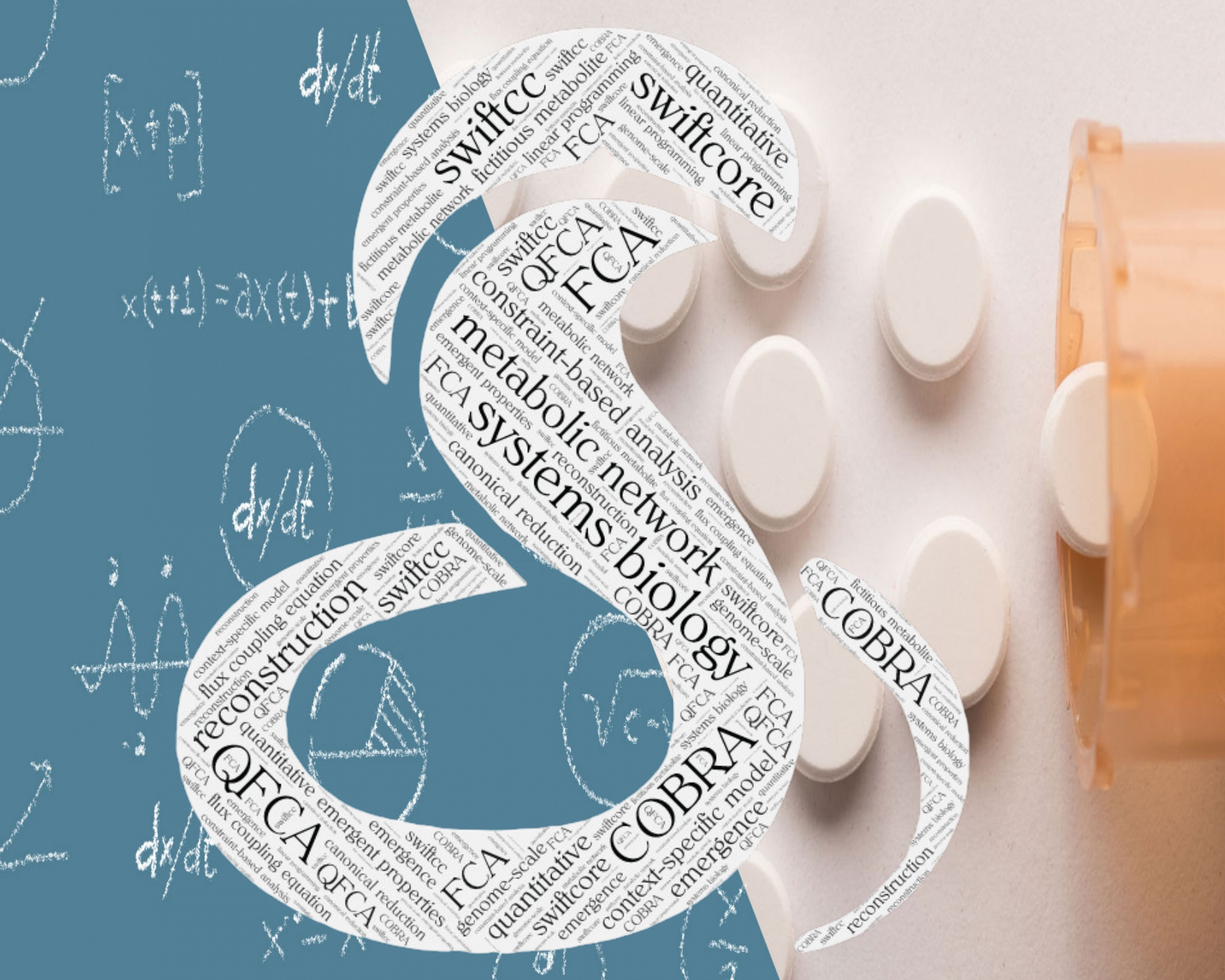

swiftcc
swiftcore
quantitative
QFCA
FCA
constraint-based
metabolic
network
analysis
systems
biology
reconstruction
COBRA
context-specific model
emergence
quantitative
flux coupling equation
genome-scale
canonical reduction
emergent properties
fictitious metabolite
linear programming
swiftcc systems biology
metabolic network
swiftcore
QFCA
FCA
COBRA
reconstruction

زیست‌شناسی سامانه‌ای محاسباتی

مجتبی تفاق

هسته پژوهشی بهینه‌سازی و کاربردها

پاییز و زمستان ۱۴۰۰

چشم‌انداز

۱	مبانی بهینه‌سازی	۲
۲	مقدمه	۱۶
۳	بهینه‌سازی خطی ترکیبی	۳۶
۴	برنامه‌ریزی غیرخطی	۷۰
۵	بازسازی شبکه متابولیکی	۸۳

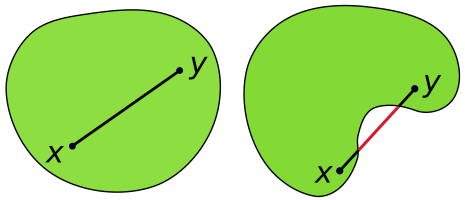
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

۱ مبانی بهینه‌سازی

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

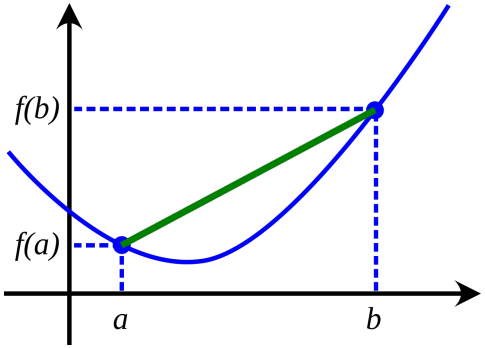
مجموعه محدب

پاره‌خط واصل بین هر دو نقطه از مجموعه داخل مجموعه است.



تابع محدب

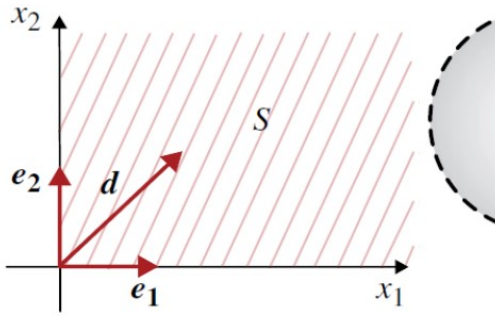
پاره خط واصل بین هر دو نقطه از نمودار تابع بالای نمودار تابع است.

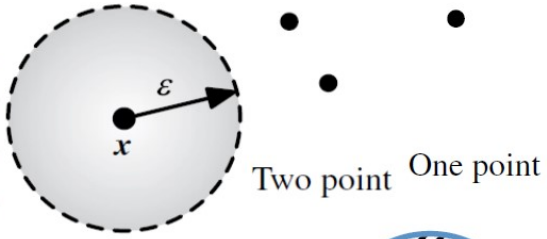


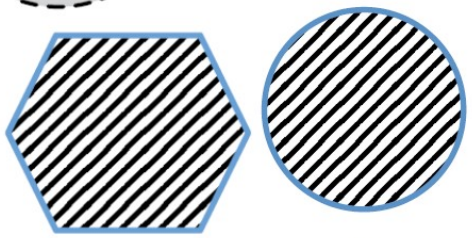
مجموعه‌های محدب

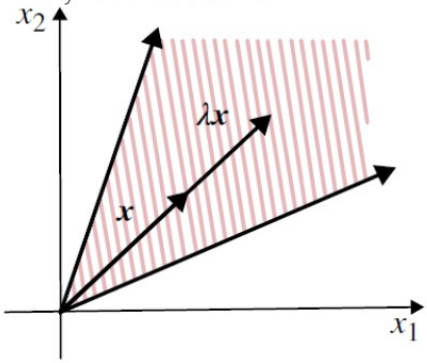
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

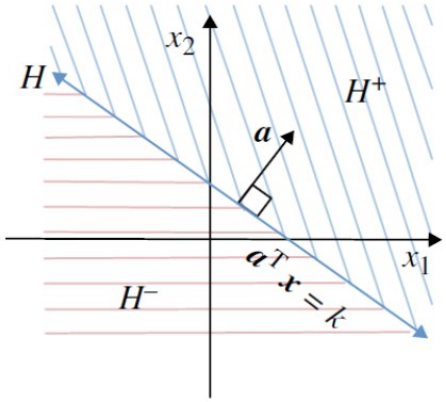
- Convex Combination/Set
- Extreme Points
- Hyperplanes
- Half-Spaces
- Rays
- Direction of a convex set
- Extreme Direction/Ray
- Convex Cone
- Polyhedral Set/Cone







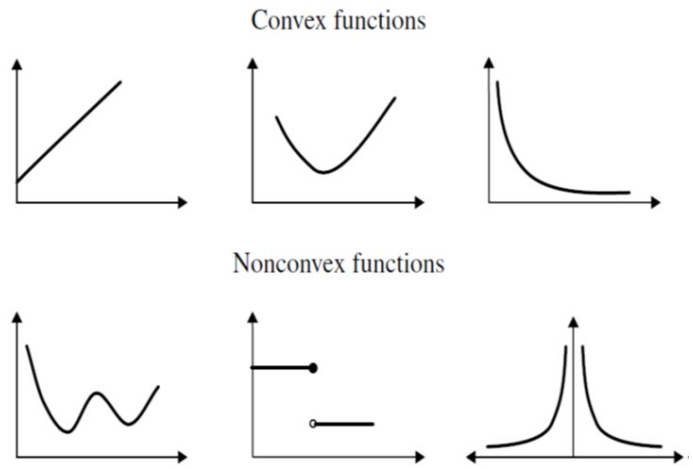




مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

تابع محدب

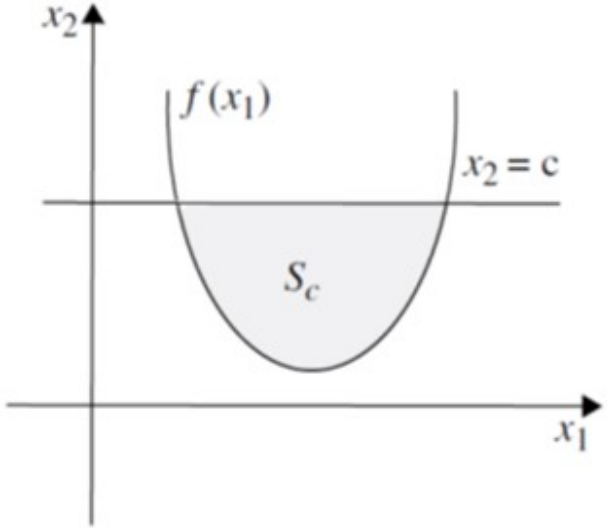
$$f\big(\lambda x + (1-\lambda)y\big) \leq \lambda f(x) + (1-\lambda) f(y)$$

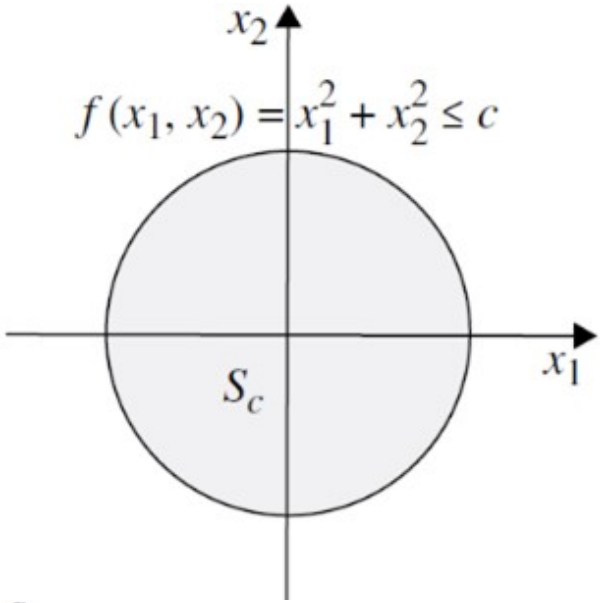


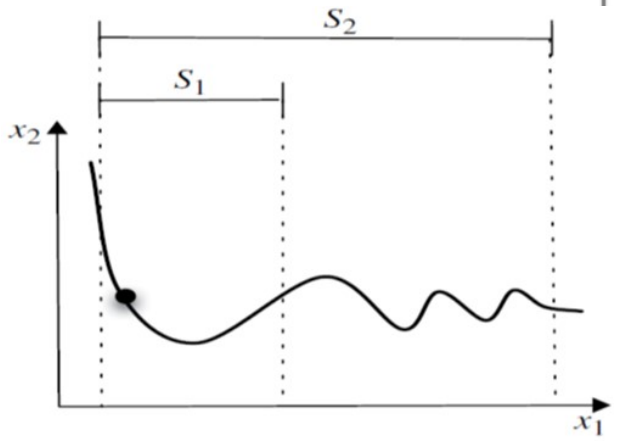
تابع شبه‌محدب

$$f\big(\lambda x + (1-\lambda)y\big) \leq \max\{f(x), f(y)\}$$

Level vs sublevel set







مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

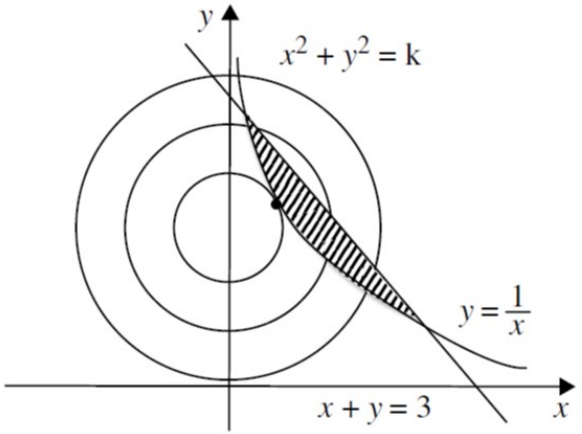
بهینه‌سازی محدب چیست؟

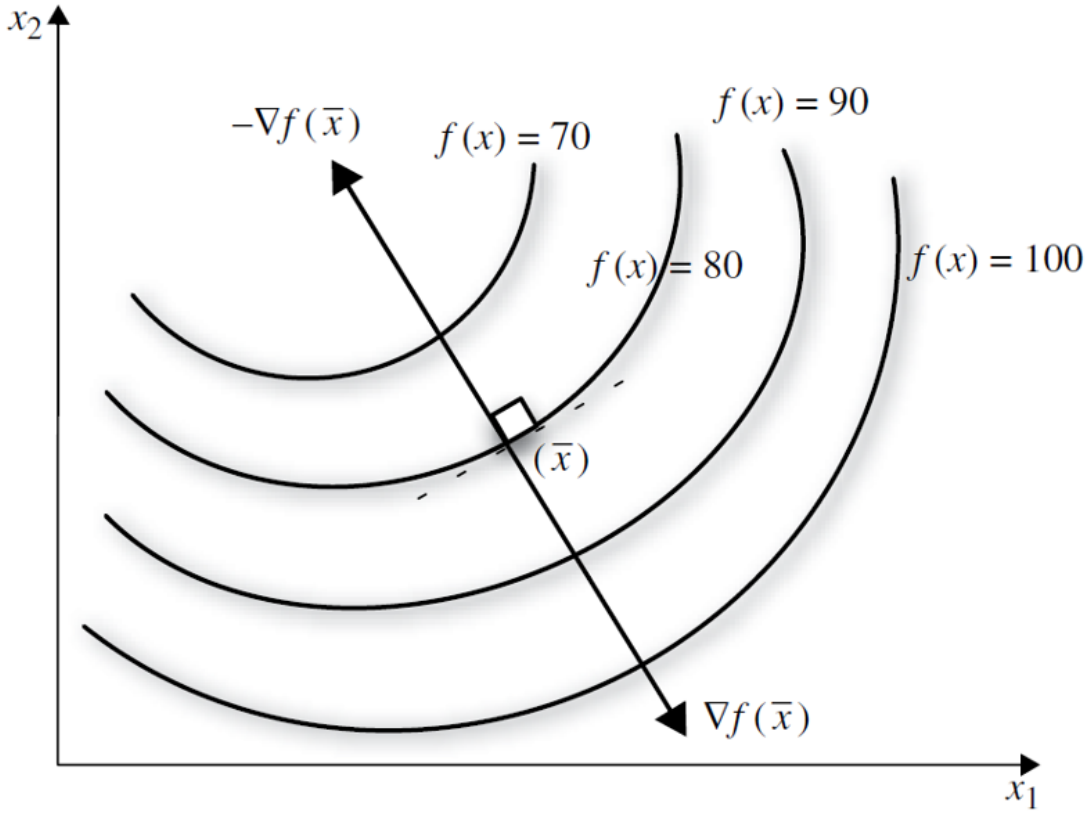
بهینه‌سازی توابع محدب روی مجموعه‌های محدب!

یک مثال ساده!

- تابع هدف درجه دو
- قید نامساوی آفین
- قید نامساوی محدب
- قید نامساوی خطی

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & x^2 + y^2 \\ \text{subject to} \quad & x + y \leq 3 \\ & y \geq \frac{1}{x} \\ & x \geq 0 \end{aligned}$$

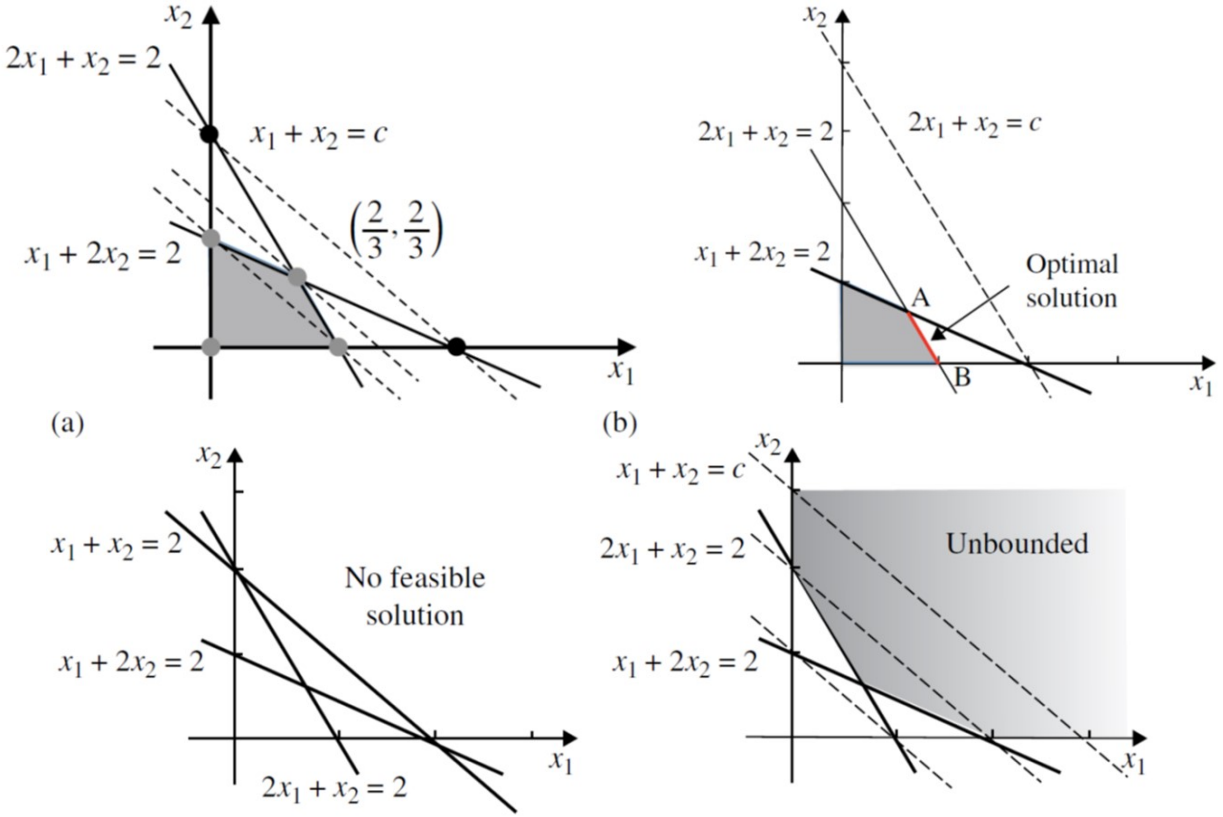




مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

برنامه‌ریزی خطی

$$\begin{aligned} \text{maximize} \quad & x_1 + x_2 \\ \text{subject to} \quad & x_1 + 2x_2 \le 2 \\ & 2x_1 + x_2 \le 2 \\ & x_1, x_2 \ge 0 \end{aligned}$$

