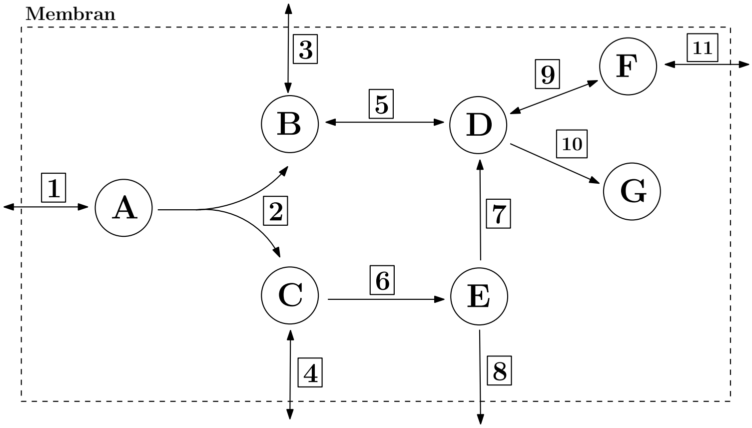
Untersuchung metabolischer Netzwerke II

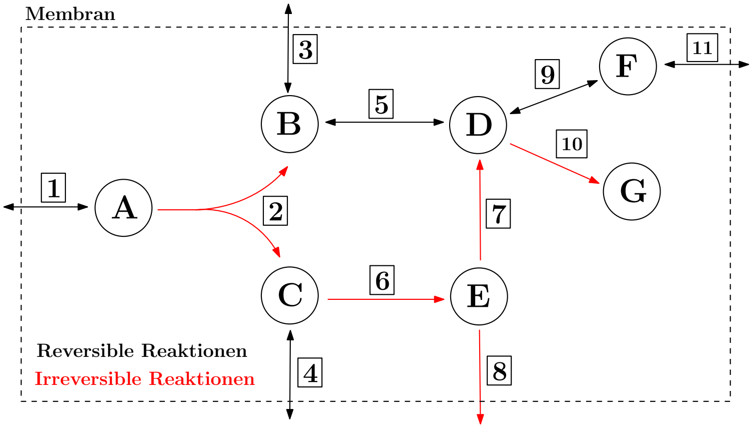
A. Röhl und Prof. Dr. A. Bockmayr

17.03.2015

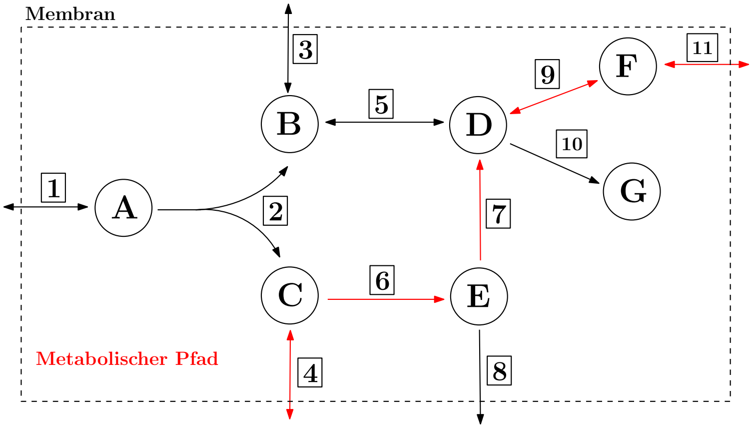
Was wissen wir schon?



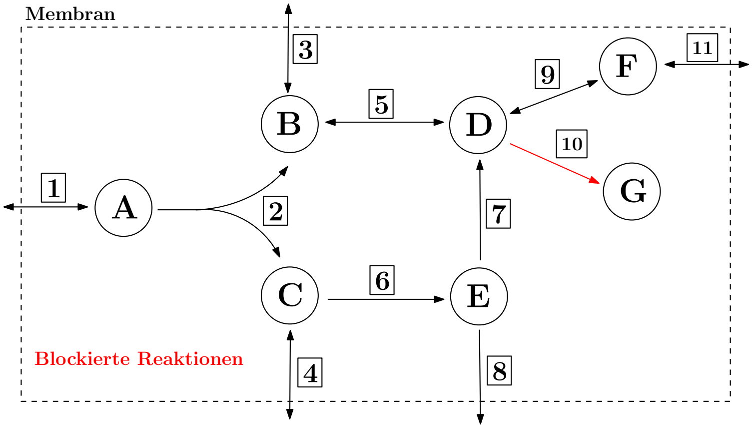
Was wissen wir schon?



