

# Material Suplementar - Inferência de Redes de Regulação Gênica a partir de Séries Temporais via Meta-heurísticas

José Eduardo H. da Silva

Este material suplementar apresenta representações gráficas dos resultados obtidos pela regressão simbólica via DEAP, o sistema de equações diferenciais ordinárias obtidos pela proposta e seus coeficientes numéricos para o problema do ritmo circadiano com 10 espécies, e os resultados originais dos modelos quando considerado o conjunto de dados completo para os problemas de ritmo circadiano com 5 e 10 variáveis.

## 1 Metodologia Antiga

Nesta seção são apresentados os resultados considerando a metodologia antiga, na qual todo o conjunto de dados é utilizado para a obtenção e determinação dos coeficientes numéricos, conforme apresentado em [1]

### 1.1 Comportamento Temporal, Expressões Lógicas e Resultados Gráficos para o Ritmo Circadiano de 5 variáveis

Tabela 1: Expressões lógicas para o ritmo circadiano de 5 variáveis [1].

Variável	Expressão
A	not(E)
B	A
C	B
D	C
E	D

$$\frac{dA}{dt} = \left( 1 - \frac{N(E)^{n_{AE}}}{(N(E)^{n_{AE}} + k_{AE}^{n_{AE}})} - N(A) \right) / \tau_A \quad (1)$$

$$\frac{dB}{dt} = \left( \frac{N(A)^{n_{BA}}}{(N(A)^{n_{BA}} + k_{BA}^{n_{BA}})} - N(B) \right) / \tau_B \quad (2)$$

$$\frac{dC}{dt} = \left( \frac{N(B)^{n_{CB}}}{(N(B)^{n_{CB}} + k_{CB}^{n_{CB}})} - N(C) \right) / \tau_C \quad (3)$$

$$\frac{dD}{dt} = \left( \frac{N(C)^{n_{DC}}}{(N(C)^{n_{DC}} + k_{DC}^{n_{DC}})} - N(D) \right) / \tau_D \quad (4)$$

$$\frac{dE}{dt} = \left( \frac{N(D)^{n_{ED}}}{(N(D)^{n_{ED}} + k_{ED}^{n_{ED}})} - N(E) \right) / \tau_E \quad (5)$$

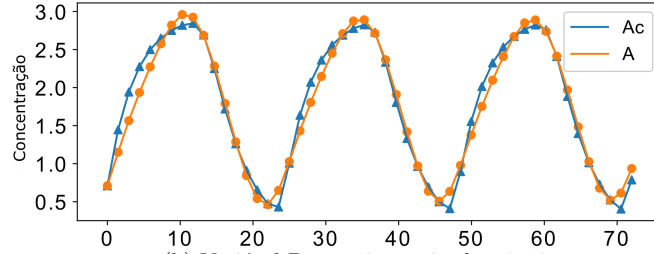
Por fim, os coeficientes numéricos concluem o modelo. Estes coeficientes, obtidos pela ES, e os gráficos dos dados reais e preditos pelo modelo são apresentados na Figura 1. Esse modelo alcançou um erro de 27,96. Para este problema, quando evoluído por regressão simbólica via Programação Genética através da biblioteca DEAP, obteve um erro de 122,98. As EDOs completas e os resultados da regressão simbólica estão disponíveis no material suplementar no repositório.

### 1.2 Comportamento Temporal, Expressões Lógicas e Resultados Gráficos para o Ritmo Circadiano de 10 variáveis

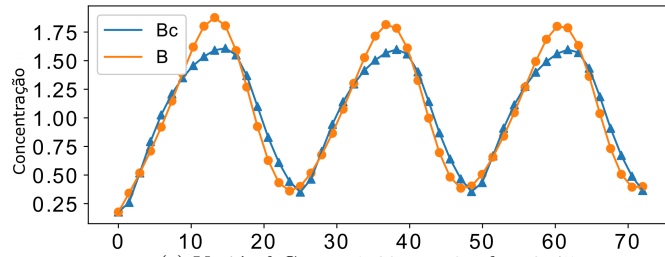
- $\frac{dA}{dt} = \frac{1}{\tau_A} \times \left( 1 - \frac{J^{n_{AJ}}}{(J^{n_{AJ}} + k_{AJ}^{n_{AJ}})} - A \right)$
- $\frac{dB}{dt} = \frac{1}{\tau_B} \times \left( \frac{E^{n_{BE}}}{(E^{n_{BE}} + k_{BE}^{n_{BE}})} - B \right)$

Figura 1: Resultados para o ritmo circadiano de 5 variáveis. Círculos (laranja) e triângulos (azuis) são os dados reais e preditos, respectivamente [1].

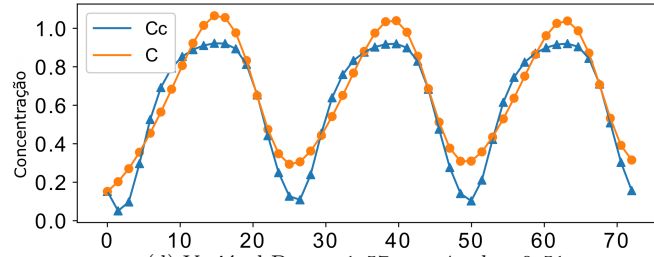
(a) Variável A:  $\tau = 1,25$ ,  $n = 13$  e  $k = 0,72$ .



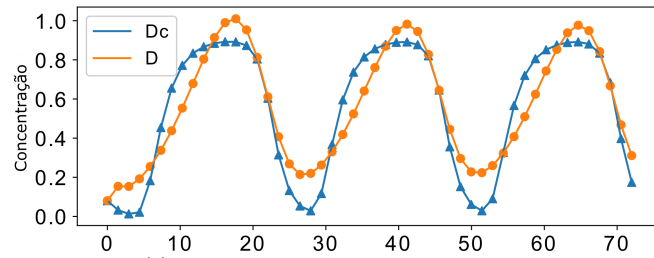
(b) Variável B:  $\tau = 4$ ,  $n = 4$  e  $k = 0,50$ .



(c) Variável C:  $\tau = 1,02$ ,  $n = 3$  e  $k = 0,45$ .



(d) Variável D:  $\tau = 1,57$ ,  $n = 4$  e  $k = 0,51$ .



(e) Variável E:  $\tau = 3,43$ ,  $n = 16$  e  $k = 0,52$ .

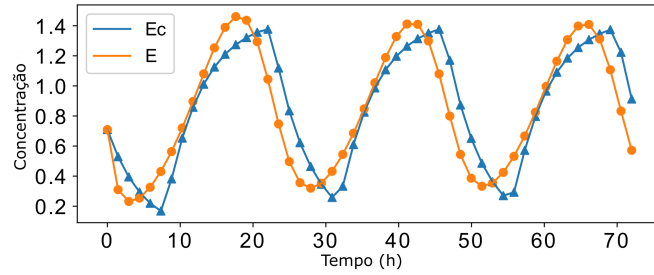
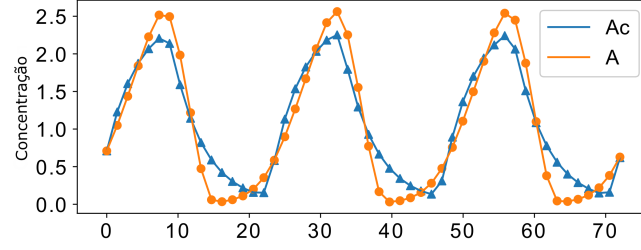
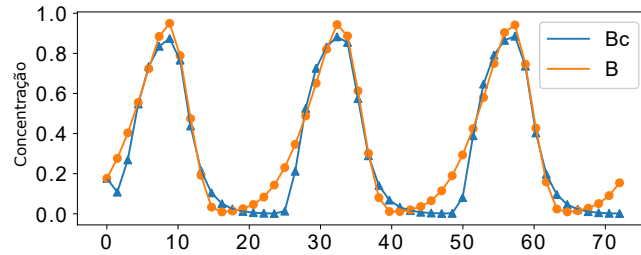


Figura 2: Resultados para o ritmo circadiano de 10 variáveis. Círculos (laranja) e triângulos (azuis) são os dados reais e preditos, respectivamente [1].

