative analysis of michaelis-menten, hill, and allosteric models in drug metabolism. **Iraqi Journal of Industrial Research**, v. 12, n. 1, p. 98–108, 2025.

ROCHA, N. C.; SARAMAGO, S. d. F. P. Estudo de algumas estrategias de evolução diferencial. In: **Congresso de Matemática Aplicada e Computacional, CMAC Sudeste**. [S.l.: s.n.], 2011.

SANGUINETTI, G. et al. Gene regulatory network inference: an inthttps://www.leopoldina.cefetmg.br/roductory survey. In: **Gene Regulatory Networks**. [S.l.]: Springer, 2019. p. 1–23.

SCHLITT, T.; BRAZMA, A. Current approaches to gene regulatory network modelling. **BMC bioinformatics**, Springer, v. 8, p. 1–22, 2007.

SCHMIDT, M.; LIPSON, H. Data-mining dynamical systems: Automated symbolic system identification for exploratory analysis. **ASME Conf Proc**, v. 2008, 01 2008.

SCHWEFEL, H.-P. Numerische optimierung von computer-modellen mittels der evolutionsstrategie. **(No Title)**, Birkhäuser Basel, 1977.

SILVA, J. E. H. da. **Inferência de Redes de Regulação Gênica a partir de Séries Temporais via Meta-heurísticas**. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, Juiz de Fora, 2024.

SILVA, J. E. H. da et al. Inferring gene regulatory network models from time-series data using metaheuristics. In: **2020 IEEE Congress on Evolutionary Computation (CEC)**. [S.l.]: IEEE, 2020. p. 1–8.

STEUER, R. et al. Structural kinetic modeling of metabolic networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, National Academy of Sciences, v. 103, n. 32, p. 11868–11873, 2006.

STORN, R.; PRICE, K. Differential evolution–a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. **Journal of global optimization**, Springer, v. 11, p. 341–359, 1997.

VIJESH, N. et al. Modeling of gene regulatory networks: A review. **Journal of Biomedical Science and Engineering**, Scientific Research Publishing, v. 6, n. 02, p. 223, 2013.

WANG, R.-S.; SAADATPOUR, A.; ALBERT, R. Boolean modeling in systems biology: an overview of methodology and applications. **Physical Biology**, v. 9, p. 055001, 09 2012.

WITTMANN, D. M. et al. Transforming boolean models to continuous models: methodology and application to t-cell receptor signaling. **BMC Systems Biology**, BioMed Central, v. 3, n. 1, p. 98, 2009.

XIANG, W.-l. et al. An enhanced differential evolution algorithm based on multiple mutation strategies. **Computational intelligence and neuroscience**, Wiley Online Library, v. 2015, n. 1, p. 285730, 2015.

ZINI, É. d. O. C. Algoritmo genético especializado na resolução de problemas com variáveis contínuas e altamente restritos. Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2009.

8 MODELOS CONTÍNUOS COM COEFICIENTES IDENTIFICADOS PARA GRN5

Este apêndice reúne os parâmetros identificados e as equações dos modelos contínuos que não correspondem ao melhor resultado de cada algoritmo no problema GRN5. Os modelos estão organizados por algoritmo e cinética.

Estratégia Evolutiva – cinética de Hill

Tabela 8.1 – Parâmetros do modelo EE · GRN5 · Hill.

$\tau_A = 1{,}4430$	$k_{AE} = 0{,}4638$	$n_{AE} = 3$	$V_A = 1{,}076$
$\tau_B = 1{,}9079$	$k_{BA} = 0{,}4822$	$n_{BA} = 5$	$V_B = 1{,}002$
$\tau_C = 1{,}5529$	$k_{CB} = 0{,}4164$	$n_{CB} = 2$	$V_C = 1{,}132$
$\tau_D = 3{,}8695$	$k_{DC} = 0{,}7567$	$n_{DC} = 10$	$V_D = 1{,}249$
$\tau_E = 1{,}4524$	$k_{EB} = 0{,}5350$	$n_{EB} = 3$	$V_E = 0{,}806$
	$k_{ED} = 0{,}5624$	$n_{ED} = 2$	
	$k_{EE} = 0{,}1800$	$n_{EE} = 10$	