Was wissen wir schon?



Was wissen wir schon?



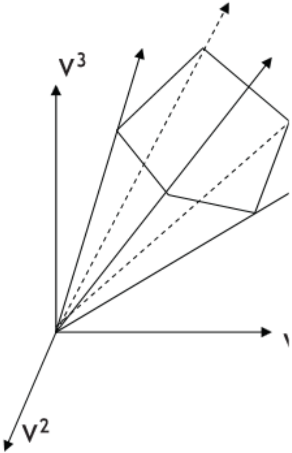
Flusskegel: $C = \{v \in \mathbb{R}^n \mid Sv = 0,\ v_{\mathrm{Irr}} \geq 0\}$

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

$S \in \mathbb{R}^{m \times n}$ Stöchiometrische Matrix, $v \in \mathbb{R}^n$ gültige Flussverteilungen und $\mathrm{Irr} \subseteq \mathcal{R}$ sind die irreversiblen Reaktionen.

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

$S \in \mathbb{R}^{m \times n}$ Stöchiometrische Matrix, $v \in \mathbb{R}^n$ gültige Flussverteilungen und $\mathrm{Irr} \subseteq \mathcal{R}$ sind die irreversiblen Reaktionen.

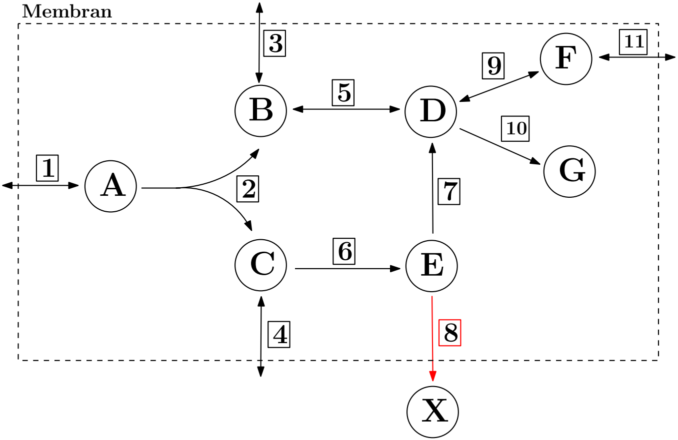


Lineares Programm:

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

FBA:

$$\begin{array}{lll} \max & v_{\text{biomass}} & \\ \text{s.d.} & Sv & = 0 \\ & v & \geq \text{LB} \\ & v & \leq \text{UB} \\ & v & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$


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

Wenn eine Lösung zu einem Optimierungsproblem existiert muss diese nicht eindeutig sein

Wenn eine Lösung zu einem Optimierungsproblem existiert muss diese nicht eindeutig sein

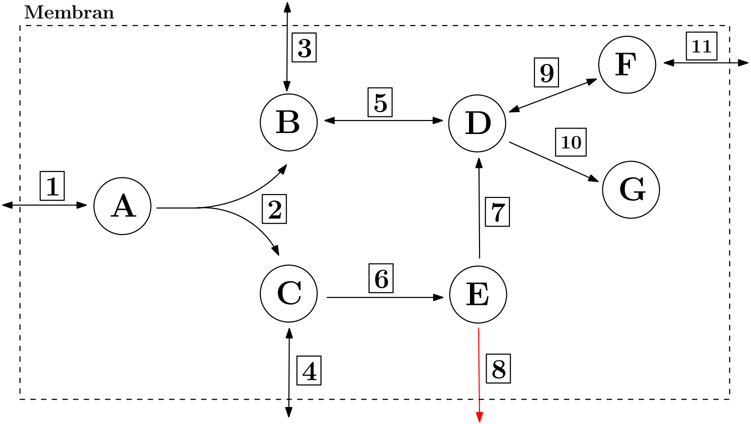
Beispiel FBA:

$$\begin{array}{lll} \max & v_{\text{biomass}} & \\ \text{s.d.} & Sv & = 0 \\ & v & \geq \text{LB} \\ & v & \leq \text{UB} \\ & v & \in \mathbb{Q}^n \end{array}$$

