Optimización multiobjetivo del consenso para la inferencia de redes de regulación génica: un enfoque basado en preferencias

Adrián Segura-Ortiz[1][0000−0003−2149−5754], Antonio J. Nebro[1][0000−0001−5580−0484], José García-Nieto[1,2][0000−0003−2985−3480], and José F. Aldana-Montes[1,2][0000−0002−2673−9474]

[1] Departamento de Lenguajes y Ciencias de la Computación, ITIS Software, Universidad de Málaga, Málaga, España
adrianseor.99@uma.es
[2] Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España

Resumen Las redes de regulación génica (GRNs) permiten modelar interacciones entre genes y factores de transcripción, pero su inferencia a partir de datos de expresión sigue viéndose afectada por sesgos de dominio y por la escasa incorporación de conocimiento biológico. En este trabajo presentamos PBEvoGen, un enfoque de consenso multiobjetivo guiado por preferencias para la inferencia de GRNs. A partir de puntos de referencia en el espacio objetivo, el experto puede dirigir la búsqueda hacia regiones con mayor interés biológico. El método se apoya en el esquema evolutivo propuesto previamente para MO-GENECI, pero introduce una nueva estrategia de selección que articula dichas preferencias sin alterar el resto del proceso evolutivo. Evaluamos el método sobre 43 redes procedentes de DREAM3, DREAM4, IRMA, SysGenSIM y TFLink, usando AUROC y AUPR frente a redes gold standard. Los resultados muestran que la articulación de preferencias mejora de forma consistente la calidad del frente obtenido, con mejoras del 1.2 % en AUROC y del 4.3 % en AUPR respecto a MO-GENECI, y además reduce el esfuerzo computacional en redes grandes. En las instancias de mayor tamaño, PBEvoGen domina más de la mitad del frente original aproximadamente a mitad de la ejecución. Todo ello respalda la utilidad de combinar optimización evolutiva multiobjetivo y conocimiento experto para la inferencia robusta de GRNs.

Palabras clave: Bioinformática · Algoritmos evolutivos · Redes de regulación génica · Inferencia · Selección basada en preferencias

1. Introducción

Las redes de regulación génica (GRNs) describen cómo interactúan genes y factores de transcripción para controlar la expresión génica [4]. Su estudio resulta

clave para comprender procesos biológicos complejos y su relación con enfermedades, además de apoyar el diseño de nuevas terapias [19, 30].

La inferencia de GRNs a partir de datos de expresión es, por tanto, un problema central de la biología computacional. Sin embargo, muchas técnicas siguen mostrando una fuerte especialización por dominio [25] y, con frecuencia, dejan en segundo plano la coherencia biológica de las interacciones inferidas. Esta limitación es especialmente relevante cuando se consideran varios objetivos conflictivos, ya que una red precisa desde el punto de vista estadístico no siempre reproduce propiedades topológicas o funcionales esperables en sistemas biológicos. En trabajos recientes, los enfoques de consenso han demostrado ser una alternativa prometedora porque permiten combinar fortalezas complementarias de varios métodos [14, 23].

Sobre esta idea se construyó MO-GENECI [23], un algoritmo evolutivo multiobjetivo que optimiza redes de consenso atendiendo a tres propiedades biológicamente relevantes: calidad de las interacciones, distribución de grados y presencia de motivos regulatorios. No obstante, el análisis de sus resultados muestra que las mejores soluciones tienden a concentrarse en regiones concretas del espacio objetivo. Esta observación sugiere que un experto podría orientar la búsqueda si dispone de un mecanismo explícito para expresar preferencias [29], aprovechando conocimiento previo sobre tamaño, organización esperada o patrones regulatorios plausibles de la red estudiada.

En este artículo presentamos PBEvoGen, una variante de MO-GENECI que incorpora selección guiada por preferencias mediante puntos de referencia. Aunque este tipo de articulación de preferencias ya se ha utilizado en otros dominios [12, 27], aquí se adapta por primera vez al contexto de inferencia de GRNs, donde la elección de referencias debe vincularse con las características esperadas de las redes a inferir. El objetivo es responder a tres cuestiones: *(i)* si esta guía mejora la precisión biológica de las redes inferidas, *(ii)* si las regiones preferentes son interpretables para un experto y *(iii)* si dicha guía permite reducir el coste computacional sin perder calidad.

