Untersuchung metabolischer Netzwerke III

A. Röhl und Prof. Dr. A. Bockmayr

31.03.2015

Algorithmus von DeFiguereido

$$
\begin{aligned}
\textbf{(OriginalMILP)} \quad & \min \sum_{i\in\mathcal{R}} z_i && \text{EFMs} \\
\text{s.t.} \quad & Sv = 0 && \text{Steady state} \\
& z_i \le v_i \le M \cdot z_i \quad \forall i \in \mathcal{R} && z_i = 0 \Leftrightarrow v_i = 0 \\
& \sum_{i\in\mathcal{R}} z_i \ge 1 && \text{Metabolischer Pfad} \\
& \sum_{i\in\mathcal{R}} Z_i^j z_i \le \left(\sum_{i\in\mathcal{R}} Z_i^j\right) - 1 && \text{Unterschiedliche EFMs} \\
& z_i \in \{0,1\}, v_i \ge 0.
\end{aligned}
$$

Algorithmus von DeFiguereido

$$
\begin{aligned}
&(\textbf{OriginalMILP}) \quad \min \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i && \text{EFMs}\\
&\text{s.t.} \quad Sv = 0 && \text{Steady state}\\
&\quad z_i \leq v_i \leq M \cdot z_i \quad \forall i \in \mathcal{R} && z_i = 0 \Leftrightarrow v_i = 0\\
&\quad \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i \geq 1 && \text{Metabolischer Pfad}\\
&\quad \sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j z_i \leq \left(\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j\right) - 1 && \text{Unterschiedliche EFMs}\\
&\quad z_i \in \{0, 1\}, v_i \geq 0.
\end{aligned}
$$

Algorithmus von DeFiguereido

$$
\begin{array}{llr}
\textbf{(OriginalMILP)} & \min \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i & \text{EFMs} \\
\text{s.t.} & Sv = 0 & \text{Steady state} \\
 & z_i \leq v_i \leq M \cdot z_i \quad \forall i \in \mathcal{R} & z_i = 0 \Leftrightarrow v_i = 0 \\
 & \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i \geq 1 & \text{Metabolischer Pfad} \\
 & \sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j z_i \leq (\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j) - 1 & \text{Unterschiedliche EFMs} \\
 & z_i \in \{0, 1\}, v_i \geq 0. &
\end{array}
$$

Algorithmus von DeFiguereido

$$
\begin{array}{lll}
\textbf{(OriginalMILP)} & \min \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i & \text{EFMs} \\
\text{s.t.} & Sv = 0 & \text{Steady state} \\
& z_i \leq v_i \leq M \cdot z_i \quad \forall i \in \mathcal{R} & z_i = 0 \Leftrightarrow v_i = 0 \\
& \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i \geq 1 & \text{Metabolischer Pfad} \\
& \sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j z_i \leq (\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j) - 1 & \text{Unterschiedliche EFMs} \\
& z_i \in \{0, 1\}, v_i \geq 0. &
\end{array}
$$

Algorithmus von DeFiguereido

$$
\begin{array}{lll}
(\textbf{OriginalMILP}) & \min \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i & \text{EFMs} \\
\text{s.t.} & Sv = 0 & \text{Steady state} \\
& z_i \leq v_i \leq M \cdot z_i \quad \forall i \in \mathcal{R} & z_i = 0 \Leftrightarrow v_i = 0 \\
& \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i \geq 1 & \text{Metabolischer Pfad} \\
& \sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j z_i \leq (\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j) - 1 & \text{Unterschiedliche EFMs} \\
& z_i \in \{0, 1\}, v_i \geq 0. &
\end{array}
$$

Algorithmus von DeFiguereido

$$
\begin{aligned}
&(\textbf{OriginalMILP}) \quad \min \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i && \text{EFMs} \\
&\text{s.t.} \quad Sv = 0 && \text{Steady state} \\
&\quad z_i \leq v_i \leq M \cdot z_i \quad \forall i \in \mathcal{R} && z_i = 0 \Leftrightarrow v_i = 0 \\
&\quad \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i \geq 1 && \text{Metabolischer Pfad} \\
&\quad \sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j z_i \leq \Big(\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j\Big) - 1 && \text{Unterschiedliche EFMs} \\
&\quad z_i \in \{0, 1\}, v_i \geq 0.
\end{aligned}
$$

Wie kann ich das in Matlab mithilfe von Gurobi realisieren?