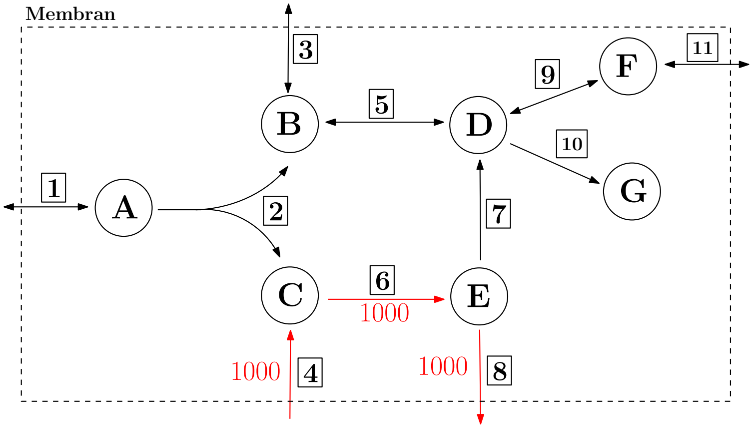
Optimale Flussverteilung: v^*
Optimaler Zielfunktionswert (objective value): $z^* = v^*_{biomass}$

Es können aber auch noch andere v' existieren, die den gleichen Wert z^* liefern: $z^* = v'_{biomass}$

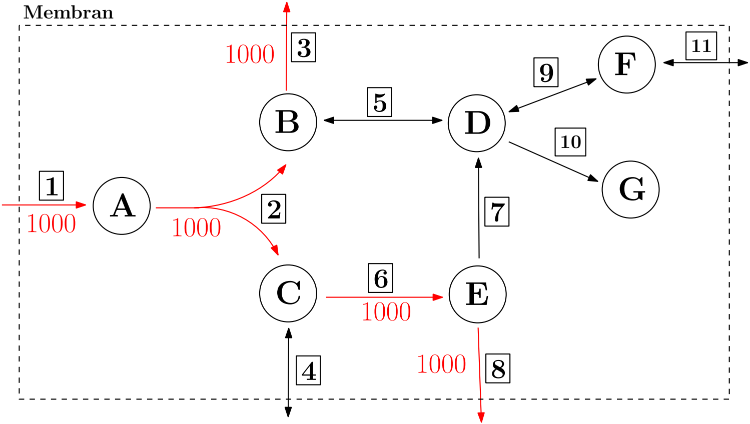
Beispiel: Maximieren von Fluss durch die Reaktion 8, obere Schranke aller Reaktionen ist 1000:



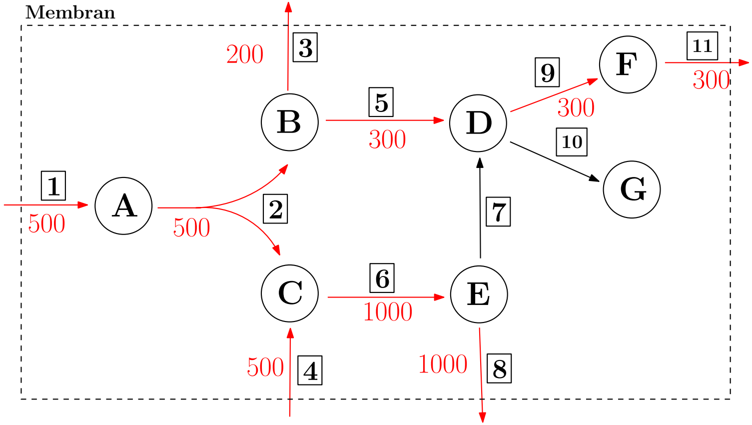
Beispiel: Maximieren von Fluss durch die Reaktion 8, obere Schranke aller Reaktionen ist 1000:



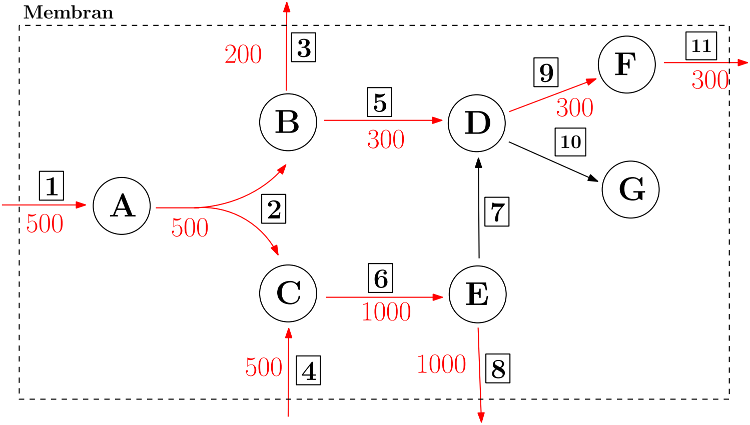
Beispiel: Maximieren von Fluss durch die Reaktion 8, obere Schranke aller Reaktionen ist 1000:



Beispiel: Maximieren von Fluss durch die Reaktion 8, obere Schranke aller Reaktionen ist 1000:



Beispiel: Maximieren von Fluss durch die Reaktion 8, obere Schranke aller Reaktionen ist 1000:



Variabilität existiert bei allen Reaktionen, außer bei $6, 7$ und 10.

Feststellen, welche Reaktionen Variabilität aufweisen, welche nicht:
Flux Variability Analysis **FVA**.

Feststellen, welche Reaktionen Variabilität aufweisen, welche nicht:
Flux Variability Analysis **FVA**.

Mithilfe von FBA:
$z_{opt} = \max\{z = c^T v \mid Sv = 0,\ LB \leq v \leq UB\}$

Feststellen, welche Reaktionen Variabilität aufweisen, welche nicht:
Flux Variability Analysis **FVA**.

Mithilfe von FBA:
$z_{opt} = \max\{z = c^T v \mid Sv = 0,\ LB \leq v \leq UB\}$

FVA:
$\forall i = 1, \ldots, n:$
$\max\{\pm v_i \mid Sv = 0,\ LB \leq v \leq UB, c^T v = z_{opt}\}$

Feststellen, welche Reaktionen Variabilität aufweisen, welche nicht:
Flux Variability Analysis **FVA**.

Mithilfe von FBA:
$z_{opt} = \max\{z = c^T v \mid Sv = 0,\ LB \leq v \leq UB\}$

FVA:
$\forall i = 1, \ldots, n:$
$z^*_{\pm} = \max\{\pm v_i \mid Sv = 0,\ LB \leq v \leq UB, c^T v = z_{opt}\}$

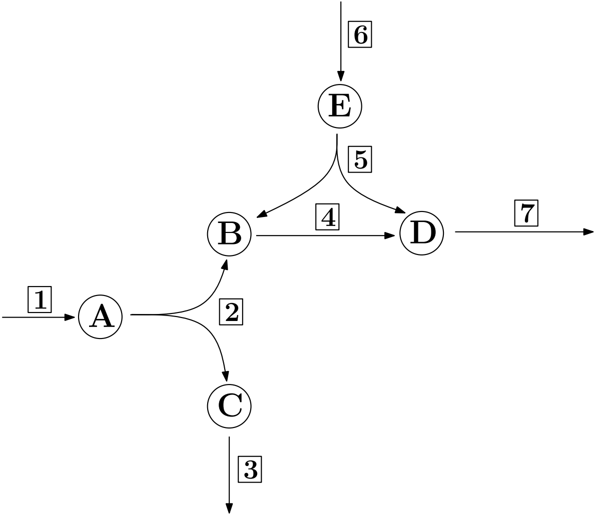
Feststellen, welche Reaktionen Variabilität aufweisen, welche nicht:
Flux Variability Analysis **FVA**.