Las principales contribuciones de este trabajo son las siguientes:

- Introducimos un mecanismo de selección basado en preferencias en un algoritmo de consenso para inferencia de GRNs.
- Integramos conocimiento experto mediante puntos de referencia sobre tres objetivos con significado biológico.
- Validamos el enfoque en 43 instancias, mostrando mejoras simultáneas en precisión y eficiencia.

El resto del artículo se organiza como sigue. La Sección 2 resume los antecedentes y el trabajo relacionado; la Sección 3 describe PBEvoGen y su mecanismo de selección guiado por preferencias; la Sección 4 presenta el diseño experimental; la Sección 5 discute los resultados en calidad, organización espacial y rendimiento; y la Sección 6 recoge las conclusiones y líneas futuras.

2. Antecedentes y trabajo relacionado

La inferencia de GRNs se ha abordado mediante metaheurísticas multiobjetivo [10], modelos gráficos probabilísticos [28] y, más recientemente, técnicas de aprendizaje automático, incluidas redes neuronales [9]. Entre las herramientas más utilizadas destacan ARACNE [15], GENIE3 [11] y GRNBOOST2 [17]. Esta diversidad metodológica ha impulsado el desarrollo de numerosos métodos de inferencia, pero también ha puesto de manifiesto que el comportamiento de cada herramienta depende en gran medida del dominio, del organismo y del tipo de datos considerados.

Precisamente, el sesgo de especialización de estos métodos [25] y la evidencia de que pueden aportar información complementaria [14] han favorecido la aparición de estrategias de consenso y *ensemble learning* [1]. Sin embargo, en el contexto concreto de inferencia por consenso de GRNs, algunas propuestas siguen siendo supervisadas y, por tanto, dependen de datos etiquetados [2], mientras que muchas otras apenas incorporan conocimiento biológico explícito en el proceso de optimización.

MO-GENECI [23] resulta especialmente relevante porque aborda este problema mediante una combinación no supervisada de técnicas y objetivos con significado biológico. Aun así, incluso dentro de esta línea prometedora, sigue existiendo margen para explotar conocimiento previo sobre las características esperadas de una GRN y orientar la búsqueda hacia regiones de mayor interés. De hecho, la incorporación de conocimiento experto ya se ha explorado mediante una fase memética adicional en trabajos previos [22, 24], aunque con un único objetivo y a costa de incrementar el tiempo de ejecución. PBEvoGen se sitúa precisamente en ese hueco: conserva la arquitectura de consenso multiobjetivo de MO-GENECI, pero sustituye el torneo binario estándar por una articulación de preferencias basada en *g-dominance* [18], implementada sobre NSGA-II [5] y jMetal [7]. En concreto, mantiene el núcleo de NSGA-II (frentes no dominados, elitismo y distancia de apelotonamiento) y sólo modifica el ranking previo a la selección para incorporar preferencias expertas.

3. PBEvoGen: consenso guiado por preferencias

La Figura 1 resume el flujo de PBEvoGen. Cada individuo es un vector de pesos no negativos cuya suma es 1. Dicho vector define una red consenso al ponderar las salidas de 26 algoritmos de inferencia; sobre esa red se evalúan tres objetivos heredados de MO-GENECI [23]:

- **Calidad**, que favorece interacciones con alta concordancia entre técnicas [24].
- **Distribución de grados**, que premia redes coherentes con un comportamiento libre de escala típico de muchas GRNs biológicas.
- **Motivos**, que incentiva la aparición de patrones regulatorios frecuentes, como bifurcaciones, realimentaciones y trayectorias regulatorias.

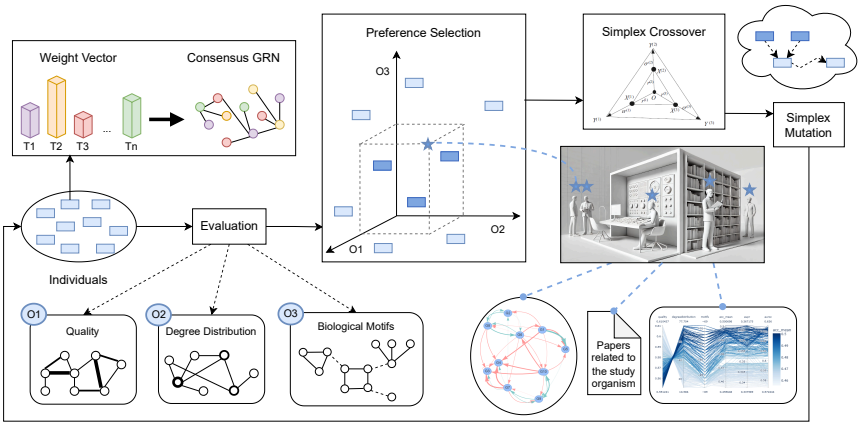


Figura 1. Esquema conceptual de PBEvoGen. Los individuos se interpretan como vectores de pesos sobre técnicas de inferencia, se transforman en redes de consenso y se evalúan con tres objetivos biológicos. La selección se guía mediante un punto de referencia definido por el experto.