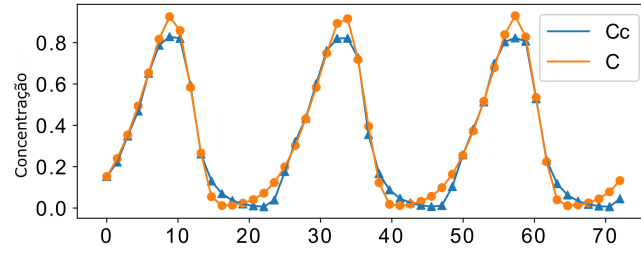
(a) Variável A:  $\tau = 1,73$ ,  $n = 20$  e  $k = 0,45$ .



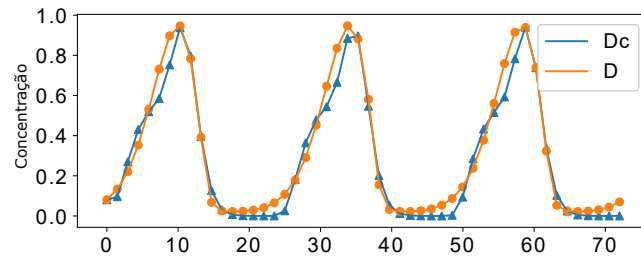
(b) Variável B:  $\tau = 2$ ,  $n = 9$  e  $k = 0,56$ .



(c) Variável C:  $\tau = 0,81$ ,  $n_{CB} = 24$ ,  $k_{CB} = 0,99$ ,  $n_{CF} = 12$ ,  $k_{CF} = 0,77$ ,  $n_{CA} = 2$ ,  $k_{CA} = 0,71$ .



(d) Variável D:  $\tau = 0,11$ ,  $n = 2$  e  $k = 0,66$ .



(e) Variável E:  $\tau = 1,23$ ,  $n = 6$  e  $k = 0,42$ .

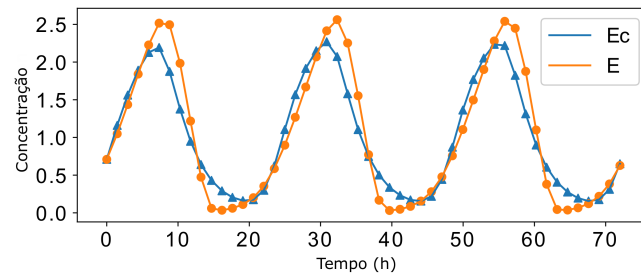
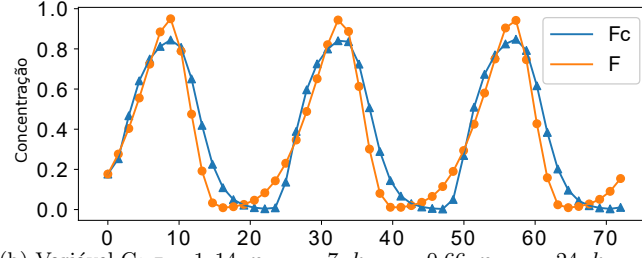
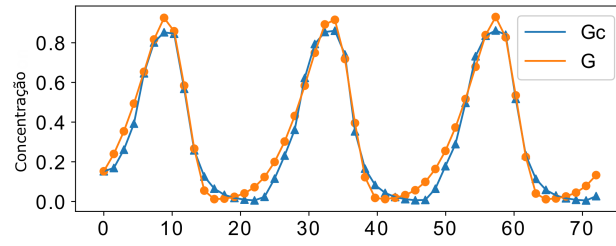


Figura 3: Resultados para o ritmo circadiano de 10 variáveis. Círculos (laranja) e triângulos (azuis) são os dados reais e preditos, respectivamente [1].

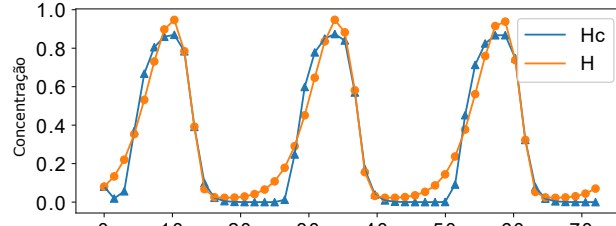
(a) Variável F:  $\tau = 1,78$ ,  $n = 4$  e  $k = 0,48$ .



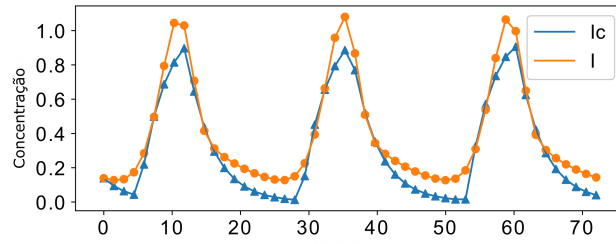
(b) Variável G:  $\tau = 1,14$ ,  $n_{GB} = 7$ ,  $k_{GB} = 0,66$ ,  $n_{GF} = 24$ ,  $k_{GF} = 0,99$ ,  $n_{GA} = 2$ ,  $k_{GA} = 0,85$ .



(c) Variável H:  $\tau = 1,04$ ,  $n = 7$  e  $k = 0,61$ .



(d) Variável I:  $\tau = 3,47$ ,  $n_{IG} = 21$ ,  $k_{IG} = 0,55$ ,  $n_{IH} = 20$  e  $k_{IH} = 0,46$ .



(e) Variável J:  $\tau = 3,21$ ,  $n = 3$  e  $k = 0,17$ .

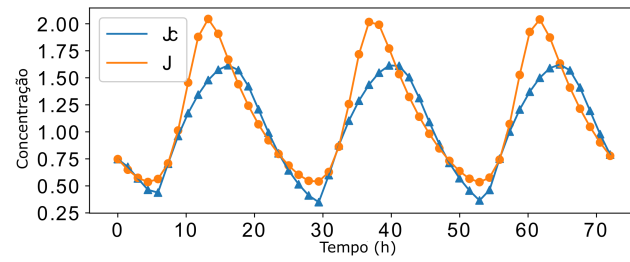


Tabela 2: Expressões lógicas para o ritmo circadiano de 10 variáveis [1].

Variável	Expressão
A	not(J)
B	E
C	(B xor F) or E
D	E
E	not(J)
F	A
G	(B xor F) or E
H	F
I	C and D
J	I