Mithilfe von FBA:
$z_{opt} = \max\{z = c^T v \mid Sv = 0,\ LB \leq v \leq UB\}$

FVA:
$\forall i = 1, \ldots, n:$
$z^*_{\pm} = \max\{\pm v_i \mid Sv = 0,\ LB \leq v \leq UB, c^T v = z_{opt}\}$

- $z^*_{\pm}$ liefern gleiche Ergebnisse: Keine Varibilität
- $z^*_{\pm}$ liefern unterschiedliche Ergebnisse: Variabilität
- $z^*_{\pm} = 0$: Reaktion trägt in diesem Fall keinen Fluss

Fließt kein Fluss durch eine Reaktion kann das den Fluss durch andere Reaktionen beeinflussen.



$r \overset{=0}{\rightarrow} s$: s ist *gerichtet gekoppelt* an r g.d.w:
$v_r = 0$ impliziert $v_s = 0$ für alle $v \in C$.

$r \overset{=0}{\rightarrow} s$: s ist *gerichtet gekoppelt* an r g.d.w:
$v_r = 0$ impliziert $v_s = 0$ für alle $v \in C$.

$r \overset{=0}{\leftrightarrow} s$: s ist *voll gekoppelt* an r g.d.w:
$v_r = 0 \Leftrightarrow v_s = 0$ für alle $v \in C$.

$r \overset{=0}{\rightarrow} s$: s ist *gerichtet gekoppelt* an r g.d.w: $v_r = 0$ impliziert $v_s = 0$ für alle $v \in C$.

$r \overset{=0}{\leftrightarrow} s$: s ist *voll gekoppelt* an r g.d.w: $v_r = 0 \;\Leftrightarrow v_s = 0$ für alle $v \in C$.

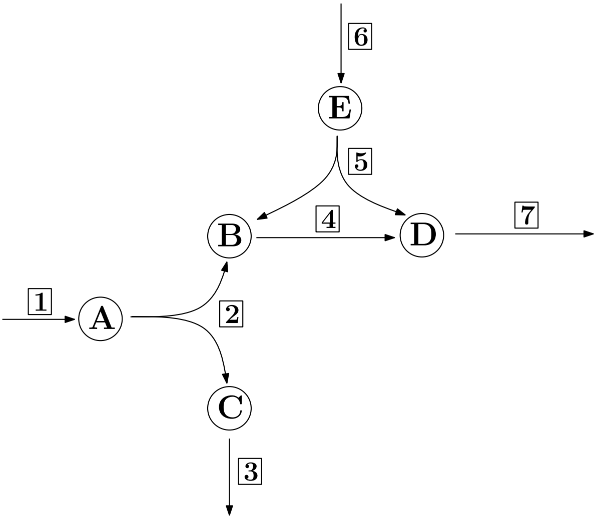
- gerichtet gekoppelt $\sim$ *directionally coupled*
- voll gekoppelt $\sim$ *partially coupled*

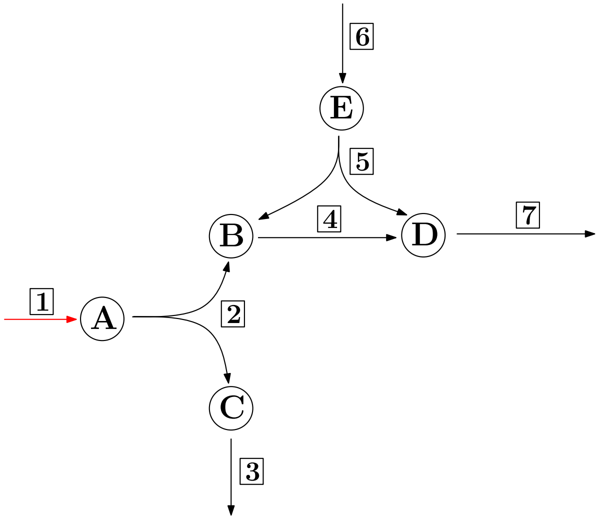
Um herauszufinden, ob Reaktionen zueinander gekoppelt sind kann wieder die FBA benutzt werden:

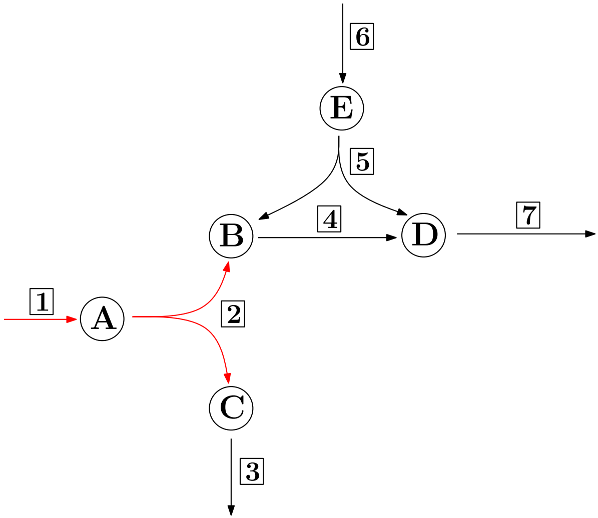
Um herauszufinden, ob Reaktionen zueinander gekoppelt sind kann wieder die FBA benutzt werden:

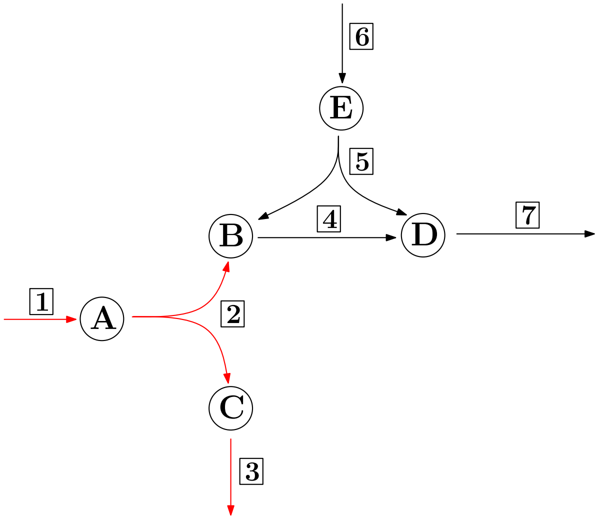
Zwei unblockierte Reaktionen i und j sind directionally coupled ($i \overset{=0}{\rightarrow} j$), wenn:

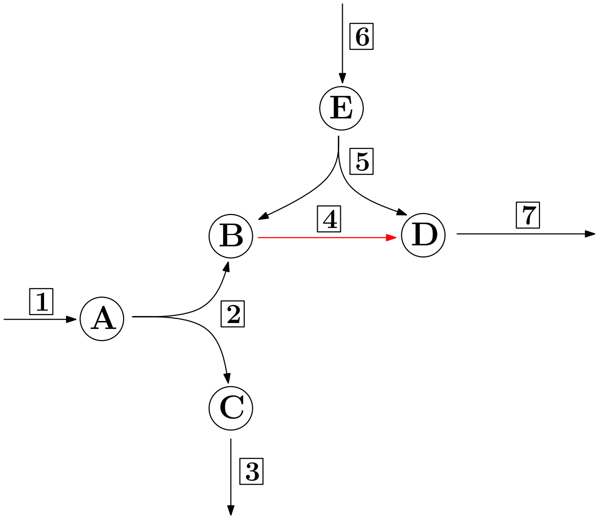
$$\max\{\pm v_j \mid Sv = 0,\ v_{\mathrm{Irr}} \geq 0, v_i = 0\} = 0$$