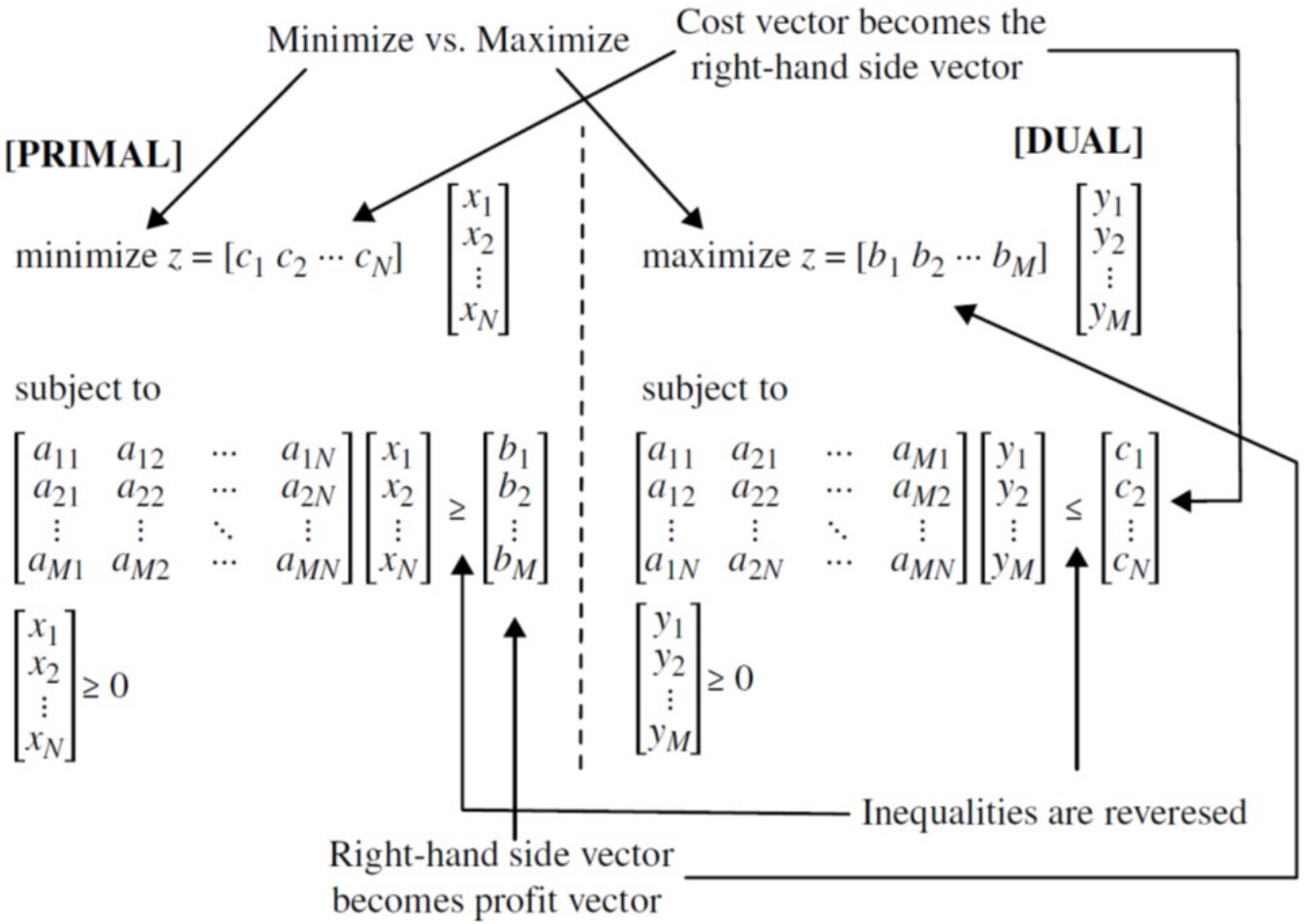


مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

?SOAL

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

دوگانی لاگرانژ



[PRIMAL] **[DUAL]**

minimize $z = (\boldsymbol{c}^{\mathrm{T}})_{1\times N}\boldsymbol{x}_{N\times 1}$			maximize $z = (\boldsymbol{b}^{\mathrm{T}})_{1\times M}\boldsymbol{y}_{M\times 1}$		
subject to			subject to		
$x_j \geq 0$	$j = 1,2,\ldots,N$	$\longleftrightarrow$	$(\bar{\boldsymbol{a}}_j^{\mathrm{T}})_{1\times M}\boldsymbol{y}_{M\times 1} \leq c_j$	$j = 1,2,\ldots,N$	
$x_j \in \mathbb{R}$	$j = 1,2,\ldots,N$	$\longleftrightarrow$	$(\bar{\boldsymbol{a}}_j^{\mathrm{T}})_{1\times M}\boldsymbol{y}_{M\times 1} = c_j$	$j = 1,2,\ldots,N$	
$(\boldsymbol{a}_i)_{1\times N}\boldsymbol{x}_{N\times 1} \geq \mathrm{b}_i$	$i = 1,2,\ldots,M$	$\longleftrightarrow$	$y_i \geq 0$		$i = 1,2,\ldots,M$
$(\boldsymbol{a}_i)_{1\times N}\boldsymbol{x}_{N\times 1} = \mathrm{b}_i$	$i = 1,2,\ldots,M$	$\longleftrightarrow$	$y_i \in \mathbb{R}$		$i = 1,2,\ldots,M$

$$\boldsymbol{A}_{M\times N} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1j} & \cdots & a_{1N} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2j} & \cdots & a_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{i1} & a_{i2} & \cdots & a_{ij} & \cdots & a_{iN} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{M1} & a_{M2} & \cdots & a_{Mj} & \cdots & a_{MN} \end{bmatrix} \rightarrow \boldsymbol{a}_i \quad \searrow \bar{\boldsymbol{a}}_j$$

(A) Determining the Terms Appearing in the Left-Hand Side of Each Dual Constraint

Primal Constraint	Associated Dual Variable	Coefficient of x_j in This Constraint	Respective Term(s) in the Dual Constraint
$\sum_{j \in J} S_{ij} x_j = 0, \quad \forall i \in I$	λ_i	S_{ij}	$\sum_{i \in I} S_{is} \lambda_i$
$-x_j \le -LB_j, \ \forall j \in J$	μ_j^{LB}	-1	$-\mu_j^{LB}$
$x_j \le UB_j, \quad \forall j \in J$	μ_j^{UB}	1	μ_j^{UB}

(B) Determining the Right-Hand Side of Each Dual Constraint

Primal Variable(s)	Coefficient in the Primal Objective Function	Right-Hand Side Value of the Dual Constraint Associated with This Primal Variable
$x_j, \ \forall j \in J - \{b\}$	0	0
x_b	1	1

(C) Determining the Coefficient of Each Dual Variable in the Dual Objective Function

Primal Constraint(s)	Associated Dual Variable	Right-Hand Side Value of This Primal Constraint	Respective Terms in the Dual Objective Function
$\sum_{j \in J} S_{ij} x_j = 0, \quad \forall i \in I$	λ_i	0	$0\lambda_i$
$-x_j \le -LB_j, \ \forall j \in J$	μ_j^{LB}	$-LB_j$	$-LB_j \mu_j^{LB}$
$x_j \le UB_j, \quad \forall j \in J$	μ_j^{UB}	UB_j	$UB_j \mu_j^{UB}$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

کاربردها

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

- مکانیک مانند دینامیک اجسام صلب
- هوافضا مانند بهینه‌سازی طراحی چندموضوعی
- اقتصاد مانند بهینه‌سازی سبد سرمایه‌گذاری
- ریاضیات مالی مانند نظریه بازی‌ها
- مهندسی برق مانند پردازش سیگنال و مخابرات
- مهندسی عمران مانند تسطیح منابع
- مهندسی صنایع مانند تحقیق در عملیات
- شاخه‌های مختلف کنترل مانند کنترل پیش‌بینانه مدل
- ژئوفیزیک مانند لرزه‌شناسی
- یادگیری ماشین مانند ماشین بردار پشتیبان
- ...

آنالیز بیان ژن‌ها و پروتئین‌ها

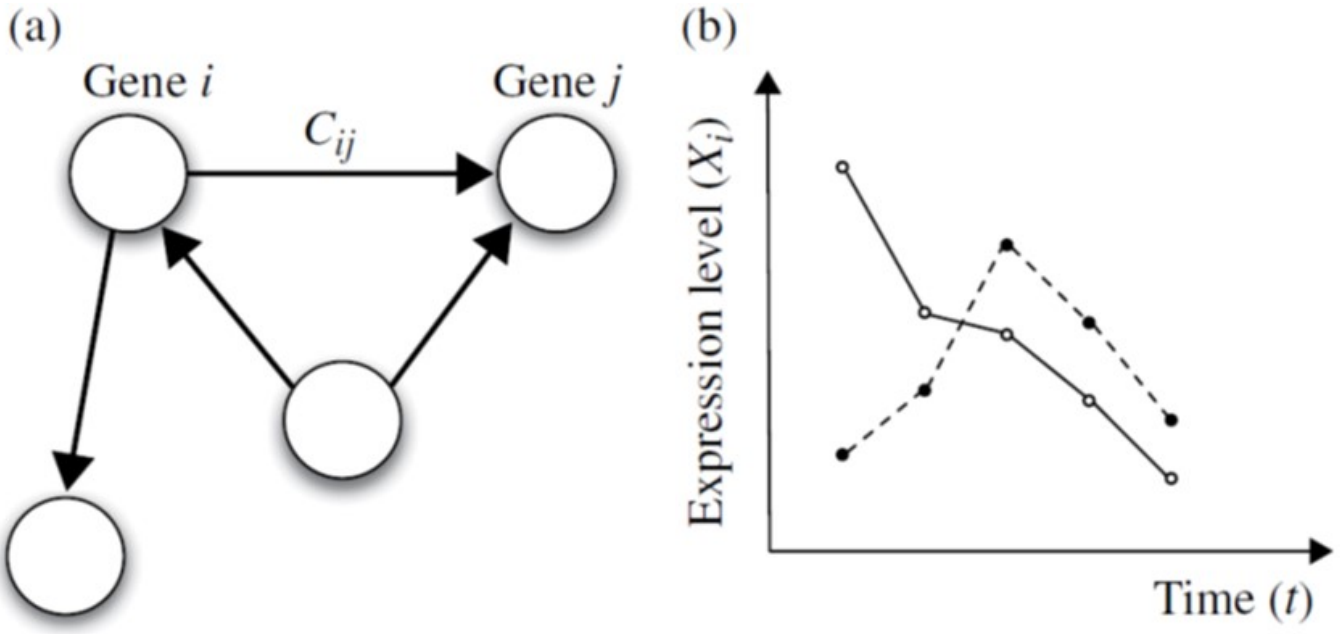
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

$$\text{minimize} \quad \sum_{i\in I}\sum_{j\in I} y_{ij}$$

$$\text{subject to} \quad X_{i,t+1} - X_{i,t} = \Delta t \sum_{j\in I} C_{ij} X_{jt}, \qquad \forall i \in I, \quad t \in \{1,\dots,T_f - 1\}$$

$$l_{ij} y_{ij} \le C_{ij} \le u_{ij} y_{ij}, \qquad \forall i,j \in I$$

$$y_{ij} \in \{0,1\}, \quad C_{ij} \in \mathbf{R}, \qquad \forall i,j \in I$$



داده DNA microarray

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

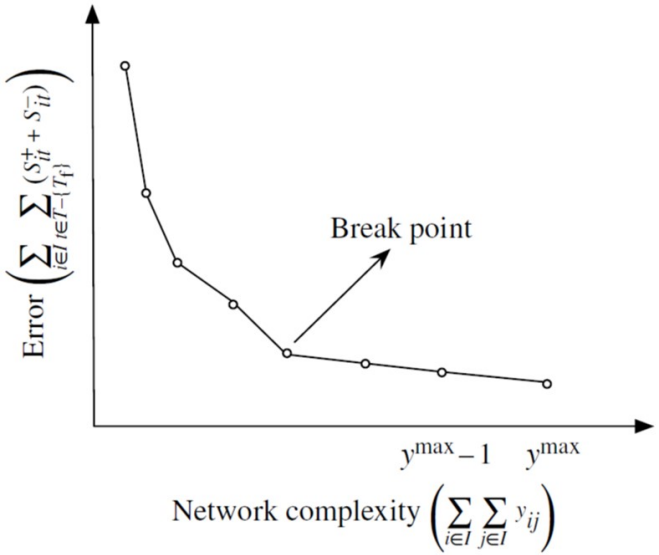
minimize $\sum_{i\in I}\sum_{t\in T\setminus\{T_f\}}(S_{it}^{+}+S_{it}^{-})$

subject to $X_{i,t+1}-X_{i,t}-\Delta t\sum_{j\in I}C_{ij}X_{jt}=S_{it}^{+}-S_{it}^{-}, \qquad \forall i\in I, \quad t\in\{1,\dots,T_f-1\}$

$l_{ij}y_{ij}\le C_{ij}\le u_{ij}y_{ij}, \qquad \forall i,j\in I$

$\sum_{i\in I}\sum_{j\in I}y_{ij}\le y^{\max}-1$

$y_{ij}\in\{0,1\}, \quad C_{ij}\in\mathbf{R}, \quad S_{it}^{+},S_{it}^{-}\ge 0, \qquad \forall i,j\in I$

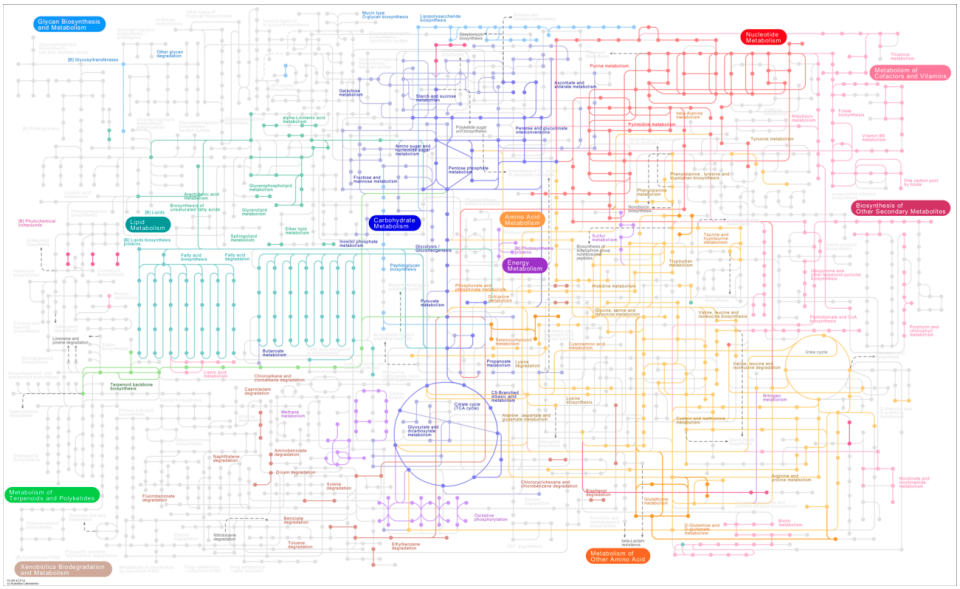


مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

۲ مقدمه

“However, many things have a plurality of parts and are not merely a complete aggregate but instead some kind of a whole beyond its parts.”

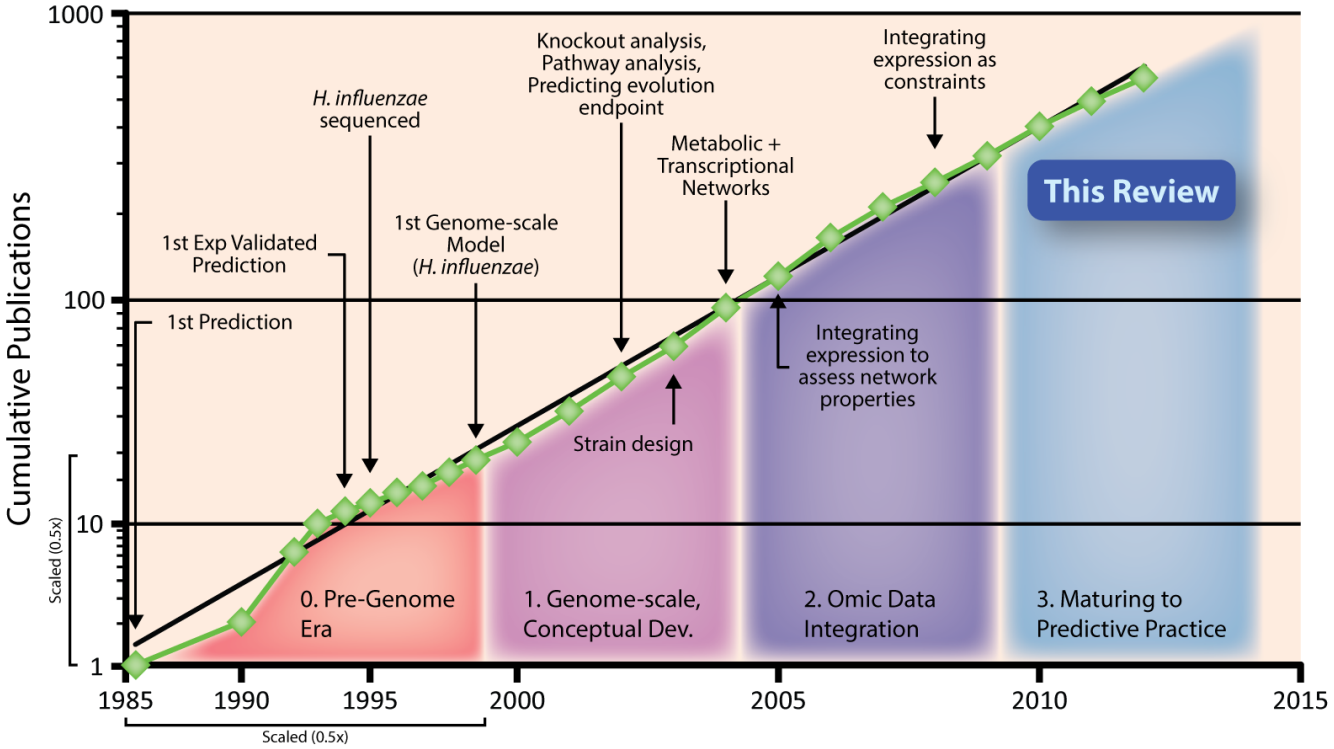
Aristotle, *Metaphysics* **8.6**



شکل ۱: یک شبکه‌ی متابولیکی از پایگاه داده‌ی KEGG

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

تاریخچه



مدل‌سازی ریاضی متابولیسم

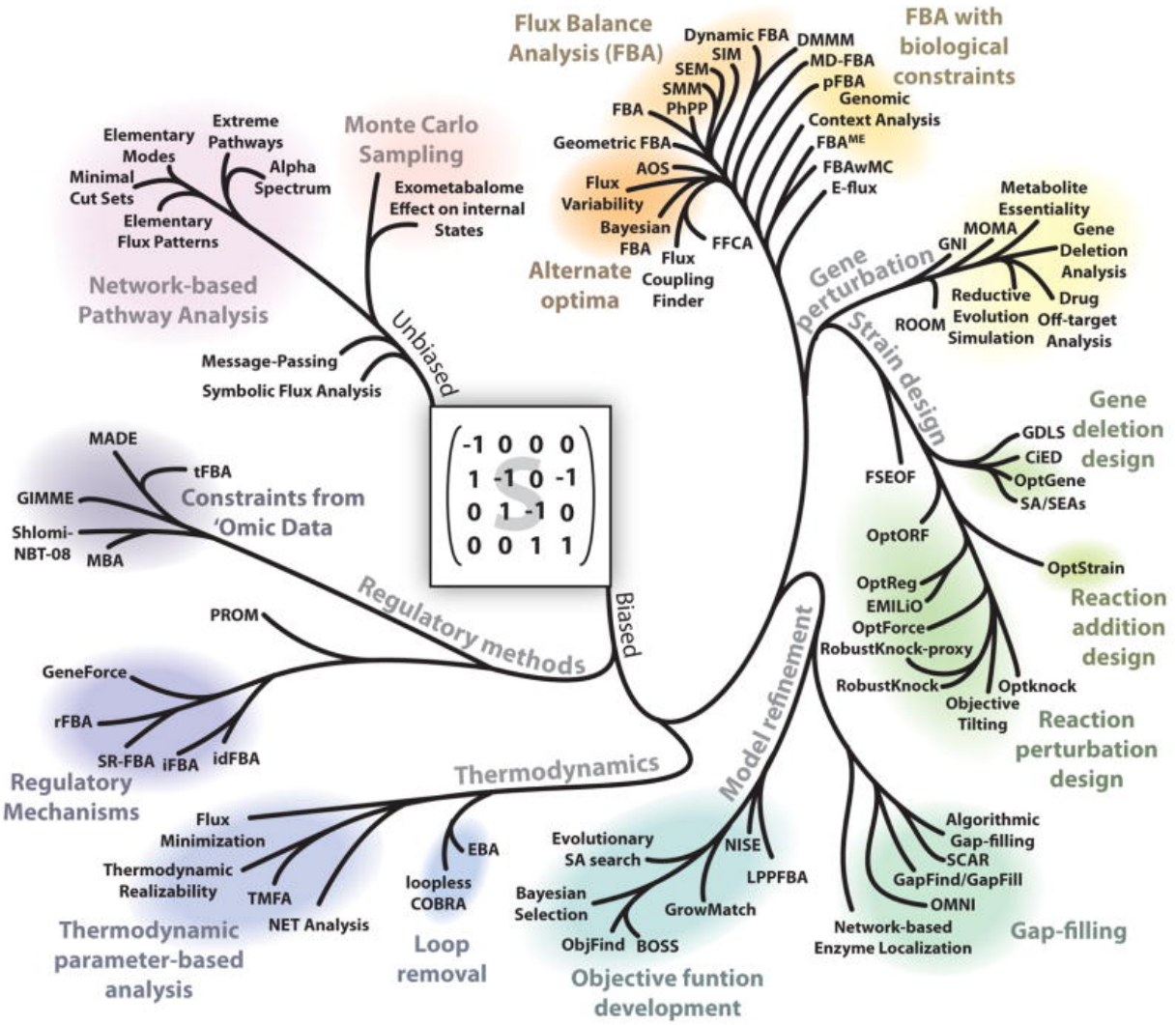
Kinetic Modeling

- Metabolite concentrations
- Diffusion rates
- Enzyme levels
- Enzyme turnover
- Enzyme saturation
- Allosteric regulation
- Michaelis–Menten kinetics
- Hill-type kinetics

Stoichiometric-Based

- Annotated genome
- Experimental or thermodynamic reaction reversibility information
- Condition-dependent accessibility to reactions
- Ad hoc biomass reaction (mmol/gDW+GAM ATP)
- Metabolite Compartments