- $$\frac{dC}{dt} = \frac{1}{\tau_C} \times \left( \left( \frac{B^{nCB}}{(B^{nCB} + kCB^{nCB})} \times \left( 1 - \frac{F^{nCF}}{(F^{nCF} + kCF^{nCF})} \right) \times \left( 1 - \frac{A^{nCA}}{(A^{nCA} + kCA^{nCA})} \right) \times \left( 1 - \frac{B^{nCB}}{(B^{nCB} + kCB^{nCB})} \right) \right) \times \left( \frac{F^{nCF}}{(F^{nCF} + kCF^{nCF})} \times \left( 1 - \frac{A^{nCA}}{(A^{nCA} + kCA^{nCA})} \right) + \left( 1 - \frac{B^{nCB}}{(B^{nCB} + kCB^{nCB})} \right) \times \left( 1 - \frac{F^{nCF}}{(F^{nCF} + kCF^{nCF})} \right) \times \left( \frac{A^{nCA}}{(A^{nCA} + kCA^{nCA})} \right) + \frac{B^{nCB}}{(B^{nCB} + kCB^{nCB})} \times \left( \frac{F^{nCF}}{(F^{nCF} + kCF^{nCF})} \right) \times \left( \frac{A^{nCA}}{(A^{nCA} + kCA^{nCA})} \right) + \left( 1 - \frac{B^{nCB}}{(B^{nCB} + kCB^{nCB})} \right) \times \left( \frac{F^{nCF}}{(F^{nCF} + kCF^{nCF})} \right) \times \left( \frac{A^{nCA}}{(A^{nCA} + kCA^{nCA})} \right) \right) + \left( \frac{B^{nCB}}{(B^{nCB} + kCB^{nCB})} \right) \times \left( \frac{F^{nCF}}{(F^{nCF} + kCF^{nCF})} \right) \times \left( \frac{A^{nCA}}{(A^{nCA} + kCA^{nCA})} \right) - C \right)$$
- $$\frac{dD}{dt} = \frac{1}{\tau_D} \times \left( \frac{F^{nDF}}{(F^{nDF} + kDF^{nDF})} - D \right)$$
- $$\frac{dE}{dt} = \frac{1}{\tau_E} \times \left( 1 - \frac{J^{nEJ}}{(J^{nEJ} + kEJ^{nEJ})} - E \right)$$
- $$\frac{dF}{dt} = \frac{1}{\tau_F} \times \left( \frac{A^{nFA}}{(F^{nFA} + kFA^{nFA})} - F \right)$$
- $$\frac{dG}{dt} = \frac{1}{\tau_G} \times \left( \left( \frac{B^{nGB}}{(B^{nGB} + kGB^{nGB})} \times \left( 1 - \frac{F^{nGF}}{(F^{nGF} + kGF^{nGF})} \right) \times \left( 1 - \frac{A^{nGA}}{(A^{nGA} + kGA^{nGA})} \right) \times \left( 1 - \frac{B^{nGB}}{(B^{nGB} + kGB^{nGB})} \right) \right) \times \left( \frac{F^{nGF}}{(F^{nGF} + kGF^{nGF})} \times \left( 1 - \frac{A^{nGA}}{(A^{nGA} + kGA^{nGA})} \right) + \left( 1 - \frac{B^{nGB}}{(B^{nGB} + kGB^{nGB})} \right) \times \left( 1 - \frac{F^{nGF}}{(F^{nGF} + kGF^{nGF})} \right) \times \left( \frac{A^{nGA}}{(A^{nGA} + kGA^{nGA})} \right) + \frac{B^{nGB}}{(B^{nGB} + kGB^{nGB})} \times \left( \frac{F^{nGF}}{(F^{nGF} + kGF^{nGF})} \right) \times \left( \frac{A^{nGA}}{(A^{nGA} + kGA^{nGA})} \right) + \left( 1 - \frac{B^{nGB}}{(B^{nGB} + kGB^{nGB})} \right) \times \left( \frac{F^{nGF}}{(F^{nGF} + kGF^{nGF})} \right) \times \left( \frac{A^{nGA}}{(A^{nGA} + kGA^{nGA})} \right) \right) + \left( \frac{B^{nGB}}{(B^{nGB} + kGB^{nGB})} \right) \times \left( \frac{F^{nGF}}{(F^{nGF} + kGF^{nGF})} \right) \times \left( \frac{A^{nGA}}{(A^{nGA} + kGA^{nGA})} \right) - G \right)$$
- $$\frac{dH}{dt} = \frac{1}{\tau_H} \times \left( \frac{F^{nHF}}{(F^{nHF} + kHF^{nHF})} - H \right)$$
- $$\frac{dI}{dt} = \frac{1}{\tau_I} \times \left( \frac{G^{nIG}}{(G^{nIG} + kIG^{nIG})} \times \frac{H^{nIH}}{(H^{nIH} + kIH^{nIH})} - I \right)$$
- $$\frac{dJ}{dt} = \frac{1}{\tau_J} \times \left( \frac{I^{nJI}}{(I^{nJI} + kJI^{nJI})} - J \right)$$

- $\frac{dA}{dt} = \frac{1}{1.73} \times \left(1 - \frac{\frac{J}{\max(J)}^{20}}{\left(\frac{J}{\max(J)}^{20} + 0.45^{20}\right)} - \frac{A}{\max(A)}\right)$
- $\frac{dB}{dt} = \frac{1}{2.14} \times \left(\frac{\frac{E}{\max(E)}^9}{\left(\frac{E}{\max(E)}^9 + 0.56^9\right)} - \frac{B}{\max(B)}\right)$
- $\frac{dC}{dt} = \frac{1}{0.81} \times \left( \left( \left( \frac{\frac{B}{\max(B)}^{24}}{\left(\frac{B}{\max(B)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \times \left(1 - \frac{\frac{F}{\max(F)}^{12}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{12} + 0.77^{12}\right)} \right) \times \left(1 - \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.71^2\right)} \right) \times \left(1 - \frac{\frac{B}{\max(B)}^{24}}{\left(\frac{B}{\max(B)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \right) \times \right. \right.$   
 $\left. \left( \frac{\frac{F}{\max(F)}^{12}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{12} + 0.77^{12}\right)} \right) \times \left(1 - \frac{A^2}{(A^2 + 0.71^2)}\right) + \left(1 - \frac{\frac{B}{\max(B)}^{24}}{\left(\frac{B}{\max(B)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \right) \times \left(1 - \frac{\frac{F}{\max(F)}^{12}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{12} + 0.77^{12}\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.71^2\right)} \right) + \right.$   
 $\left. \frac{\frac{B}{\max(B)}^{24}}{\left(\frac{B}{\max(B)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \times \left( \frac{\frac{F}{\max(F)}^{12}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{12} + 0.77^{12}\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.71^2\right)} \right) + \left(1 - \frac{\frac{B}{\max(B)}^{24}}{\left(\frac{B}{\max(B)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{F}{\max(F)}^{12}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{12} + 0.77^{12}\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.71^2\right)} \right) + \right.$   
 $\left. \left( \frac{\frac{B}{\max(B)}^{24}}{\left(\frac{B}{\max(B)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{F}{\max(F)}^{12}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{12} + 0.77^{12}\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.71^2\right)} \right) - \frac{C}{\max(C)} \right)$
- $\frac{dD}{dt} = \frac{1}{0.11} \times \left( \frac{\frac{F}{\max(F)}^2}{\left(\frac{F}{\max(F)}^2 + 0.66^2\right)} - \frac{D}{\max(D)} \right)$
- $\frac{dE}{dt} = \frac{1}{1.23} \times \left(1 - \frac{\frac{J}{\max(J)}^6}{\left(\frac{J}{\max(J)}^6 + 0.42^6\right)} - \frac{E}{\max(E)}\right)$
- $\frac{dF}{dt} = \frac{1}{1.78} \times \left( \frac{\frac{A}{\max(A)}^4}{\left(\frac{A}{\max(A)}^4 + 0.48^4\right)} - \frac{F}{\max(F)} \right)$
- $\frac{dG}{dt} = \frac{1}{1.14} \times \left( \left( \left( \frac{\frac{B}{\max(B)}^7}{\left(\frac{B}{\max(B)}^7 + 0.66^7\right)} \times \left(1 - \frac{\frac{F}{\max(F)}^{24}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \right) \times \left(1 - \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.85^2\right)} \right) \times \left(1 - \frac{\frac{B}{\max(B)}^7}{\left(\frac{B}{\max(B)}^7 + 0.66^7\right)} \right) \times \right. \right.$   
 $\left. \left( \frac{\frac{F}{\max(F)}^{24}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \right) \times \left(1 - \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.85^2\right)} \right) + \left(1 - \frac{\frac{B}{\max(B)}^7}{\left(\frac{B}{\max(B)}^7 + 0.66^7\right)} \right) \times \left(1 - \frac{\frac{F}{\max(F)}^{24}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.85^2\right)} \right) + \right.$   
 $\left. \frac{\frac{B}{\max(B)}^7}{\left(\frac{B}{\max(B)}^7 + 0.66^7\right)} \times \left( \frac{\frac{F}{\max(F)}^{24}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.85^2\right)} \right) + \left(1 - \frac{\frac{B}{\max(B)}^7}{\left(\frac{B}{\max(B)}^7 + 0.66^7\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{F}{\max(F)}^{24}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.85^2\right)} \right) + \right.$   
 $\left. \left( \frac{\frac{B}{\max(B)}^7}{\left(\frac{B}{\max(B)}^7 + 0.66^7\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{F}{\max(F)}^{24}}{\left(\frac{F}{\max(F)}^{24} + 0.99^{24}\right)} \right) \times \left( \frac{\frac{A}{\max(A)}^2}{\left(\frac{A}{\max(A)}^2 + 0.85^2\right)} \right) - \frac{G}{\max(G)} \right)$
- $\frac{dH}{dt} = \frac{1}{1.04} \times \left( \frac{\frac{F}{\max(F)}^7}{\left(\frac{F}{\max(F)}^7 + 0.61^7\right)} - \frac{H}{\max(H)} \right)$
- $\frac{dI}{dt} = \frac{1}{3.47} \times \left( \frac{\frac{G}{\max(G)}^{21}}{\left(\frac{G}{\max(G)}^{21} + 0.55^{21}\right)} \times \frac{\frac{H}{\max(H)}^{20}}{\left(\frac{H}{\max(H)}^{20} + 0.46^{20}\right)} - \frac{I}{\max(I)} \right)$
- $\frac{dJ}{dt} = \frac{1}{3.21} \times \left( \frac{\frac{I}{\max(I)}^3}{\left(\frac{I}{\max(I)}^3 + 0.17^3\right)} - \frac{J}{\max(J)} \right)$

## 2 Metodologia Nova

Nesta seção são apresentados os resultados considerando a metodologia nova, na qual o conjunto de dados é dividido em treino e teste (70/30), utilizado para a obtenção e determinação dos coeficientes numéricos, conforme apresentado em [1]

### 2.1 Regressão Simbólica via DEAP para 5 variáveis

As Figuras 4, 5, 6, 7, e 8 apresentam os resultados obtidos pela regressão simbólica via DEAP para o ritmo circadiano de 5 variáveis para as variáveis A, B, C, D e E, respectivamente.

