

## Online Appendix to: Constrained Community-based Gene Regulatory Network Inference

Ferdinando Fioretto, New Mexico State University & University of Udine

Agostino Dovier, University of Udine

Enrico Pontelli, New Mexico State University

### Individual Method Assessment: FDP E.coli

Met	E <sub>1</sub>		E <sub>2</sub>		E <sub>3</sub>		E <sub>4</sub>		E <sub>5</sub>		Average		Data	
	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	mf	ko
pear	0.633	0.113	0.678	0.056	0.685	0.070	0.704	0.103	0.691	0.060	0.678	0.080	x	
spea	0.599	0.087	0.676	0.049	0.675	0.068	0.696	0.103	0.684	0.059	0.666	0.073	x	
kend	0.601	0.090	0.676	0.049	0.681	0.076	0.696	0.113	0.685	0.062	0.668	0.078	x	
arac	0.559	0.066	0.546	0.039	0.681	0.096	0.555	0.078	0.642	0.055	0.597	0.067	x	
mrne	0.601	0.079	0.696	0.062	0.679	0.077	0.678	0.097	0.721	0.080	0.675	0.079	x	
clr	0.593	0.071	0.704	0.101	0.699	0.106	0.682	0.080	0.736	0.119	0.683	0.096	x	
c3ne	0.567	0.070	0.541	0.038	0.668	0.109	0.555	0.073	0.642	0.057	0.595	0.069	x	
bc3n	0.621	0.106	0.581	0.069	0.703	0.131	0.611	0.090	0.697	0.097	0.643	0.099	x	
geni	0.641	0.128	0.764	0.109	0.654	0.109	0.716	0.101	0.773	0.119	0.709	0.114	x	
infe	0.609	0.119	0.640	0.057	0.645	0.075	0.604	0.088	0.667	0.078	0.633	0.084	x	
gln	0.578	0.072	0.663	0.064	0.610	0.052	0.658	0.097	0.680	0.071	0.638	0.071	x	
tigr	0.647	0.131	0.728	0.128	0.663	0.131	0.728	0.137	0.739	0.131	0.701	0.132	x	
pear	0.763	0.042	0.734	0.052	0.714	0.042	0.784	0.053	0.722	0.038	0.744	0.045	x	x
spea	0.581	0.026	0.583	0.023	0.599	0.031	0.518	0.017	0.530	0.021	0.562	0.024	x	x
kend	0.583	0.026	0.584	0.023	0.595	0.031	0.517	0.017	0.531	0.021	0.562	0.023	x	x