روش‌های بهینه‌سازی

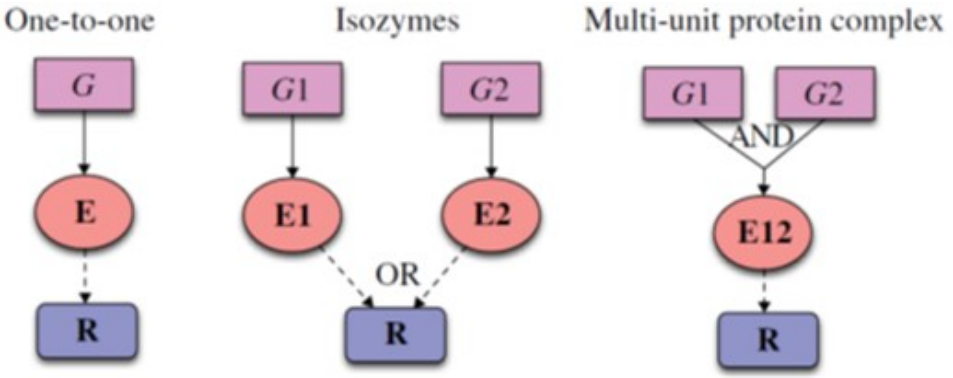


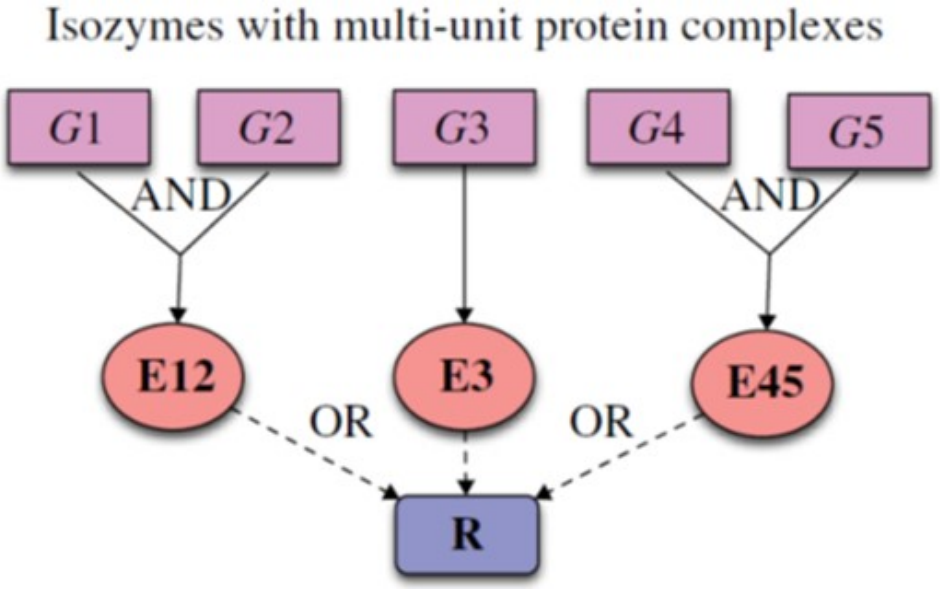
شبکه‌های متابولیکی بازسازی‌شده ژنوم-مقیاس

Reaction	Reaction equation	Genes
HEX1	[c] : atp + glc-D $\longrightarrow$ adp + g6p + h	*glk*
PGI	[c] : g6p $\rightleftarrows$ f6p	*pgi*
PFK	[c] : atp + f6p $\longrightarrow$ adp + fdp + h	*pfkA* OR *pfkB*
FBA	[c] : fdp $\rightleftarrows$ dhap + g3p	*fbaA* OR *fbaB*
TPI	[c] : dhap $\rightleftarrows$ g3p	*tpiA*
GAPD	[c] : g3p + nad + pi $\rightleftarrows$ 13dpg + h + nadh	*gapA* OR ($gapC_1$ AND $gapC_2$)
PGK	[c] : 3pg + atp $\rightleftarrows$ 13dpg + adp	*pgk*
PGM	[c] : 2pg $\rightleftarrows$ 3pg	*gpmA* OR *gpmB* OR *gpmM*
ENO	[c] : 2pg $\rightleftarrows$ h2o + pep	*eno*
PYK	[c] : adp + h + pep $\longrightarrow$ atp + pyr	*pykA* OR *pykF*
PDH	[c] : coa + nad + pyr $\longrightarrow$ accoa + co2 + nadh	*aceE* AND *aceF* AND *lpdA*
GLCtex	glc-D[e] $\rightleftarrows$ glc-D[p]	*phoE* OR *ompF* OR *ompN* OR *ompC*
GLCt2pp	glc-D[p] + h[p] $\longrightarrow$ glc-D[c] + h[c]	*galP*
EX_glc(e)	[e] : glc-D $\rightleftarrows$	None
⋮	⋮	⋮
Biomass	[c]: $S_1X_1 + S_2X_2 + \cdots + S_{atp}X_{atp} \longrightarrow$ adp + h + pi	None

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

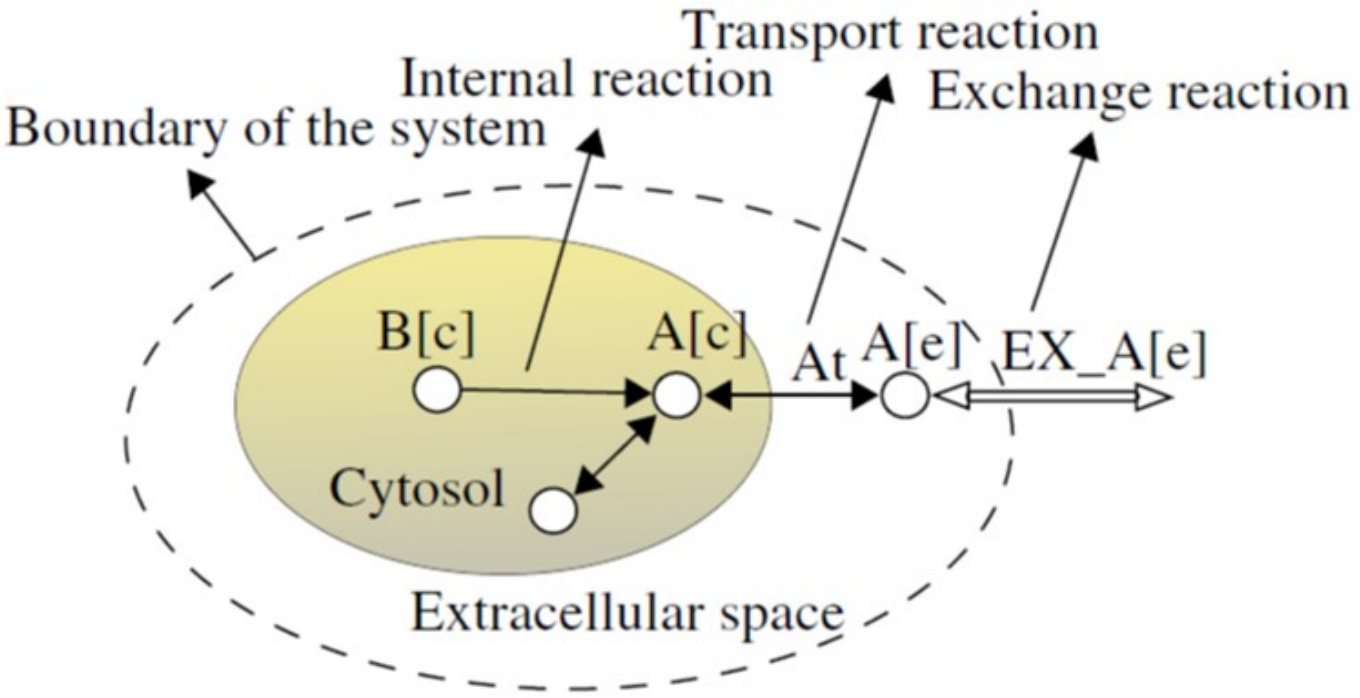
وابستگی‌های ژن-پروتئین-واکنش





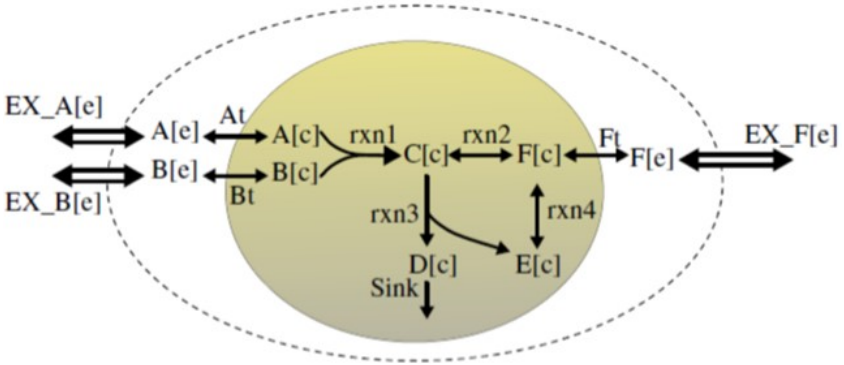
?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

ورودی‌ها و خروجی‌های سلولی



?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

ماتریس استوکیومتری



Internal
- rxn1: A[c] + B[c] ⟶ C[c]
- rxn2: C[c] ⟷ F[c]
- rxn3: C[c] ⟶ D[c] + E[c]
- rxn4: E[c] ⟷ F[c]

Transport
- At: A[c] ⟷ A[e]
- Bt: B[c] ⟷ B[e]
- Ft: F[c] ⟷ F[e]

Exchange
- EX_A(e): A[e] ⟷
- EX_B(e): B[e] ⟷
- EX_F(e): F[e] ⟷
- Sink: D[c] ⟶

	rxn1	rxn2	rxn3	rxn4	At	Bt	Ft	EX_A(e)	EX_B(e)	EX_F(e)	Sink
A[e]	0	0	0	0	1	0	0	−1	0	0	0
B[e]	0	0	0	0	0	1	0	0	−1	0	0
A[c]	−1	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0
B[c]	−1	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	0
C[c]	1	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	0
D[c]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	−1
E[c]	0	0	1	−1	0	0	0	0	0	0	0
F[c]	0	1	0	1	0	0	−1	0	0	0	0
F[e]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	−1	0

قیدهای ترمودینامیکی و ظرفیت

TABLE 3.1 Typical Lower (LB_j) and Upper (UB_j) Bounds for Different Types of Reactions. M is a large positive number (e.g., 1000).

Type of Reaction	(LB_j, UB_j)
Irreversible	$(0, M)$
Reversible	$(-M, M)$
Exchange reaction for metabolites not in the growth medium	$(0, M)$
Exchange reactions for metabolites available in excess in the growth medium	$(-M, M)$
Exchange reactions for limiting substrates in the growth medium[1]	$(-c, M)\ c > 0 \& c \ll M$
Non-growth ATP maintenance (NGAM)	$(c, c), c > 0\ \& c \ll M$
Reactions with experimental flux measurements	$\left(v_j^{\min,\exp}, v_j^{\max,\exp}\right)$

[1] The value of c depends on the limiting substrate and organism.

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

تعاریف اولیه

- شبکه متابولیکی: $\mathcal{N} = (\mathcal{M}, \mathcal{R}, S, \mathcal{I})$
- متابولیت‌ها: $\mathcal{M} = \{M_i\}_{i=1}^{m}$
- واکنش‌ها: $\mathcal{R} = \{R_i\}_{i=1}^{n}$
- ماتریس استوکیومتری: S
- واکنش‌های برگشت ناپذیر: $\mathcal{I} \subseteq \mathcal{R}$
- توزیع شار: $v \in \mathbf{R}^n$
- حالت تعادل: $Sv = 0$
- برگشت‌ناپذیری ترمودینامیک: $v_{\mathcal{I}} \geq 0$
- شارهای مجاز: $\mathcal{C} = \{v \in \mathbf{R}^n \mid Sv = 0,\ v_{\mathcal{I}} \geq 0\}$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

واکنش‌های بلوکه شده

تمام واکنش‌هایی را بیابید که در هر صورت غیرفعال هستند.

حل به وسیله برنامه‌ریزی خطی:

- جهت اصلی واکنش

$$\begin{aligned} \text{maximize} \quad & v_i \\ \text{subject to} \quad & v \in \mathcal{C} \\ & v_i \leq 1 \end{aligned}$$

- جهت عکس واکنش

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & v_i \\ \text{subject to} \quad & v \in \mathcal{C} \\ & v_i \geq -1 \end{aligned}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

آنالیز موازنه شار

$$
\begin{aligned}
\text{find} \quad & v \\
\text{subject to} \quad & S^I v = 0, \\
& l^I \preceq v \preceq u^I, \\
& I = \{i_1, i_2, \ldots, i_k\} \subseteq \{1, 2, \ldots, n\}.
\end{aligned}
$$

$$
S = [S_1, S_2, \ldots, S_n] \quad S^I = [S_{i_1}, S_{i_2}, \ldots, S_{i_k}] \quad l = \begin{bmatrix} l_1 \\ l_2 \\ \vdots \\ l_n \end{bmatrix} \quad l^I = \begin{bmatrix} l_{i_1} \\ l_{i_2} \\ \vdots \\ l_{i_k} \end{bmatrix} \quad u = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix} \quad u^I = \begin{bmatrix} u_{i_1} \\ u_{i_2} \\ \vdots \\ u_{i_k} \end{bmatrix}
$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

سوال مسابقه

دست‌گرمی

$$\begin{aligned} \text{find} \quad & v \\ \text{subject to} \quad & Sv = 0, \\ & l^1 \preceq v \preceq u^1. \end{aligned}$$

تازه‌کار

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \|v\|_0 \\ \text{subject to} \quad & Sv = 0, \\ & l^1 \preceq v \preceq u^1. \end{aligned}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

راندهای بعدی

ماهر

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \|V\|_{2,0} \\ \text{subject to} \quad & SV = 0, \\ & L \preceq V \preceq U. \end{aligned}$$

ماهر ++

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & (\|V\|_{2,0}, \|(SV)^T\|_{2,0}) \\ \text{subject to} \quad & L \preceq V \preceq U. \end{aligned}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

راند آخر

بهینه‌ساز!

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \|V\|_{2,0} \\ \text{subject to} \quad & \|(SV)^T\|_{2,0} \leq K, \\ & L \preceq V \preceq U. \end{aligned}$$

راستی‌آزمایی و رتبه‌بندی با

$$\begin{aligned} \text{find} \quad & v \\ \text{subject to} \quad & S^I v = 0, \\ & \tilde{l}_k^I \preceq v \preceq \tilde{u}_k^I, \end{aligned}$$

که در آن

$$I = \{i \mid \max_j |V_{ij}| > 0\}.$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

بیشینه نظری بازدهی تولید محصول

maximize/minimize $v_{EX_P(e)}$

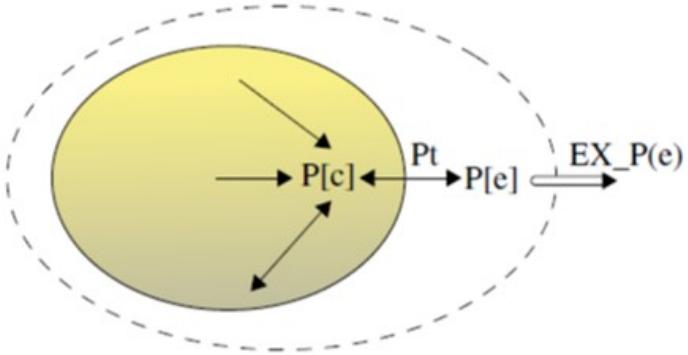
subject to

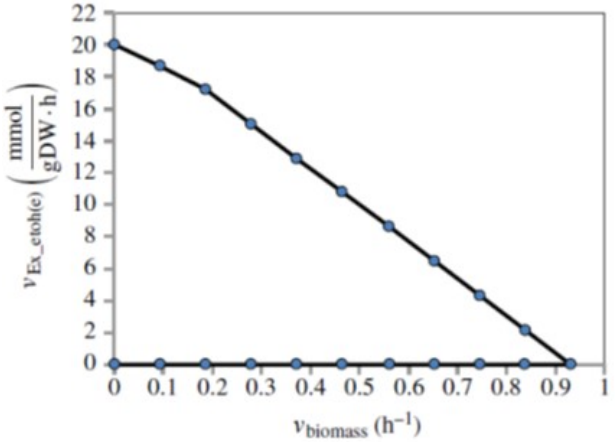
$$\sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I$$

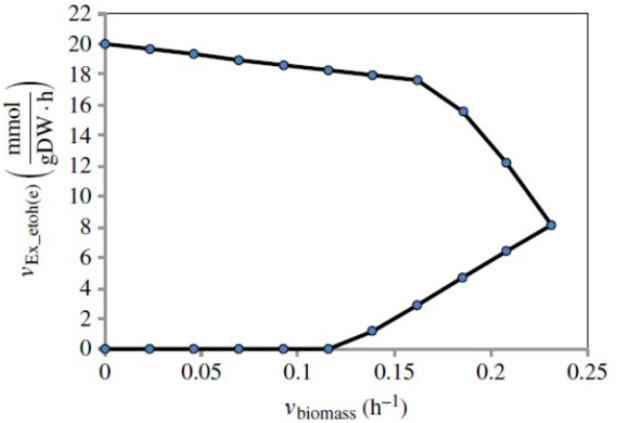
$$l_j \leq v_j \leq u_j, \qquad \forall j \in J$$

$$v_{biomass} = f v_{biomass}^{max,WT}$$

$$v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J$$







?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

آنالیز تغییرات شار

maximize/minimize v_i

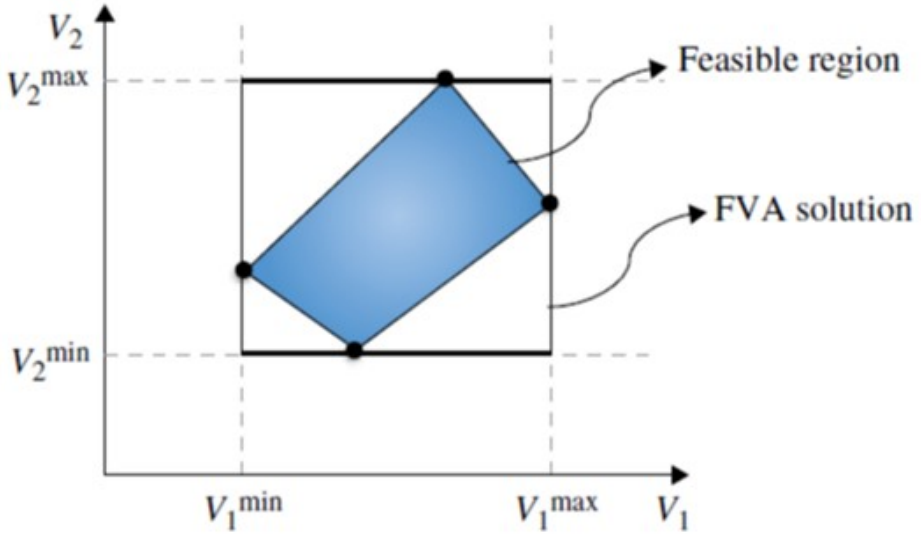
subject to

$$\sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I$$

$$l_j \leq v_j \leq u_j, \qquad \forall j \in J$$

$$v_{biomass} = f v_{biomass}^{max,WT}$$

$$v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J$$



maximize/minimize $R = \frac{v_{j_1}}{v_{j_2}}$

subject to $\sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, \quad \forall i \in I$

$l_j \leq v_j \leq u_j, \quad \forall j \in J$

$v_j \geq 0, \quad \forall j \in J$

maximize/minimize $R = \bar{v}_{j_1}$

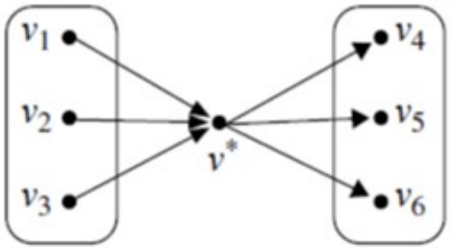
subject to $\sum_{j \in J} S_{ij} \bar{v}_j = 0, \quad \forall i \in I$

$tl_j \leq \bar{v}_j \leq tu_j, \quad \forall j \in J$

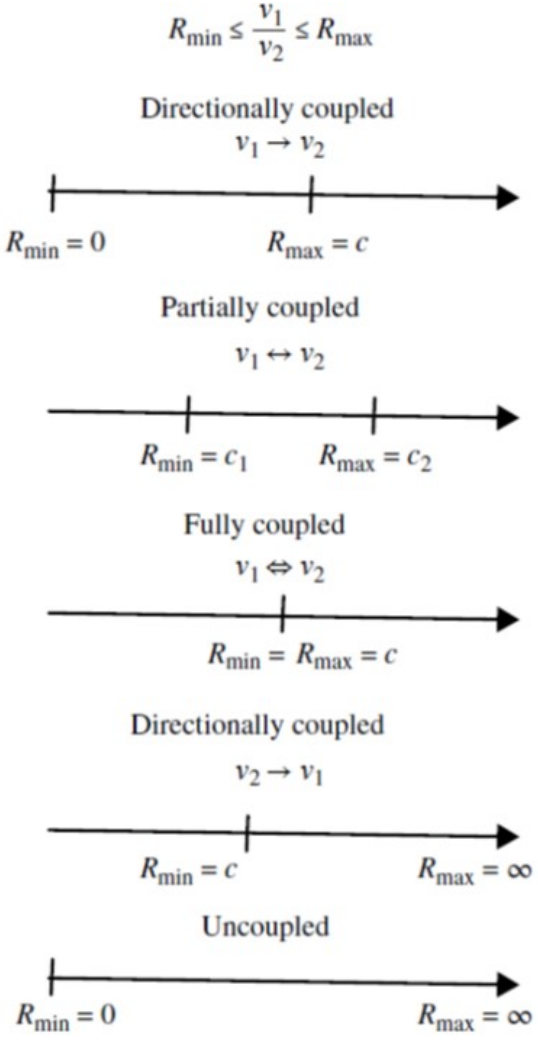
$\bar{v}_{j_2} = 1$

$\bar{v}_j \geq 0, \quad \forall j \in J$

$t \geq 0$



Reactions affected by v^* | Equivalent knockouts for removing v^*



?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

تحلیل جفت‌شدگی شار

Decompose all reactions in J^{rev} and J^{uptake} into forward and backward reactions
Identify the set of all blocked reactions $J^{blocked}$
Initialize empty sets $J^{partially_coupled}$ and $J^{fully_coupled}$
For $j^* \in J \setminus J^{blocked} \cup \{biomass\}$
Find R_{min} and R_{max} by solving $[FCF]$:
maximize (and minimize) $R = \bar{v}_{biomass}$
subject to

$$\sum_j s_{ij}\bar{v}_j = 0, \qquad \forall i \in I,$$

$$t.LB_j \le \bar{v}_j \le t.UB_j, \quad \forall j \in J,$$

$$\bar{v}_{j^*} = 1$$

$$\bar{v}_j, t \in \mathbb{R}^+$$

If $R_{min} = c_1 > 0$ AND $R_{max} = c_2 > 0$ AND $c_1 \neq c_2$
$v_{biomass} \leftrightarrow v_{j^*}$
Include j^* in $J^{partially_coupled}$
Elseif $R_{min} = R_{max} = c > 0$
$v_{biomass} \Leftrightarrow v_{j^*}$
Include j^* in $J^{fully_coupled}$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