Zwei Sorten von Variablen, aber zusammen in einem großen Vektor:

Zwei Sorten von Variablen, aber zusammen in einem großen Vektor:

$$x = \begin{pmatrix} v \\ z \end{pmatrix}, \text{ wobei } v \in \mathbb{Q}^n \text{ und } z \in \mathbb{B}^n.$$

S kennen wir schon: $Sv = 0$.

S kennen wir schon: $Sv = 0$. Haben aber jetzt:

$$S'x = 0$$

$$S' \begin{pmatrix} v \\ z \end{pmatrix} = 0$$

S kennen wir schon: $Sv = 0$. Haben aber jetzt:

$$S'x = 0$$
$$S' \begin{pmatrix} v \\ z \end{pmatrix} = 0$$

Müssen also an S noch etwas *dranhängen*, was zu dem Vektor z gehört: $S' = (S\ 0)$, wobei 0 hier eine Matrix ist die nur aus Nullen besteht, die genauso groß ist wie S

S kennen wir schon: $Sv = 0$. Haben aber jetzt:

$$S'x = 0$$
$$S' \begin{pmatrix} v \\ z \end{pmatrix} = 0$$

Müssen also an S noch etwas *dranhängen*, was zu dem Vektor z gehört: $S' = (S\ 0)$, wobei 0 hier eine Matrix ist die nur aus Nullen besteht, die genauso groß ist wie S

$$S'x = 0$$
$$(S\ 0) \begin{pmatrix} v \\ z \end{pmatrix} = 0$$
$$Sv + 0 \cdot z = 0$$

$$z_i \leq v_i \quad \forall i \in \mathcal{R} \quad z_i = 1 \Rightarrow v_i \geq 1$$

$$z_i \leq v_i \quad \forall i \in \mathcal{R} \quad z_i = 1 \Rightarrow v_i \geq 1$$

$$z_i - v_i \leq 0$$

$$z_i \leq v_i \quad \forall i \in \mathcal{R} \quad z_i = 1 \Rightarrow v_i \geq 1$$

$$z_i - v_i \leq 0 \quad \Leftrightarrow \quad -v_i + z_i \leq 0$$

$$z_i \leq v_i \quad \forall i \in \mathcal{R} \quad z_i = 1 \Rightarrow v_i \geq 1$$

$$z_i - v_i \leq 0 \quad \Leftrightarrow \quad -v_i + z_i \leq 0$$

Wieder eine große Matrix die mit dem Vektor $\begin{pmatrix} v \\ z \end{pmatrix}$ multipliziert wird.

$$z_i \leq v_i \quad \forall i \in \mathcal{R} \quad z_i = 1 \Rightarrow v_i \geq 1$$

$$z_i - v_i \leq 0 \quad \Leftrightarrow \quad -v_i + z_i \leq 0$$

Wieder eine große Matrix die mit dem Vektor $\begin{pmatrix} v \\ z \end{pmatrix}$ multipliziert wird.

Teil für v: Negative Einheitsmatrix, Teil für z: (positive) Einheitsmatrix

$z_i \leq v_i \quad \forall i \in \mathcal{R} \quad z_i = 1 \Rightarrow v_i \geq 1$

$z_i - v_i \leq 0 \quad \Leftrightarrow \quad -v_i + z_i \leq 0$

Wieder eine große Matrix die mit dem Vektor $\begin{pmatrix} v \\ z \end{pmatrix}$ multipliziert wird.