arac	0.534	0.023	0.504	0.019	0.646	0.053	0.471	0.016	0.586	0.025	0.548	0.027	x	x
mrne	0.559	0.024	0.577	0.022	0.614	0.033	0.524	0.018	0.571	0.021	0.569	0.024	x	x
clr	0.566	0.021	0.582	0.021	0.618	0.034	0.517	0.018	0.577	0.023	0.572	0.023	x	x
c3ne	0.505	0.021	0.492	0.017	0.631	0.072	0.451	0.015	0.587	0.027	0.533	0.030	x	x
bc3n	0.678	0.062	0.584	0.042	0.704	0.089	0.576	0.062	0.645	0.053	0.637	0.062	x	x
geni	0.821	0.065	0.772	0.060	0.737	0.082	0.777	0.080	0.747	0.061	0.771	0.069	x	x
infe	0.668	0.035	0.596	0.021	0.675	0.046	0.676	0.037	0.662	0.033	0.655	0.034	x	x
gln	0.694	0.039	0.687	0.050	0.668	0.072	0.731	0.059	0.580	0.021	0.672	0.048	x	x
tigr	0.839	0.143	0.783	0.070	0.775	0.124	0.798	0.106	0.711	0.083	0.781	0.105	x	x
pear	0.792	0.051	0.691	0.053	0.694	0.061	0.784	0.079	0.707	0.055	0.734	0.060	x	x
spea	0.623	0.050	0.650	0.032	0.627	0.060	0.639	0.063	0.679	0.045	0.644	0.050	x	x
kend	0.626	0.050	0.650	0.032	0.624	0.056	0.638	0.063	0.681	0.046	0.644	0.050	x	x
arac	0.550	0.042	0.503	0.022	0.670	0.080	0.514	0.037	0.627	0.041	0.573	0.044	x	x
mrne	0.631	0.049	0.633	0.036	0.657	0.059	0.623	0.049	0.697	0.051	0.648	0.049	x	x
clr	0.640	0.050	0.637	0.037	0.669	0.089	0.622	0.046	0.692	0.075	0.652	0.060	x	x
c3ne	0.559	0.045	0.508	0.023	0.663	0.097	0.490	0.028	0.628	0.040	0.570	0.046	x	x
bc3n	0.655	0.095	0.587	0.068	0.733	0.148	0.624	0.083	0.686	0.082	0.657	0.095	x	x
geni	0.823	0.138	0.832	0.113	0.718	0.121	0.786	0.132	0.823	0.145	0.796	0.130	x	x
infe	0.664	0.100	0.707	0.062	0.619	0.077	0.692	0.108	0.750	0.083	0.686	0.086	x	x
gln	0.752	0.088	0.641	0.048	0.635	0.042	0.634	0.097	0.654	0.042	0.663	0.064	x	x
tigr	0.815	0.155	0.791	0.121	0.730	0.143	0.771	0.149	0.769	0.141	0.775	0.142	x	x