Figura 4: Resultado obtido pelo DEAP para a variável A. Erro Treino: 5.67. Erro Teste: 23.67

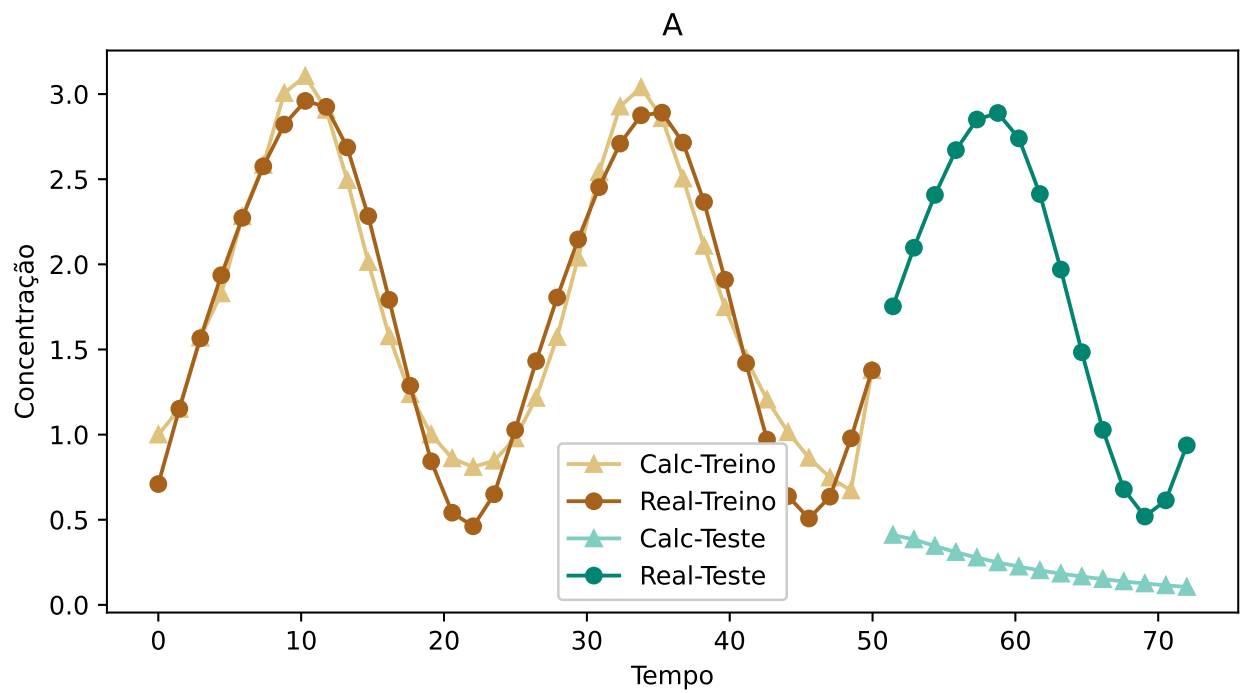
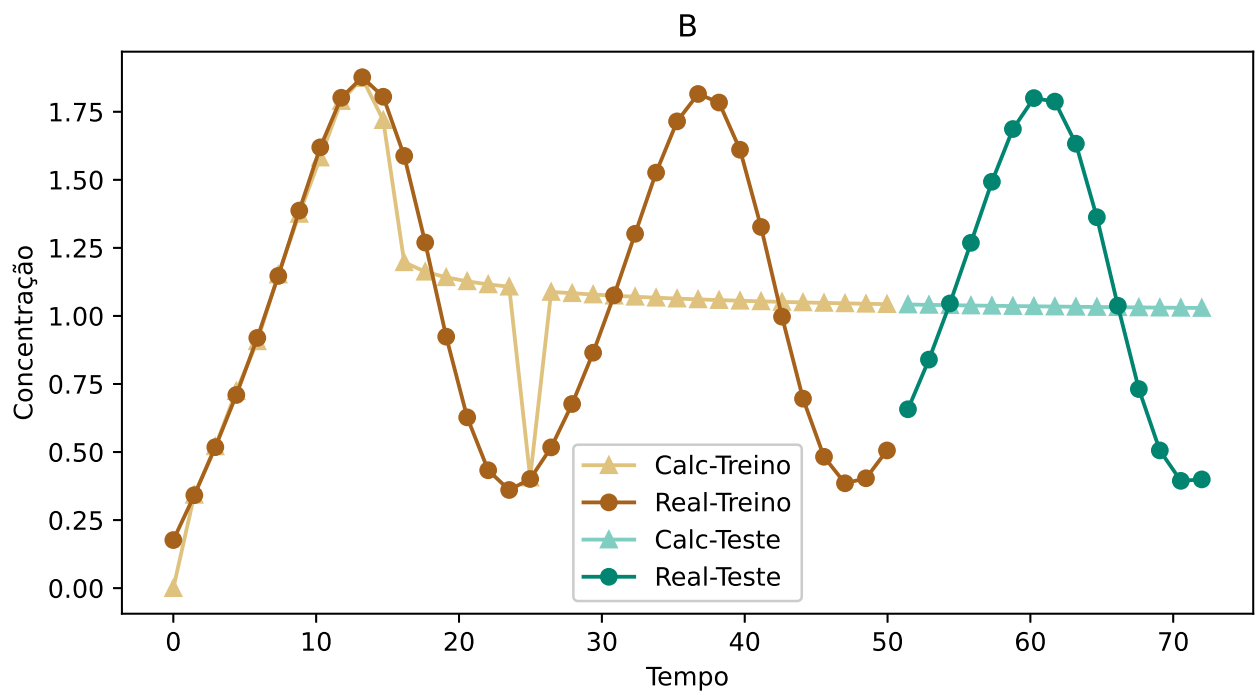


Figura 5: Resultado obtido pelo DEAP para a variável B. Erro Treino: 10,67. Erro Teste: 6,47



## 2.2 Regressão Simbólica via DEAP para 10 variáveis

As Figuras 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, e 18 apresentam os resultados obtidos pela regressão simbólica via DEAP para o ritmo circadiano de 10 variáveis para as variáveis A, B, C, D, E, F, G, H, I e J, respectivamente.

Figura 6: Resultado obtido pelo DEAP para a variável C. Erro Treino: 4,86. Erro Teste: 3,4