۳ بهینه‌سازی خطی ترکیبی

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

برنامه‌ریزی خطی عدد صحیح آمیخته

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & c^T x + d^T y \\ \text{subject to} \quad & Ax + By \geq b \\ & x \in \mathbf{R}^n, \qquad y \in \mathbf{Z}^m \end{aligned}$$

معادل است با MILP با متغیر دودویی ۰–۱:

- روش اول

$$z = \sum_{k=z^L}^{z^U} k y_k, \qquad \sum_{k=z^L}^{z^U} y_k = 1, \qquad y_k \in \{0,1\}$$

- روش دوم

$$z = \sum_{k=0}^{K} 2^k y_k, \qquad z^L \leq \sum_{k=0}^{K} 2^k y_k \leq z^U, \qquad y_k \in \{0,1\}$$

مدل‌سازی با متغیر دودویی

- روش و خاموش کردن متغیرهای پیوسته

  ناکارکردن یا سرکوب ژن

  محاسبه حالات مینیمال با شرط گذاشتن روی تعداد واکنش‌های فعال یا غیرفعال
- تعاملات تنظیمی

  تعویض متغیر بر حسب شرایط

  تعویض قید بر حسب شرایط
- نگاشت GPR

  مدل‌سازی روابط عطف

  مدل‌سازی روابط فصل
- خطی‌سازی حاصل‌ضرب یک متغیر پیوسته در یک متغیر دودویی

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

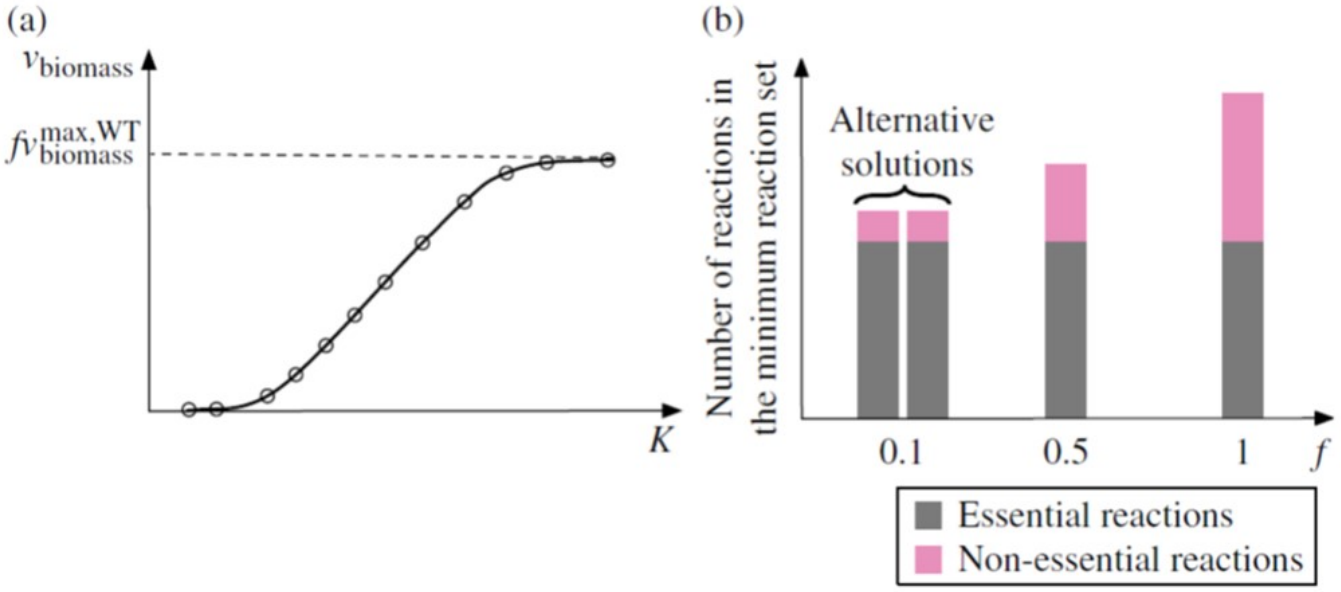
راه‌کارهای مدل‌سازی کارآمد با MILP

- استفاده از کمترین تعداد ممکن متغیر دودویی
  ثابت کردن تمام متغیرهای دودویی که روی جواب بهینه تاثیری ندارند
  یکی کردن تمام متغیرهای دودویی جفت‌شده
- تفکیک و آوردن متغیرهای دودویی در قیدها به جای تابع هدف
- استفاده از بهترین کران‌های با حالت تساوی برای تمام متغیرهای پیوسته
- اضافه کردن قیدهای تنگ‌کننده رهاسازی برنامه‌ریزی خطی
  مسیرهای هم‌بند در سامانه جذب
  برش گومری (برش کسری)

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

شناسایی مجموعه واکنش‌های مینیمال برای رشد



تحلیل ترمودینامیکی شبکه های متابولیکی

ارزیابی ترمودینامیکی برای تشخیص جهت واکنش‌ها

$$\Delta_r G_j = \Delta_r G_j^\circ + RT\Big(\sum_{i\in\{i|i\in I, S_{ij}\neq 0\}} S_{ij}\ln(x_i)\Big), \qquad \Delta_r G_j^\circ = \sum_{i\in\{i|i\in I, S_{ij}\neq 0\}} S_{ij}\Delta_f G_i^\circ, \qquad \forall j \in J$$

تخمین علامت انرژی آزاد گیبس برای تعیین جهت واکنش‌ها:

- کران بالای انرژی آزاد گیبس

$$\Delta_r G_j^{\max} = \Delta_r G_j^\circ + \Delta G_{\text{transport}} + RT\Big(\sum_{i\in\{i|i\in I, S_{ij}>0\}} S_{ij}\ln(x_i^{\max}) + \sum_{i\in\{i|i\in I, S_{ij}<0\}} S_{ij}\ln(x_i^{\min})\Big) + U_{r,est,j}$$

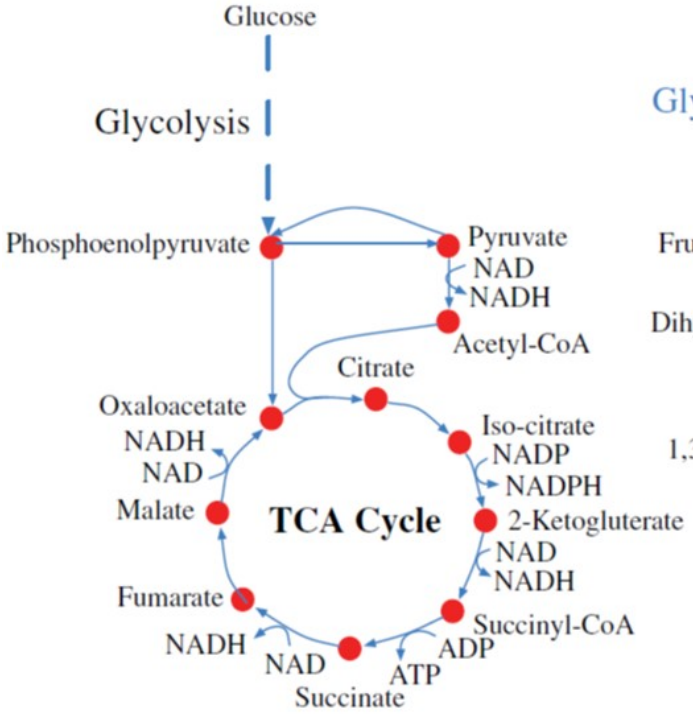
- کران پایین انرژی آزاد گیبس

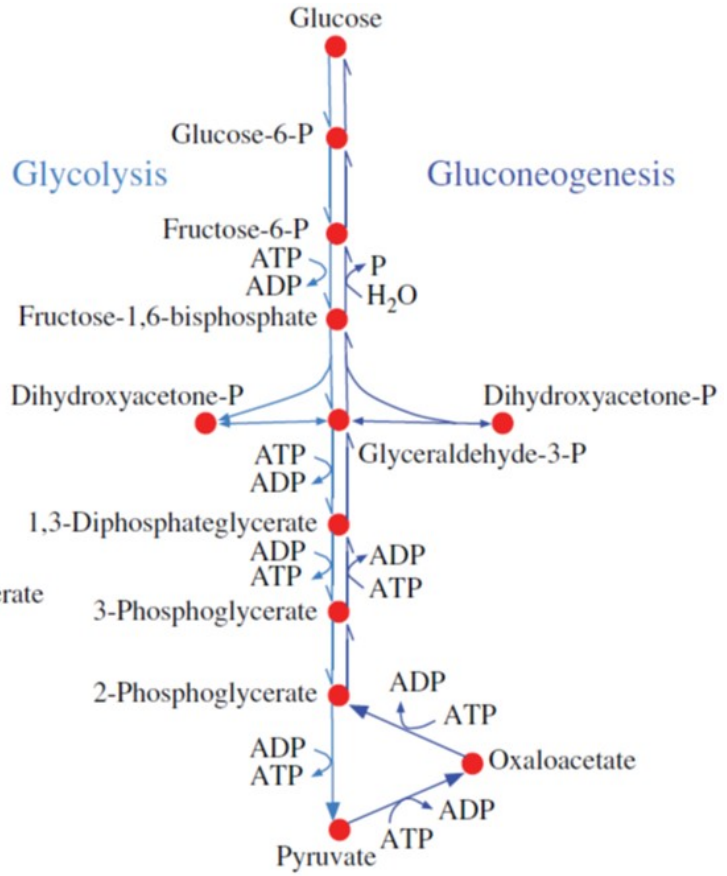
$$\Delta_r G_j^{\min} = \Delta_r G_j^\circ + \Delta G_{\text{transport}} + RT\Big(\sum_{i\in\{i|i\in I, S_{ij}>0\}} S_{ij}\ln(x_i^{\min}) + \sum_{i\in\{i|i\in I, S_{ij}<0\}} S_{ij}\ln(x_i^{\max})\Big) - U_{r,est,j}$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

چرخه‌ی تری‌کربوکسیلیک اسید

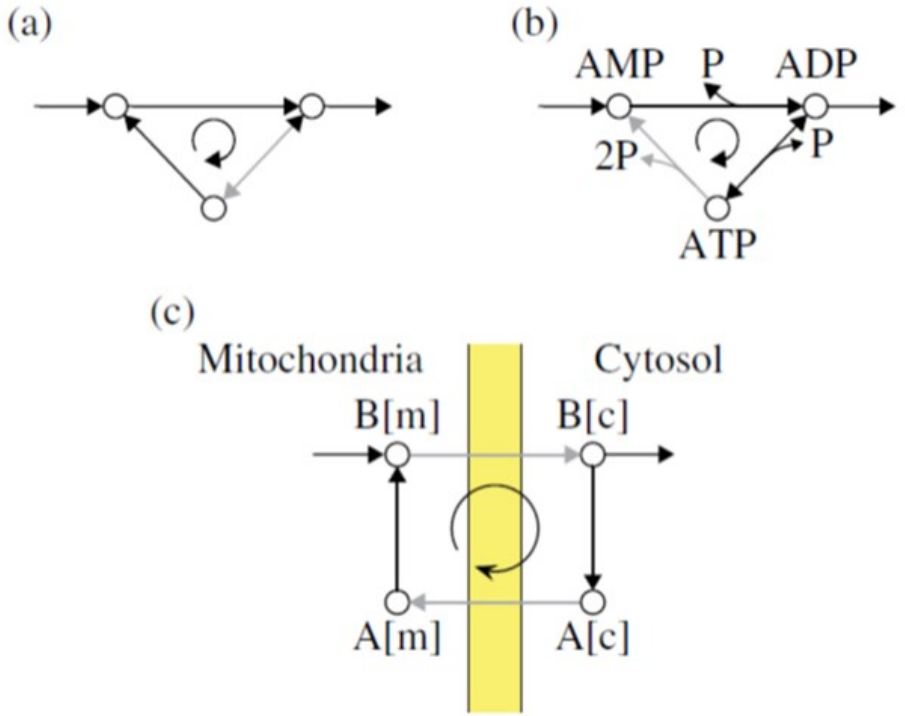




?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

حذف چرخه‌های از نظر ترمودینامیکی نشدنی (TIC)

- شناسایی واکنش‌های شرکت‌کننده در TIC
- حذف TIC از طریق تغییر دادن شبکه‌ی متابولیکی



?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

Thermodynamics-based metabolic flux analysis (TMFA)

$$
\begin{aligned}
\text{maximize} \quad & v_{biomass} \\
\text{subject to} \quad & \textstyle\sum_{j \in J^{\text{model}}} S_{ij} v_j = 0, && \forall i \in I \\
& 0 \le v_j \le u_j, && \forall j \in J^{\text{model}} \\
& \Delta_r G_j \le (1 - z_j) M, && \forall j \in \{ j \mid j \in J^{\text{model}} \wedge \Delta_r G_j^{\circ} \text{ known} \} \\
& 0 \le v_j \le u_j z_j, && \forall j \in J^{\text{model}} \\
& \Delta_r G_k \le (1 - y_k) M, && \forall k \in J^{\text{lumped}} \\
& \textstyle\sum_{j \in J^{\text{model}}} \alpha_{kj} z_j \le \left(\sum_{j \in J^{\text{model}}} \alpha_{kj} \right) - (1 - y_k), && \forall k \in J^{\text{lumped}} \\
& \Delta_r G_j = \Delta_r G_j^{\circ} + RT \left(\textstyle\sum_{i \in \{ i \mid i \in I, S_{ij} \neq 0 \}} S_{ij} \ln(x_i) \right), \\
& \qquad \forall j \in \{ j \mid j \in J^{\text{model}} \wedge \Delta_r G_j^{\circ} \text{ known} \} \cup J^{\text{lumped}} \\
& z_j \in \{0, 1\}, && \forall j \in J^{\text{model}} \\
& y_k \in \{0, 1\}, && \forall k \in J^{\text{lumped}}
\end{aligned}
$$

حذف TIC از طریق به کار بردن قانون حلقه

$$
\begin{aligned}
\text{maximize} \quad & v_{biomass} \\
\text{subject to} \quad & \textstyle\sum_{j \in J^{\text{model}}} S_{ij} v_j = 0, && \forall i \in I \\
& l_j \le v_j \le u_j, && \forall j \in J^{\text{model}} \\
& -M(1-y_j) \le v_j \le M y_j, && \forall j \in J^{\text{internal}} \\
& -M y_j + \epsilon(1-y_j) \le G_j \le -\epsilon y_j + M(1-y_j), && \forall j \in J^{\text{internal}} \\
& N_{\text{int}} G = 0 \\
& y_j \in \{0,1\}, && \forall j \in J^{\text{internal}} \\
& G_j \in \mathbf{R}, && \forall j \in J^{\text{internal}} \\
& v_j \in \mathbf{R}, && \forall j \in J^{\text{model}}
\end{aligned}
$$

برطرف‌سازی شکاف‌ها و ناسازگاری پیش‌بینی رشد در شبکه‌های متابولیکی

- طبقه‌بندی شکاف‌های شبکه متابولیکی

شواهد ناقص آزمایشگاهی/هم‌ساخت‌شناسی « فقدان حاشیه‌نویسی ژن « جا ماندن واکنش

پیش‌بینی نادرست رشد/بازدهی تولید محصول « دست‌کاری ژنتیکی غلط برای تولید اضافی

واکنش‌های بلوکه شده « متابولیت‌های بن‌بست « GapFind

- وجود مسیرهایی برای تولید و خروج تمام متابولیت‌های سیتوزولی

در نظر گرفتن اثر رقیق‌کننده تقسیم سلولی به عنوان بیرون بردن متابولیت

مصرف متابولیت‌ها توسط واکنش‌های غیرمتابولیکی

مشارکت متابولیت‌ها در مسیرهای ساخت درشت‌مولکول‌ها

انتشار غیرفعال از غشای سلولی

- پر کردن شکاف‌های شبکه متابولیکی

رهاسازی قیدهای برگشت‌ناپذیری واکنش‌های فعلی شبکه

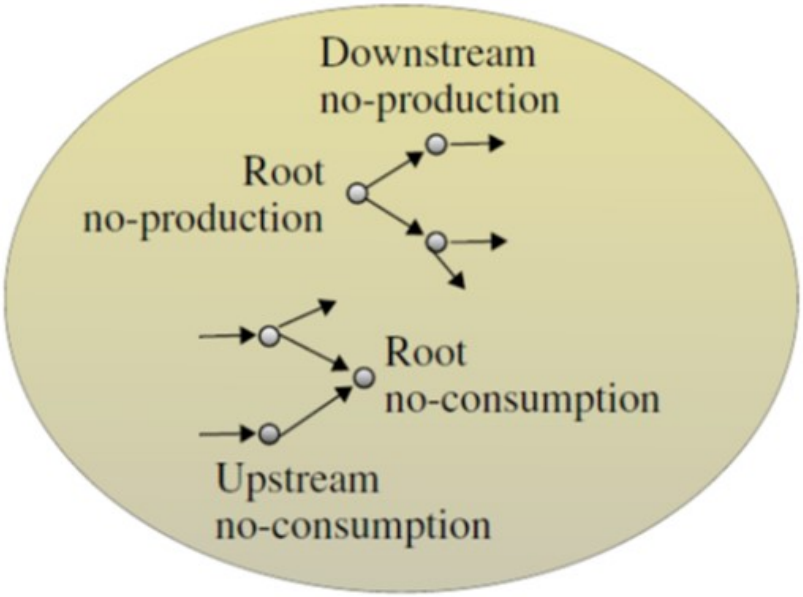
افزودن واکنش جدید از پایگاه‌داده‌ها MetaCyc, KEGG, Model SEED, MetRxn

اضافه کردن واکنش‌های انتقال از مایع درون‌سلولی به محیط خارج سلولی و یا انتقال بین بخش‌های داخلی و سیتوزول

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

$$\begin{aligned}
\text{maximize} \quad & \textstyle\sum_{j\in\{j|j\in J^{\text{irrev}},S_{ij}>0\}\cup\{j|j\in J^{\text{rev}},S_{ij}\neq 0\}} S_{ij}v_j \\
\text{subject to} \quad & l_j \le v_j \le u_j, \qquad \forall j \in J \\
& \textstyle\sum_{j\in J} S_{ij}v_j \ge 0, \qquad \forall i \in I^{\text{cytosol}} \\
& \textstyle\sum_{j\in J} S_{ij}v_j = 0, \qquad \forall i \notin I^{\text{cytosol}}
\end{aligned}$$



?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

GapFind

$$\text{maximize} \quad \sum_{i \in I} x_i$$

$$\text{subject to} \quad \epsilon - M(1 - w_{ij}) \leq S_{ij} v_j \leq M w_{ij}, \qquad \forall i \in I, j \in \{j \mid j \in J, S_{ij} \neq 0\}$$

$$\sum_{j' \in J'} w_{ij'} \geq x_i, \qquad \forall i \in I, J' = \{j \mid j \in J^{\text{irrev}}, S_{ij} > 0\} \cup \{j \mid j \in J^{\text{rev}}, S_{ij} \neq 0\}$$

