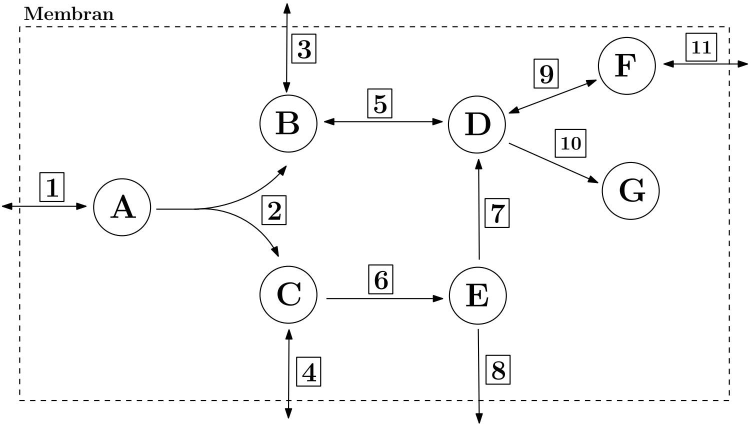
Untersuchung metabolischer Netzwerke

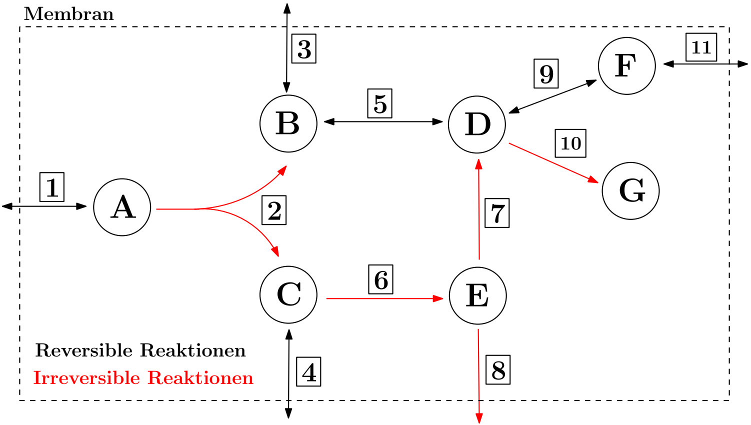
A. Röhl und Prof. Dr. A. Bockmayr

10.03.2015

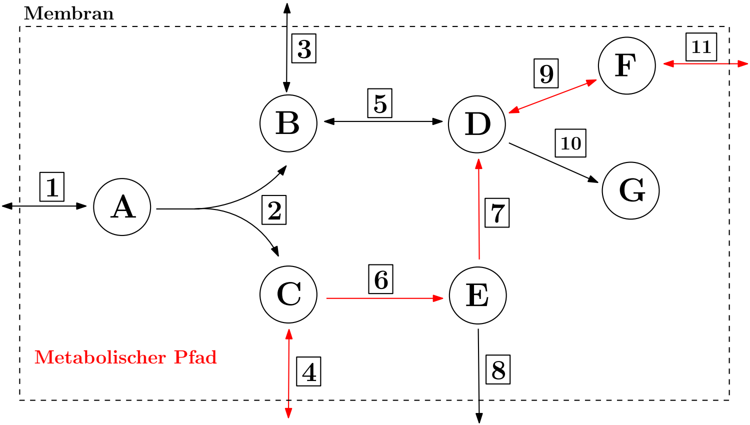
Übersicht



Ein metabolisches Netzwerk beschreibt die Umsetzung von Stoffen z. B. innerhalb einer Zelle vollständig.



Hierbei wandeln Reaktionen Metabolite in andere Metabolite um oder tragen sie in das System rein bzw. raus



Fließgleichgewicht: Metabolite die produziert werden, müssen auch konsumiert werden

Stöchiometrische Matrix $S \in \mathbb{R}^{m \times n}$

Stöchiometrische Matrix $S \in \mathbb{R}^{m \times n}$

Spalten $\leftrightarrow$ Reaktionen
Zeilen $\leftrightarrow$ (interne) Metaboliten

Stöchiometrische Matrix $S \in \mathbb{R}^{m \times n}$

Spalten $\leftrightarrow$ Reaktionen
Zeilen $\leftrightarrow$ (interne) Metaboliten

s_{ij} stöchiometrischer Koeffizient:
$s_{ij} > 0$: Metabolit i wird von Reaktion j produziert

