

# Untersuchung metabolischer Netzwerke IV

A. Röhl und Prof. Dr. A. Bockmayr

10.04.2015

- 1 Verschnellerung der Berechnung von EFMs
- 2 Knockout mithilfe von FCA und ohne
- 3 Minimale Anzahl an aktiven Reaktionen bei maximalem Wachstum
- 4 Toolbox

- 1 Verschnellerung der Berechnung von EFMs
- 2 Knockout mithilfe von FCA und ohne
- 3 Minimale Anzahl an aktiven Reaktionen bei maximalem Wachstum
- 4 Toolbox

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

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

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

Menge der Reaktionen  $\mathcal{R}$  kann partitioniert werden in Äquivalenzklassen  $[r] = [r]_{\stackrel{0}{\rightleftharpoons}} = \{s \in \mathcal{R} \mid r \stackrel{0}{\rightleftharpoons} s\}$ .

$r$  ist ein sogenannter *Repräsentant* von  $[r]$ .

$$\begin{aligned}
 & \min \sum_{[r] \in \overline{\mathcal{R}}} |[r]| a_{[r]} \\
 \text{s.t.} \quad & Sv = 0 \\
 & a_{[r]} \leq v_s \leq M \cdot a_{[r]} \\
 & \sum_{[r] \in \overline{\mathcal{R}}} a_{[r]} \geq 1 \\
 & \sum_{[r] \in \overline{\mathcal{R}}} z_i^j a_{[r]} \leq \left( \sum_{[r] \in \overline{\mathcal{R}}} z_i^j \right) - 1 \\
 & a_{[r]} \in \{0, 1\}, \quad v_i \geq 0
 \end{aligned}$$



Haben eine partielle Ordnung der Äquivalenzklassen  $\prec_{\rightarrow=0} \subseteq \overline{\mathcal{R}} \times \overline{\mathcal{R}}$  die definiert ist durch:

$$[r] \prec_{\rightarrow=0} [s] : \Leftrightarrow r \stackrel{=0}{\rightarrow} s$$

Haben eine partielle Ordnung der Äquivalenzklassen  $\prec_{\xrightarrow{0}} \subseteq \overline{\mathcal{R}} \times \overline{\mathcal{R}}$  die definiert ist durch:

$$[r] \prec_{\xrightarrow{0}} [s] : \Leftrightarrow r \xrightarrow{0} s$$

$$a_{[r]} \leq v_s \text{ if } s \xrightarrow{0} t \text{ with } t \in [r],$$

kann noch als Extra-Ungleichung zum Algorithmus hinzugefügt werden.

- 1 Verschnellerung der Berechnung von EFM's
- 2 Knockout mithilfe von FCA und ohne
- 3 Minimale Anzahl an aktiven Reaktionen bei maximalem Wachstum
- 4 Toolbox

Finden von sogenannten *essenziellen Genen bzw. Reaktionen*:

Finden von sogenannten *essenziellen Genen bzw. Reaktionen*:

Knockout einer solchen Reaktion: Biomasse wird nicht mehr produziert.

Finden von sogenannten *essenziellen Genen bzw. Reaktionen*:

Knockout einer solchen Reaktion: Biomasse wird nicht mehr produziert.

FBA mit Biomasse als Zielfunktion.

Pro Schritt wird eine Reaktion auf Null gesetzt:

Für  $i \in \{1, \dots, n\}$

$$\max\{v_{\text{Biomass}} \mid Sv = 0, v_{\text{Irr}} \geq 0, v_i = 0\}$$

Verhindert ein Knockout Wachstum, dann handelt es sich um eine essenzielle Reaktion.

Verhindert ein Knockout Wachstum, dann handelt es sich um eine essenzielle Reaktion.

Was heißt kein Wachstum?



Verhindert ein Knockout Wachstum, dann handelt es sich um eine essenzielle Reaktion.

Was heißt kein Wachstum?

Wachstumsrate unter 20% des *wild types*

$$\max\{v_{\text{Biomass}} \mid Sv = 0, v_{\text{Irr}} \geq 0\}$$

Gibt es hier eine Reaktion  $j$  mit  $v_j = 0$  für den Lösungsvektor, so wissen wir, dass diese Reaktion nicht essenziell sein kann. Diese kann also aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden.

$$\max\{v_{\text{Biomass}} \mid Sv = 0, v_{\text{Irr}} \geq 0\}$$

Gibt es hier eine Reaktion  $j$  mit  $v_j = 0$  für den Lösungsvektor, so wissen wir, dass diese Reaktion nicht essenziell sein kann. Diese kann also aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden.

Frage: Dies in jedem Schritt überprüfen oder nur zu Beginn?

*Essenzielle Menge von Reaktionen:*

*Essenzielle Menge von Reaktionen:*

Knockout aller Reaktionen die zu solch einer Menge gehören, verhindert Wachstum.

Wenn allerdings nur eine dieser Reaktionen eliminiert wird, hat dies keinen Einfluss auf die Wachstumsrate.

## Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Reaktionen

Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Reaktionen

Um den Vorgang zu verschnellern, FCA benutzen:

## Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Reaktionen

Um den Vorgang zu verschnellern, FCA benutzen:

- 1 Es braucht nur eine Reaktion aus einer Menge von Reaktionen, die voll gekoppelt sind, ausgeknockt zu werden



## Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Reaktionen

Um den Vorgang zu verschnellern, FCA benutzen:

- 1 Es braucht nur eine Reaktion aus einer Menge von Reaktionen, die voll gekoppelt sind, ausgeknockt zu werden
- 2  $i \xrightarrow{=0} j$ :
  - $j$  essenziell  $\Rightarrow i$  essenziell

## Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Reaktionen

Um den Vorgang zu verschnellern, FCA benutzen:

- 1 Es braucht nur eine Reaktion aus einer Menge von Reaktionen, die voll gekoppelt sind, ausgeknockt zu werden
- 2  $i \xrightarrow{=0} j$ :
  - $j$  essenziell  $\Rightarrow i$  essenziell
  - $i$  essenziell  $\Rightarrow ?$

## Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Reaktionen

Um den Vorgang zu verschnellern, FCA benutzen:

- 1 Es brauch nur eine Reaktion aus einer Menge von Reaktionen, die voll gekoppelt sind, ausgeknockt zu werden
- 2  $i \xrightarrow{=0} j$ :
  - $j$  essenziell  $\Rightarrow$   $i$  essenziell
  - $i$  essenziell  $\Rightarrow$  ?
  - $j$  nicht essenziell  $\Rightarrow$  ?

## Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Reaktionen

Um den Vorgang zu verschnellern, FCA benutzen:

- 1 Es braucht nur eine Reaktion aus einer Menge von Reaktionen, die voll gekoppelt sind, ausgeknockt zu werden
- 2  $i \stackrel{=0}{\rightarrow} j$ :
  - $j$  essenziell  $\Rightarrow i$  essenziell
  - $i$  essenziell  $\Rightarrow ?$
  - $j$  nicht essenziell  $\Rightarrow ?$
  - $i$  nicht essenziell  $\Rightarrow j$  nicht essenziell

## Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Reaktionen

Um den Vorgang zu verschnellern, FCA benutzen:

- ① Es braucht nur eine Reaktion aus einer Menge von Reaktionen, die voll gekoppelt sind, ausgeknockt zu werden
- ②  $i \stackrel{=0}{\rightarrow} j$ :
  - $j$  essenziell  $\Rightarrow i$  essenziell
  - $i$  essenziell  $\Rightarrow ?$
  - $j$  nicht essenziell  $\Rightarrow ?$
  - $i$  nicht essenziell  $\Rightarrow j$  nicht essenziell
- ③ Alle Reaktionen die an die die Biomasse-Reaktion gerichtet gekoppelt sind, sind essenzielle Reaktionen.

## Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Mengen von Reaktionen

Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Mengen von Reaktionen

Zunächst müssen die essentiellen Reaktionen nicht mehr betrachtet werden.

Implementierung des Programms zur Suche nach essenziellen Mengen von Reaktionen

Zunächst müssen die essentiellen Reaktionen nicht mehr betrachtet werden.

Wie können die Informationen aus der FCA hier benutzt werden?



- 1 Verschnellerung der Berechnung von EFM's
- 2 Knockout mithilfe von FCA und ohne
- 3 Minimale Anzahl an aktiven Reaktionen bei maximalem Wachstum**
- 4 Toolbox

## Eine FBA

$$\max_{\text{Bio}} = \max\{v_{\text{Biomass}} \mid Sv = 0, v_{\text{Irr}} \geq 0\}$$

liefert eine gültige Flussverteilung  $v$ , die die maximale Reaktionsrate der Biomasse entspricht.

## Eine FBA

$$\max_{\text{Bio}} = \max\{v_{\text{Biomass}} \mid Sv = 0, v_{\text{Irr}} \geq 0\}$$

liefert eine gültige Flussverteilung  $v$ , die die maximale Reaktionsrate der Biomasse entspricht.

Biologisch interessant sind oft *kurze* Flussverteilungen, also die eine geringe Anzahl an aktiven Reaktionen enthalten:

$$\text{(MILP)} \quad \min \sum_{i \in \mathcal{R}} z_i$$

$$\text{s.t.} \quad Sv = 0$$

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

$$v_{\text{Biomass}} = \max_{\text{Bio}}$$

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

$$z_i \in \{0, 1\}, v_i \geq 0.$$

Min #Reaktionen

Steady state

$$z_i = 0 \Leftrightarrow v_i = 0$$

$\max_{\text{Bio}}$  ist Wert aus FBA

Unterschiedliche Flüsse

- 1 Verschnellerung der Berechnung von EFM's
- 2 Knockout mithilfe von FCA und ohne
- 3 Minimale Anzahl an aktiven Reaktionen bei maximalem Wachstum
- 4 **Toolbox**

Toolbox aus den bisher geschriebenen Programmen:

- 1 Blockierte Reaktionen finden (und rausschmeißen falls gewünscht)
- 2 FBA
- 3 FVA
- 4 FCA
- 5 EFM<sub>s</sub>
- 6 Hassediagramme
- 7 Essentielle Reaktionen suchen
- 8 minimale Flussverteilungen mit maximalen Wachstum

## Aufgaben:

- 1 Verschnellerung der Berechnung von EFMs
- 2 Knockout mit Hilfe von FCA und ohne
- 3 Minimale Anzahl an aktiven Reaktionen bei maximalen Wachstum
- 4 Toolbox