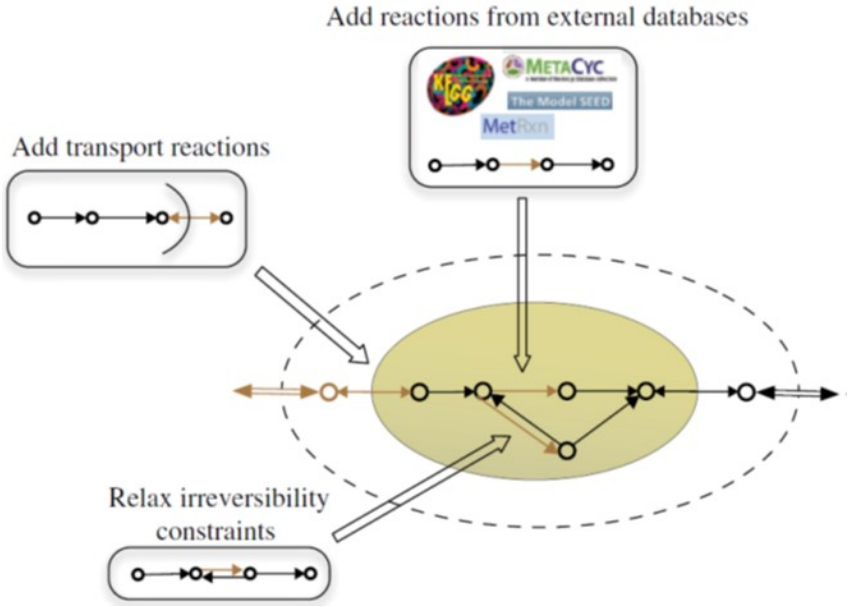
$$l_j \leq v_j \leq u_j, \qquad \forall j \in J$$

$$\sum_{j \in J} S_{ij} v_j \geq 0, \qquad \forall i \in I^{\text{cytosol}}$$

$$\sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \notin I^{\text{cytosol}}$$

$$x_i \in \{0, 1\}, \qquad \forall i \in I$$

$$w_{ij} \in \{0, 1\}, \qquad \forall i \in I, j \in J$$

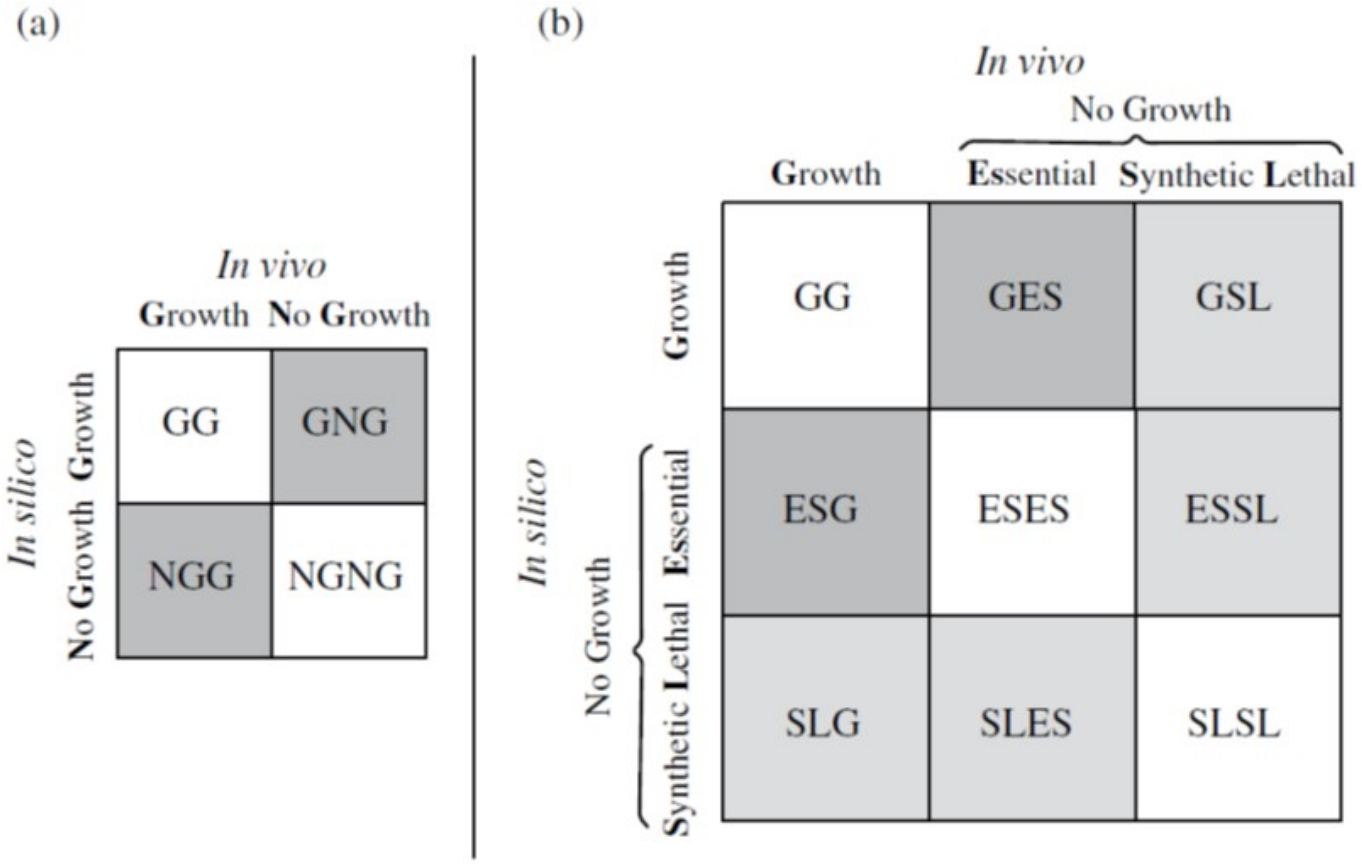


GapFill

$$
\begin{aligned}
\text{minimize} \quad & \textstyle\sum_{j \in J^{\text{model,irrev}}} x_j + \sum_{j \in J^{\text{database}} \cup J^{\text{transport}}} y_j \\
\text{subject to} \quad & \textstyle\sum_{j \in J^{\text{model}} \cup J^{\text{database}} \cup J^{\text{transport}}} S_{ij} v_j \geq 0, \qquad \forall i \in I^{\text{cytosol}} \\
& \textstyle\sum_{j \in J^{\text{model}} \cup J^{\text{database}} \cup J^{\text{transport}}} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \notin I^{\text{cytosol}} \\
& \epsilon - M(1 - w_{i'j}) \leq S_{ij} v_j \leq M w_{i'j}, \qquad \forall j \in \{j \mid j \in J, S_{i'j} \neq 0\} \\
& \textstyle\sum_{j \in J} w_{i'j} \geq 1 \\
& l_j \leq v_j \leq u_j, \qquad \forall j \in J^{\text{model,rev}} \\
& -M x_j \leq v_j \leq u_j, \qquad \forall j \in J^{\text{model,irrev}} \\
& -M y_j \leq v_j \leq M y_j, \qquad \forall j \in J^{\text{database}} \cup J^{\text{transport}} \\
& y_j \in \{0,1\}, \qquad \forall j \in J^{\text{database}} \cup J^{\text{transport}} \\
& x_j \in \{0,1\}, \qquad \forall j \in J^{\text{model,irrev}} \\
& w_{i'j} \in \{0,1\}, \qquad \forall j \in J^{\text{model}} \cup J^{\text{database}} \cup J^{\text{transport}} \\
& v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J^{\text{model}} \cup J^{\text{database}} \cup J^{\text{transport}}
\end{aligned}
$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

پیش‌بینی رشد در شبکه‌های متابولیکی



?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

GrowthMatch-NGG

$$\text{minimize} \quad \sum_{j \in J^{\text{model,irrev}}} x_j + \sum_{j \in J^{\text{database} \cup J^{\text{transport}}}} y_j$$

$$\text{subject to} \quad \sum_{j \in J^{\text{model} \cup J^{\text{database} \cup J^{\text{transport}}}} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I$$

$$v_j = 0, \qquad \forall j \in J^{g*}$$

$$v_{biomass} \geq f v_{biomass}^{max,WT}$$

$$l_j \leq v_j \leq u_j, \qquad \forall j \in J^{\text{model,rev}}$$

$$-M x_j \leq v_j \leq u_j, \qquad \forall j \in J^{\text{model,irrev}}$$

$$-M y_j \leq v_j \leq M y_j, \qquad \forall j \in J^{\text{database}} \cup J^{\text{transport}}$$

$$y_j \in \{0,1\}, \qquad \forall j \in J^{\text{database}} \cup J^{\text{transport}}$$

$$x_j \in \{0,1\}, \qquad \forall j \in J^{\text{model,irrev}}$$

$$v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J^{\text{model}} \cup J^{\text{database}} \cup J^{\text{transport}}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

GrowthMatch-GNG

$$
\begin{aligned}
&\text{minimize} && v_{biomass} \\
&\text{subject to} && \\
&\left[\begin{array}{lll}
\text{maximize} & v_{biomass} & \\
\text{subject to} & \sum_{j\in J} S_{ij}v_j = 0, & \forall i \in I \\
& l_j y_j \le v_j \le u_j y_j, & \forall j \in J \\
& v_j \in \mathbf{R}, & \forall j \in J
\end{array}\right] \\
&y_j = 0, && \forall j \in J^{g*} \\
&\textstyle\sum_{j\in J}(1-y_j) \le K && \\
&y_j \in \{0,1\}, && \forall j \in J
\end{aligned}
$$

شناسایی مسیرهای متصل به متابولیت‌های هدف

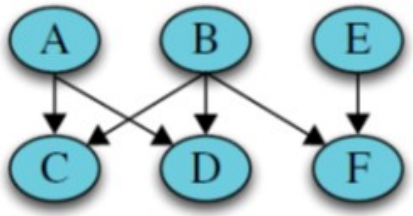
- MetaRoute
- PathMiner
- Pathway Tools
- PathFinder
- PathComp
- PathProd
- GEM-Path
- UM-BBD Pathway Prediction System
- Biochemical Network Integrated Computational Explorer (BNICE)

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

Rxn1: A + B → C + D
Rxn2: E + B → F

(a)

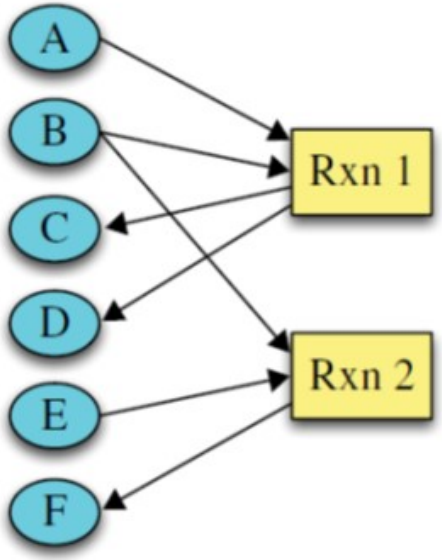


Nodes: Metabolites
Arcs: Reactions

(b)

Nodes: Reactions
Arcs: Shared metabolites

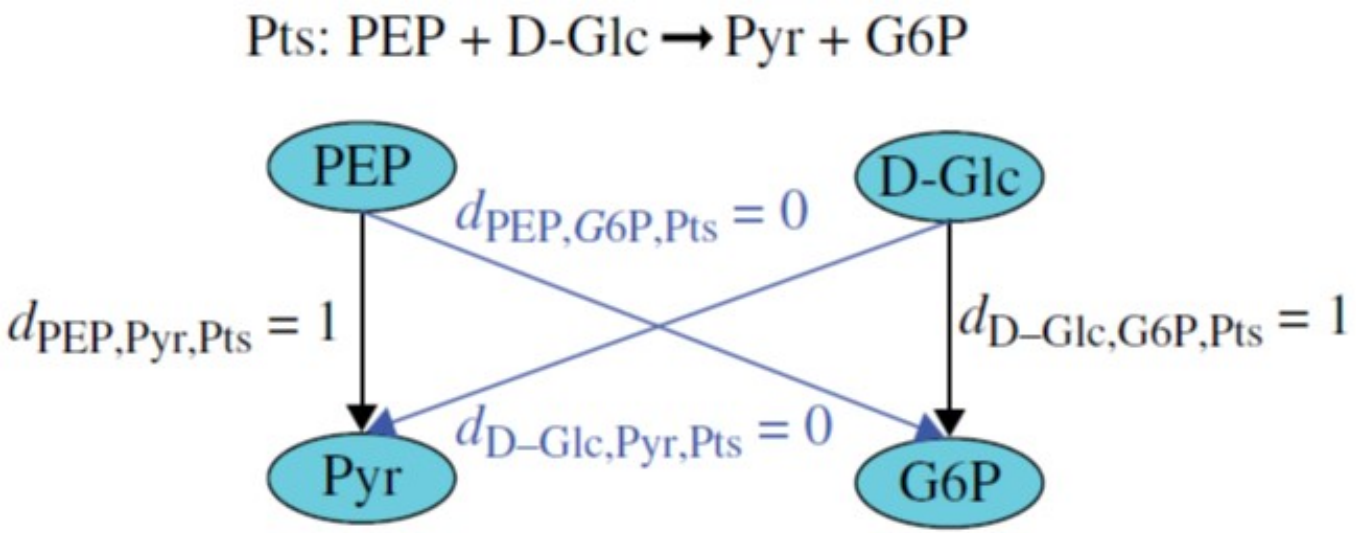
(c)



Nodes: Metabolites and reactions
Arcc: Links between metabolites and reactions

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

بهره‌وری کربن و انرژی



مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

$$\text{minimize} \quad \sum_{i\in I}\sum_{i'\in I, i'\neq i} y_{ii'}$$

$$\text{subject to} \quad \sum_{i\in I} y_{si} = 1$$

$$\sum_{i\in I} y_{ie} = 1$$

$$\sum_{i\in I} y_{is} = 0$$

$$\sum_{i\in I} y_{ei} = 0$$

$$\sum_{i'\in I\setminus\{s,e\}} y_{ii'} = \sum_{i'\in I\setminus\{s,e\}} y_{i'i}, \qquad \forall i \in I$$

$$\sum_{i'\in I} y_{i'i} \leq 1, \qquad \forall i \in I$$

$$\sum_{j\in J} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I$$

$$\epsilon z_j \leq v_j \leq z_j u_j, \qquad \forall j \in J$$

$$z_{j_f} + z_{j_b} \leq 1, \qquad \forall j_f, j_b \in \{j \mid j \in J, S_{ij_f} = -S_{ij_b}, \forall i \in I\}$$

$$y_{ii'} \leq \sum_{j\in\{j \mid j\in J, d_{ii'j}=1\}} z_j, \qquad \forall i, i' \in I, i \neq i'$$

$$y_{ii'} \in \{0,1\}, \qquad \forall i, i' \in I$$

$$z_j \in \{0,1\}, \qquad \forall j \in J$$

$$v_j \geq 0, \qquad \forall j \in J$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

برش عدد صحیح

$$\sum_{i\in I}\sum_{i'\in I,i'\neq i} y_{ii'}^{opt,k} y_{ii'} \leq \sum_{i\in I}\sum_{i'\in I,i'\neq i} y_{ii'}^{opt,k} - 1, \qquad \forall k \in K = \{1,2,3,\ldots\}$$

یک صورت‌بندی جایگزین

$$\begin{aligned} \text{maximize} \quad & \textstyle\sum_{j\in J} S_{ej} v_j \\ \text{subject to} \quad & \textstyle\sum_{i\in I}\sum_{i'\in I,i'\neq i} y_{ii'} = L \\ & \ldots \end{aligned}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

$$\text{maximize} \quad v_{EX_i'(e)}$$

$$\text{subject to} \quad \sum_{j \in J^{\text{model}} \cup J^{\text{database}}} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I \cup I^{\text{database}}$$

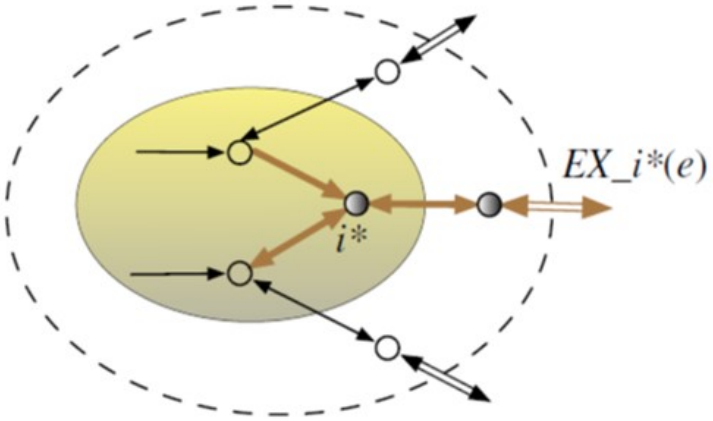
$$l_j \leq v_j \leq u_j, \qquad \forall j \in J^{\text{model}}$$

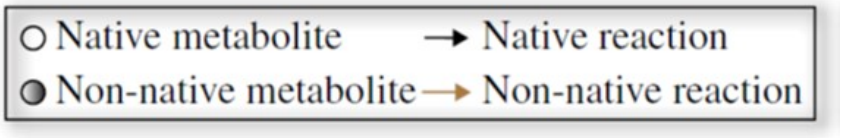
$$l_j y_j \leq v_j \leq u_j y_j, \qquad \forall j \in J^{\text{database}}$$

$$v_{biomass} \geq f v_{biomass}^{max,WT}$$

$$\sum_{j \in J^{\text{database}}} y_j \leq K$$

$$y_j \in \{0,1\}, \qquad \forall j \in J^{\text{database}}$$





?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

$$aA + cC \longrightarrow bB + dD$$

maximize/minimize $f(a, b, c, d)$

subject to

$$n_{Bq}b + n_{Dq}d - n_{Aq}a - n_{Cq}c = 0, \qquad \forall q \in Q$$

$$e_B b + e_D d - e_A a - e_C c = 0$$

$$\Delta G_B^{f,0} b + \Delta G_D^{f,0} d - \Delta G_A^{f,0} a - \Delta G_C^{f,0} c$$

$$+RT(b \ln x_B + d \ln x_D - a \ln x_A - c \ln x_C) \leq \Delta G^{\text{target}}$$

$$h(a, b, c, d) = 1$$

$$a, b, c, d \in \mathbf{R}^+$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

با افزودن کم‌ترین تعداد واکنش ممکن

$$\text{minimize} \quad \sum_{j \in J^{\text{database}}} y_j$$

$$\text{subject to} \quad \sum_{j \in J^{\text{model}} \cup J^{\text{database}}} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I^{\text{host}} \cup I^{\text{database}}$$

$$v_{EX_A(e)} = -a, \qquad v_{EX_C(e)} = -c, \qquad v_{EX_B(e)} = b, \qquad v_{EX_D(e)} = d$$

$$v_j = 0, \qquad \forall j \in J^{\text{host,exch}} \setminus \{EX_A(e), EX_B(e), EX_C(e), EX_D(e)\}$$

$$l_j \leq v_j \leq u_j, \qquad \forall j \in J^{\text{host}}$$

$$l_j y_j \leq v_j \leq u_j y_j, \qquad \forall j \in J^{\text{database}}$$

$$v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J^{\text{host}} \cup J^{\text{database}}$$

$$y_j \in \{0, 1\}, \qquad \forall j \in J^{\text{database}}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

با افزودن کم‌ترین میزان شار ممکن

$$\text{minimize} \quad \sum_{j \in J^{\text{database}}} w_j$$

$$\text{subject to} \quad \sum_{j \in J^{\text{model}} \cup J^{\text{database}}} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I^{\text{host}} \cup I^{\text{database}}$$

$$v_{EX_A(e)} = -a, \quad v_{EX_C(e)} = -c, \quad v_{EX_B(e)} = b, \quad v_{EX_D(e)} = d$$

$$v_j = 0, \qquad \forall j \in J^{\text{host,exch}} \setminus \{EX_A(e), EX_B(e), EX_C(e), EX_D(e)\}$$

$$l_j \leq v_j \leq u_j, \qquad \forall j \in J^{\text{host}} \cup J^{\text{database}}$$

$$w_j \geq v_j, \qquad \forall j \in J^{\text{database}}$$

$$w_j \geq -v_j, \qquad \forall j \in J^{\text{database}}$$

$$v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J^{\text{host}} \cup J^{\text{database}}$$

$$w_j \geq 0, \qquad \forall j \in J^{\text{database}}$$

طراحی محاسباتی سویه

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

برخی از کاربردهای متابولیت‌های ثانویه

- زیست‌سوخت‌ها و زیست‌تجدیدپذیرها
- داروها و فرآورده‌های آرایشی بهداشتی
- صنایع غذایی و مواد غذایی تراریخته
- محصولات صنعتی، کشاورزی و دامداری

برخی از راه‌کارهای دست‌کاری ژنتیکی

- افزایش بیان ژن‌های مسیر تولید متابولیت هدف
- هدایت شار کربن از ابتدای شبکه به سمت مسیر
- مسدود کردن مسیر تولید محصولات جانبی رقیب
- برقرار کردن نسبت اکسایش-کاهش مطلوب

- OptGene uses a genetic algorithm to solve the OptKnock problem
- SimOptStrain simultaneously identifies reaction deletions and non-native reaction additions
- BiMOMA uses the minimization of metabolic adjustment (MOMA)
- OptReg models flux modulations as upward and downward deviations from steady-state flux values in the wild-type
- OptORF directly pinpoints optimal metabolic, regulatory gene deletions, and metabolic gene overexpressions coupling the biomass production and product formation
- OptForce is a multistep procedure to identify multiple types of interventions and where incorporation of kinetic expressions leads to bilevel mixed-integer nonlinear optimization formulation
- CosMos is a strain design protocol that identifies continuous modifications in reaction fluxes to enhance the production of a target

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

$$\text{maximize} \quad v_{EX_P(e)}$$

$$\text{subject to} \quad \sum_{j\in J} S_{ij}v_j = 0, \qquad \forall i \in I$$

$$v_{EX_glc(e)} \geq -v_{glc}^{uptake}, \qquad (v_{glc}^{uptake} = 10\tfrac{mmol}{gDW.h})$$

$$v_{EX_O_2(e)} \geq -v_{O_2}^{uptake}, \qquad (v_{O_2}^{uptake} = 20\tfrac{mmol}{gDW.h})$$

$$v_{ATPM} = v_{ATP}^{maint}, \qquad (v_{ATP}^{maint} = 8.39\tfrac{mmol}{gDW.h})$$