Fonte: Elaborado pelo autor.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1}{1{,}4430}\left(1{,}076\left(1 - \frac{N_E^3}{N_E^3 + 0{,}4638^3}\right) - N_A\right) \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{1{,}9079}\left(1{,}002 \cdot \frac{N_A^5}{N_A^5 + 0{,}4822^5} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{1{,}5529}\left(1{,}132 \cdot \frac{N_B^2}{N_B^2 + 0{,}4164^2} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{3{,}8695}\left(1{,}249 \cdot \frac{N_C^{10}}{N_C^{10} + 0{,}7567^{10}} - N_D\right) \\
\frac{dN_E}{dt} &= \frac{1}{1{,}4524}\left(0{,}806 \cdot \frac{N_D^2}{N_D^2 + 0{,}5624^2}\left(\frac{N_B^3}{N_B^3 + 0{,}5350^3} + \frac{N_E^{10}}{N_E^{10} + 0{,}1800^{10}}\right) - N_E\right)
\end{aligned}
\tag{8.1}
$$

Estratégia Evolutiva – cinética de Michaelis-Menten

Tabela 8.2 – Parâmetros do modelo EE · GRN5 · Michaelis-Menten.

$\tau_A = 1{,}7400$	$K_m(EA) = 0{,}0932$	$V_m(A) = 3{,}696$
$\tau_B = 1{,}8738$	$K_m(AB) = 0{,}9794$	$V_m(B) = 1{,}629$
$\tau_C = 2{,}0684$	$K_m(BC) = 0{,}9968$	$V_m(C) = 1{,}810$
$\tau_D = 2{,}9805$	$K_m(CD) = 0{,}7888$	$V_m(D) = 1{,}360$
$\tau_E = 1{,}1692$	$K_m(BE) = 0{,}9989$	$V_m(E) = 2{,}050$
	$K_m(DE) = 0{,}9861$	
	$K_m(EE) = 0{,}8925$	

Fonte: Elaborado pelo autor.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1}{1{,}7400}\left(3{,}696\left(1-\frac{N_E}{N_E+0{,}0932}\right)-N_A\right)\\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{1{,}8738}\left(1{,}629\cdot\frac{N_A}{N_A+0{,}9794}-N_B\right)\\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{2{,}0684}\left(1{,}810\cdot\frac{N_B}{N_B+0{,}9968}-N_C\right)\\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{2{,}9805}\left(1{,}360\cdot\frac{N_C}{N_C+0{,}7888}-N_D\right)\\
\frac{dN_E}{dt} &= \frac{1}{1{,}1692}\left(2{,}050\cdot\frac{N_D}{N_D+0{,}9861}\left(\frac{N_B}{N_B+0{,}9989}+\frac{N_E}{N_E+0{,}8925}\right)-N_E\right)
\end{aligned}
\tag{8.2}
$$

Estratégia Evolutiva – cinética de Goldbeter-Koshland

Tabela 8.3 – Parâmetros do modelo EE · GRN5 · Goldbeter-Koshland.

$\tau_A = 1{,}5987$	$v2_{EA} = 0{,}7912$	$J1_{EA} = 0{,}0017$	$J2_{EA} = 0{,}0320$
$\tau_B = 1{,}2316$	$v2_{AB} = 1{,}3370$	$J1_{AB} = 0{,}0186$	$J2_{AB} = 0{,}7224$
$\tau_C = 2{,}5127$	$v2_{BC} = 0{,}9112$	$J1_{BC} = 0{,}0306$	$J2_{BC} = 0{,}5688$
$\tau_D = 2{,}8938$	$v2_{CD} = 0{,}5497$	$J1_{CD} = 0{,}2523$	$J2_{CD} = 0{,}2882$
$\tau_E = 0{,}5921$	$v2_{BE} = 1{,}2509$	$J1_{BE} = 0{,}9080$	$J2_{BE} = 0{,}6308$
	$v2_{DE} = 0{,}1100$	$J1_{DE} = 0{,}3660$	$J2_{DE} = 0{,}4112$
	$v2_{EE} = 1{,}1878$	$J1_{EE} = 0{,}0352$	$J2_{EE} = 0{,}4556$