Stöchiometrische Matrix $S \in \mathbb{R}^{m \times n}$

Spalten $\leftrightarrow$ Reaktionen
Zeilen $\leftrightarrow$ (interne) Metaboliten

s_{ij} stöchiometrischer Koeffizient:
$s_{ij} > 0$: Metabolit i wird von Reaktion j produziert
$s_{ij} < 0$: Metabolit i wird von Reaktion j konsumiert

Stöchiometrische Matrix $S \in \mathbb{R}^{m \times n}$

Spalten $\leftrightarrow$ Reaktionen
Zeilen $\leftrightarrow$ (interne) Metaboliten

s_{ij} stöchiometrischer Koeffizient:
$s_{ij} > 0$: Metabolit i wird von Reaktion j produziert
$s_{ij} < 0$: Metabolit i wird von Reaktion j konsumiert
$s_{ij} = 0$: Metabolit i wird von Reaktion j nicht verwendet

$$
\begin{array}{c|c}
 & \begin{matrix} r_1 & r_2 & r_3 & r_4 & r_5 & r_6 & r_7 & r_8 & r_9 & r_{10} & r_{11} \end{matrix} \\
\begin{matrix} A \\ B \\ C \\ D \\ E \\ F \\ G \end{matrix} &
\begin{pmatrix}
1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 1 & -1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 1 & 0 & -1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & -1 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0
\end{pmatrix}
\end{array}
$$

Fließgleichgewicht:

$$Sv = 0$$

Fließgleichgewicht:

$$Sv = 0$$

Hier:

$$\begin{aligned} v_1 - v_2 &= 0 \\ v_2 - v_3 - v_5 &= 0 \\ v_2 - v_4 - v_6 &= 0 \\ v_5 + v_8 - v_9 - v_{10} &= 0 \\ v_6 - v_7 - v_8 &= 0 \\ v_9 - v_{11} &= 0 \\ v_{10} &= 0 \end{aligned}$$

Fließgleichgewicht:

$$Sv = 0$$

Hier:

$$\begin{aligned} v_1 - v_2 &= 0 \\ v_2 - v_3 - v_5 &= 0 \\ v_2 - v_4 - v_6 &= 0 \\ v_5 + v_8 - v_9 - v_{10} &= 0 \\ v_6 - v_7 - v_8 &= 0 \\ v_9 - v_{11} &= 0 \\ v_{10} &= 0 \end{aligned}$$

Beispiel: Tafel

Fließgleichgewicht:

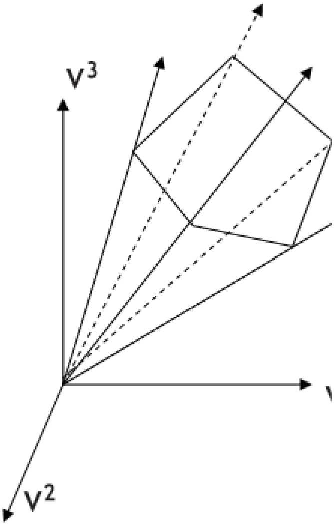
$$Sv = 0$$
$$v_{\mathrm{Irr}} \geq 0$$

Fließgleichgewicht:

$$Sv = 0$$
$$v_{\mathrm{Irr}} \geq 0$$

Alle zulässigen Flussverteilungen bilden einen Kegel, den sogenannten Flusskegel:

$$C = \{v \in \mathbb{R}^n \mid Sv = 0,\ v_{\mathrm{Irr}} \geq 0\}$$



V^3
V^2

Was ist ein lineares Programm?

$$\begin{array}{lll} \min & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Was ist ein lineares Programm?

$$\begin{array}{lll} \min & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

c^T: Zielfunktion (objective function) ist **linear**

Was ist ein lineares Programm?

$$\begin{array}{lll} \min & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

c^T: Zielfunktion (objective function) ist **linear**
$Ax \leq b$: Nebenbedingungen (constraints) sind **linear**

Was ist ein lineares Programm?

$$\begin{array}{lll} \min & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

c^T: Zielfunktion (objective function) ist **linear**
$Ax \leq b$: Nebenbedingungen (constraints) sind **linear**
$A \in \mathbb{Q}^{m \times n}, \; b \in \mathbb{Q}^m$

Was ist ein lineares Programm?

$$\begin{array}{lll} \min & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Alle $x \in \mathbb{Q}^n$ die die Bedingungen erfüllen sind *zulässige Lösungen*.

Was ist ein lineares Programm?

$$\begin{array}{lll} \min & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Alle $x \in \mathbb{Q}^n$ die die Bedingungen erfüllen sind *zulässige Lösungen*.