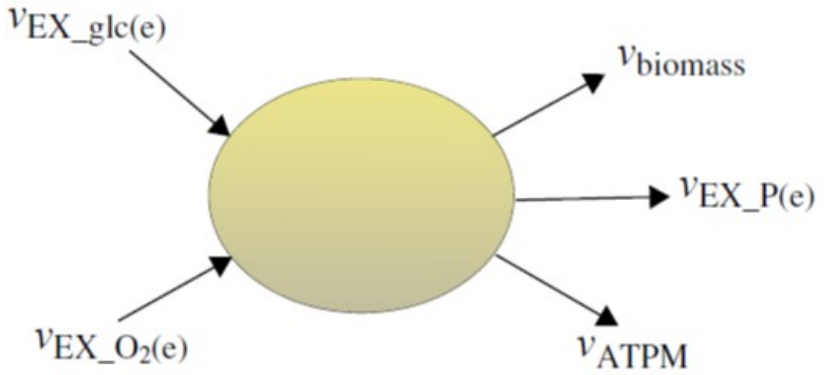
$$v_{biomass} \geq f v_{biomass}^{max,WT}, \qquad (0 \leq f \leq 1)$$

$$l_j y_j \leq v_j \leq u_j y_j, \qquad \forall j \in J$$

$$\sum_{j\in J}(1 - y_j) \leq K$$

$$y_j \in \{0, 1\}, \qquad \forall j \in J$$

$$v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J$$



OptKnock

$$
\begin{aligned}
&\text{maximize} && v_{EX_P(e)} \\
&\text{subject to} && \\
&\quad \left[\begin{array}{ll}
\text{maximize} & v_{biomass} \\
\text{subject to} & \sum_{j\in J} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I \\
& v_{EX_glc(e)} \geq -v_{glc}^{uptake} \\
& v_{EX_O_2(e)} \geq -v_{O_2}^{uptake} \\
& v_{ATPM} = v_{ATP}^{maint} \\
& v_{biomass} \geq f v_{biomass}^{max,WT} \\
& l_j y_j \leq v_j \leq u_j y_j, \qquad \forall j \in J
\end{array}\right] \\
&\quad \sum_{j\in J}(1-y_j) \leq K \\
&\quad y_j \in \{0,1\}, \qquad \forall j \in J \\
&\quad v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J
\end{aligned}
$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

maximize $v_{EX_P(e)}$

subject to

OptKnock

Primal

$$\sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I$$

$$l_j y_j \leq v_j \leq u_j y_j, \qquad \forall j \in J$$

Dual

$$\sum_{i \in I} S_{ij} \lambda_i + \mu_j^u - \mu_j^l = 0, \qquad \forall j \in J \setminus \{biomass\}$$

$$\sum_{i \in I} S_{i,biomass} \lambda_i + \mu_{biomass}^u - \mu_{biomass}^l = 1$$

$$0 \leq \mu_j^l \leq \mu_j^{l,max}, \qquad \forall j \in J$$

$$0 \leq \mu_j^u \leq \mu_j^{u,max}, \qquad \forall j \in J$$

Duality

$$v_{biomass} = \sum_{j \in J} u_j y_j \mu_j^u - \sum_{j \in J} l_j y_j \mu_j^l$$

Knockouts

$$\sum_{j \in J} (1 - y_j) \leq K$$

$$y_j \in \{0, 1\}, \qquad v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J$$

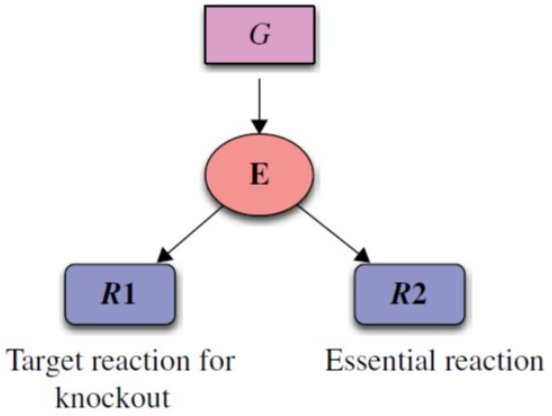
$$\lambda_i \in \mathbf{R}, \qquad \forall i \in I$$

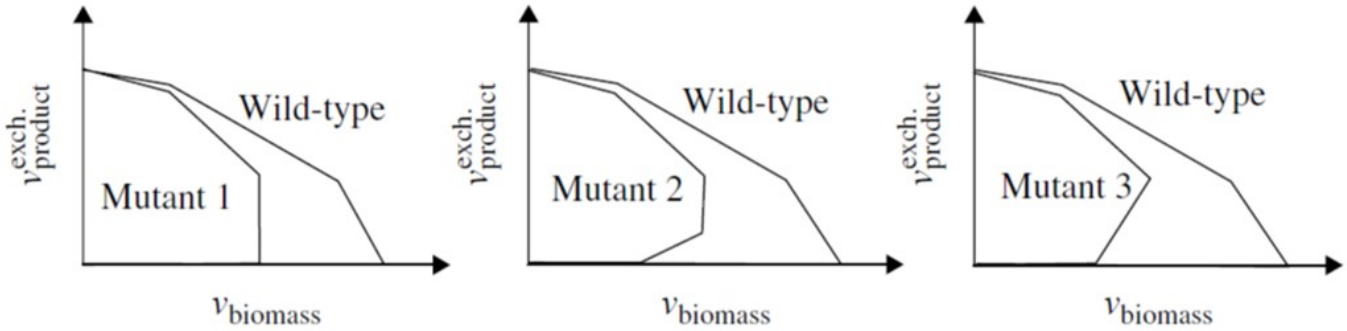
- Biomass, ATPM
- *In silico* and *in vivo* essential reactions
- Blocked reactions
- Exchange reactions
- Internal reactions with no gene–protein–reaction (GPR) associations as well as spontaneous and diffusion reactions.
- All reactions in a fully coupled set except for one representative.
- Transport reactions (*i.e.*, inner membrane transport, outer membrane transport, outer membrane porin transport and tRNA charging)
- Periphery metabolic pathways (*e.g.*, cell envelope biosynthesis, glycerophospholipid metabolism, inorganic ion transport and metabolism, lipopolysaccharide biosynthesis and recycling, membrane lipid metabolism, murein biosynthesis and murein recycling)
- Reactions involving macromolecules and high-molecular-weight metabolites when targeting the production of low-molecular-weight metabolites in central metabolism.

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

Synthetic lethals

$$y_{j_1} + y_{j_2} \geq 1$$





RobustKnock

maximize minimize $v_{EX_P(e)}$

subject to

$$\begin{bmatrix} \text{maximize} & v_{biomass} & \\ \text{subject to} & \sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, & \forall i \in I \\ & l_j y_j \leq v_j \leq u_j y_j, & \forall j \in J \end{bmatrix}$$

$$\sum_{j \in J} (1 - y_j) \leq K$$

$$y_j \in \{0, 1\}, \qquad \forall j \in J$$

$$v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J$$

یک تابع هدف جایگزین

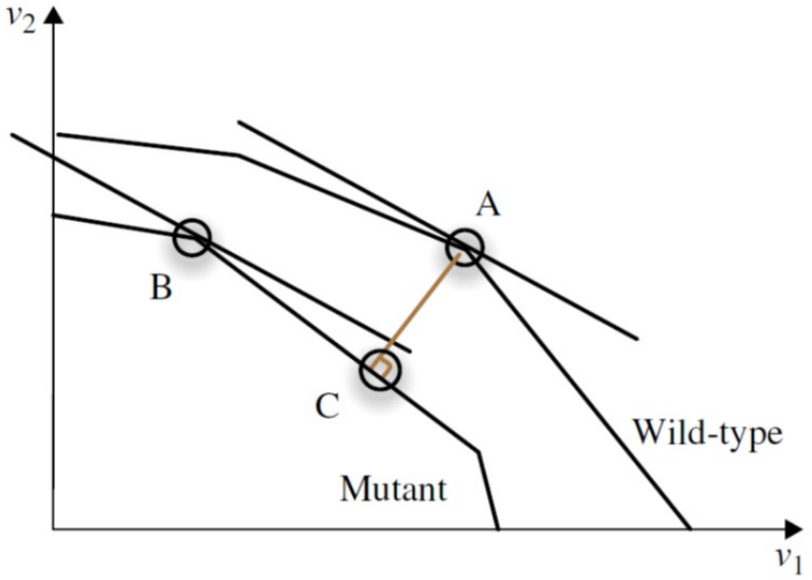
$$\text{maximize} \quad v_{biomass} - \epsilon v_{EX_P(e)}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

۴ برنامه‌ریزی غیرخطی

Minimization of metabolic adjustment (MOMA)

$$\begin{aligned}
\text{minimize} \quad & \textstyle\sum_{j\in J}(v_j - v_j^{WT})^2 \\
\text{subject to} \quad & \textstyle\sum_{j\in J} S_{ij}v_j = 0, \qquad \forall i \in I \\
& l_j \le v_j \le u_j, \qquad \forall j \in J \\
& v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J
\end{aligned}$$



?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

مدل‌های دینامیکی و سینتیکی

$$
\begin{aligned}
\text{maximize} \quad & v_{EX_P(e)} \\
\text{subject to} \quad & v_j = v_j(v_j^{max}, C_i, P_j), && \forall j \in J^{\text{kin}} \\
& 0 \le v_j^{max} \le f v_j^{max,ref}, && \forall j \in J^{\text{kin}} \\
& C_i^l \le C_i \le C_i^u, && \forall i \in I^{\text{kin}} \\
& \textstyle\sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, && \forall i \in I \\
& l_j \le v_j \le u_j, && \forall j \in J^{\text{stoic}} \\
& C_i \ge 0, && \forall i \in I^{\text{kin}} \\
& v_j \in \mathbf{R}, && \forall j \in J
\end{aligned}
$$

k-OptKnock

$$
\begin{aligned}
\text{maximize} \quad & v_{EX_P(e)} \\
\text{subject to} \quad & u_j = u_j(v_j^{max}, C_i, P_j), \qquad \forall j \in J^{\text{kin}} \\
& v_j^{max,ref} y_j^{\text{kin}} \le v_j^{max} \le v_j^{max,ref} \left(y_j^{\text{kin}} + f(1 - y_j^{\text{kin}})\right), \qquad \forall j \in J^{\text{kin}} \\
& C_i^l \le C_i \le C_i^u, \qquad \forall i \in I^{\text{kin}} \\
& \textstyle\sum_{j \in J^{\text{kin}}} (1 - y_j^{\text{kin}}) + \sum_{j \in J^{\text{stoic}}} (1 - y_j^{\text{stoic}}) \le K \\
& \left[\begin{array}{ll}
\text{maximize} & v_{biomass} \\
\text{subject to} & \textstyle\sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I \\
& l_j y_j^{\text{stoic}} \le v_j \le u_j y_j^{\text{stoic}}, \qquad \forall j \in J^{\text{stoic}} \\
& v_j = u_j, \qquad \forall j \in J^{\text{kin}}
\end{array}\right] \\
& y_j \in \{0, 1\}, \qquad \forall j \in J \\
& v_j \in \mathbf{R}, \qquad \forall j \in J
\end{aligned}
$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

Metabolic flux analysis (MFA)

- استفاده از ایزتوپ‌های ^{13}C، ^{18}O، ^{2}H، ^{15}N و ...

- Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy
- Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS)

نمادگذاری

J: مجموعه تمام واکنش‌های شبکه متابولیکی

I: مجموعه تمام متابولیت‌های شبکه متابولیکی

$I^{meas} \subseteq I$: مجموعه تمام متابولیت‌های اندازه‌گیری شده (مثلا تمام اسیدهای آمینه)

K_i: مجموعه تمام ایزوتوپومرهای متابولیت $i \in I^{meas}$

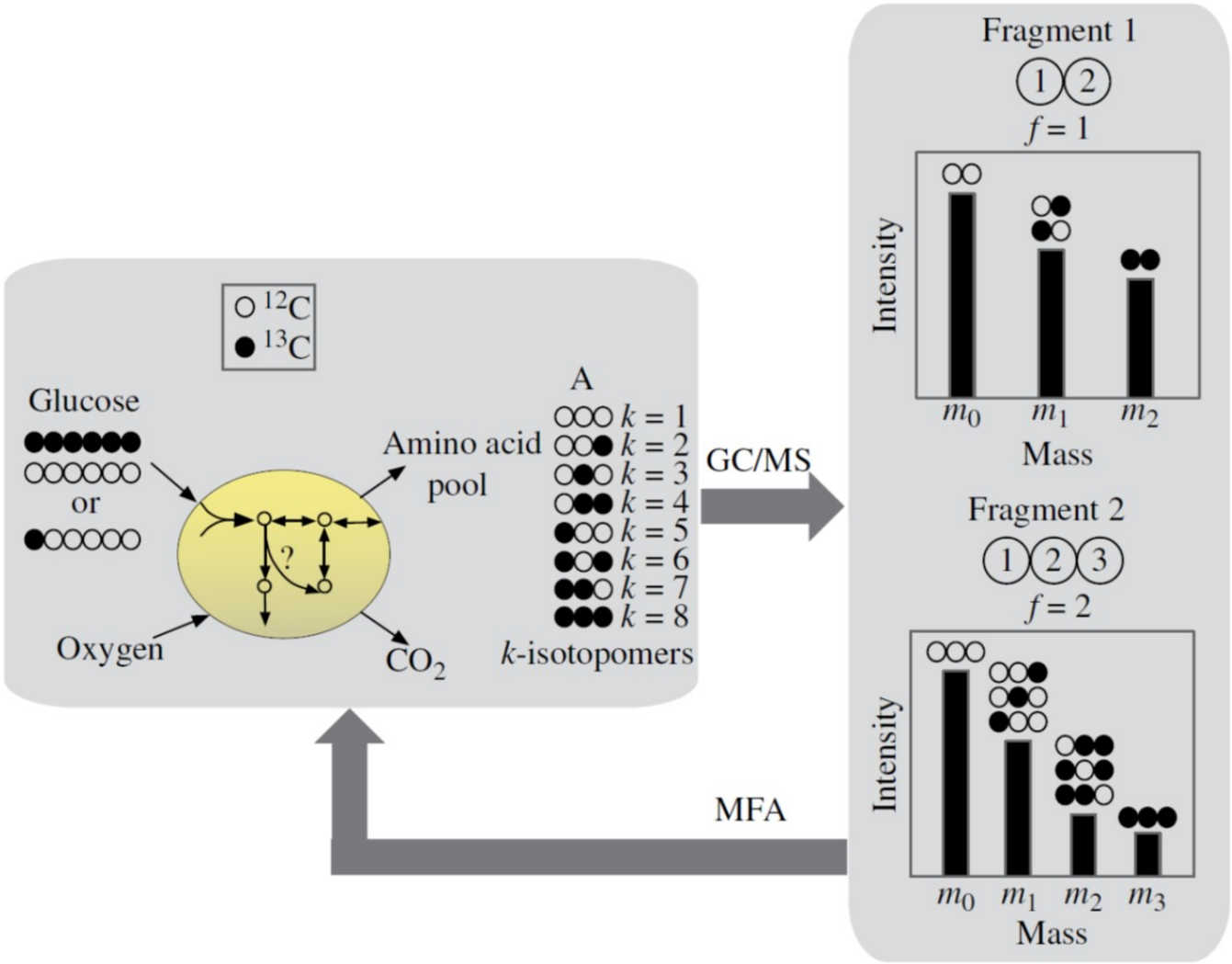
F_i: مجموعه تمام قطعات ممکن حاصل از یونش متابولیت $i \in I^{meas}$

M_f^i: مجموعه تمام نسبت‌های جرمی مشاهده شده برای یک قطعه f از متابولیت $i \in I^{meas}$

Mass distribution vector (MDV) $MDV_f^i = (IGM_f^i)^T IDV_i, \quad \forall i \in I^{meas}, \quad f \in F_i$

$MDV_{fm}^i = \sum_{k \in K_i} IGM_{f,k \longrightarrow m}^i IDV_{ik}, \quad \forall i \in I^{meas}, \quad f \in F_i, \quad m \in M_f^i$

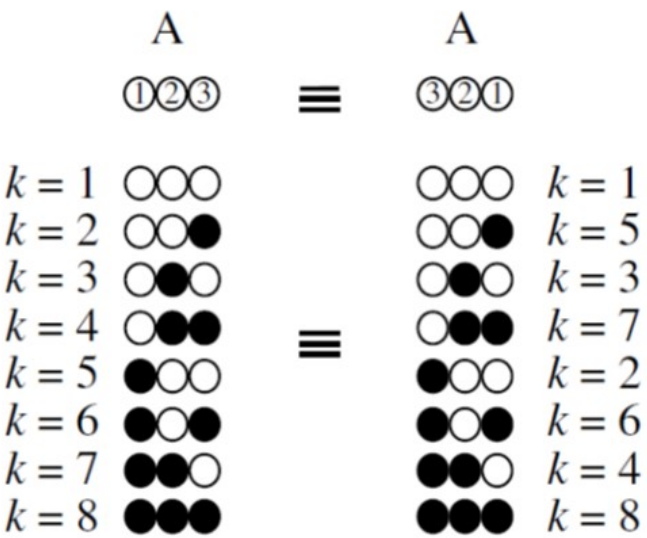
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

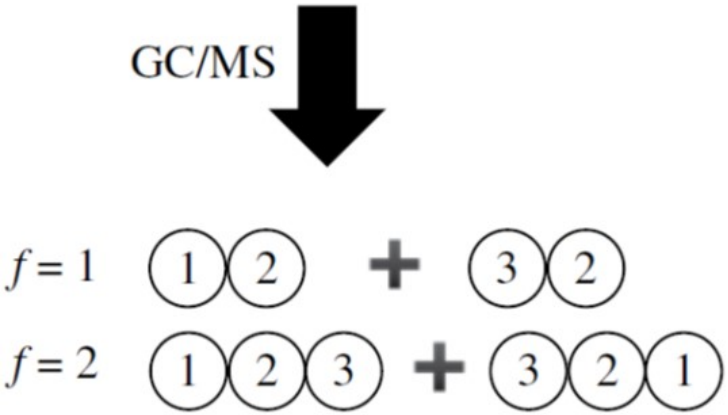


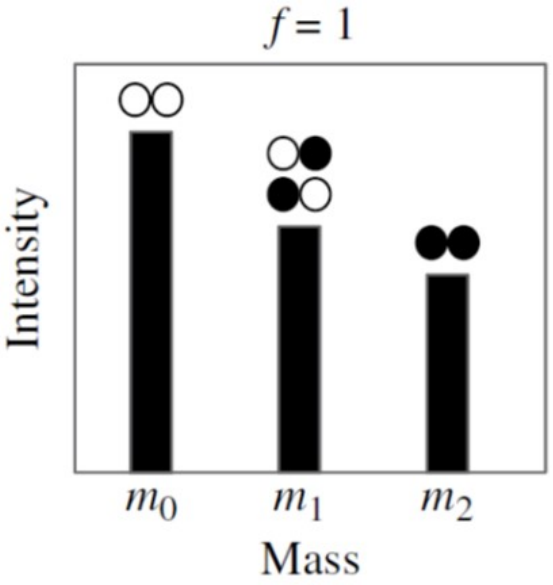
?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

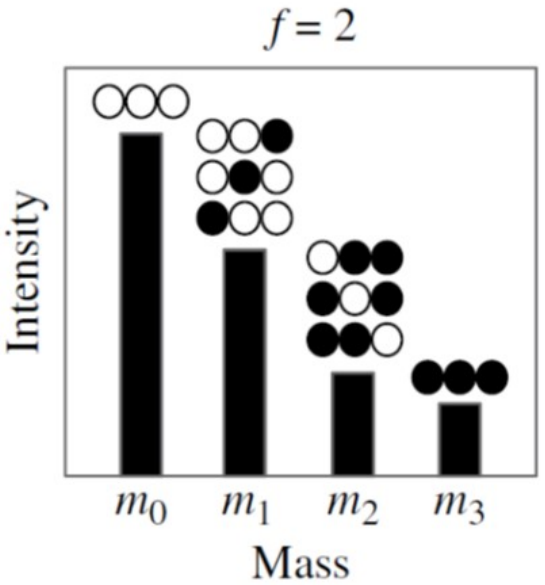
Isotopomer grouping matrix (IGM)

$$IGM^{A}_{f=1} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \qquad IGM^{A}_{f=1} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$







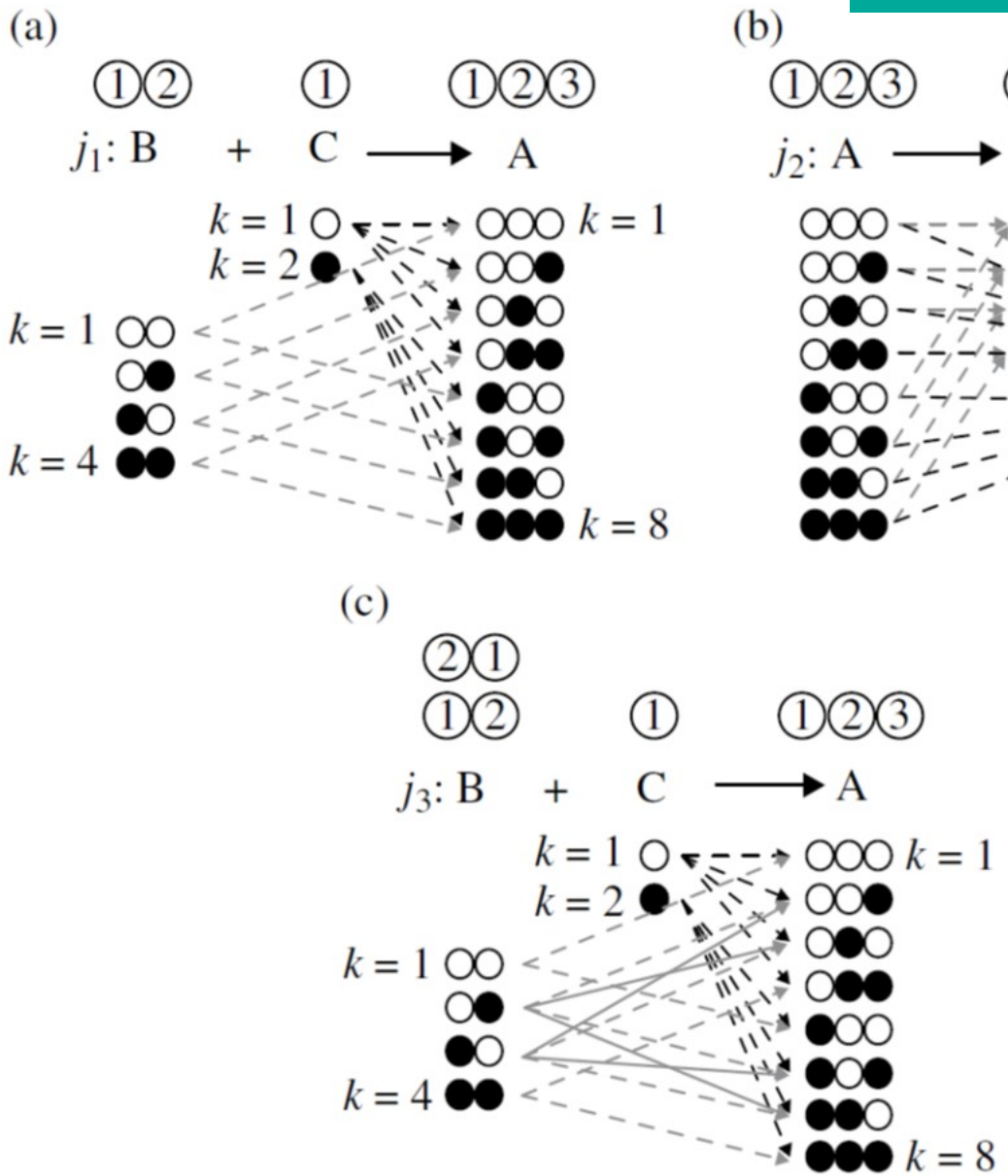


?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

Isotopomer grouping matrix (IGM)

$$IGM^{A}_{f=1} = \frac{1}{2}(IGM^{A_{C_1-C_2}}_{f=1} + IGM^{A_{C_3-C_2}}_{f=1}) = \frac{1}{2}\left(\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \right) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0.5 & 0.5 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0.5 & 0.5 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی


(a)
①②
①
①②③
j_1: B + C ⟶ A
k = 1
k = 2
k = 1
k = 4
k = 1
k = 8
(b)
①②③
②③
①
j_2: A ⟶ B + C
(c)
②①
①②
①
①②③
j_3: B + C ⟶ A
k = 1
k = 2
k = 1
k = 4
k = 1
k = 8

Isotopomer mapping matrix (IMM)

$$IMM_{j_1:B\to A} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad IMM_{j_1:C\to A} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 1 \\ 0 & 1 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \quad IMM_{j_3:B\to A} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.5 & 0.5 & 0 \\ 0 & 0.5 & 0.5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.5 & 0.5 & 0 \\ 0 & 0.5 & 0.5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$IMM_{j_2:A\to B} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad IMM_{j_2:A\to C} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

Isotopomer distribution vector (IDV)

$$Fr_{ik}^{j} = \prod_{i' \in \{i' | S_{i'j} < 0\}} \left(\sum_{k' \in K_{i'}} IMM_{j:i' \to i,k' \to k} IDV_{i'k'} \right), \qquad \forall i \in I, k \in K_i$$

$$Fr_{i}^{j} = \prod_{i' \in \{i' | S_{i'j} < 0\}} IMM_{j:i' \to i} IDV_{i'}, \qquad \forall i \in I$$

$$Fr_{A,k}^{j_1} = \left(\sum_{k' \in K_B} IMM_{j_1:B \to A,k' \to k} IDV_{Bk'} \right) \left(\sum_{k' \in K_C} IMM_{j_1:C \to A,k' \to k} IDV_{Ck'} \right), \qquad \forall k \in K_A$$

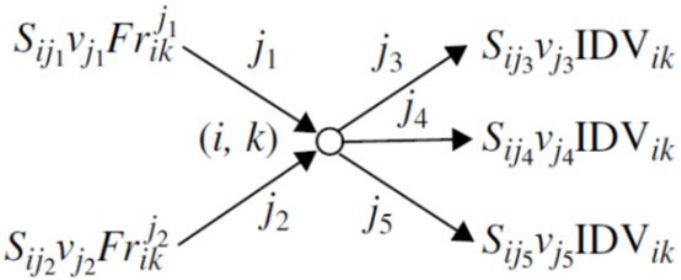
$$Fr_{A,1}^{j_1} = IDV_{B,1} IDV_{C,1}$$

$$Fr_{A,3}^{j_1} = IDV_{B,3} IDV_{C,1}$$

$$\frac{dC_{ik}}{dt} = \sum_{j \in \{j | S_{ij} > 0\}} S_{ij} v_j Fr_{ik}^{j} + \sum_{j \in \{j | S_{ij} < 0\}} S_{ij} v_j IDV_{ik} = 0, \qquad \forall i \in I, k \in K_i$$

$$\sum_{j \in \{j | S_{ij} > 0\}} S_{ij} v_j \left[\prod_{i' \in \{i' | S_{i'j} < 0\}} \left(\sum_{k' \in K_{i'}} IMM_{j:i' \to i,k' \to k} IDV_{i'k'} \right) \right]$$

$$+ \sum_{j \in \{j | S_{ij} < 0\}} S_{ij} v_j IDV_{ik} = 0, \qquad \forall i \in I, k \in K_i$$



?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

Metabolic flux analysis (MFA)

$$\text{minimize} \quad \sum_{i\in I^{meas}} \sum_{f\in F_i} \sum_{m\in M_f^i} \left(\frac{MDV_{f,m}^i - MDV_{f,m}^{i,exp}}{\sigma_{f,m}^i} \right)^2 + \sum_{j\in J^{meas}} \left(\frac{v_j - v_j^{exp}}{\sigma_j} \right)^2$$

$$\text{subject to} \quad \sum_{j\in J} S_{ij} v_j = 0, \qquad \forall i \in I$$

$$\sum_{j\in\{j|S_{ij}>0\}} S_{ij} v_j \left[\prod_{i'\in\{i'|S_{i'j}<0\}} \left(\sum_{k'\in K_{i'}} IMM_{j:i'\to i,k'\to k} IDV_{i'k'} \right) \right]$$

$$+ \sum_{j\in\{j|S_{ij}<0\}} S_{ij} v_j IDV_{ik} = 0, \qquad \forall i \in I, k \in K_i$$

$$MDV_{f,m}^i = \sum_{k\in K_i} IGM_{f,k\to m}^i IDV_{ik}, \qquad \forall i \in I^{meas}, f \in F_i, m \in M_f$$

$$\sum_{k\in K_i} IDV_{ik} = 1, \qquad \forall i \in I^{meas}$$

$$0 \le v_j \le u_j, \qquad \forall j \in J$$

$$0 \le IDV_{ik} \le 1, \qquad \forall i \in I^{meas}, k \in K_i$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

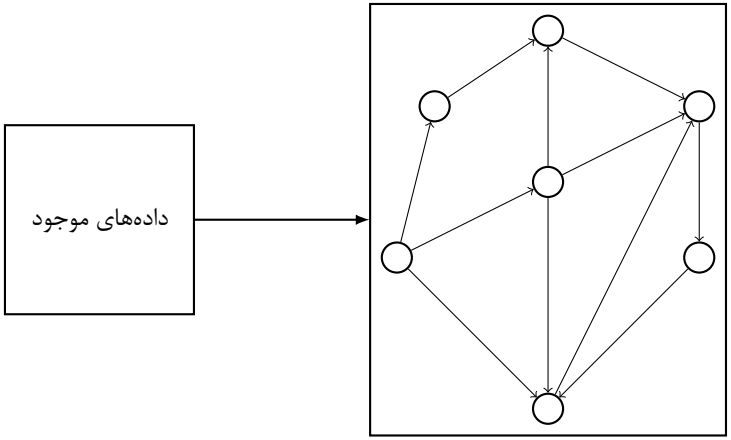
۵ بازسازی شبکه متابولیکی

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

بازسازی شبکه‌های متابولیکی

شبکه‌ی متابولیکی: مجموعه‌ی تمام واکنش‌های بیوشیمیایی داخل سلول، که طی آن‌ها، متابولیت‌های مختلف به هم تبدیل می‌شوند.

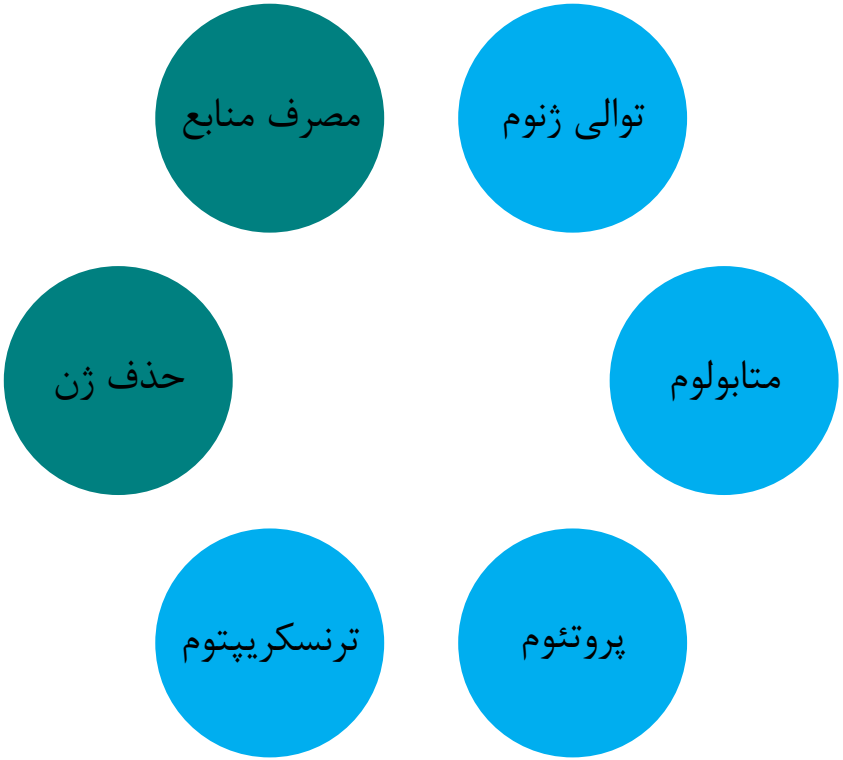
شبکه‌ی متابولیکی هدف: یک سلول خاص، ارگانیزم تک سلولی، جمعیت میکروبی، بافت‌های موجودات پرسلولی، ....



شکل ۲: شماتیک بازسازی یک شبکه‌ی متابولیکی

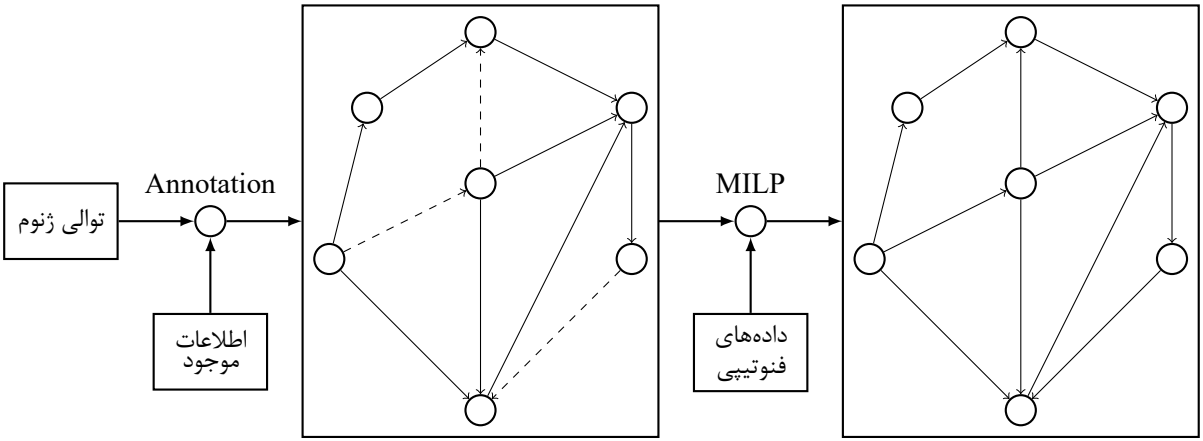
?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

داده‌های موجود



مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

رویه‌ی روش‌های متداول بازسازی



شکل ۳: مراحل معمول برای بازسازی شبکه‌های متابولیکی

- عدم استفاده از تنوع داده به طور بهینه
- وابستگی به مراحل تعریف شده و آزادی عمل پایین

نمونه الگوریتم پر کردن شکاف [GapFill]

$$\text{minimize} \quad z = \sum_{j \in J^{model,irrev}} x_j + \sum_{j \in J^{database} \cup J^{transport}} y_j$$

$$\text{subject to} \quad \sum_{j \in J^{model} \cup J^{database} \cup J^{transport}} S_{ij} v_j \geq 0, \quad \forall i \in I^{cytoslic}$$

$$\sum_{j \in J^{model} \cup J^{database} \cup J^{transport}} S_{ij} v_j = 0, \quad \forall i \notin I^{cytoslic}$$

$$\epsilon - M(1 - w_{i^*j}) \leq S_{ij} v_j \leq \epsilon M w_{i^*j}, \quad \forall j \in J, S_{i^*j} \neq 0$$

$$\sum_{j \in J} w_{i^*j} \geq 1$$

$$l_j \leq v_j \leq u_j, \quad \forall j \notin J^{model,rev}$$

$$-M x_j \leq v_j \leq u_j, \quad \forall j \in J^{model,irrev}$$

$$-M y_j \leq v_j \leq M y_j, \quad \forall j \in J^{database} \cup J^{transport}$$

$$y_j \in \{0,1\}, \quad \forall j \in J^{database} \cup J^{transport}$$

$$x_j \in \{0,1\}, \quad \forall j \in J^{model,irrev}.$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

الگوریتمی ارائه خواهیم کرد که:

- انواع مختلف داده را در بر بگیرد
- به یک داده‌ی خاص وابستگی نداشته باشد
- یک‌دست و سریع باشد

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

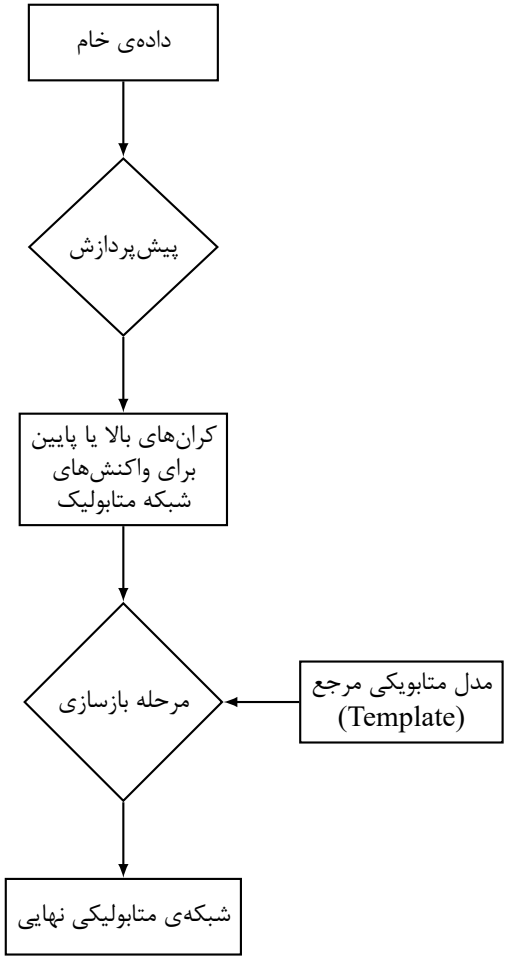
نمایش داده‌ها

هر داده (متناظر با یک آزمایش) ⟵ یک زوج (کران بالا، کران پایین)

$$\left(l = \begin{bmatrix} l_1 \\ l_2 \\ \vdots \\ l_n \end{bmatrix}, \qquad u = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix} \right)$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

روش بازسازی پیشنهادی

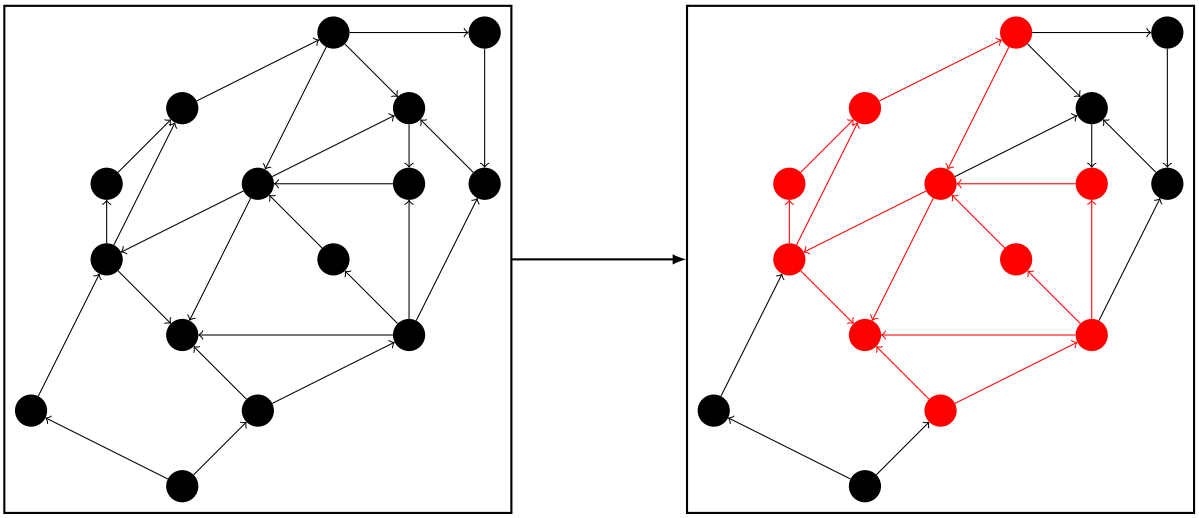


شکل ۴: مسیر ارائه شده برای بازسازی شبکه‌های متابولیکی

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

روش کار

حذف واکنش‌های اضافه از یک مدل متابولیکی مرجع (روش بالا به پایین)



شکل ۵: روش بالا به پایین برای بازسازی شبکه متابولیکی

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

توصیف ریاضی شبکه‌ی متابولیکی

$$\mathcal{T} = \langle \mathcal{M}, \mathcal{R}, S, \mathcal{I} \rangle$$

$\mathcal{T}$: مدل متابولیکی مرجع (تمپلیت)،

$\mathcal{M} = \{M_i\}_{i=1}^{m}$ مجموعه‌ی متابولیت‌ها،

$\mathcal{R} = \{R_i\}_{i=1}^{n}$ مجموعه‌ی واکنش‌ها،

S ماتریس استوکیومتری شبکه،

$\mathcal{I} \subseteq \mathcal{R}$ مجموعه‌ی واکنش‌های یکطرفه.

همچنین $n = |\mathcal{R}|$ و $m = |\mathcal{M}|$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

توصیف ریاضی شبکه‌ی متابولیکی

مدل متابولیکی مرجع:

$$\mathcal{T} = \langle \mathcal{M}, \mathcal{R}, S, \mathcal{I} \rangle$$

شبکه متابولیکی ارگانیزم مدنظر (که به آن دسترسی نداریم):

$$\mathcal{N} = \langle \hat{\mathcal{M}}, \hat{\mathcal{R}}, \hat{S}, \hat{\mathcal{I}} \rangle$$

$$\hat{\mathcal{M}} \subseteq \mathcal{M}$$

$$\hat{\mathcal{R}} \subseteq \mathcal{R}$$

$$\hat{\mathcal{I}} \subseteq \mathcal{I}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

آنالیز تعادل شار (FBA)

$$\begin{aligned} \text{maximize} \quad & v_{biomass} \\ \text{subject to} \quad & Sv = 0, \\ & l \preceq v \preceq u \end{aligned}$$

v: حالت (state) سلول در شرایط پایا (steady-state)

$\longleftarrow$ حل: به کمک برنامه‌ریزهای خطی (LP solvers)

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

مسئله‌ی بازسازی

تعدادی داده از شرایط مختلف حیات سلول بیان شده با کران‌های (l_1, u_1)، (l_2, u_2)، $\cdots$ (l_c, u_c) در دست داریم. کوچک‌ترین شبکه‌ی متابولیکی ممکن (زیرشبکه‌ای از مدل مرجع) را به گونه‌ای پیدا کنید که با این داده‌ها سازگار باشد.

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

مسئله‌ی بازسازی

تعدادی داده از شرایط مختلف **حیات** سلول بیان شده با کران‌های (l_1, u_1)، (l_2, u_2)، $\cdots$ (l_c, u_c) در دست داریم. کوچک‌ترین شبکه‌ی متابولیکی ممکن (زیرشبکه‌ای از مدل مرجع) را به گونه‌ای پیدا کنید که با این داده‌ها سازگار باشد.

شرایط اول : $\hat{S}\hat{v}_1 = 0,\ \hat{l}_1 \preceq \hat{v}_1 \preceq \hat{u}_1,$

شرایط دوم : $\hat{S}\hat{v}_2 = 0,\ \hat{l}_2 \preceq \hat{v}_2 \preceq \hat{u}_2,$

$\vdots$

شرایط آخر : $\hat{S}\hat{v}_c = 0,\ \hat{l}_c \preceq \hat{v}_c \preceq \hat{u}_c.$

v_j: بردار شار متناظر با حالت ارگانیزم حین شرایط jام.

$$(\hat{v} = v_{\hat{\mathcal{R}}}\ ,\qquad v_{\mathcal{R}\setminus\hat{\mathcal{R}}} = 0)$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

مسئله‌ی بازسازی

$$L = \left[l_1 \middle| l_2 \middle| \cdots \middle| l_c \right], \quad V = \left[v_1 \middle| v_2 \middle| \cdots \middle| v_c \right], \quad U = \left[u_1 \middle| u_2 \middle| \cdots \middle| u_c \right]$$

$$\Rightarrow \; SV = 0,$$

$$L \preceq V \preceq U,$$

$$\|v_i'\| = 0 \quad \forall R_i \in \mathcal{R} \backslash \hat{\mathcal{R}}$$

سوال بهینه‌سازی برای بازسازی شبکه

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \|V\|_{2,0} \\ \text{subject to} \quad & SV = 0, \\ & L \preceq V \preceq U, \end{aligned}$$

$$\|V\|_{p,q} = \|(\|v'_1\|_p, \|v'_2\|_p, \ldots, \|v'_n\|_p)\|_q$$

اندیس واکنش‌های موجود در شبکه‌ی نهایی:

$$I = \{i \mid \max_j |V_{ij}| > 0\}.$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

سوال بهینه‌سازی برای بازسازی شبکه - نسخه نهایی

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \|V^+\|_{2,0} \\ \text{subject to} \quad & \|(SV)^T\|_{2,0} \leq K, \\ & L \preceq V \preceq U, \end{aligned}$$

V^+: همان V که سطرهای متناظر با واکنش‌های حاشیه‌نویسی شده از آن حذف شده است.