Fonte: Elaborado pelo autor.

onde $B_{XY} = v2_{XY} - N_{\mathrm{src}}(1 - J2_{XY}) + v2_{XY}\,J1_{XY}$, com:

$$
\begin{aligned}
B_{EA} &= 0{,}7925 - 0{,}9680\,N_E, & B_{AB} &= 1{,}3619 - 0{,}2776\,N_A,\\
B_{BC} &= 0{,}9391 - 0{,}4312\,N_B, & B_{CD} &= 0{,}6884 - 0{,}7118\,N_C,\\
B_{BE} &= 2{,}3867 - 0{,}3692\,N_B, & B_{DE} &= 0{,}1503 - 0{,}5888\,N_D,\\
B_{EE} &= 1{,}2296 - 0{,}5444\,N_E
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1}{1{,}5987}\left(1 - \frac{0{,}0640\,N_E}{B_{EA} + \sqrt{B_{EA}^2 - 0{,}1280\,(0{,}7912 - N_E)\,N_E}} - N_A\right)\\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{1{,}2316}\left(\frac{1{,}4448\,N_A}{B_{AB} + \sqrt{B_{AB}^2 - 2{,}8896\,(1{,}3370 - N_A)\,N_A}} - N_B\right)\\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{2{,}5127}\left(\frac{1{,}1376\,N_B}{B_{BC} + \sqrt{B_{BC}^2 - 2{,}2752\,(0{,}9112 - N_B)\,N_B}} - N_C\right)\\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{2{,}8938}\left(\frac{0{,}5764\,N_C}{B_{CD} + \sqrt{B_{CD}^2 - 1{,}1528\,(0{,}5497 - N_C)\,N_C}} - N_D\right)\\
\frac{dN_E}{dt} &= \frac{1}{0{,}5921}\left(\frac{0{,}8224\,N_D}{B_{DE} + \sqrt{B_{DE}^2 - 1{,}6448\,(0{,}1100 - N_D)\,N_D}}\right.\\
&\quad \cdot \left(\frac{1{,}2616\,N_B}{B_{BE} + \sqrt{B_{BE}^2 - 2{,}5232\,(1{,}2509 - N_B)\,N_B}}\right.\\
&\quad \left.\left. + \frac{0{,}9112\,N_E}{B_{EE} + \sqrt{B_{EE}^2 - 1{,}8224\,(1{,}1878 - N_E)\,N_E}}\right) - N_E\right)
\end{aligned}
$$

Evolução Diferencial – cinética de Hill

Tabela 8.4 – Parâmetros do modelo ED · GRN5 · Hill.

$\tau_A = 1{,}8400$	$k_{AE} = 0{,}7123$	$n_{AE} = 20$	$V_A = 1{,}0875$
$\tau_B = 1{,}9269$	$k_{BA} = 0{,}7855$	$n_{BA} = 3$	$V_B = 1{,}6637$
$\tau_C = 1{,}1623$	$k_{CB} = 1{,}0000$	$n_{CB} = 1$	$V_C = 1{,}8835$
$\tau_D = 2{,}9566$	$k_{DC} = 0{,}8907$	$n_{DC} = 3$	$V_D = 2{,}0000$
$\tau_E = 0{,}8791$	$k_{EB} = 0{,}1607$	$n_{EB} = 25$	$V_E = 1{,}1227$
	$k_{ED} = 0{,}6688$	$n_{ED} = 1$	
	$k_{EE} = 1{,}0000$	$n_{EE} = 2$	

Fonte: Elaborado pelo autor.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1}{1{,}8400}\left(1{,}0875\left(1 - \frac{N_E^{20}}{N_E^{20} + 0{,}7123^{20}}\right) - N_A\right)\\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{1{,}9269}\left(1{,}6637 \cdot \frac{N_A^3}{N_A^3 + 0{,}7855^3} - N_B\right)\\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{1{,}1623}\left(1{,}8835 \cdot \frac{N_B}{N_B + 1{,}0000} - N_C\right)\\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{2{,}9566}\left(2{,}0000 \cdot \frac{N_C^3}{N_C^3 + 0{,}8907^3} - N_D\right)\\
\frac{dN_E}{dt} &= \frac{1}{0{,}8791}\left(1{,}1227 \cdot \frac{N_D}{N_D + 0{,}6688}\left(\frac{N_B^{25}}{N_B^{25} + 0{,}1607^{25}} + \frac{N_E^2}{N_E^2 + 1{,}0000^2}\right) - N_E\right)
\end{aligned}
\tag{8.3}
$$

Evolução Diferencial – cinética de Michaelis-Menten

Tabela 8.5 – Parâmetros do modelo ED · GRN5 · Michaelis-Menten.