La parte diferencial del método es la selección basada en preferencias. Dado un individuo x con evaluación $f(x) = (f_1(x), f_2(x), f_3(x))$ y un punto de referencia $R = (r_1, r_2, r_3)$, definimos un indicador binario que marca si la solución cae dentro de la región preferente:

$$s_R(x) = \begin{cases} 1, & \text{si } \forall i : \ f_i(x) \leq r_i \text{ o } \forall i : \ f_i(x) \geq r_i, \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \tag{1}$$

La relación de dominancia utilizada por el algoritmo pasa entonces a ser:

$$x \prec_g y \Leftrightarrow \big(s_R(x) > s_R(y)\big) \text{ o } \big(s_R(x) = s_R(y) \wedge x \prec y\big), \tag{2}$$

donde $x \prec y$ representa la dominancia de Pareto clásica. En cada generación, PBEvoGen calcula esta relación para toda la población y utiliza $\prec_g$ durante el ordenamiento no dominado de NSGA-II. Como consecuencia, las soluciones compatibles con la región de interés del experto pasan a ocupar frentes de mejor rango antes de aplicar la distancia de apelotonamiento. El torneo binario sigue operando sobre esos rangos y sobre la diversidad espacial, de modo que la preferencia se propaga de forma indirecta a la selección de padres sin eliminar la presión por mantener variedad poblacional.

La variación mantiene exactamente los operadores especializados de MOGENECI: *Simplex Crossover* [26] y una mutación sobre el simplex que preserva factibilidad y normalización [23]. Del mismo modo, se conservan la representación por vectores de pesos, la evaluación de los tres objetivos y la política elitista de reemplazo. Esta decisión permite atribuir cualquier diferencia observada al nuevo

Algoritmo 1 Esquema de PBEvoGen.

Entrada Generaciones T, población P, operadores $x_{simplex}$ y $m_{simplex}$, referencia R
Salida Frente aproximado PF

$P \leftarrow$ `generate_random_population`(P)
$E \leftarrow$ `evaluate_population`(P)
for $t = 1, \ldots, T-1$ **do**
    $g_dom \leftarrow$ `compute_g_dominance`(E, R)
    $ranks \leftarrow$ `rank_population`(E, g_dom)
    $selected \leftarrow$ `select_population`$(P, ranks)$
    $offspring \leftarrow$ `crossover`$(selected, x_{simplex})$
    $offspring \leftarrow$ `mutate`$(offspring, m_{simplex})$
    $P \leftarrow$ `replace_population`$(P, offspring)$
    $E \leftarrow$ `evaluate_population`(P)
$PF \leftarrow$ `get_pareto_front`(E)
return PF

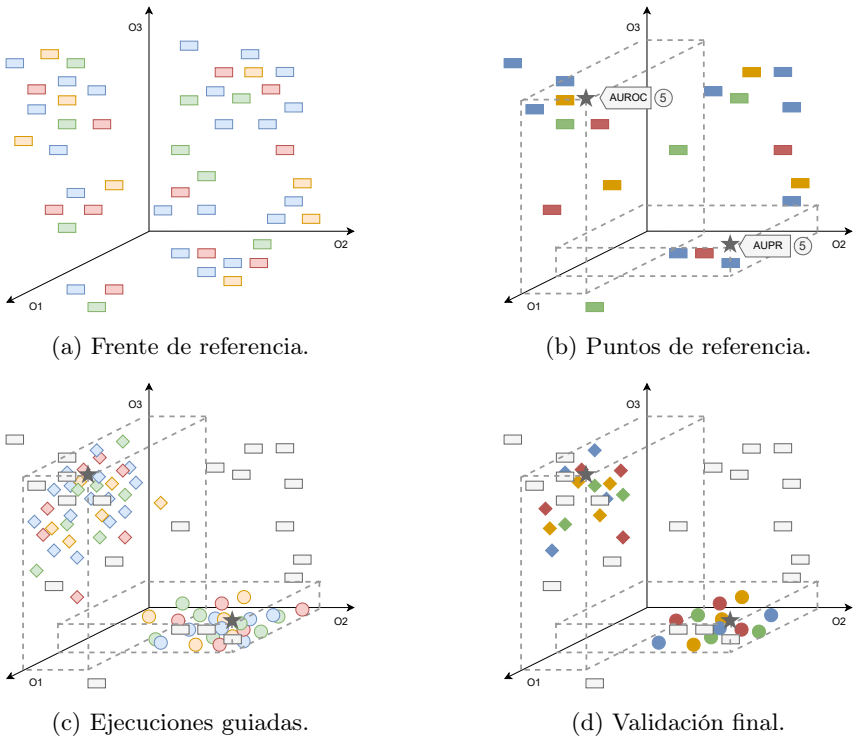
mecanismo de selección, y no a cambios colaterales en el resto de la arquitectura evolutiva.