Eine zulässige Lösung $x^* \in \mathbb{Q}^n$ für die ebenfalls gilt: $c^T x^* \leq c^T x$, für alle $x \in \mathbb{Q}^n$ mit $Ax \leq b$ ist eine *optimale Lösung*.

Was ist ein lineares Programm?

$$\begin{array}{lll} \min & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Alle $x \in \mathbb{Q}^n$ die die Bedingungen erfüllen sind *zulässige Lösungen*.

Eine zulässige Lösung $x^* \in \mathbb{Q}^n$ für die ebenfalls gilt: $c^T x^* \leq c^T x$, für alle $x \in \mathbb{Q}^n$ mit $Ax \leq b$ ist eine *optimale Lösung*.

$z^* = c^T x^*$ ist der optimale *Zielfunktionswert.*

Was ist ein lineares Programm?

$$\begin{array}{lll} \max & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Alle $x \in \mathbb{Q}^n$, die die Bedingungen erfüllen, sind weiterhin *zulässige Lösungen*.

Was ist ein lineares Programm?

$$\begin{array}{lll} \color{red}{\max} & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Alle $x \in \mathbb{Q}^n$, die die Bedingungen erfüllen, sind weiterhin *zulässige Lösungen*.

Eine zulässige Lösung $x^* \in \mathbb{Q}^n$ für die ebenfalls gilt: $c^T x^* \geq c^T x$, für alle $x \in \mathbb{Q}^n$ mit $Ax \leq b$ ist eine *optimale Lösung*.

$$\begin{array}{lll} \max & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Es muss nicht immer zulässige Lösungen geben. In diesem Fall spricht man von einem *unzulässigen* LP.

$$\begin{array}{lll} \max & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Es muss nicht immer zulässige Lösungen geben. In diesem Fall spricht man von einem *unzulässigen* LP.

Ist das LP zulässig, kann es *unbeschränkt* sein.

$$\begin{array}{lll} \max & c^T x & \\ \text{s.d.} & Ax & \leq b \\ & x & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Es muss nicht immer zulässige Lösungen geben. In diesem Fall spricht man von einem *unzulässigen* LP.

Ist das LP zulässig, kann es *unbeschränkt* sein.

Ist das LP zulässig und beschränkt existiert immer eine optimale Lösung, diese muss aber *nicht eindeutig* sein.

FBA: Flux Balance Analysis

Untersuchung des metabolischen Netzwerkes:

FBA: Flux Balance Analysis

Untersuchung des metabolischen Netzwerkes:

- Wie groß ist die maximale Wachstumsrate?

FBA: Flux Balance Analysis

Untersuchung des metabolischen Netzwerkes:

- Wie groß ist die maximale Wachstumsrate?
- Was passiert wenn man nur bestimmte Substrate zulässt?

Beispiele:

- Produktion bestimmter Edukte maximieren
- Verbrauch bestimmter Substrate minimieren
- Wachstum der Zelle maximieren: *Biomasse*

Hier:

$$
\begin{array}{lll}
\max & c^T v & \\
\text{s.d.} & Sv & = 0 \\
 & v_{\mathrm{Irr}} & \geq 0 \\
 & v & \in \mathbb{Q}^n,
\end{array}
$$

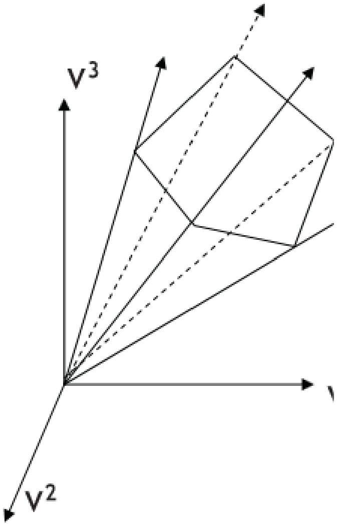
wobei S die Stöchiometrische Matrix ist und $\mathrm{Irr} \subseteq \mathcal{R}$ die Menge der irreversiblen Reaktionen.

Hier:

$$\begin{array}{lll} \max & c^T v & \\ \text{s.d.} & Sv & = 0 \\ & v_{\mathrm{Irr}} & \geq 0 \\ & v & \in \mathbb{Q}^n, \end{array}$$

wobei S die Stöchiometrische Matrix ist und $\mathrm{Irr} \subseteq \mathcal{R}$ die Menge der irreversiblen Reaktionen.