$\tau_A = 1{,}7636$	$K_m(EA) = 0{,}0820$	$V_m(A) = 4{,}142$
$\tau_B = 1{,}8955$	$K_m(AB) = 0{,}9990$	$V_m(B) = 1{,}652$
$\tau_C = 2{,}1678$	$K_m(BC) = 0{,}9990$	$V_m(C) = 1{,}815$
$\tau_D = 2{,}8315$	$K_m(CD) = 0{,}9990$	$V_m(D) = 1{,}561$
$\tau_E = 1{,}1614$	$K_m(BE) = 0{,}9990$	$V_m(E) = 2{,}142$
	$K_m(DE) = 0{,}9990$	
	$K_m(EE) = 0{,}9990$	

Fonte: Elaborado pelo autor.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1}{1{,}7636}\left(4{,}142\left(1 - \frac{N_E}{N_E + 0{,}0820}\right) - N_A\right) \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{1{,}8955}\left(1{,}652 \cdot \frac{N_A}{N_A + 0{,}9990} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{2{,}1678}\left(1{,}815 \cdot \frac{N_B}{N_B + 0{,}9990} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{2{,}8315}\left(1{,}561 \cdot \frac{N_C}{N_C + 0{,}9990} - N_D\right) \\
\frac{dN_E}{dt} &= \frac{1}{1{,}1614}\left(2{,}142 \cdot \frac{N_D}{N_D + 0{,}9990}\left(\frac{N_B}{N_B + 0{,}9990} + \frac{N_E}{N_E + 0{,}9990}\right) - N_E\right)
\end{aligned}
\tag{8.4}
$$

Evolução Diferencial – cinética de Goldbeter-Koshland

Tabela 8.6 – Parâmetros do modelo ED · GRN5 · Goldbeter-Koshland.

$\tau_A = 1{,}5867$	$v2_{EA} = 0{,}8079$	$J1_{EA} = 0{,}0010$	$J2_{EA} = 0{,}0338$
$\tau_B = 1{,}5726$	$v2_{AB} = 1{,}3476$	$J1_{AB} = 0{,}0019$	$J2_{AB} = 0{,}6728$
$\tau_C = 2{,}2173$	$v2_{BC} = 0{,}8664$	$J1_{BC} = 0{,}0845$	$J2_{BC} = 0{,}7133$
$\tau_D = 1{,}9709$	$v2_{CD} = 1{,}3374$	$J1_{CD} = 0{,}0019$	$J2_{CD} = 0{,}5845$
$\tau_E = 1{,}9200$	$v2_{BE} = 0{,}1863$	$J1_{BE} = 0{,}4668$	$J2_{BE} = 0{,}7228$
	$v2_{DE} = 1{,}1380$	$J1_{DE} = 0{,}5828$	$J2_{DE} = 0{,}9317$
	$v2_{EE} = 0{,}0555$	$J1_{EE} = 0{,}5558$	$J2_{EE} = 0{,}7191$

Fonte: Elaborado pelo autor.

onde $B_{XY} = v2_{XY} - N_{\text{src}}(1 - J2_{XY}) + v2_{XY}\, J1_{XY}$, com:

$$B_{EA} = 0{,}8087 - 0{,}9662\,N_E, \qquad B_{AB} = 1{,}3502 - 0{,}3272\,N_A,$$
$$B_{BC} = 0{,}9396 - 0{,}2867\,N_B, \qquad B_{CD} = 1{,}3399 - 0{,}4155\,N_C,$$
$$B_{BE} = 0{,}2733 - 0{,}2772\,N_B, \qquad B_{DE} = 1{,}8013 - 0{,}0683\,N_D,$$
$$B_{EE} = 0{,}0864 - 0{,}2809\,N_E$$