Table I: *Committee individual method performance on the E.coli training networks.*

Individual Method Assessment: FDP *S.cerevisie*

Met	S <sub>1</sub>		S <sub>2</sub>		S <sub>3</sub>		S <sub>4</sub>		S <sub>5</sub>		Average		Data	
	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	m	k
pear	0.724	0.100	0.748	0.110	0.659	0.108	0.682	0.119	0.739	0.132	0.710	0.114	x	
spea	0.697	0.105	0.717	0.105	0.660	0.102	0.693	0.142	0.736	0.122	0.701	0.115	x	
kend	0.696	0.105	0.718	0.105	0.660	0.103	0.695	0.143	0.737	0.122	0.701	0.116	x	
arac	0.626	0.089	0.645	0.126	0.578	0.086	0.568	0.116	0.574	0.112	0.598	0.106	x	
mrne	0.707	0.107	0.735	0.141	0.672	0.102	0.682	0.141	0.713	0.138	0.702	0.126	x	
clr	0.702	0.110	0.732	0.121	0.667	0.104	0.672	0.141	0.713	0.122	0.697	0.120	x	
c3ne	0.626	0.092	0.636	0.123	0.574	0.088	0.540	0.102	0.543	0.103	0.584	0.102	x	
bc3n	0.682	0.130	0.660	0.120	0.616	0.111	0.582	0.114	0.590	0.120	0.626	0.119	x	
geni	0.753	0.127	0.744	0.127	0.702	0.119	0.740	0.144	0.752	0.144	0.738	0.132	x	
infe	0.669	0.112	0.628	0.072	0.554	0.065	0.656	0.109	0.635	0.103	0.629	0.092	x	
gln	0.706	0.096	0.692	0.085	0.606	0.068	0.674	0.095	0.666	0.119	0.669	0.093	x	
tigr	0.722	0.158	0.770	0.163	0.681	0.142	0.700	0.164	0.729	0.157	0.720	0.157	x	
pear	0.824	0.077	0.795	0.102	0.789	0.083	0.819	0.085	0.752	0.118	0.796	0.093	x	
spea	0.557	0.021	0.528	0.026	0.526	0.028	0.557	0.021	0.549	0.029	0.544	0.025	x	
kend	0.556	0.021	0.529	0.027	0.528	0.025	0.558	0.022	0.549	0.029	0.544	0.025	x	
arac	0.572	0.024	0.557	0.028	0.509	0.028	0.454	0.016	0.487	0.026	0.516	0.024	x	
mrne	0.572	0.023	0.545	0.026	0.510	0.028	0.525	0.019	0.534	0.028	0.537	0.025	x	
clr	0.571	0.022	0.550	0.026	0.517	0.023	0.540	0.020	0.526	0.027	0.541	0.024	x	
c3ne	0.548	0.024	0.549	0.029	0.512	0.030	0.446	0.015	0.475	0.024	0.506	0.024	x	
bc3n	0.647	0.056	0.658	0.081	0.595	0.055	0.590	0.059	0.566	0.072	0.611	0.065	x	
geni	0.802	0.069	0.758	0.072	0.743	0.071	0.794	0.068	0.764	0.096	0.772	0.075	x	
infe	0.726	0.043	0.619	0.037	0.674	0.043	0.730	0.045	0.629	0.042	0.676	0.042	x	
gln	0.733	0.047	0.683	0.049	0.716	0.072	0.741	0.062	0.696	0.096	0.714	0.065	x	
tigr	0.826	0.086	0.841	0.141	0.825	0.107	0.803	0.114	0.783	0.122	0.816	0.114	x	
pear	0.803	0.102	0.768	0.115	0.757	0.109	0.773	0.117	0.769	0.144	0.774	0.117	x	
spea	0.673	0.068	0.699	0.073	0.626	0.079	0.660	0.103	0.693	0.096	0.670	0.084	x	
kend	0.673	0.068	0.700	0.073	0.624	0.079	0.661	0.104	0.691	0.095	0.670	0.084	x	
arac	0.608	0.055	0.602	0.057	0.573	0.075	0.543	0.099	0.548	0.069	0.575	0.071	x	
mrne	0.682	0.064	0.691	0.074	0.629	0.084	0.653	0.114	0.653	0.091	0.662	0.085	x	
clr	0.688	0.079	0.689	0.079	0.635	0.088	0.658	0.115	0.659	0.097	0.666	0.092	x	
c3ne	0.602	0.058	0.573	0.046	0.560	0.070	0.534	0.095	0.518	0.063	0.557	0.066	x	
bc3n	0.676	0.114	0.687	0.136	0.622	0.112	0.609	0.111	0.632	0.136	0.645	0.122	x	
geni	0.818	0.140	0.819	0.170	0.782	0.145	0.798	0.135	0.809	0.191	0.805	0.156	x	
infe	0.744	0.105	0.713	0.108	0.668	0.107	0.705	0.134	0.702	0.110	0.706	0.113	x	
gln	0.665	0.057	0.689	0.086	0.685	0.091	0.658	0.062	0.663	0.102	0.672	0.080	x	
tigr	0.811	0.160	0.805	0.203	0.806	0.182	0.796	0.176	0.805	0.204	0.805	0.185	x	