Alle zulässigen Lösungen v sind Flussverteilungen in dem betrachteten Netzwerk.


v^3
v^2

Brauchen Schranken (*bounds*)

Brauchen Schranken (*bounds*)

untere Schranken (*lower bounds*) für die irreversiblen: 0

Brauchen Schranken (*bounds*)

untere Schranken (*lower bounds*) für die irreversiblen: 0

untere Schranken für die reversiblen müssen sinnvoll gewählt werden: oft -1000 (Literatur).

Brauchen Schranken (*bounds*)

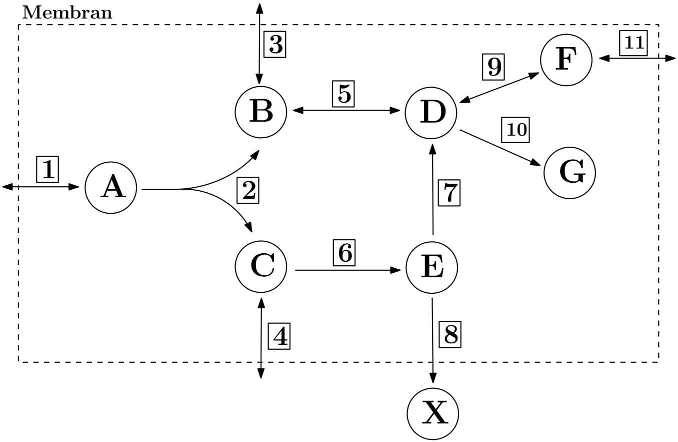
untere Schranken (*lower bounds*) für die irreversiblen: 0

untere Schranken für die reversiblen müssen sinnvoll gewählt werden: oft -1000 (Literatur).

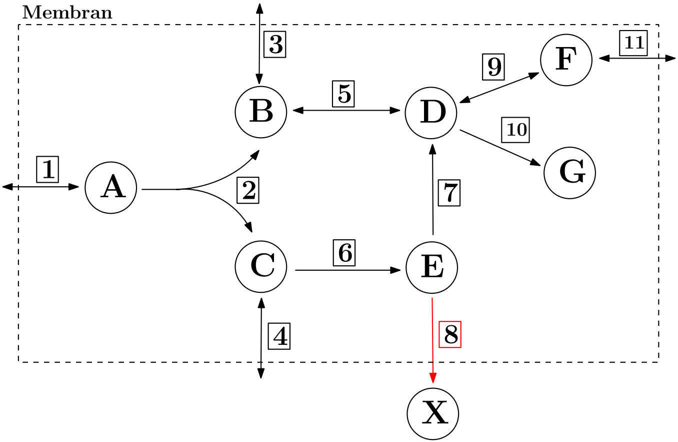
obere Schranken müssen ebenfalls sinnvoll gewählt werden: oft 1000 (Literatur).

Was ist mit der Zielfunktion?

Was ist mit der Zielfunktion?
Beispiel: Wollen die Produktion von Metabolit X maximieren



Was ist mit der Zielfunktion?
Beispiel: Wollen die Produktion von Metabolit X maximieren



Fluss durch Reaktion 8 maximieren:

$$\max r_8$$

Fluss durch Reaktion 8 maximieren:

$$\max r_8$$

$$c^T = (0,0,0,0,0,0,0,1,0,0,0,0)$$

Fluss durch Reaktion 8 maximieren:

$$\max r_8$$

$$c^T = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0)$$

Nebenbedingungen?

Fluss durch Reaktion 8 maximieren:

$$\max r_8$$

$$c^T = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0)$$

Nebenbedingungen?

$$Sv = 0$$

Fluss durch Reaktion 8 maximieren:

$$\max r_8$$

$$c^T = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0)$$

Nebenbedingungen?

$$Sv = 0$$
$$v_{\mathrm{Irr}} \geq 0$$

Fluss durch Reaktion 8 maximieren:

$$\max r_8$$

$$c^T = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0)$$

Nebenbedingungen?

$$Sv = 0$$
$$v_{\mathrm{Irr}} \geq 0$$
$$LB \leq v \leq UB$$

MATLAB: Sehr intuitiv, wenn man mit Matrizen arbeitet.

MATLAB: Sehr intuitiv, wenn man mit Matrizen arbeitet.

Gurobi: Solver der (lineare) Optimierungsprobleme löst
(http://www.gurobi.com/)

MATLAB: Sehr intuitiv, wenn man mit Matrizen arbeitet.