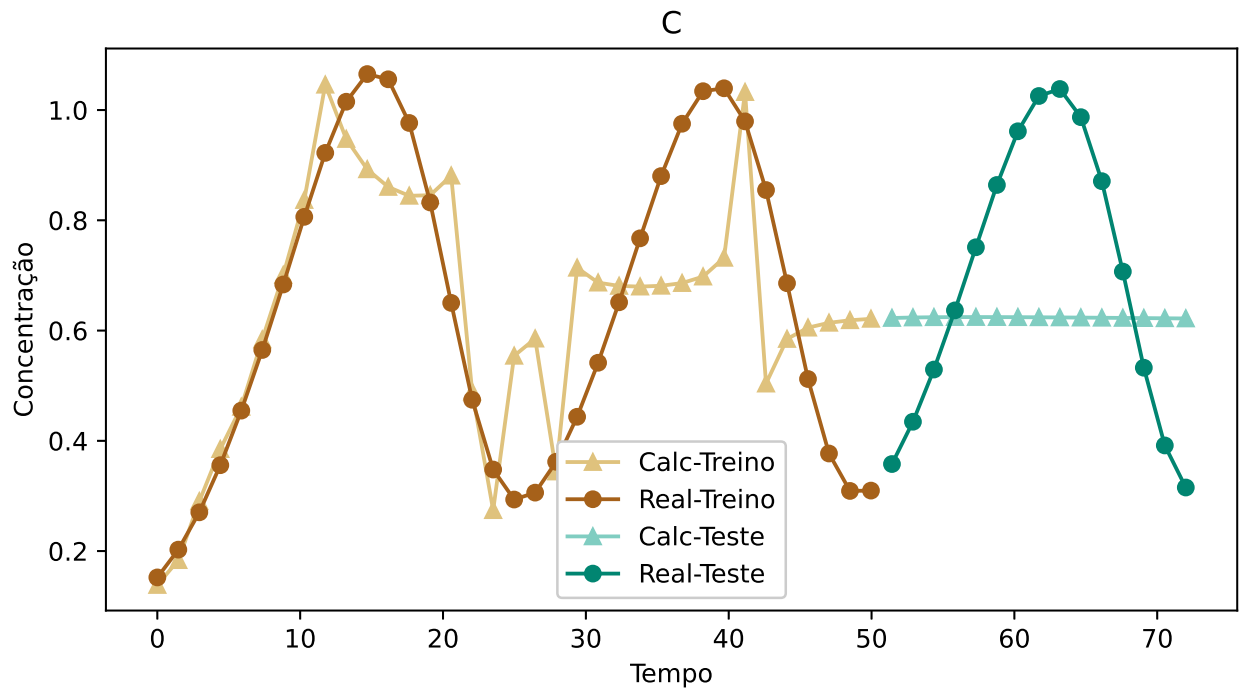
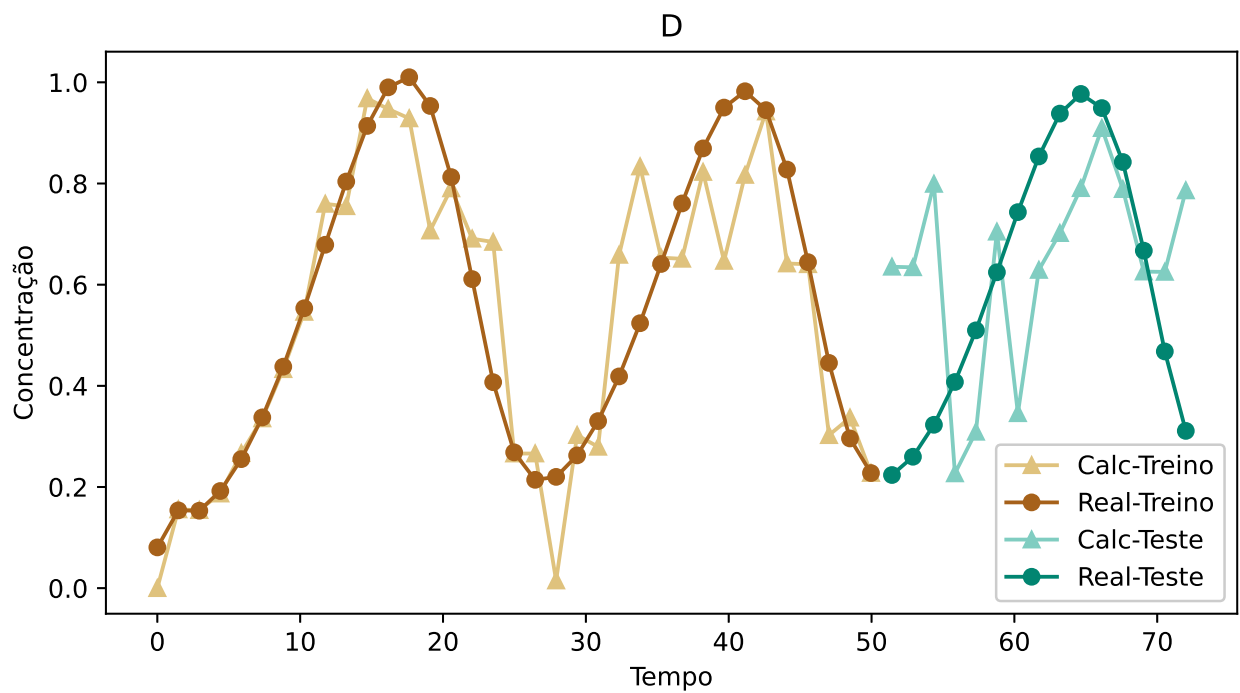


Figura 7: Resultado obtido pelo DEAP para a variável D. Erro Treino: 2,96. Erro Teste: 3,54



## Referências

- [1] J. E. H. da Silva, H. S. Bernardino, H. J. C. Barbosa, A. B. Vieira, L. C. D. Campos, and I. L. Oliveira, "Inferring gene regulatory network models from time-series data using metaheuristics," in *2020 IEEE Congress on Evolutionary Computation (CEC)*. IEEE, 2020, pp. 1–8.



Figura 8: Resultado obtido pelo DEAP para a variável E. Erro Treino: 8,72. Erro Teste: 4,79

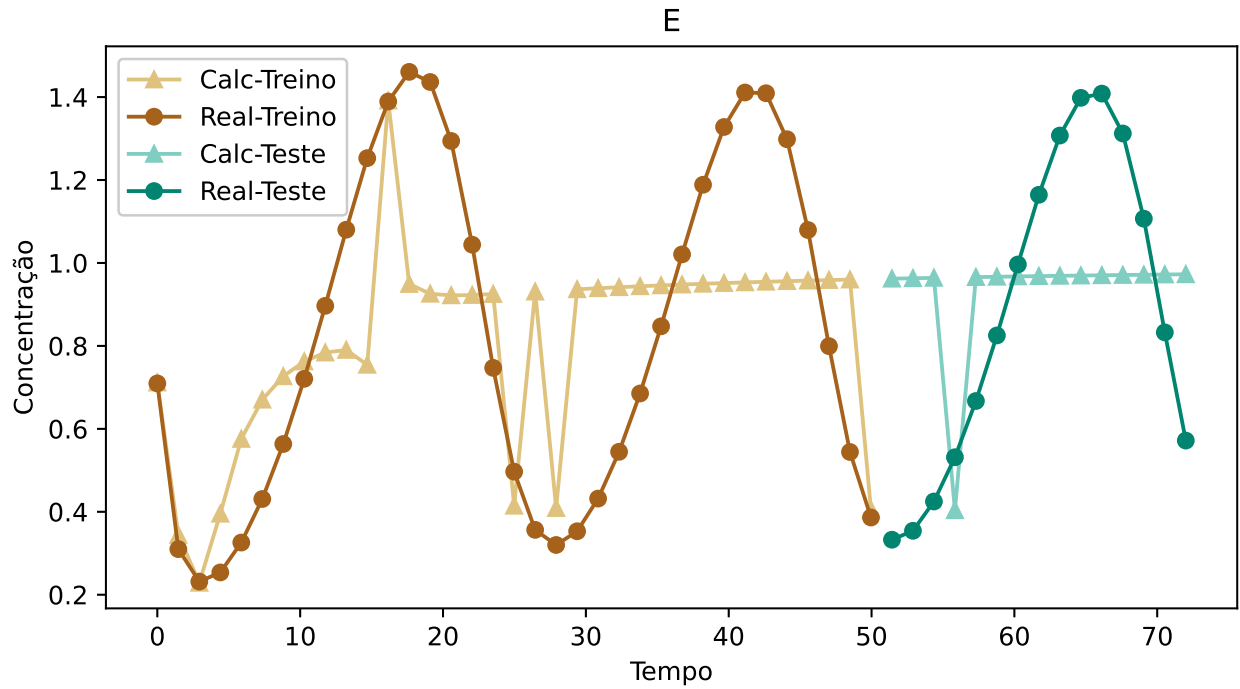


Figura 9: Resultado obtido pelo DEAP para a variável A. Erro Treino: 19,38. Erro Teste: 12,28.