$$\frac{dN_A}{dt} = \frac{1}{1{,}5867}\left(1 - \frac{0{,}0676\,N_E}{B_{EA} + \sqrt{B_{EA}^2 - 0{,}1352\,(0{,}8079 - N_E)\,N_E}} - N_A\right)$$
$$\frac{dN_B}{dt} = \frac{1}{1{,}5726}\left(\frac{1{,}3456\,N_A}{B_{AB} + \sqrt{B_{AB}^2 - 2{,}6912\,(1{,}3476 - N_A)\,N_A}} - N_B\right)$$
$$\frac{dN_C}{dt} = \frac{1}{2{,}2173}\left(\frac{1{,}4266\,N_B}{B_{BC} + \sqrt{B_{BC}^2 - 2{,}8532\,(0{,}8664 - N_B)\,N_B}} - N_C\right)$$
$$\frac{dN_D}{dt} = \frac{1}{1{,}9709}\left(\frac{1{,}1690\,N_C}{B_{CD} + \sqrt{B_{CD}^2 - 2{,}3380\,(1{,}3374 - N_C)\,N_C}} - N_D\right)$$
$$\frac{dN_E}{dt} = \frac{1}{1{,}9200}\left(\frac{1{,}8634\,N_D}{B_{DE} + \sqrt{B_{DE}^2 - 3{,}7268\,(1{,}1380 - N_D)\,N_D}}\right.$$
$$\cdot\left(\frac{1{,}4456\,N_B}{B_{BE} + \sqrt{B_{BE}^2 - 2{,}8912\,(0{,}1863 - N_B)\,N_B}}\right.$$
$$\left.\left. + \frac{1{,}4382\,N_E}{B_{EE} + \sqrt{B_{EE}^2 - 2{,}8764\,(0{,}0555 - N_E)\,N_E}}\right) - N_E\right)$$

9 MODELOS CONTÍNUOS COM COEFICIENTES IDENTIFICADOS – PROBLEMA ABCD

Este apêndice reúne os parâmetros identificados e as equações dos modelos contínuos que não correspondem ao melhor resultado de cada algoritmo no problema ABCD. Os modelos estão organizados por algoritmo e cinética.

Estratégia Evolutiva – cinética de Hill

Tabela 9.1 – Parâmetros do modelo EE · ABCD · Hill.

$\tau_A = 1{,}3673$	$k_{BA} = 0{,}8899$	$n_{BA} = 4$	$V_B = 5{,}8415$
$\tau_B = 4{,}0293$	$k_{BD} = 0{,}5512$	$n_{BD} = 3$	$V_C = 3{,}4498$
$\tau_C = 3{,}6092$	$k_{CB} = 0{,}9836$	$n_{CB} = 3$	$V_D = 1{,}0729$
$\tau_D = 0{,}5008$	$k_{DC} = 0{,}2181$	$n_{DC} = 1$	

Fonte: Elaborado pelo autor.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1 - N_A}{1{,}3673} \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{4{,}0293}\left(5{,}8415 \cdot \frac{N_A^4}{N_A^4 + 0{,}8899^4} \cdot \frac{N_D^3}{N_D^3 + 0{,}5512^3} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{3{,}6092}\left(3{,}4498 \cdot \frac{N_B^3}{N_B^3 + 0{,}9836^3} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{0{,}5008}\left(1{,}0729\left(1 - \frac{N_C}{N_C + 0{,}2181}\right) - N_D\right)
\end{aligned}
\tag{9.1}
$$

Estratégia Evolutiva – cinética de Michaelis-Menten

Tabela 9.2 – Parâmetros do modelo EE · ABCD · Michaelis-Menten.