El flujo completo del método se resume en el Alg. 1. Frente a MO-GENECI, la única modificación funcional se concentra en el cálculo de *g-dominance*, en el ranking no dominado y en la selección guiada por preferencias; el resto del ciclo evolutivo permanece inalterado.

4. Diseño experimental

La evaluación se realizó sobre 43 redes con tamaños de hasta 370 genes. El banco incluye 15 instancias de DREAM3 [21], 10 de DREAM4 [16], 12 redes sintéticas generadas con SysGenSIM [20], 2 instancias de IRMA [3] y 4 redes reales de TFLink [13], para las que se volvió a simular la expresión con SysGenSIM. Este conjunto constituye un subconjunto del banco empleado en trabajos previos de consenso evolutivo [23, 24] y aporta diversidad en tamaño, topología y condiciones experimentales. En conjunto, mezcla redes simuladas y reales, distintas familias topológicas y varios escenarios de perturbación, lo que reduce el riesgo de extraer conclusiones ligadas a un único dominio.

El protocolo principal siguió cuatro fases, resumidas en la Fig. 2, y mantuvo los mismos parámetros ya justificados para MO-GENECI [23]. Primero, ejecutamos MO-GENECI 15 veces por instancia para obtener un frente de referencia. Después, filtramos ese frente por no dominancia y lo validamos con AUROC y AUPR frente a la red *gold standard*. En esta segunda fase, la elección del punto de referencia por parte del experto se aproximó tomando regiones del espacio objetivo cercanas a soluciones con alta precisión externa. Para ello, y por separado para AUPR y AUROC, definimos seis puntos por instancia a partir de las coordenadas máximas de las 5, 10 y 20 mejores soluciones del frente filtrado. Finalmente, ejecutamos PBEvoGen 15 veces por cada punto y, tras volver a filtrar y validar los frentes obtenidos, comparamos todas las configuraciones. Esta



(a) Frente de referencia.

(b) Puntos de referencia.

(c) Ejecuciones guiadas.

(d) Validación final.

Figura 2. Fases del protocolo experimental: construcción del frente base, definición de referencias, ejecuciones guiadas y comparación final.

construcción permite comprobar si orientar la búsqueda hacia regiones asociadas a una métrica concreta se traduce también en mejoras observables de dicha métrica.

Sobre ese protocolo principal, añadimos una quinta fase específica para estudiar el rendimiento en redes grandes. La comparación estadística de la cuarta fase se llevó a cabo con ranking medio de Friedman y corrección de Holm [6, 8], tomando como control la configuración con mejor rango en cada métrica. El foco de la comparación se situó en MO-GENECI porque ese método ya había superado previamente un amplio conjunto de técnicas de inferencia individuales [23]; por tanto, mejorar sobre dicho baseline proporciona una referencia fuerte y evita repetir comparaciones redundantes. Además, PBEvoGen optimiza el consenso entre técnicas ya existentes y no actúa como un método de reconstrucción desde cero, de modo que la comparación metodológicamente pertinente es con MO-GENECI bajo las mismas condiciones experimentales. Una vez identificadas las mejores configuraciones, se realizaron 5 ejecuciones adicionales por configuración en redes grandes (≥ 100 genes) para estimar el ahorro computacional potencial. En esta quinta fase se midió, generación a generación, qué porcentaje del frente original restringido por el punto de referencia quedaba dominado por la pobla-

Cuadro 1. Ranking medio de Friedman y valores p ajustados con Holm ($\alpha = 0.05$).