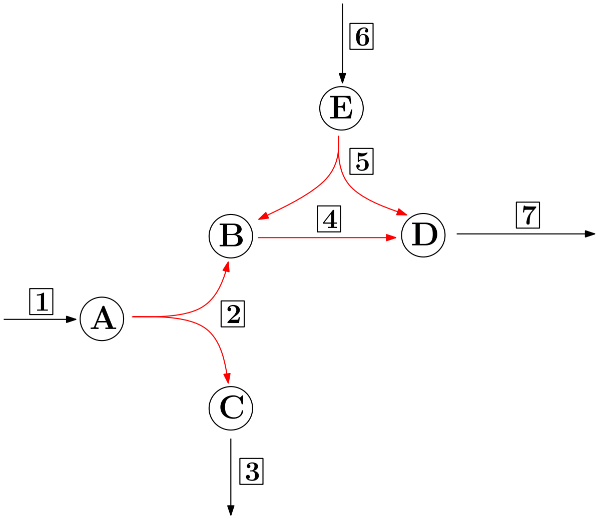

6
E
5
B
4
D
7
1
A
2
C
3

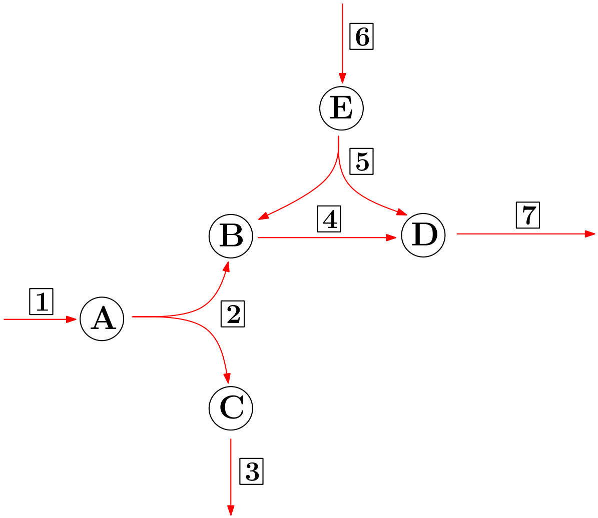

6
E
5
B
4
D
7
1
A
2
C
3


6
E
5
B
4
D
7
1
A
2
C
3


6
E
5
B
4
D
7
1
A
2
C
3

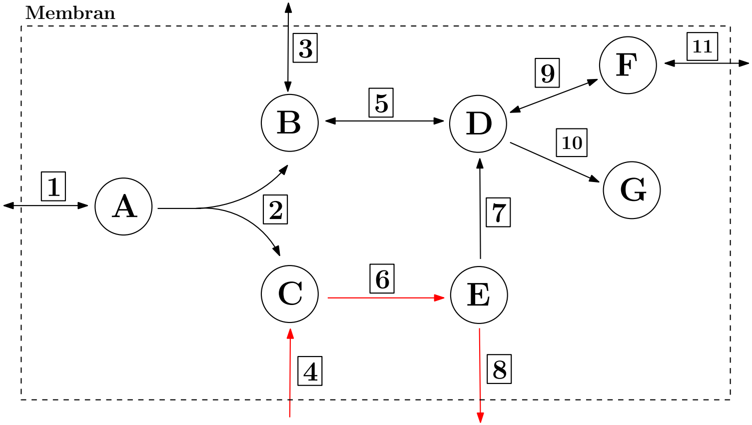

6
E
5
B
4
D
7
1
A
2
C
3


6
E
5
B
4
D
7
1
A
2
C
3

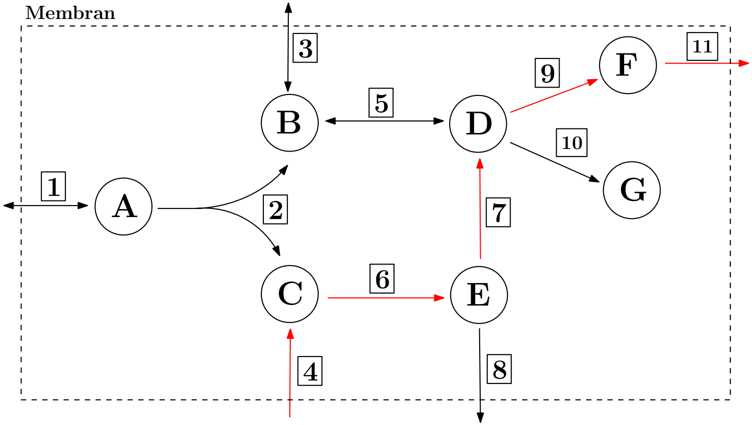

6
E
5
B
4
D
7
1
A
2
C
3

Elementare Flussmoden (EFMs) sind Flussverteilungen bei denen die Anzahl der Reaktionen die Fluss tragen minimal ist bezüglich Inklusion.