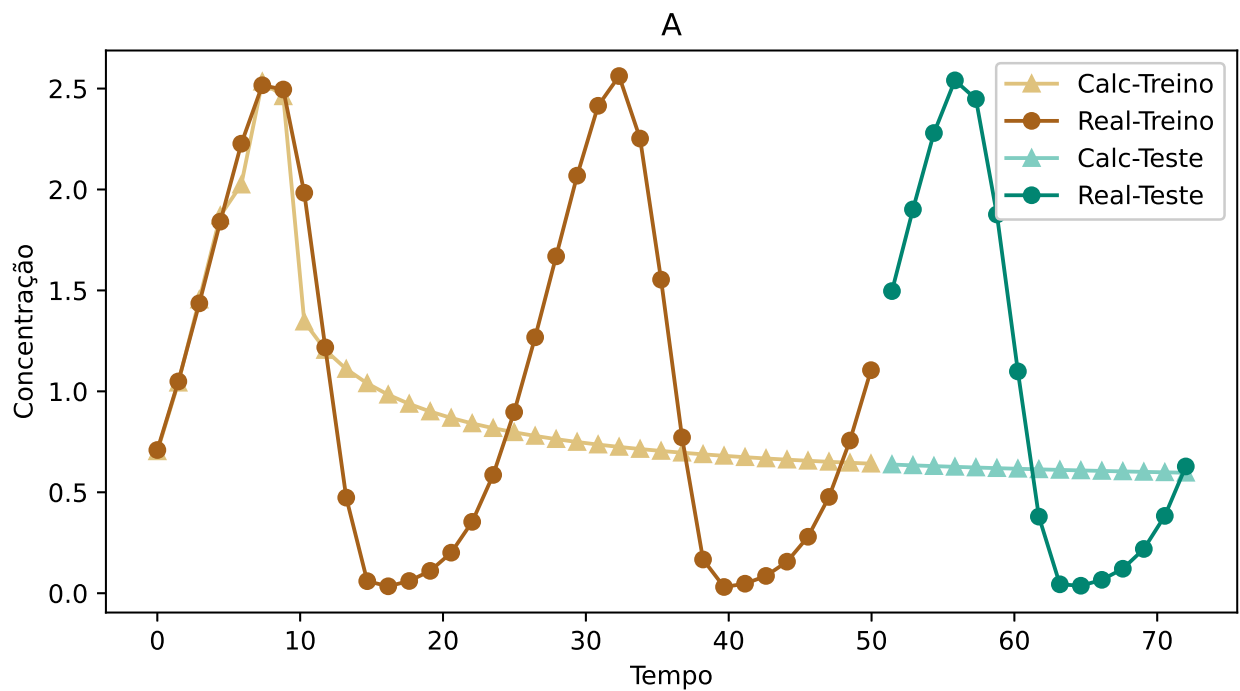


Figura 10: Resultado obtido pelo DEAP para a variável B. Erro Treino: 6,5. Erro Teste: 4,45.

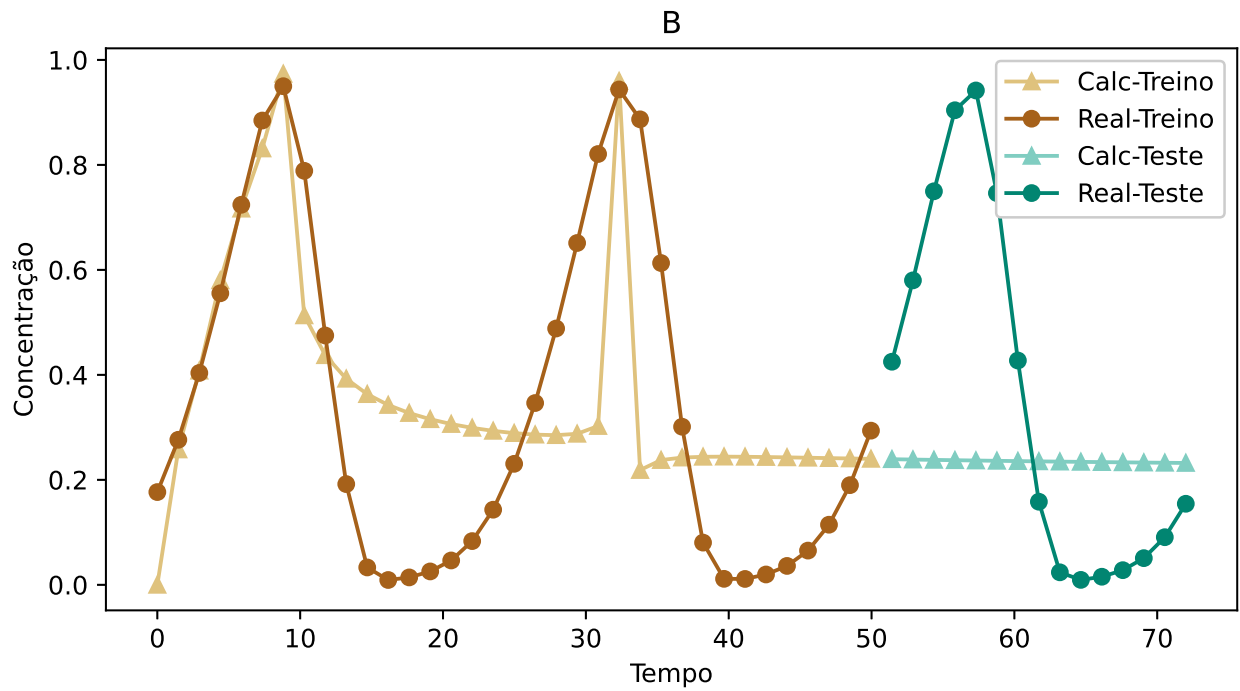


Figura 11: Resultado obtido pelo DEAP para a variável C. Erro Treino: 6,75. Erro Teste: 4,37.

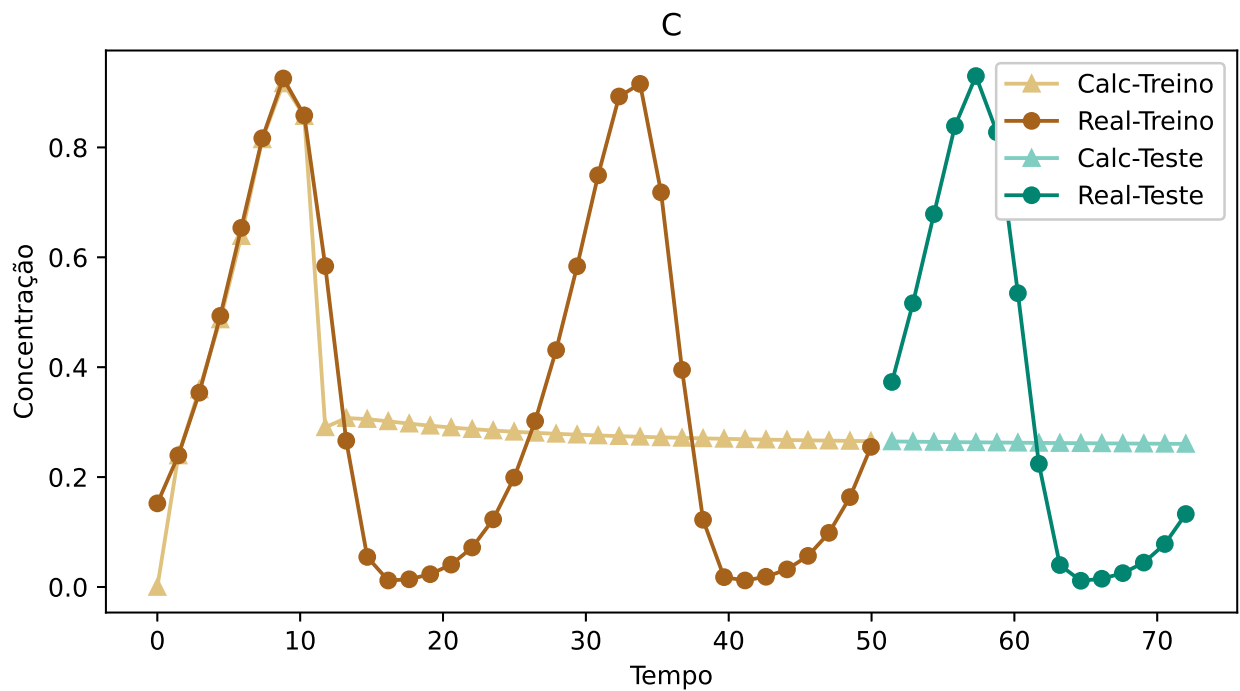


Figura 12: Resultado obtido pelo DEAP para a variável D. Erro Treino: 7,54. Erro Teste: 4,36.