Configuración	Rank	p Holm
AUPR		
PBEvoGen AUPR-10	2.0465	–
PBEvoGen AUPR-5	2.3023	0.3582
PBEvoGen AUPR-20	2.7442	0.0244
MO-GENECI	2.9070	0.0060
AUROC		
PBEvoGen AUROC-10	2.2791	–
PBEvoGen AUROC-20	2.3372	1.0080
PBEvoGen AUROC-5	2.4651	1.0080
MO-GENECI	2.9186	0.0649

ción actual de PBEvoGen. Este indicador permite estimar en qué momento la ejecución podría detenerse manteniendo un nivel de optimización comparable al del método base. Las múltiples ejecuciones se emplearon exclusivamente para garantizar robustez estadística; en un escenario de uso real, el algoritmo está pensado para ejecutarse una sola vez con el punto fijado por el experto.

5. Resultados y discusión

5.1. Mejora en calidad de las soluciones

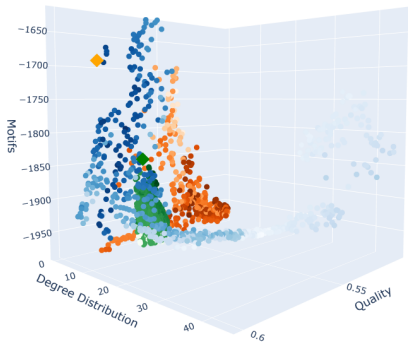
La Tabla 1 resume el comportamiento de las distintas configuraciones. En ambas métricas, la versión original MO-GENECI ocupa la última posición, mientras que las configuraciones guiadas por preferencias dominan el ranking. En AUPR, la mejora es además estadísticamente significativa frente al método base; en AUROC, la diferencia queda muy próxima al umbral habitual de 0.05.

El mejor comportamiento corresponde en los dos casos a la configuración construida a partir de las 10 mejores soluciones del frente de referencia. Esto sugiere que un punto demasiado cercano restringe en exceso la exploración, mientras que uno demasiado alejado diluye la región verdaderamente interesante. En términos globales, PBEvoGen mejora a MO-GENECI en un 1.2 % para AUROC y en un 4.3 % para AUPR, reforzando la idea de que la articulación de preferencias permite sesgar la búsqueda hacia regiones de mayor valor biológico sin deteriorar el resto de compromisos del frente.

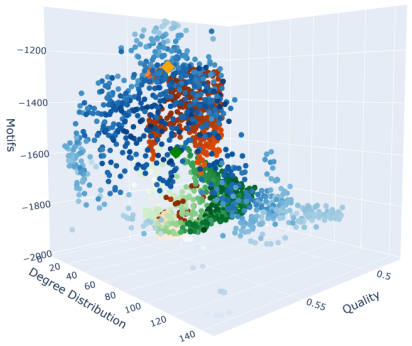
5.2. Mejora espacial

La mejora en calidad debe ir acompañada de una reorganización coherente del espacio objetivo. La Figura 3 muestra tres casos representativos donde se comparan las poblaciones no dominadas de MO-GENECI y de las dos configuraciones ganadoras de PBEvoGen, una guiada por AUPR y otra por AUROC. En las tres

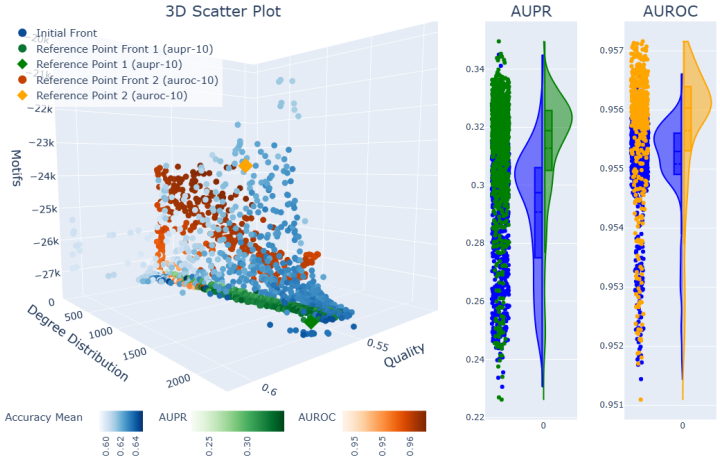
redes puede observarse que el gradiente de color del frente original ya sugiere una relación entre localización y precisión, lo que hace interpretable la definición de regiones de preferencia por parte del experto.



(a) DREAM3, segunda red de 100 nodos de *E. coli*.



(b) DREAM4, quinta red de 100 nodos.



(c) TFLink, red de *S. cerevisiae*, con la leyenda del espacio 3D y los diagramas de violín de AUROC y AUPR.