Table II: Committee individual method performance on the *S.cerevisie* training networks.

**Individual Method Assessment: DREAM3**

Met	D3 <sub>1</sub>		D3 <sub>2</sub>		D3 <sub>3</sub>		D3 <sub>4</sub>		D3 <sub>5</sub>		Average		Data m k
	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	
pear	0.547	0.022	0.574	0.038	0.520	0.023	0.523	0.052	0.501	0.057	0.533	0.038	x
spea	0.498	0.013	0.552	0.013	0.466	0.015	0.510	0.040	0.493	0.053	0.504	0.027	x
kend	0.501	0.013	0.550	0.013	0.471	0.016	0.511	0.040	0.492	0.053	0.505	0.027	x
arac	0.536	0.015	0.544	0.015	0.470	0.016	0.562	0.043	0.432	0.046	0.509	0.027	x
mrne	0.517	0.013	0.539	0.013	0.453	0.015	0.541	0.042	0.462	0.051	0.502	0.027	x
clr	0.519	0.013	0.543	0.013	0.458	0.015	0.548	0.042	0.463	0.051	0.506	0.027	x
c3ne	0.537	0.017	0.542	0.017	0.470	0.017	0.568	0.044	0.431	0.045	0.509	0.028	x
bc3n	0.593	0.030	0.603	0.049	0.499	0.025	0.589	0.055	0.441	0.051	0.545	0.042	x
geni	0.594	0.019	0.601	0.019	0.556	0.021	0.562	0.050	0.524	0.060	0.567	0.034	x
tigr	0.569	0.030	0.581	0.073	0.525	0.029	0.534	0.051	0.505	0.059	0.543	0.048	x
infe	0.506	0.012	0.483	0.011	0.521	0.019	0.522	0.045	0.528	0.060	0.512	0.029	x
gln	0.558	0.015	0.580	0.014	0.503	0.016	0.544	0.043	0.504	0.057	0.538	0.029	x
pear	0.853	0.157	0.883	0.143	0.857	0.186	0.763	0.193	0.693	0.161	0.810	0.168	x
spea	0.458	0.012	0.544	0.015	0.522	0.021	0.555	0.052	0.528	0.065	0.521	0.033	x
kend	0.463	0.012	0.550	0.015	0.521	0.021	0.560	0.053	0.530	0.066	0.525	0.033	x
arac	0.530	0.015	0.555	0.017	0.495	0.019	0.571	0.051	0.448	0.052	0.520	0.031	x
mrne	0.493	0.013	0.545	0.015	0.509	0.020	0.568	0.052	0.495	0.061	0.522	0.032	x
clr	0.482	0.012	0.548	0.014	0.515	0.020	0.578	0.054	0.497	0.061	0.524	0.032	x
c3ne	0.526	0.016	0.560	0.021	0.475	0.017	0.582	0.052	0.439	0.048	0.516	0.031	x
bc3n	0.750	0.167	0.794	0.124	0.731	0.216	0.708	0.180	0.530	0.120	0.702	0.162	x
geni	0.798	0.074	0.874	0.097	0.836	0.107	0.778	0.150	0.695	0.123	0.796	0.110	x
tigr	0.841	0.265	0.921	0.243	0.879	0.299	0.801	0.267	0.737	0.234	0.836	0.262	x
infe	0.747	0.072	0.795	0.051	0.816	0.112	0.764	0.157	0.666	0.122	0.757	0.103	x
gln	0.729	0.083	0.756	0.088	0.740	0.104	0.700	0.125	0.609	0.125	0.707	0.105	x
pear	0.835	0.132	0.881	0.128	0.848	0.176	0.756	0.178	0.691	0.158	0.802	0.154	x x
spea	0.501	0.012	0.510	0.012	0.518	0.018	0.522	0.048	0.530	0.068	0.516	0.032	x x
kend	0.501	0.012	0.510	0.013	0.520	0.018	0.524	0.048	0.534	0.069	0.518	0.032	x x
arac	0.516	0.014	0.532	0.014	0.476	0.017	0.579	0.051	0.466	0.057	0.514	0.031	x x
mrne	0.495	0.012	0.528	0.013	0.508	0.018	0.549	0.049	0.500	0.064	0.516	0.031	x x
clr	0.489	0.012	0.545	0.016	0.501	0.018	0.550	0.050	0.496	0.063	0.516	0.032	x x
c3ne	0.521	0.015	0.551	0.019	0.471	0.016	0.576	0.049	0.436	0.048	0.511	0.029	x x
bc3n	0.711	0.131	0.753	0.100	0.716	0.197	0.699	0.173	0.544	0.130	0.685	0.146	x x
geni	0.798	0.084	0.885	0.126	0.832	0.124	0.773	0.156	0.696	0.128	0.797	0.124	x x
tigr	0.854	0.213	0.917	0.222	0.879	0.272	0.800	0.264	0.720	0.211	0.834	0.236	x x
infe	0.755	0.070	0.826	0.118	0.824	0.108	0.760	0.150	0.671	0.123	0.768	0.114	x x
gln	0.723	0.049	0.830	0.076	0.751	0.082	0.712	0.127	0.607	0.111	0.725	0.089	x x

Table III: Committee individual method performance on the DREAM3 networks.