$\tau_A = 0{,}9992$	$K_m(BA) = 0{,}6598$	$V_m(B) = 3{,}9365$
$\tau_B = 1{,}6295$	$K_m(BD) = 0{,}9990$	$V_m(C) = 1{,}4811$
$\tau_C = 1{,}7122$	$K_m(CB) = 0{,}9961$	$V_m(D) = 2{,}5504$
$\tau_D = 1{,}3286$	$K_m(DC) = 0{,}0732$	

Fonte: Elaborado pelo autor.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1 - N_A}{0{,}9992} \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{1{,}6295}\left(3{,}9365 \cdot \frac{N_A}{N_A + 0{,}6598} \cdot \frac{N_D}{N_D + 0{,}9990} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{1{,}7122}\left(1{,}4811 \cdot \frac{N_B}{N_B + 0{,}9961} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{1{,}3286}\left(2{,}5504\left(1 - \frac{N_C}{N_C + 0{,}0732}\right) - N_D\right)
\end{aligned}
\tag{9.2}
$$

Estratégia Evolutiva – cinética de Goldbeter-Koshland

Tabela 9.3 – Parâmetros do modelo EE · ABCD · Goldbeter-Koshland.

$\tau_A = 4{,}5432$	$v2_{AA} = 1{,}0532$	$J1_{AA} = 0{,}7276$	$J2_{AA} = 0{,}7805$
$\tau_B = 3{,}5014$	$v2_{AB} = 1{,}1325$	$J1_{AB} = 0{,}0953$	$J2_{AB} = 0{,}7765$
$\tau_C = 4{,}8452$	$v2_{AD} = 1{,}4733$	$J1_{AD} = 0{,}0063$	$J2_{AD} = 0{,}1547$
$\tau_D = 0{,}5567$	$v2_{BC} = 0{,}4607$	$J1_{BC} = 0{,}5776$	$J2_{BC} = 0{,}7266$
	$v2_{BD} = 0{,}9587$	$J1_{BD} = 0{,}0013$	$J2_{BD} = 0{,}4019$
	$v2_{CA} = 0{,}9256$	$J1_{CA} = 0{,}1372$	$J2_{CA} = 0{,}1378$
	$v2_{CD} = 0{,}3671$	$J1_{CD} = 0{,}3719$	$J2_{CD} = 0{,}0967$
	$v2_{DA} = 1{,}4661$	$J1_{DA} = 0{,}0011$	$J2_{DA} = 0{,}3274$
	$v2_{DD} = 1{,}4976$	$J1_{DD} = 0{,}8834$	$J2_{DD} = 0{,}0010$

Fonte: Elaborado pelo autor.

onde $GK_{XY} = GK(N_{2^{\text{a}}\text{ letra}(XY)};\, v2_{XY},\, J1_{XY},\, J2_{XY})$.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1}{4{,}5432}\Big((1 - GK_{AA})(1 - GK_{AD}) + GK_{AB}(1 - GK_{AD}) \\
&\qquad + GK_{AA}(1 - GK_{AB}) \cdot GK_{AD} - N_A\Big) \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{3{,}5014}\left(1 - GK_{BC} + GK_{BD} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{4{,}8452}\left(GK_{CD} + 1 - GK_{CA} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{0{,}5567}\left((1 - GK_{DA})(1 - GK_{DD}) - N_D\right)
\end{aligned}
$$

Evolução Diferencial – cinética de Hill

Tabela 9.4 – Parâmetros do modelo ED · ABCD · Hill.

$\tau_A = 0{,}9993$	$k_{BA} = 0{,}0014$	$n_{BA} = 6{,}5647$	$V_B = 4{,}5047$
$\tau_B = 5{,}0000$	$k_{BD} = 0{,}9990$	$n_{BD} = 1{,}6828$	$V_C = 4{,}5179$
$\tau_C = 5{,}0000$	$k_{CB} = 0{,}9990$	$n_{CB} = 3{,}4978$	$V_D = 1{,}0243$
$\tau_D = 0{,}3511$	$k_{DC} = 0{,}4041$	$n_{DC} = 3{,}0033$	

Fonte: Elaborado pelo autor.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1 - N_A}{0{,}9993} \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{5{,}0000}\left(4{,}5047 \cdot \frac{N_A^{6{,}5647}}{N_A^{6{,}5647} + 0{,}0014^{6{,}5647}} \cdot \frac{N_D^{1{,}6828}}{N_D^{1{,}6828} + 0{,}9990^{1{,}6828}} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{5{,}0000}\left(4{,}5179 \cdot \frac{N_B^{3{,}4978}}{N_B^{3{,}4978} + 0{,}9990^{3{,}4978}} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{0{,}3511}\left(1{,}0243\left(1 - \frac{N_C^{3{,}0033}}{N_C^{3{,}0033} + 0{,}4041^{3{,}0033}}\right) - N_D\right)
\end{aligned}
\tag{9.3}
$$

Evolução Diferencial – cinética de Michaelis-Menten

Tabela 9.5 – Parâmetros do modelo ED · ABCD · Michaelis-Menten.