Figura 3. Representación de las tres poblaciones más relevantes del estudio: el frente no dominado de MO-GENECI y las dos configuraciones ganadoras de PBEvoGen, guiadas respectivamente por referencias obtenidas desde AUPR y AUROC. La figura permite observar la correlación entre posición en el espacio objetivo, concentración alrededor del punto de referencia y calidad de las soluciones.

Las soluciones guiadas por un punto de referencia respetan las fronteras impuestas por sus coordenadas y, además, aparecen más concentradas en torno a regiones densas y coherentes del espacio objetivo. Esta reducción de la dispersión evidencia el papel director del mecanismo basado en preferencias. Asimismo, las configuraciones guiadas por AUPR y AUROC ocupan regiones próximas pero

diferenciadas, lo que indica que la articulación de preferencias puede adaptarse a metas expertas distintas sin perder diversidad poblacional.

El caso de *Saccharomyces cerevisiae* resulta especialmente ilustrativo porque, al tratarse de la red más grande del banco, incorpora también diagramas de violín para AUROC y AUPR. La menor variabilidad observada en esas distribuciones refuerza la idea de que PBEvoGen no sólo aproxima la población al punto de referencia en sentido geométrico, sino que también la conduce hacia soluciones más robustas y consistentes.

5.3. Mejora de rendimiento

Una vez comprobada la mejora en calidad y en organización espacial, queda por determinar si el guiado por preferencias también reduce el esfuerzo de búsqueda. Este aspecto es especialmente relevante en redes grandes, donde el trabajo previo sobre MO-GENECI reporta tiempos de ejecución cercanos a varios días [23]. La Figura 4 muestra la evolución del porcentaje de soluciones del frente original, recortado por el punto de referencia, que pasan a estar dominadas por la población actual de PBEvoGen.

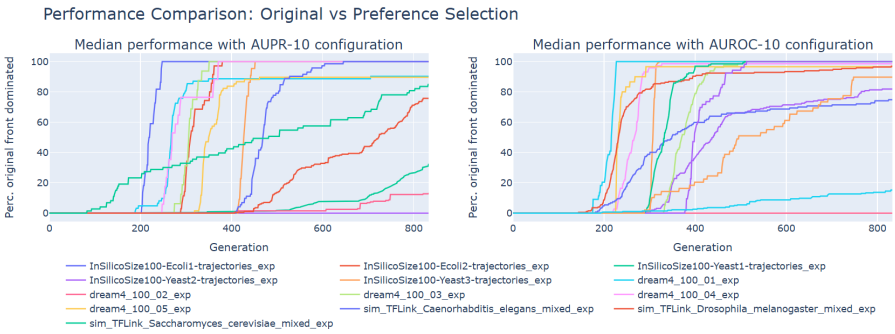


Figura 4. Mediana de 5 ejecuciones independientes del porcentaje de soluciones del frente original dominadas en cada generación para redes grandes ($\geq$ 100 nodos), usando las configuraciones ganadoras para cada métrica.

La figura muestra que, en ambos casos, para más de la mitad de las redes analizadas la población de PBEvoGen domina casi por completo el frente original alrededor del punto medio de la ejecución. Dado que PBEvoGen y MO-GENECI comparten representación, evaluación y operadores de variación, esta ventaja no se explica por un menor coste por generación, sino por una exploración mejor focalizada. En consecuencia, es razonable alcanzar niveles comparables de optimización con aproximadamente la mitad de evaluaciones en las redes más costosas.

El incremento abrupto y casi simultáneo de muchas curvas sugiere, además, que la búsqueda no se limita a progresar lentamente por subregiones aisladas.

Más bien, el algoritmo mantiene una exploración relativamente homogénea dentro de la región preferente y avanza de forma coordinada hacia soluciones que dominan el frente de referencia restringido. Esto convierte la información experta en una fuente directa de ahorro computacional, y no sólo en un mecanismo para mejorar la calidad final del frente.

6. Conclusiones

Hemos adaptado el paradigma de consenso multiobjetivo para incorporar preferencias explícitas durante la selección evolutiva. PBEvoGen conserva la arquitectura y los operadores de MO-GENECI, pero utiliza *g-dominance* para que un experto pueda guiar la búsqueda hacia regiones con mayor significado biológico. De este modo, el conocimiento experto deja de intervenir únicamente en la selección final de soluciones y pasa a formar parte del propio proceso de optimización.