## Individual Method Assessment: DREAM4

Met	D <sub>4</sub> <sub>1</sub>		D <sub>4</sub> <sub>2</sub>		D <sub>4</sub> <sub>3</sub>		D <sub>4</sub> <sub>4</sub>		D <sub>4</sub> <sub>5</sub>		Average		Data	
	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	auroc	aupr	m	k
pear	0.462	0.016	0.497	0.026	0.518	0.020	0.512	0.022	0.517	0.021	0.501	0.021	x	
spea	0.519	0.018	0.510	0.026	0.505	0.019	0.490	0.021	0.513	0.021	0.507	0.021	x	
kend	0.521	0.018	0.506	0.026	0.504	0.019	0.491	0.022	0.510	0.021	0.506	0.021	x	
arac	0.510	0.018	0.504	0.029	0.578	0.022	0.517	0.022	0.560	0.022	0.534	0.023	x	
mrne	0.516	0.018	0.505	0.026	0.533	0.020	0.494	0.022	0.522	0.021	0.514	0.021	x	
clr	0.514	0.018	0.501	0.026	0.528	0.020	0.486	0.021	0.529	0.020	0.512	0.021	x	
c3ne	0.497	0.018	0.504	0.035	0.591	0.024	0.521	0.024	0.570	0.023	0.537	0.025	x	
bc3n	0.499	0.018	0.504	0.032	0.588	0.024	0.519	0.023	0.559	0.022	0.534	0.024	x	
geni	0.503	0.018	0.477	0.024	0.513	0.020	0.487	0.023	0.503	0.020	0.497	0.021	x	
tigr	0.472	0.016	0.485	0.024	0.513	0.020	0.506	0.022	0.502	0.020	0.496	0.020	x	
infe	0.460	0.016	0.492	0.025	0.491	0.019	0.484	0.022	0.465	0.018	0.479	0.020	x	
gln	0.469	0.016	0.478	0.025	0.483	0.019	0.522	0.024	0.515	0.021	0.493	0.021	x	
pear	0.822	0.085	0.709	0.097	0.797	0.127	0.768	0.095	0.717	0.061	0.763	0.093	x	
spea	0.579	0.034	0.552	0.036	0.652	0.064	0.609	0.039	0.618	0.049	0.602	0.044	x	
kend	0.584	0.035	0.551	0.036	0.652	0.064	0.612	0.040	0.621	0.050	0.604	0.045	x	
arac	0.541	0.031	0.534	0.038	0.638	0.058	0.528	0.027	0.593	0.037	0.567	0.038	x	
mrne	0.570	0.034	0.533	0.034	0.648	0.062	0.605	0.034	0.613	0.044	0.594	0.042	x	
clr	0.575	0.033	0.534	0.033	0.651	0.056	0.613	0.039	0.621	0.038	0.599	0.040	x	
c3ne	0.523	0.031	0.516	0.041	0.626	0.054	0.530	0.028	0.580	0.033	0.555	0.038	x	
bc3n	0.666	0.086	0.637	0.112	0.737	0.141	0.655	0.087	0.669	0.070	0.673	0.099	x	
geni	0.803	0.088	0.754	0.090	0.808	0.122	0.806	0.112	0.784	0.102	0.791	0.103	x	
tigr	0.846	0.158	0.788	0.157	0.843	0.182	0.811	0.162	0.771	0.104	0.812	0.153	x	
infe	0.781	0.080	0.661	0.065	0.743	0.108	0.706	0.080	0.710	0.069	0.721	0.081	x	
gln	0.777	0.072	0.654	0.073	0.679	0.061	0.666	0.077	0.643	0.066	0.684	0.070	x	
pear	0.560	0.040	0.593	0.035	0.463	0.019	0.479	0.019	0.455	0.019	0.510	0.027	x	x
spea	0.541	0.026	0.589	0.038	0.481	0.024	0.456	0.019	0.455	0.022	0.504	0.026	x	x
kend	0.539	0.023	0.590	0.038	0.487	0.026	0.457	0.018	0.457	0.023	0.506	0.026	x	x
arac	0.526	0.024	0.528	0.040	0.608	0.030	0.520	0.024	0.577	0.027	0.552	0.029	x	x
mrne	0.556	0.026	0.600	0.038	0.509	0.024	0.478	0.020	0.516	0.025	0.532	0.027	x	x
clr	0.569	0.027	0.601	0.035	0.530	0.024	0.482	0.021	0.536	0.028	0.544	0.027	x	x
c3ne	0.504	0.021	0.522	0.044	0.603	0.029	0.514	0.023	0.573	0.026	0.543	0.029	x	x
bc3n	0.606	0.045	0.555	0.041	0.618	0.031	0.531	0.026	0.594	0.031	0.581	0.035	x	x
geni	0.702	0.050	0.653	0.042	0.590	0.030	0.578	0.032	0.574	0.025	0.619	0.036	x	x
tigr	0.654	0.047	0.638	0.044	0.549	0.025	0.556	0.029	0.549	0.027	0.589	0.034	x	x
infe	0.568	0.029	0.594	0.036	0.561	0.026	0.550	0.027	0.542	0.028	0.563	0.029	x	x
gln	0.554	0.025	0.591	0.033	0.457	0.018	0.474	0.025	0.488	0.021	0.513	0.024	x	x

Table IV: Committee individual method performance on the DREAM4 networks.