$\tau_A = 0{,}9993$	$K_m(BA) = 0{,}9990$	$V_m(B) = 4{,}743$
$\tau_B = 1{,}5349$	$K_m(BD) = 0{,}9990$	$V_m(C) = 1{,}483$
$\tau_C = 1{,}7422$	$K_m(CB) = 0{,}9990$	$V_m(D) = 2{,}565$
$\tau_D = 1{,}3314$	$K_m(DC) = 0{,}0726$	

Fonte: Elaborado pelo autor.

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_A}{dt} &= \frac{1 - N_A}{0{,}9993} \\
\frac{dN_B}{dt} &= \frac{1}{1{,}5349}\left(4{,}743 \cdot \frac{N_A}{N_A + 0{,}9990} \cdot \frac{N_D}{N_D + 0{,}9990} - N_B\right) \\
\frac{dN_C}{dt} &= \frac{1}{1{,}7422}\left(1{,}483 \cdot \frac{N_B}{N_B + 0{,}9990} - N_C\right) \\
\frac{dN_D}{dt} &= \frac{1}{1{,}3314}\left(2{,}565\left(1 - \frac{N_C}{N_C + 0{,}0726}\right) - N_D\right)
\end{aligned}
\tag{9.4}
$$

Evolução Diferencial – cinética de Goldbeter-Koshland

Tabela 9.6 – Parâmetros do modelo ED · ABCD · Goldbeter-Koshland.

$\tau_A = 4{,}2041$	$v2_{AA} = 1{,}2450$	$J1_{AA} = 0{,}0939$	$J2_{AA} = 0{,}4856$
$\tau_B = 2{,}5554$	$v2_{AB} = 0{,}3375$	$J1_{AB} = 0{,}5458$	$J2_{AB} = 0{,}5811$
$\tau_C = 4{,}2181$	$v2_{AD} = 1{,}1347$	$J1_{AD} = 0{,}8612$	$J2_{AD} = 0{,}0010$
$\tau_D = 0{,}4826$	$v2_{BC} = 0{,}5339$	$J1_{BC} = 0{,}1696$	$J2_{BC} = 0{,}5496$
	$v2_{BD} = 0{,}7346$	$J1_{BD} = 0{,}1850$	$J2_{BD} = 0{,}6597$
	$v2_{CA} = 0{,}6704$	$J1_{CA} = 0{,}6445$	$J2_{CA} = 0{,}6085$
	$v2_{CD} = 1{,}0696$	$J1_{CD} = 0{,}2888$	$J2_{CD} = 0{,}7028$
	$v2_{DA} = 0{,}8729$	$J1_{DA} = 0{,}0455$	$J2_{DA} = 0{,}0016$
	$v2_{DD} = 1{,}2291$	$J1_{DD} = 0{,}6885$	$J2_{DD} = 0{,}0010$

Fonte: Elaborado pelo autor.

onde $GK_{XY} = GK(N_{2^{\text{a}}\text{ letra}(XY)};\, v2_{XY},\, J1_{XY},\, J2_{XY})$.

$$\frac{dN_A}{dt} = \frac{1}{4{,}2041}\Big((1 - GK_{AA})(1 - GK_{AD}) + GK_{AB}(1 - GK_{AD}) + GK_{AA}(1 - GK_{AB}) \cdot GK_{AD} - N_A\Big)$$

$$\frac{dN_B}{dt} = \frac{1}{2{,}5554}\left(1 - GK_{BC} + GK_{BD} - N_B\right)$$

$$\frac{dN_C}{dt} = \frac{1}{4{,}2181}\left(GK_{CD} + 1 - GK_{CA} - N_C\right)$$

$$\frac{dN_D}{dt} = \frac{1}{0{,}4826}\left((1 - GK_{DA})(1 - GK_{DD}) - N_D\right)$$