La validación sobre 43 redes muestra que esta intervención mejora la precisión de las soluciones y, al mismo tiempo, acelera la convergencia en redes grandes. Los resultados indican que las soluciones obtenidas no sólo se desplazan hacia las coordenadas del punto de referencia, sino que también heredan su relevancia biológica y su calidad asociada. Esto refuerza la utilidad del enfoque en escenarios reales, donde el experto puede identificar rasgos esperados de la red y usarlos para orientar la inferencia hacia topologías más plausibles.

Además, el guiado por preferencias transforma una reducción del espacio explorado en una explotación más eficaz de la región de interés. En redes de mayor tamaño, esta propiedad permite alcanzar niveles de optimización comparables a los de MO-GENECI con menos evaluaciones, lo que resulta especialmente relevante cuando los tiempos de ejecución se acercan a varios días. Como trabajo futuro, resulta natural explorar puntos de referencia dinámicos, incorporar nuevas técnicas de inferencia (incluidas aproximaciones profundas e híbridas) y desarrollar asistentes automáticos que recomienden regiones de interés a partir de ejecuciones previas.

Agradecimientos

Este trabajo ha recibido financiación parcial de KOSMOS (proyecto PID2024-155363OB-C41) y de la Junta de Andalucía (PIDI_2024_01174), España, bajo el contrato QUAL21 010UMA. Adrián Segura-Ortiz disfruta de una ayuda FPU21/03837 del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Referencias

1. Alawad, D.M., Katebi, A., Kabir, M.W.U., Hoque, M.T.: Agrn: accurate gene regulatory network inference using ensemble machine learning methods. Bioinformatics Advances **3**(1), vbad032 (2023)

2. Aluru, M., Shrivastava, H., Chockalingam, S.P., Shivakumar, S., Aluru, S.: Engrain: a supervised ensemble learning method for recovery of large-scale gene regulatory networks. Bioinformatics **38**(5), 1312–1319 (2022)
3. Cantone, I., Marucci, L., Iorio, F., Ricci, M.A., Belcastro, V., Bansal, M., Santini, S., di Bernardo, M., di Bernardo, D., Cosma, M.P.: A yeast synthetic network for in vivo assessment of reverse-engineering and modeling approaches. Cell **137**(1), 172–181 (2009). https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.055, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867409001561
4. Davidson, E., Levin, M.: Gene regulatory networks. Proceedings of the National Academy of Sciences **102**(14), 4935–4935 (2005). https://doi.org/10.1073/pnas.0502024102, https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0502024102
5. Deb, K., Pratap, A., Agarwal, S., Meyarivan, T.: A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: Nsga-ii. IEEE transactions on evolutionary computation **6**(2), 182–197 (2002)
6. Demšar, J.: Statistical comparisons of classifiers over multiple data sets. Journal of Machine learning research **7**(Jan), 1–30 (2006)
7. Durillo, J.J., Nebro, A.J.: jmetal: A java framework for multi-objective optimization. Advances in engineering software **42**(10), 760–771 (2011)
8. Eisinga, R., Heskes, T., Pelzer, B., Te Grotenhuis, M.: Exact p-values for pairwise comparison of friedman rank sums, with application to comparing classifiers. BMC bioinformatics **18**(1), 1–18 (2017)
9. Gan, Y., Hu, X., Zou, G., et al.: Inferring gene regulatory networks from single-cell transcriptomic data using bidirectional rnn. Frontiers in Oncology **12** (2022)
10. Hurtado, S., Garcia-Nieto, J., Navas-Delgado, I., Nebro, A.J., Aldana-Montes, J.F.: Reconstruction of gene regulatory networks with multi-objective particle swarm optimisers. Applied Intelligence **51**, 1972–1991 (2021)
11. Huynh-Thu, V.A., Irrthum, A., Wehenkel, L., Geurts, P.: Inferring regulatory networks from expression data using tree-based methods. PloS one **5**(9), e12776 (2010)
12. Li, H., Li, D., Gong, M., Li, J., Qin, A.K., Xing, L., Xie, F.: Sparse hyperspectral unmixing with preference-based evolutionary multiobjective multitasking optimization. IEEE Transactions on Emerging Topics in Computational Intelligence (2024)
13. Liska, O., Bohár, B., Hidas, A., Korcsmáros, T., Papp, B., Fazekas, D., Ari, E.: TFLink: an integrated gateway to access transcription factor–target gene interactions for multiple species. Database **2022** (09 2022). https://doi.org/10.1093/database/baac083, https://doi.org/10.1093/database/baac083, baac083
14. Marbach, D., Costello, J.C., Küffner, R., et al.: Wisdom of crowds for robust gene network inference. Nature Methods 2012 9:8 **9**, 796–804 (7 2012)
15. Margolin, A.A., Nemenman, I., Basso, K., Wiggins, C., Stolovitzky, G., Favera, R.D., Califano, A.: Aracne: an algorithm for the reconstruction of gene regulatory networks in a mammalian cellular context. In: BMC bioinformatics. vol. 7, pp. 1–15. Springer (2006)
16. Meyer, P., Saez-Rodriguez, J.: Advances in systems biology modeling: 10 years of crowdsourcing dream challenges. Cell Systems **12**(6), 636–653 (2021). https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.05.015, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405471221002015
17. Moerman, T., Aibar Santos, S., Bravo González-Blas, C., Simm, J., Moreau, Y., Aerts, J., Aerts, S.: GRNBoost2 and Arboreto: efficient and scalable inference of gene regulatory networks. Bioinformatics **35**(12), 2159–2161