**Analysis of the Constraints in combination**

Figures I (a)–(m) illustrate the impact of each constraint on the AUROC score for each network of the *FDP* multifactorial (*mf*), knockout (*ko*) and complete (*all*) datasets. The plot reports the the solution trace associated to a 10,000 run for the CCNs generated exploiting each combination of the redundant constraint (*re*), the sparsity constraint (*sp*), the  $t$ -factor constraint (*tf*), and the co-reg constraint (*cr*) (red stripe), together with the trace of all the solutions generated via an unconstrained problem with same settings (grey stripe). The black thick line represents the solution generated via the average estimator ( $CCN_{avg}$ ).

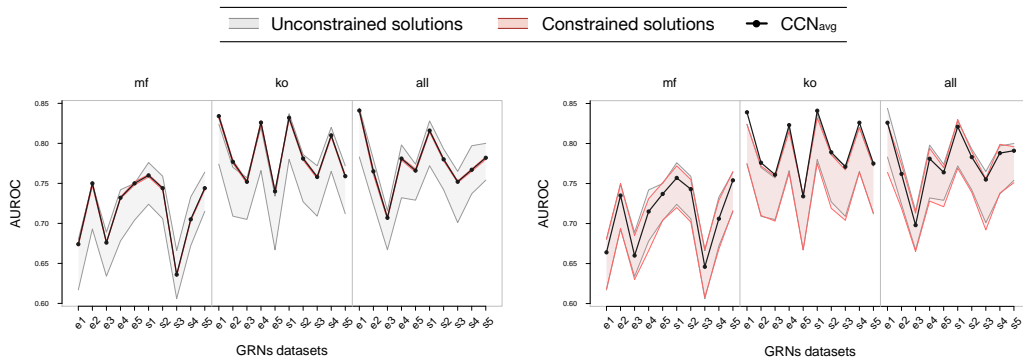


Fig. I (a): active constraints: *sp*

Fig. I (b): active constraints: *re*