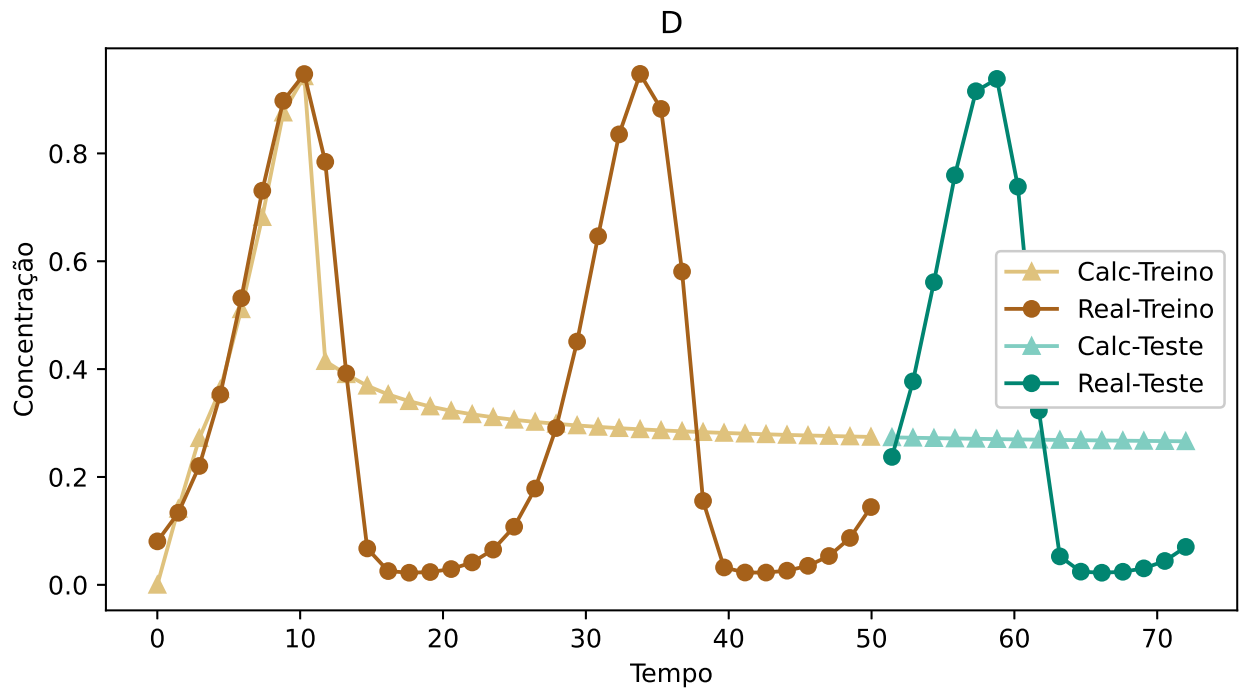


Figura 13: Resultado obtido pelo DEAP para a variável E. Erro Treino: 19,38. Erro Teste: 12,28.

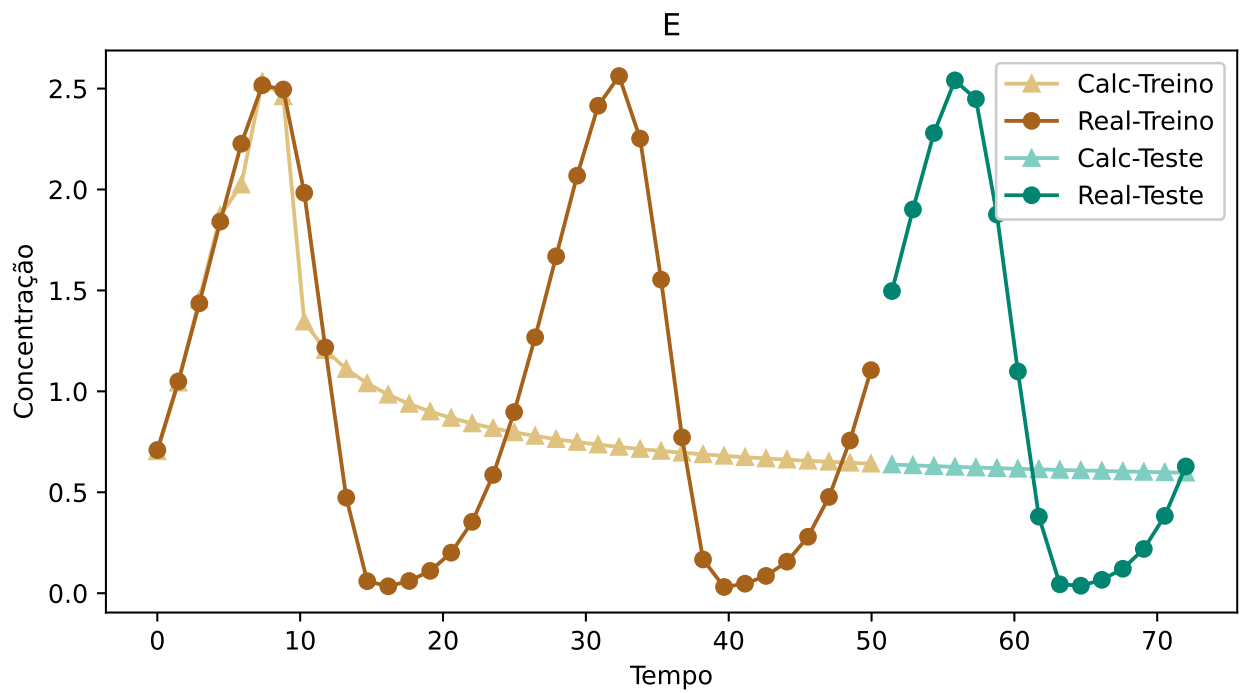


Figura 14: Resultado obtido pelo DEAP para a variável F. Erro Treino: 6,5. Erro Teste: 4,45.

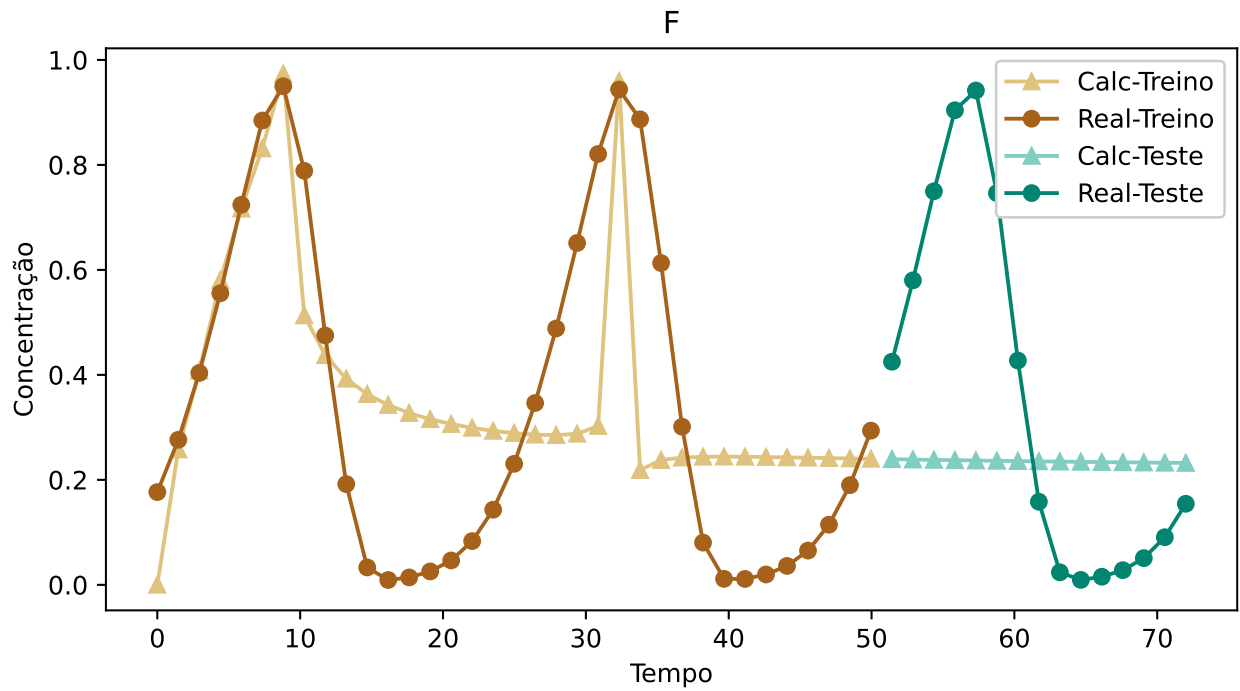


Figura 15: Resultado obtido pelo DEAP para a variável G. Erro Treino: 6,75. Erro Teste: 4,37.