Teil für v: Negative Einheitsmatrix, Teil für z: (positive) Einheitsmatrix

$$\left(\begin{array}{cccc|cccc} -1 & 0 & \cdots & 0 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -1 & \cdots & 0 & 0 & 1 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & 0 & 0 & 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & -1 & 0 & 0 & \cdots & 1 \end{array}\right)$$

$$v_i \leq M \cdot z_i \quad \forall i \in \mathcal{R} \quad z_i = 0 \Rightarrow v_i = 0$$

$v_i \leq M \cdot z_i \quad \forall i \in \mathcal{R} \quad z_i = 0 \Rightarrow v_i = 0$

Hausaufgabe

$\sum_{i \in \mathcal{R}} z_i \geq 1$

$\sum_{i \in \mathcal{R}} z_i \geq 1$
Hausaufgabe

Für $j \in \{1, \ldots, k\}$:

$\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j z_i \leq (\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j) - 1,$

wobei k die Anzahl der zu berechnenden EFMs ist.

$$Z_i^j = \begin{cases} 1, & \text{falls Reaktion } i \text{ im Schritt } j \text{ Fluss getragen hat,} \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}$$

Für $j \in \{1, \ldots, k\}$:

$\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j z_i \leq (\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j) - 1,$

wobei k die Anzahl der zu berechnenden EFMs ist.

$$Z_i^j = \begin{cases} 1, & \text{falls Reaktion } i \text{ im Schritt } j \text{ Fluss getragen hat,} \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}$$

In jedem Schritt kommt eine Zeile der Matrix `model.A` hinzu und eine Zeile an `model.rhs` hinzu

Für $j \in \{1, \ldots, k\}$:

$\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j z_i \leq (\sum_{i \in \mathcal{R}} Z_i^j) - 1,$

wobei k die Anzahl der zu berechnenden EFMs ist.

$$Z_i^j = \begin{cases} 1, & \text{falls Reaktion } i \text{ im Schritt } j \text{ Fluss getragen hat,} \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}$$

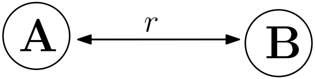
In jedem Schritt kommt eine Zeile der Matrix `model.A` hinzu und eine Zeile an `model.rhs` hinzu

In Schritt j kommt also ein $(0,1)$-Vektor als Zeile an die Matrix, wobei der $i-$te Eintrag des Bereiches, der zum Vektor z gehört 1 ist, wenn z_i im Schritt j auch 1 war.

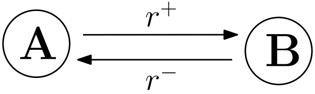
An die rechte Seite kommt die Anzahl der Reaktionen die Fluss in der EFM getragen haben, die im Schritt j berechnet wurde, minus 1.

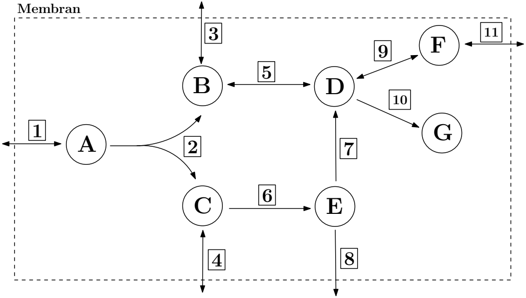
Annahme: Alle Reaktionen sind irreversibel

Annahme: Alle Reaktionen sind irreversibel
Müssen Reaktionen *splitten*.