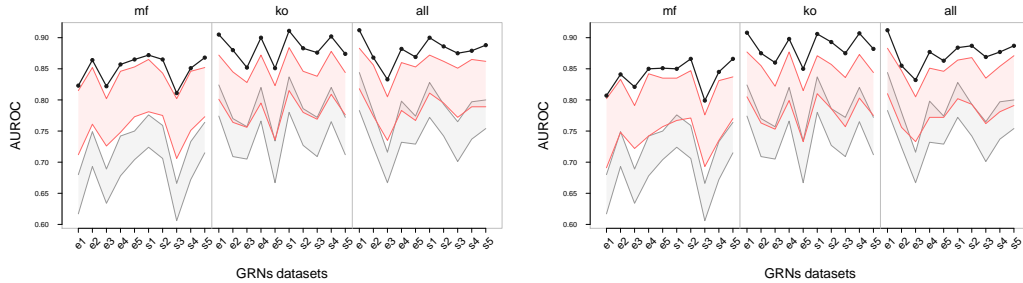


Fig. I (c): active constraints: *tf*

Fig. I (d): active constraints: *cr*

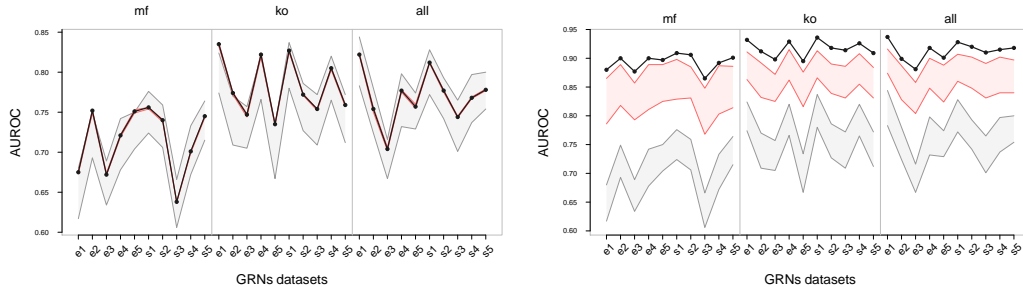


Fig. I (e): active constraints: *sp, re*

Fig. I (f): active constraints: *sp, tf*

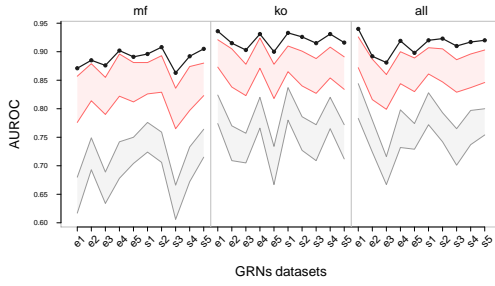


Fig. I (g): active constraints: sp, cr

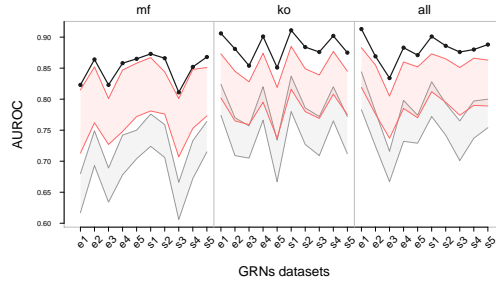


Fig. I (h): active constraints: re, tf

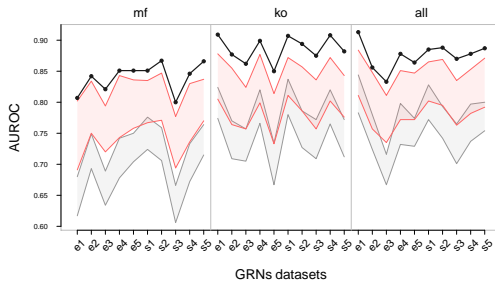


Fig. I (i): active constraints: re, cr

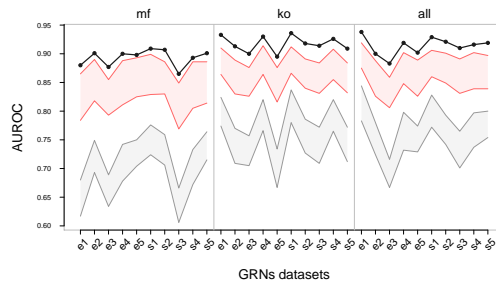


Fig. I (j): active constraints: sp, re, tf

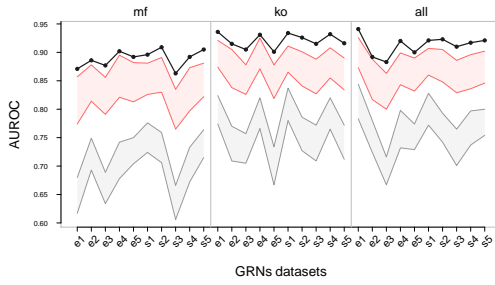


Fig. I (k): active constraints: sp, re, cr

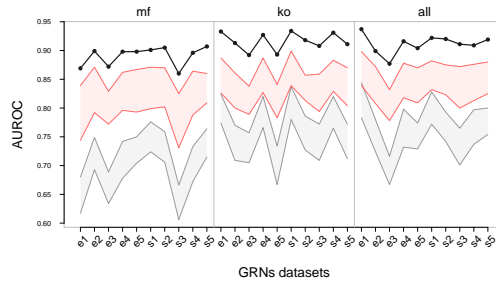


Fig. I (l): active constraints: re, cr, tf

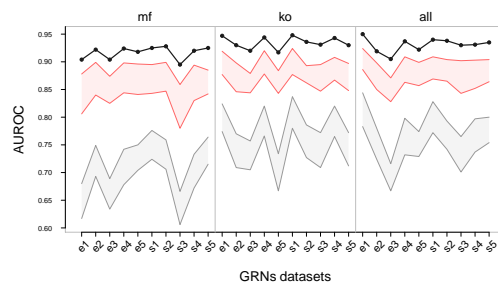


Fig. I (m): active constraints: sp, re, tf, cr