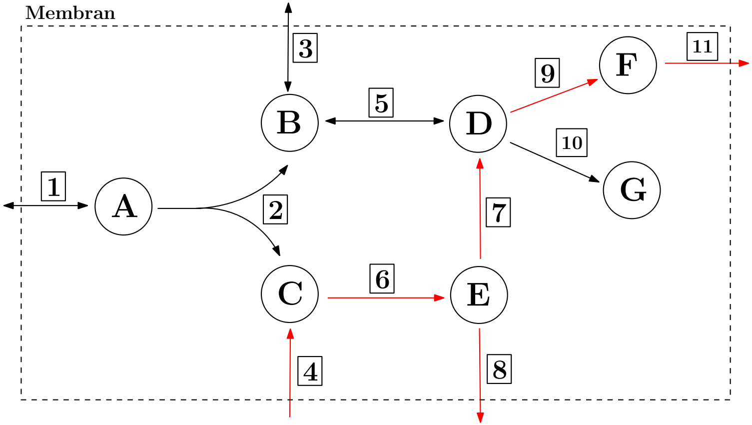
Elementare Flussmoden (EFMs) sind Flussverteilungen bei denen die Anzahl der Reaktionen die Fluss tragen minimal ist bezüglich Inklusion.



Elementare Flussmoden (EFMs) sind Flussverteilungen bei denen die Anzahl der Reaktionen die Fluss tragen minimal ist bezüglich Inklusion.



Elementare Flussmoden (EFMs) sind Flussverteilungen bei denen die Anzahl der Reaktionen die Fluss tragen minimal ist bezüglich Inklusion.



Dies ist keine EFM: Würde Reaktion 8 keinen Fluss tragen, ist immer noch ein gültiger Fluss möglich.

Um solche EFMs zu finden können wir also die Anzahl der Reaktionen, welche Fluss tragen minimieren.

Um solche EFMs zu finden können wir also die Anzahl der Reaktionen, welche Fluss tragen minimieren.

Hierzu brauchen wir Variablen die uns mitteilen, ob eine Reaktion *an* ist oder *aus*.

Um solche EFMs zu finden können wir also die Anzahl der Reaktionen, welche Fluss tragen minimieren.

Hierzu brauchen wir Variablen die uns mitteilen, ob eine Reaktion *an* ist oder *aus*.

Dafür eignen sich sogenannte Binäre Variablen: $a_i \in \mathbb{B} = \{0, 1\}$.
$a_i = 1 \Leftrightarrow v_i \geq 1$

- Alle: Implementierung eines Programms welches die gerichteten und die vollen Kopplungen eines Netzwerkes sucht

[1] Luis F De Figueiredo et al. "Computing the shortest elementary flux modes in genome-scale metabolic networks". In: *Bioinformatics* 25.23 (2009), pp. 3158–3165.

- Alle: Implementierung eines Programms welches die gerichteten und die vollen Kopplungen eines Netzwerkes sucht
- Alle: Implementierung eines Programms welches eine FVA umsetzt

[1] Luis F De Figueiredo et al. "Computing the shortest elementary flux modes in genome-scale metabolic networks". In: *Bioinformatics* 25.23 (2009), pp. 3158–3165.

- Alle: Implementierung eines Programms welches die gerichteten und die vollen Kopplungen eines Netzwerkes sucht
- Alle: Implementierung eines Programms welches eine FVA umsetzt
- *Gruppe 1:* Vortrag zum 30.03.15: Was sind *Mixed Integer Programms*

[1] Luis F De Figueiredo et al. "Computing the shortest elementary flux modes in genome-scale metabolic networks". In: *Bioinformatics* 25.23 (2009), pp. 3158–3165.

- Alle: Implementierung eines Programms welches die gerichteten und die vollen Kopplungen eines Netzwerkes sucht
- Alle: Implementierung eines Programms welches eine FVA umsetzt
- *Gruppe 1:* Vortrag zum 30.03.15: Was sind *Mixed Integer Programms*
- *Gruppe 2:* Vortrag zum 30.03.15: Berechnung von Elementaren Fussmoden mithilfe des Algorithmus von *de Figueiredo* et al.[1]

[1] Luis F De Figueiredo et al. "Computing the shortest elementary flux modes in genome-scale metabolic networks". In: *Bioinformatics* 25.23 (2009), pp. 3158–3165.