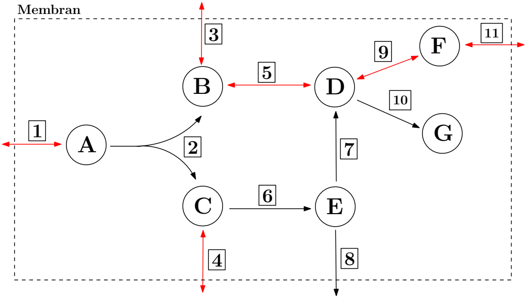


Annahme: Alle Reaktionen sind irreversibel
Müssen Reaktionen *splitten*.





$$S = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & -1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$



$$\begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & -1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Anfangen: Eine EFM berechnen (am besten mit BeispielNetzwerk)
Danach mit k unterschiedlichen EFMs

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

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

Algorithmus:

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

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

Blockierte Reaktionen raus

Algorithmus:

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

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

i, i Reaktionen und m Metabolit:

Falls $S_{mi} \neq 0 \neq S_{mj}$ und $S_{ml} = 0\ \forall l \neq i, j$, dann sind i, j vollständig gekoppelt.

Es gibt aber weiterhin Reaktionen, die zueinander vollständig gekoppelt sind, aber auf diese Weise nicht gefunden werden.

Algorithmus:

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

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

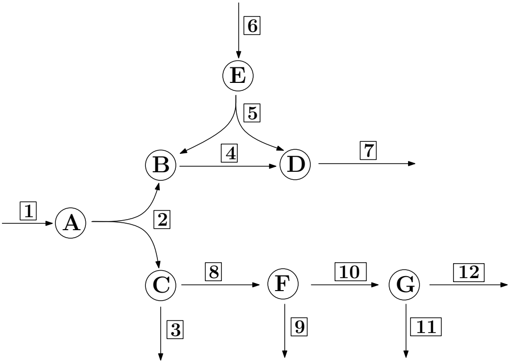
`result.x` ist v, der das Gleichungssystem erfüllt. Ist der $l-$te Eintrag dieses Vektors ungleich Null (egal ob beim maximieren oder minimieren) wissen wir, dass l nicht an i gerichtet gekoppelt sein kann.
Diese Kombination (l, i) kann also aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden.

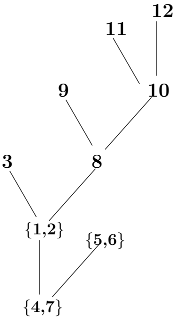
Algorithmus:
Zwei unblockierte Reaktionen i und j sind directionally coupled ($i \stackrel{=0}{\rightarrow} j$), wenn:

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

Wenn: $i \stackrel{=0}{\rightarrow} j$ und $j \stackrel{=0}{\rightarrow} l$ dann auch $i \stackrel{=0}{\rightarrow} l$.
Dies brauch auch nicht extra berechnet werden.

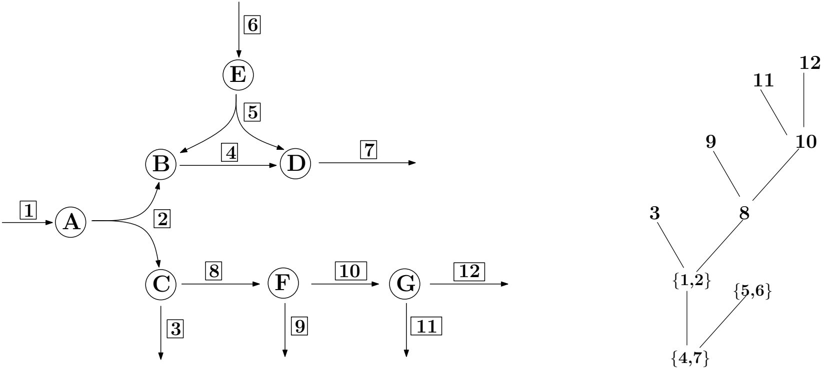
Hassediagramm:





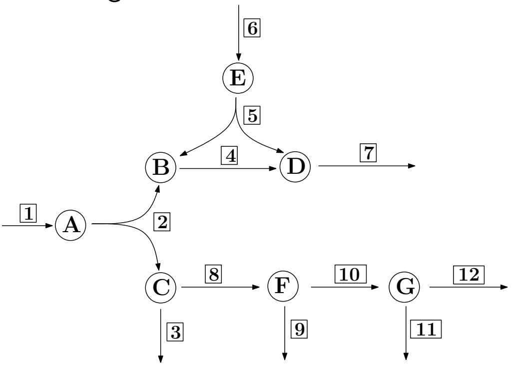
Metabolisches Netzwerk und zugehöriges Hassediagramm.