Gurobi: Solver der (lineare) Optimierungsprobleme löst (http://www.gurobi.com/)

Das LP wird als *struct* formuliert und dann mit dem Aufruf `gurobi(model)` gelöst

Zu lösen:

$$\begin{array}{lrcr} \max & c^T v & & \\ s.t. & Sv & = & 0 \\ & v & \geq & lb \\ & v & \leq & ub \\ & v & \in & \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Zu lösen:

$$\begin{array}{lrcr} \max & c^T v & & \\ s.t. & Sv & = & 0 \\ & v & \geq & lb \\ & v & \leq & ub \\ & v & \in & \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Gurobi:

`model.obj` = c^T

Zu lösen:

$$\begin{array}{llcl} \max & c^T v & & \\ s.t. & Sv & = & 0 \\ & v & \geq & lb \\ & v & \leq & ub \\ & v & \in & \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Gurobi:

`model.obj` = c^T

`model.A` = S

Zu lösen:

$$\begin{array}{llcl} \max & c^T v & & \\ s.t. & Sv & = & 0 \\ & v & \geq & lb \\ & v & \leq & ub \\ & v & \in & \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Gurobi:

`model.obj` = c^T

`model.A` = S

`model.rhs` = 0

Zu lösen:

$$\begin{array}{llcl} \max & c^T v & & \\ s.t. & Sv & = & 0 \\ & v & \geq & lb \\ & v & \leq & ub \\ & v & \in & \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Gurobi:

model.obj = c^T
model.A = S
model.rhs = 0
model.lb = lb
model.ub = ub

Zu lösen:

$$\begin{array}{llcl} \max & c^T v & & \\ s.t. & Sv & = & 0 \\ & v & \geq & lb \\ & v & \leq & ub \\ & v & \in & \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Gurobi:

model.obj = c^T
model.A = S
model.rhs = 0
model.lb = lb
model.ub = ub
model.sense = '='

Zu lösen:

$$\begin{array}{llcl} \max & c^T v & & \\ s.t. & Sv & = & 0 \\ & v & \geq & lb \\ & v & \leq & ub \\ & v & \in & \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Gurobi:

model.obj = c^T
model.A = S
model.rhs = 0
model.lb = lb
model.ub = ub
model.sense = '='
model.modelsense = 'max'

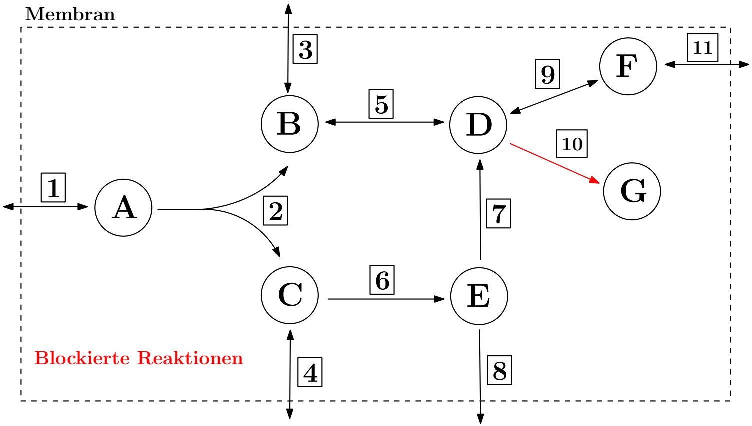
Zu lösen:

$$\begin{array}{llcl} \max & c^T v & & \\ s.t. & Sv & = & 0 \\ & v & \geq & lb \\ & v & \leq & ub \\ & v & \in & \mathbb{Q}^n \end{array}$$

Gurobi:

model.obj = c^T
model.A = S
model.rhs = 0
model.lb = lb
model.ub = ub
model.sense = '='
model.modelsense = 'max'
model.vtype = 'C'

Mithilfe der FBA können auch sogenannte *blockierte* Reaktionen ermittelt werden.


Membran
3
11
F
9
B
5
D
10
G
1
A
2
7
C
6
E
Blockierte Reaktionen
4
8

Eine Reaktion i ist blockiert, wenn durch sie im Fließgleichgewicht nie Fluss fließt:

$$v_i = 0 \text{ für alle } v \in C$$

Der Fluss durch diese Reaktion ist also immer 0.

Ist der maximale *und* der minimalen Wert einer Reaktion 0, ist diese blockiert.

Ein Programm, welches je nach Input:

- den maximalen Fluss der Biomasse-Reaktion berechnet
- den maximalen Fluss einer gegebenen Reaktion berechnet
- die blockierten Reaktionen des Netzwerkes berechnet

Ein zweites Programm, welches das Netzwerk reduziert, indem es die blockierten Reaktionen entfernt.