(11 2018). https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty916, https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty916
18. Molina, J., Santana, L., Hernández-Díaz, A., Coello Coello, C., Caballero, R.: g-dominance: Reference point based dominance for multiobjective metaheuristics. European Journal of Operational Research **197**(2), 685–692 (September 2009), https://ideas.repec.org/a/eee/ejores/v197y2009i2p685-692.html
19. Parikshak, N.N., Gandal, M.J., Geschwind, D.H.: Systems biology and gene networks in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. Nature Reviews Genetics **16**(8), 441–458 (2015)
20. Pinna, A., Soranzo, N., Hoeschele, I., de la Fuente, A.: Simulating systems genetics data with sysgensim. Bioinformatics **27**(17), 2459–2462 (2011)
21. Prill, R.J., Marbach, D., Saez-Rodriguez, J., Sorger, P.K., Alexopoulos, L.G., Xue, X., Clarke, N.D., Altan-Bonnet, G., Stolovitzky, G.: Towards a rigorous assessment of systems biology models: the dream3 challenges. PloS one **5**(2), e9202 (2010)
22. Segura-Ortiz, A., García-Nieto, J., Aldana-Montes, J.F.: Exploiting medical-expert knowledge via a novel memetic algorithm for the inference of gene regulatory networks. In: International Conference on Computational Science. pp. 3–17. Springer (2024)
23. Segura-Ortiz, A., García-Nieto, J., Aldana-Montes, J.F., Navas-Delgado, I.: Multi-objective context-guided consensus of a massive array of techniques for the inference of gene regulatory networks. Computers in Biology and Medicine **179**, 108850 (2024)
24. Segura-Ortiz, A., García-Nieto, J., et al.: Geneci: A novel evolutionary machine learning consensus-based approach for the inference of gene regulatory networks. Computers in Biology and Medicine **155**, 106653 (2023)
25. Shen, B., Coruzzi, G., Shasha, D.: Ensinfer: a simple ensemble approach to network inference outperforms any single method. BMC bioinformatics **24**(1), 114 (2023)
26. Tsutsui, S., Yamamura, M., Higuchi, T.: Multi-parent recombination with simplex crossover in real coded genetic algorithms. In: Proceedings of the 1st Annual Conference on Genetic and Evolutionary Computation-Volume 1. pp. 657–664 (1999)
27. Wang, Y., Limmer, S., Olhofer, M., Emmerich, M., Bäck, T.: Automatic preference based multi-objective evolutionary algorithm on vehicle fleet maintenance scheduling optimization. Swarm and Evolutionary Computation **65**, 100933 (2021)
28. Watanabe, Y., Seno, S., Takenaka, Y., Matsuda, H.: An estimation method for inference of gene regulatory net-work using bayesian network with uniting of partial problems. BMC Genomics **13**, S12 (2012)
29. Wierzbicki, A.: Reference point approaches. In: Gal, T., Stewart, T.J., Hanne, T. (eds.) Multicriteria Decision Making: Advances in MCDM Models, Algorithms, Theory, and Applications, pp. 237–275. Springer US, Boston, MA (1999). https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5025-9_9, https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5025-9_9
30. Wijst, M.G.V.D., Vries, D.H.D., Brugge, H., Westra, H.J., Franke, L.: An integrative approach for building personalized gene regulatory networks for precision medicine. Genome Medicine 2018 10:1 **10**, 1–15 (12 2018). https://doi.org/10.1186/S13073-018-0608-4, https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-018-0608-4