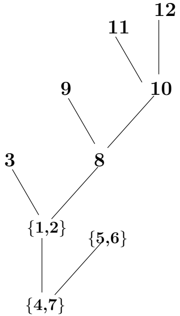
Hassediagramm:



Metabolisches Netzwerk und zugehöriges Hassediagramm.
Reaktionen sind hier die Zahlen

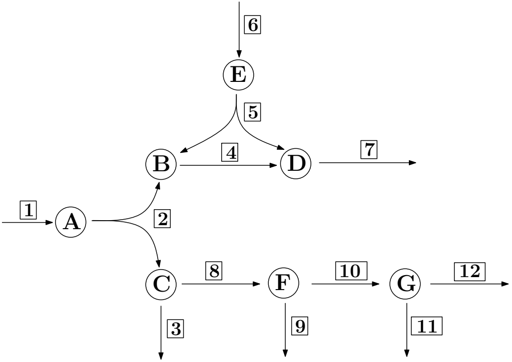
Hassediagramm:

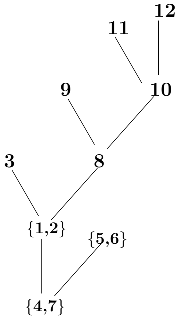




Metabolisches Netzwerk und zugehöriges Hassediagramm.
Reaktionen, die gerichtet gekoppelt sind, sind verbunden

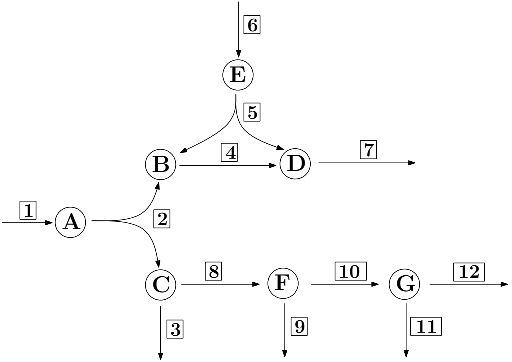
Hassediagramm:

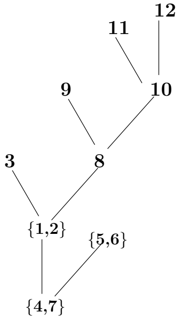




Metabolisches Netzwerk und zugehöriges Hassediagramm.
Reaktionen, die voll gekoppelt sind, sind als Menge zusammen gefasst in geschweiften Klammern geschrieben

Hassediagramm:





Metabolisches Netzwerk und zugehöriges Hassediagramm.
Hierarchie des Netzwerkes: Die oberen Reaktionen, die mit unteren verbunden sind, sind gerichtet an die unteren gekoppelt: $\rightarrow$ Knockout einer unteren Reaktion verursacht Knockout der oberen Reaktionen die mit dieser Reaktion verbunden sind.

Metabolische Netzwerke werden in sogenannten SBML-Files geschrieben.

1. Berechnung der EFMs

1. Berechnung der EFMs
2. Verschnellerung der FCA

1. Berechnung der EFMs
2. Verschnellerung der FCA
3. Erstellung von Hassediagrammen

1. Berechnung der EFMs
2. Verschnellerung der FCA
3. Erstellung von Hassediagrammen
4. Tool zum Einlesen eines SBML Files

1. Berechnung der EFMs
2. Verschnellerung der FCA
3. Erstellung von Hassediagrammen
4. Tool zum Einlesen eines SBML Files

4 Gruppen, wobei 2 und 3 auch zusammen gelegt werden können