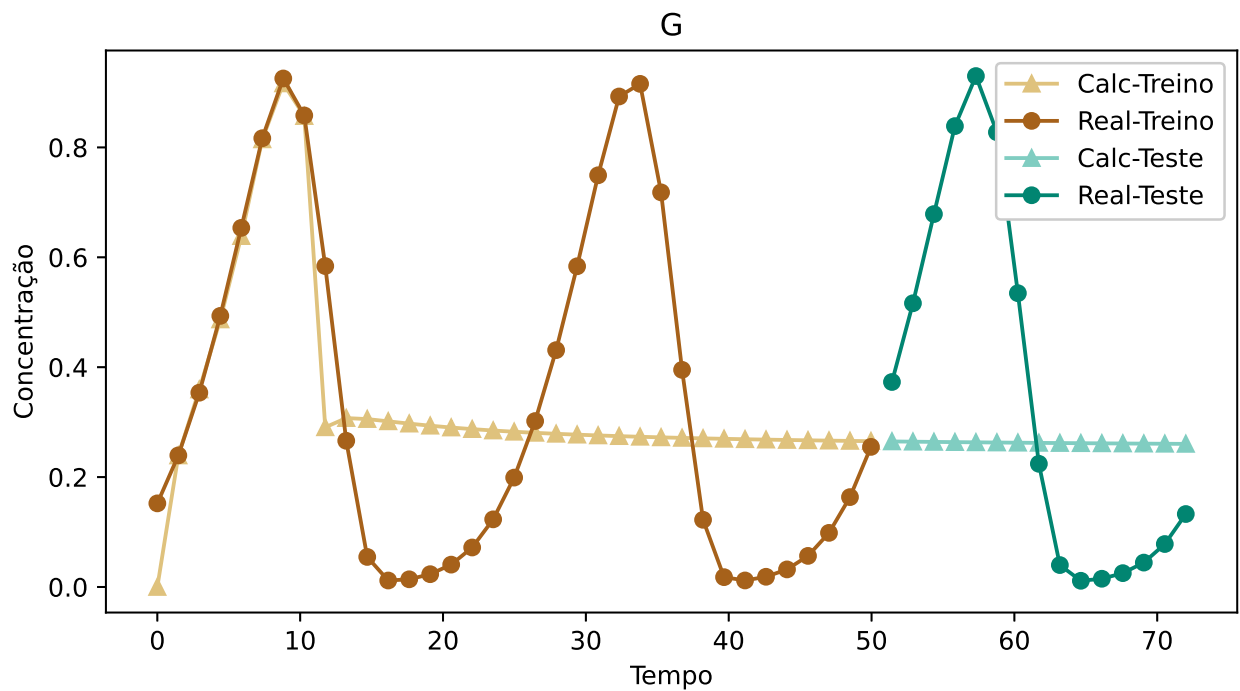


Figura 16: Resultado obtido pelo DEAP para a variável H. Erro Treino: 7,54. Erro Teste: 4,36.

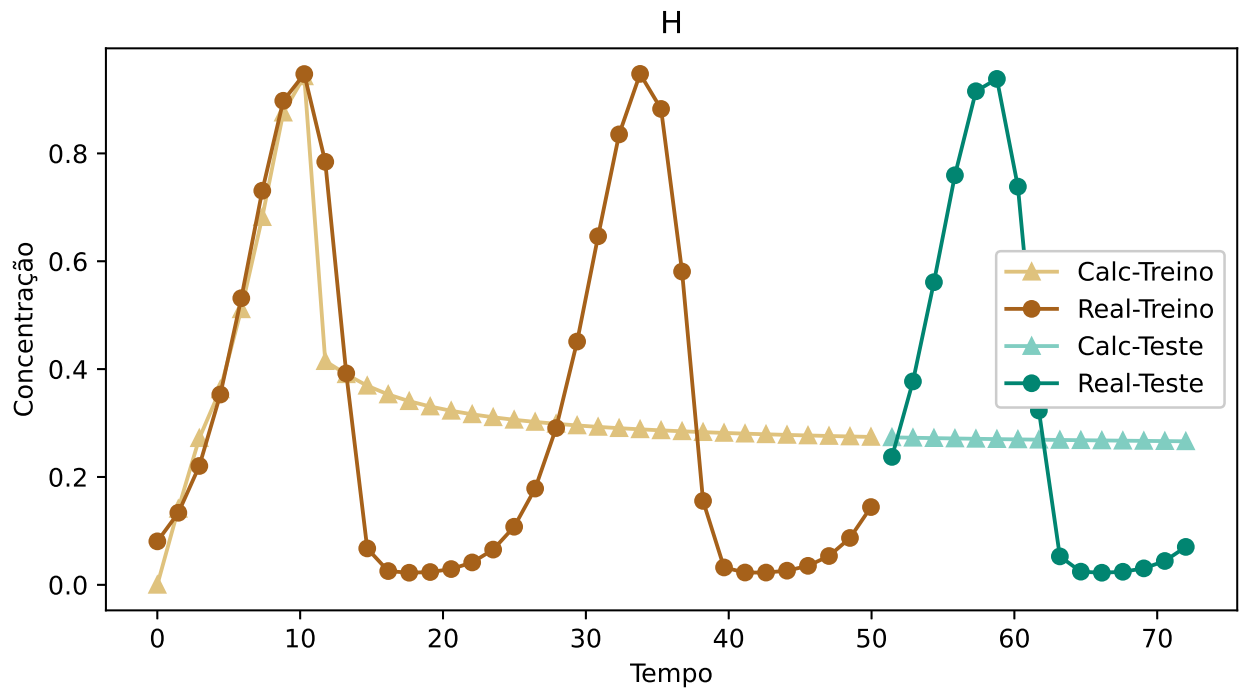


Figura 17: Resultado obtido pelo DEAP para a variável I. Erro Treino: 4,83. Erro Teste: 3,98.

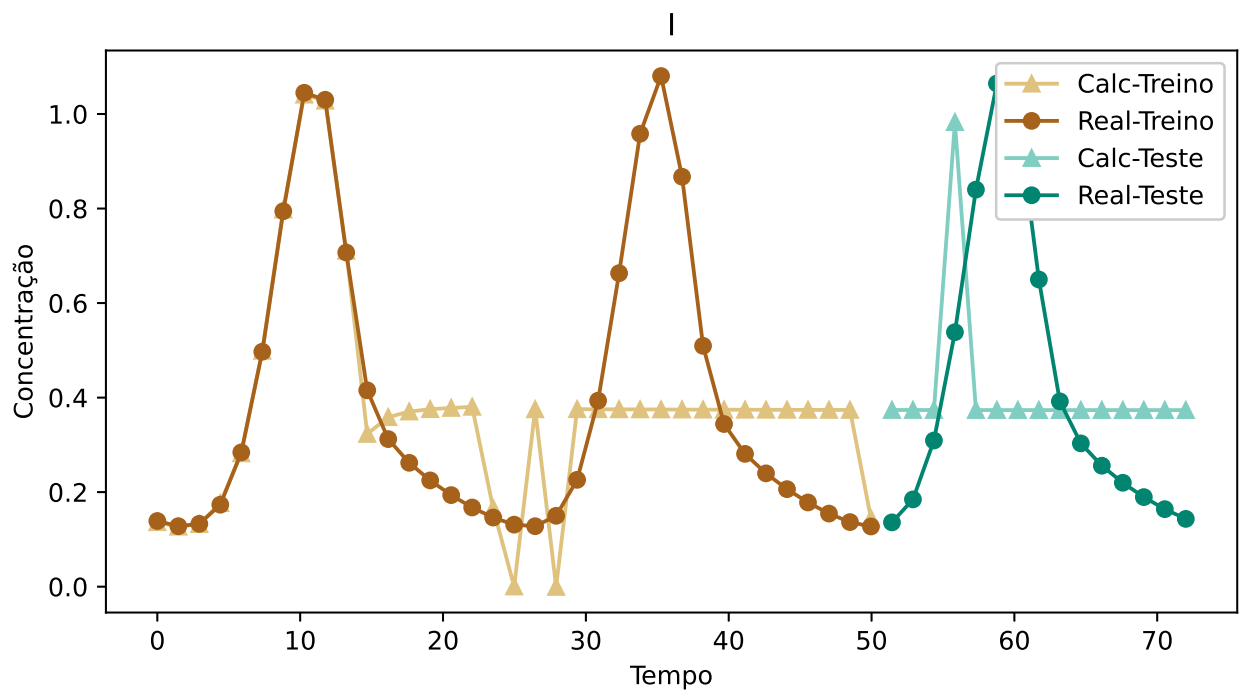


Figura 18: Resultado obtido pelo DEAP para a variável J. Erro Treino: 9,91. Erro Teste: 6,31.