K: پارامتری متناسب با خطای آزمایشگاهی موجود در داده‌ها

اندیس واکنش‌های موجود در شبکه‌ی نهایی:

$$I = \{i \mid \max_j |V_{ij}| > 0\} \cup \{i_1, i_2, \cdots, i_{n'}\}.$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

کران‌های پیش‌فرض

زوج کران (l^0, u^0):

$$v_r \in (0, M) \quad R_r \in \mathcal{I}$$

$$v_r \in (-M, M) \quad R_r \in \mathcal{R} \backslash \mathcal{I}$$

M: عددی بزرگ (معمولاً 1000)

استثنا: واکنش ATP نگهداری (ATP maintenance) معمولاً با کران‌های $(8.39, 8.39)$

کران پیش‌فرض واکنش‌های مبادله‌ای (تنها اجازه‌ی ترشح): $(0, M)$

بسته به اینکه داده‌ی آزمایشگاهی از چه محیط کشتی آمده باشد برای متابولیت‌های مشخصی اجازه‌ی مصرف نیز داده می‌شود (مانند اکسیژن در محیط کشت هوازی).

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

داده‌ی مصرف منابع

در یک محیط کشت کمینه‌ی مشخص (مانند M9)، در هر آزمایش، ارگانیزم را در معرض منابع مختلفی قرار می‌دهیم (منابع کربن، نیتروژن، فسفر و گوگرد).

IDs	Growth	Confidence Score
leu-L, nh4, pi, so4	False	2
glcr, nh4, pi, so4	True	2
ser-D, glc-D, pyr, pi, so4	False	0.5

جدول ۱: نمونه‌ی جدول موجود در فایل Source Utilization Data (.csv)

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

کران‌های داده‌ی مصرف منابع

(l^0, u^0): کران‌های محیط کشت کمینه

(l_j, u_j): کران‌های متناظر با این آزمایش مشخص (**فقط** آزمایش‌های متناظر با رشد)

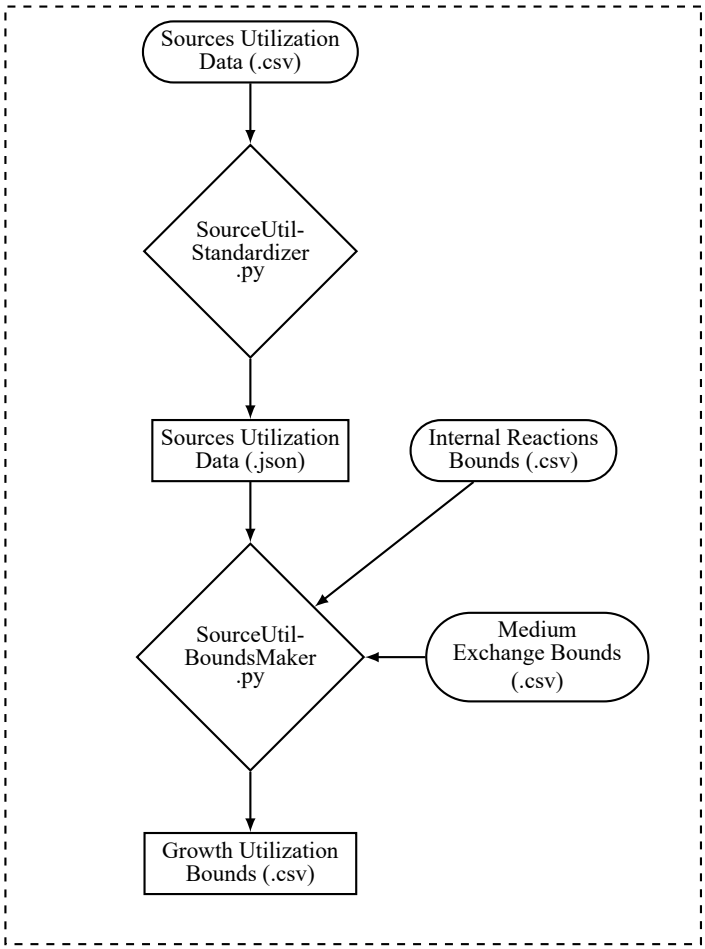
$$(l_j)_R = \begin{cases} v_{growth} & R = \text{biomass} \\ -c_R & [m] = c_R \text{ و داخل محیط کشت } R = (m \Leftrightarrow) \\ (l^0)_R & \text{O.W.} \end{cases}$$

$$u_j = u^0$$

باید از منابع به سمت تولید زیست‌توده، مسیری در شبکه‌ی متابولیکی وجود داشته باشد.

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

مسیر داده‌ی مصرف منابع



شکل ۶: مسیر داده‌ی مصرف منابع

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

داده‌ی حذف ژن

در یک محیط کشت مشخص و معمولاً غنی (مانند LB Enriched)، در هر آزمایش، یک (یا چند) عدد از ژن‌های ارگانیزم را حذف می‌کنیم و بررسی می‌کنیم قادر به ادامه‌ی حیات هست یا خیر.

Gene	Growth
asd	False
glyA	False
yaaO	True

جدول ۲: نمونه‌ی جدول موجود در فایل Genes KO Essentiality Data (.csv)

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

کران‌های داده‌ی حذف ژن

(l_j, u_j): کران‌های متناظر با این آزمایش مشخص (**فقط** آزمایش‌های متناظر با رشد)

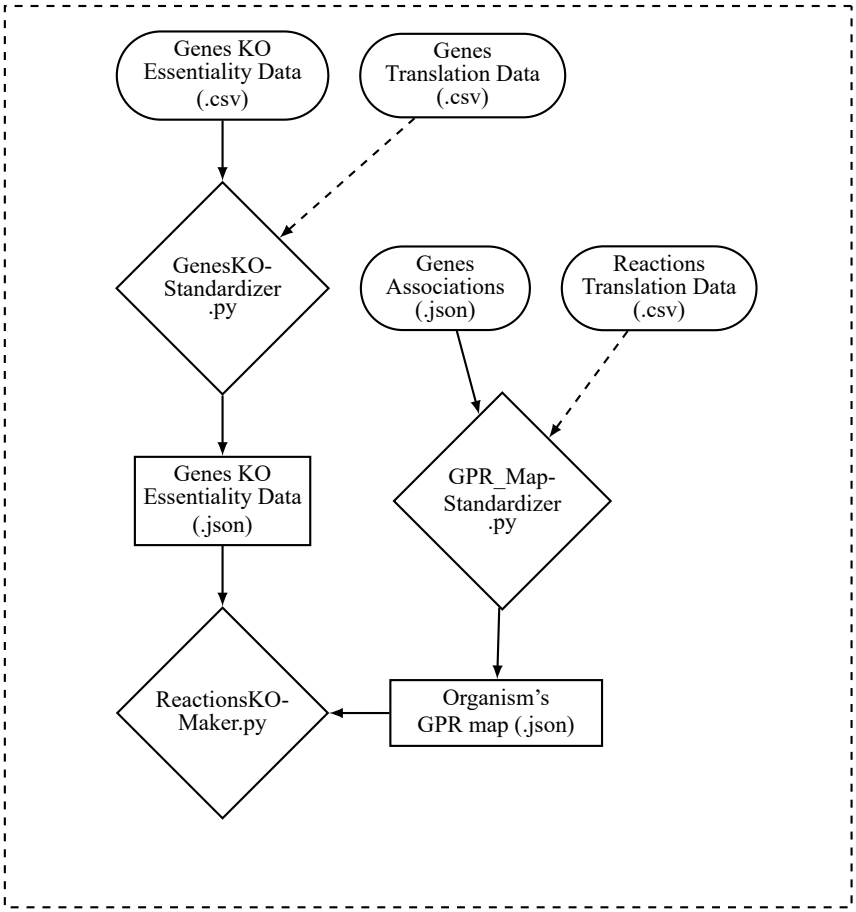
$$(l_j)_R = \begin{cases} v_{growth} & R = \text{ biomass} \\ 0 & R \text{ is K.O.} \\ (l^0)_R & \text{O.W.} \end{cases}$$

$$(u_j)_R = \begin{cases} 0 & R \text{ is K.O.} \\ (u^0)_R & \text{O.W.} \end{cases}$$

حذف واکنش‌ها بر اساس روابط GPR مشخص می‌شوند.

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

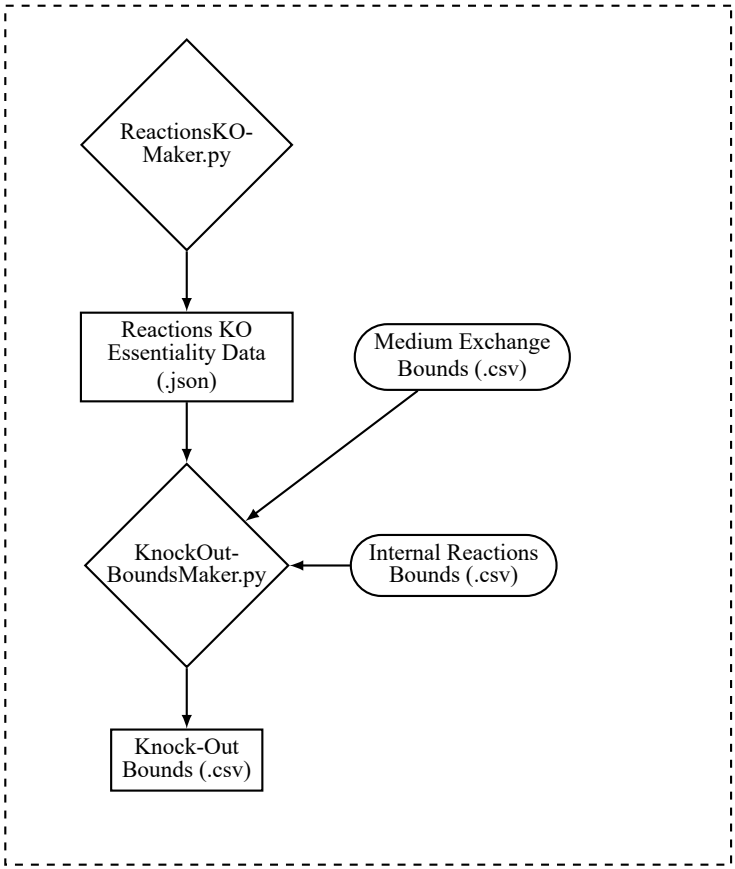
مسیر داده‌ی حذف ژن



شکل ۷: مسیر داده‌ی حذف ژن - قسمت اول

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

مسیر داده‌ی حذف ژن



شکل ۸: مسیر داده‌ی حذف ژن - قسمت دوم

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

کران‌های داده‌ی ترکیبی

(l_j, u_j): کران‌های متناظر با آزمایشی در محیط کشتی دلخواه با تعداد دلخواهی ژن حذف شده (**فقط** آزمایش‌های متناظر با رشد)

$$(l_j)_R = \begin{cases} v_{growth} & R = \text{biomass} \\ -c_R & [m] = c_R \text{ و داخل محیط کشت } R = (m \Leftrightarrow) \\ 0 & [m] = 0 \text{ و داخل محیط کشت } R = (m \Leftrightarrow) \\ 0 & R \text{ is K.O.} \\ (l^0)_R & \text{O.W.} \end{cases}$$

$$(u_j)_R = \begin{cases} 0 & R \text{ is K.O.} \\ (u^0)_R & \text{O.W.} \end{cases}$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

کران‌های داده‌های امیکس

روش‌های مختلفی برای تبدیل امیک‌های مختلف به کران‌های پایین و بالا وجود دارد.

یک روش نمونه برای داده‌ی پروتئومیک:

$$v_{max} = k.[E]$$

$$(l_j)_R = \begin{cases} 0.1k_R.[E_R] & \text{Data available} \\ (l^0)_R & \text{O.W.} \end{cases}$$

$$(u_j)_R = \begin{cases} k_R.[E_R] & \text{Data available} \\ (u^0)_R & \text{O.W.} \end{cases}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

کران‌های ساختگی

دستورات مختلفی را می‌توان در قالب کران‌های پایین و بالا به مدل ابلاغ کرد.

برای مثال، اگر بخواهیم به مدل تحمیل کنیم واکنش R_r را داخل خروجی قرار دهد:

$$l_R = \begin{cases} c > 0 & R = R_r \\ (l^0)_R & \text{O.W.} \end{cases}, \qquad u = u^0$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

سوال بهینه‌سازی نهایی

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \|V^+\|_{2,0} \\ \text{subject to} \quad & \|(SV)^T\|_{2,0} \leq K, \\ & L \preceq V \preceq U. \end{aligned}$$

مشکل: به دلیل وجود نرم صفر، نه تنها محدب نیست بلکه ان‌پی-سخت است.

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

الگوریتم کمینه‌سازی نرم یک وزن‌دار

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \|v\|_0 \\ \text{subject to} \quad & Sv = 0, \\ & l \preceq v \preceq u. \end{aligned}$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

الگوریتم کمینه‌سازی نرم یک وزن‌دار

تقریب نرم یک:

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \sum_{i=1}^{n} |v_i| \\ \text{subject to} \quad & Sv = 0, \\ & l \preceq v \preceq u. \end{aligned}$$

بهینه‌سازی خطی است!

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

الگوریتم کمینه‌سازی نرم یک وزن‌دار

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \textstyle\sum_{i=1}^{n} w_i |v_i| \\ \text{subject to} \quad & Sv = 0, \\ & l \preceq v \preceq u. \end{aligned}$$

- مسئله: پیدا کردن وزن‌های مناسب

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

الگوریتم کمینه‌سازی نرم یک وزن‌دار

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \sum_{i=1}^{n} w_i^{(t)} |v_i| \\ \text{subject to} \quad & Sv = 0, \\ & l \preceq v \preceq u. \end{aligned}$$

- مسئله: پیدا کردن وزن‌های مناسب
- روش: به طور تکراری به سمت وزن‌های مناسب‌تر حرکت می‌کنیم

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

سیاست به‌هنگام‌سازی وزن‌ها - نمونه

به‌هنگام‌سازی CWB:

$$w^{(0)} = \vec{1}_n$$

$$w_i^{(t+1)} = \frac{1}{|v_i^{(t)}| + \epsilon}$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

سیاست به‌هنگام‌سازی وزن‌ها - نمونه

به‌هنگام‌سازی NW4:

$$w^{(0)} = \vec{1}_n,$$

$$w_i^{(t+1)} = \frac{1 + (|v_i^{(t)}| + \epsilon)^p}{(|v_i^{(t)}| + \epsilon)^{p+1}}$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

سیاست به‌هنگام‌سازی وزن‌ها - نهایی

$$w^{(0)} = \vec{1}_n$$

$$w_i^{(t+1)} = \frac{1 + (|v_i^{(t)}| + \epsilon)^p}{(|v_i^{(t)}| + \epsilon)^{p+1}} \times r_i^3$$

$$r_i \sim Unif[0, 1]$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

تئوری به‌هنگام‌سازی وزن‌ها - تابع لیاقت

تقریب نرم صفر با یک تابع هموارتر:

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & F_\epsilon(v) \\ \text{subject to} \quad & Sv = 0, \\ & l \preceq v \preceq u. \end{aligned}$$

حل مسئله‌ی جدید طی چند تکرار با استفاده از حل تقریب‌های خطی در هر تکرار:

$$F_\epsilon(v) \approx F_\epsilon(v^{(t-1)}) + \nabla F_\epsilon(v^{(t-1)})^T.(v - v^{(t-1)}) + o(\|v - v^{(t-1)}\|)$$

$$w^{(t)} = \nabla F_\epsilon(v^{(t-1)})$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

الگوریتم کمینه‌سازی نرم یک برای ماتریس

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \|V\|_{2,0} \\ \text{subject to} \quad & SV = 0, \\ & L \preceq V \preceq U \end{aligned}$$

تقریب:

$$\|V\|_{2,0} = \|V\|_{1,0}$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

الگوریتم کمینه‌سازی نرم یک برای ماتریس

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \sum_{i=1}^{n} w_i \left\| v_i' \right\|_1 \\ \text{subject to} \quad & S v_j = 0 \quad \forall j, \\ & l_j \preceq v_j \preceq u_j \quad \forall j. \end{aligned}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

جداسازی به مسائل بهینه‌سازی مجزا

$$\sum_{i=1}^{n} w_i \left\| v_i' \right\|_1 = \sum_{j=1}^{c} (\sum_{i=1}^{n} w_i |(v_j)_i|)$$

برای هر مسئله‌ی $j \in \{1, 2, \cdots, c\}$:

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \textstyle\sum_{i=1}^{n} w_i |(v_j)_i| \\ \text{subject to} \quad & S v_j = 0, \\ & l_j \preceq v_j \preceq u_j \end{aligned}$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

الگوریتم کمینه‌سازی نرم یک نهایی - درنظر گرفتن خطای تجربی

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \|V^+\|_{2,0} \\ \text{subject to} \quad & \|(SV)^T\|_{2,0} \leq K, \\ & L \preceq V \preceq U. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \textstyle\sum_{i \in \{1,\cdots,n\}^+} w_i \left\|v_i'\right\|_1 \\ \text{subject to} \quad & Sv_j = 0 \quad \forall j \in J, \\ & l_j \preceq v_j \preceq u_j \quad \forall j. \end{aligned}$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

الگوریتم کمینه‌سازی نرم یک نهایی - درنظر گرفتن خطای تجربی

$$\begin{aligned} \text{minimize} \quad & \textstyle\sum_{i\in\{1,\cdots,n\}^+} w_i \left\|v_i'\right\|_1 \\ \text{subject to} \quad & Sv_j = 0 \quad \forall j \in J, \\ & l_j \preceq v_j \preceq u_j \quad \forall j, \end{aligned}$$

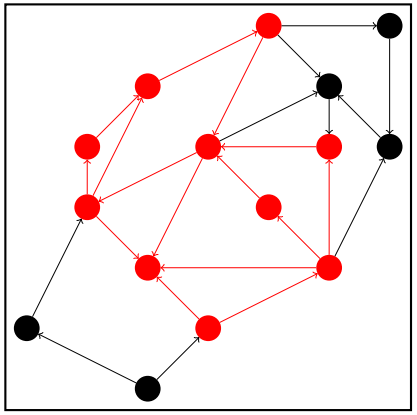
$$\begin{aligned} d_j =& (\text{min } \|v_j\|_1 \text{ s.t. } Sv_j = 0 \text{ and } l_j \preceq v_j \preceq u_j) \\ & - (\text{min } \|v_j\|_1 \text{ s.t. } l_j \preceq v_j \preceq u_j) \end{aligned}$$

$$J = \{j \mid d_j < K\text{-th maximum coefficient in } d_1, \ldots, d_c\}.$$

مسئله‌ی نهایی نیز بهینه‌سازی خطی و همچنین مجزا است $\surd$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

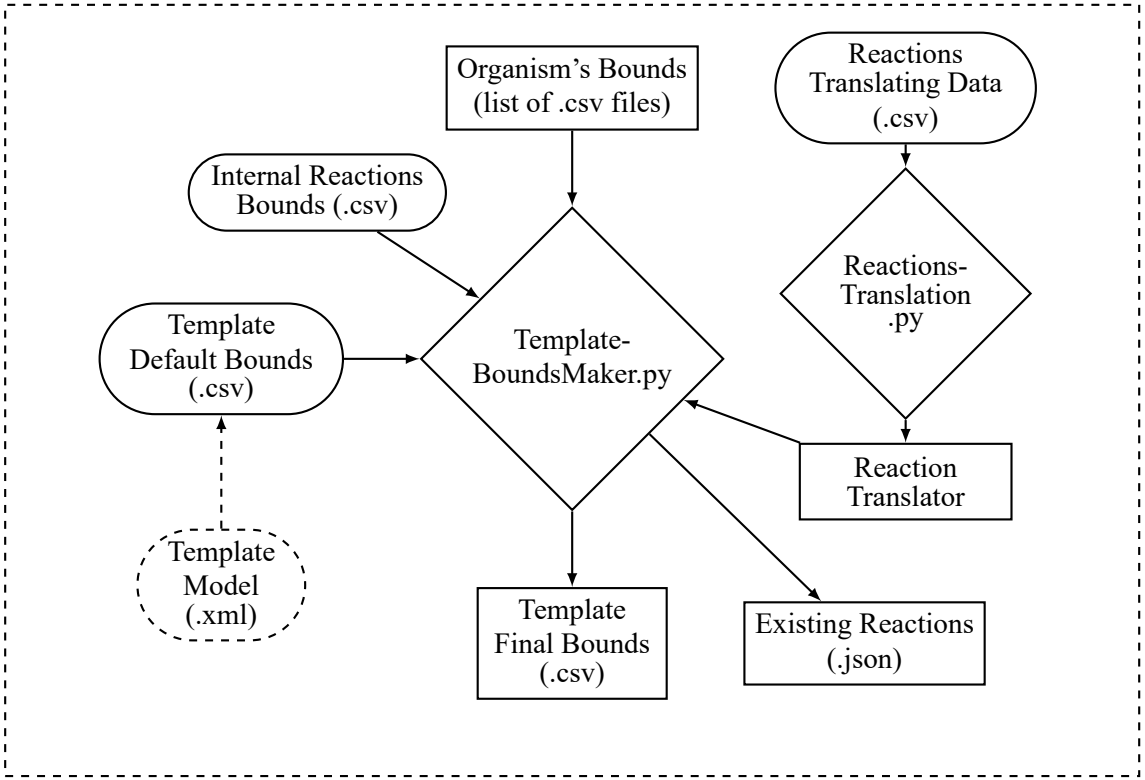
انتخاب مدل مرجع



- مدل جهانی (Universal model)
- مدل تکمیلی برای پر کردن شکاف‌ها
- مدل مرجع خاص-دامنه (باکتری‌ها، آرکی‌ها، قارچ‌ها)
- مدل مرجع خاص-زمینه (بافت‌های انسان، تومورها)

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

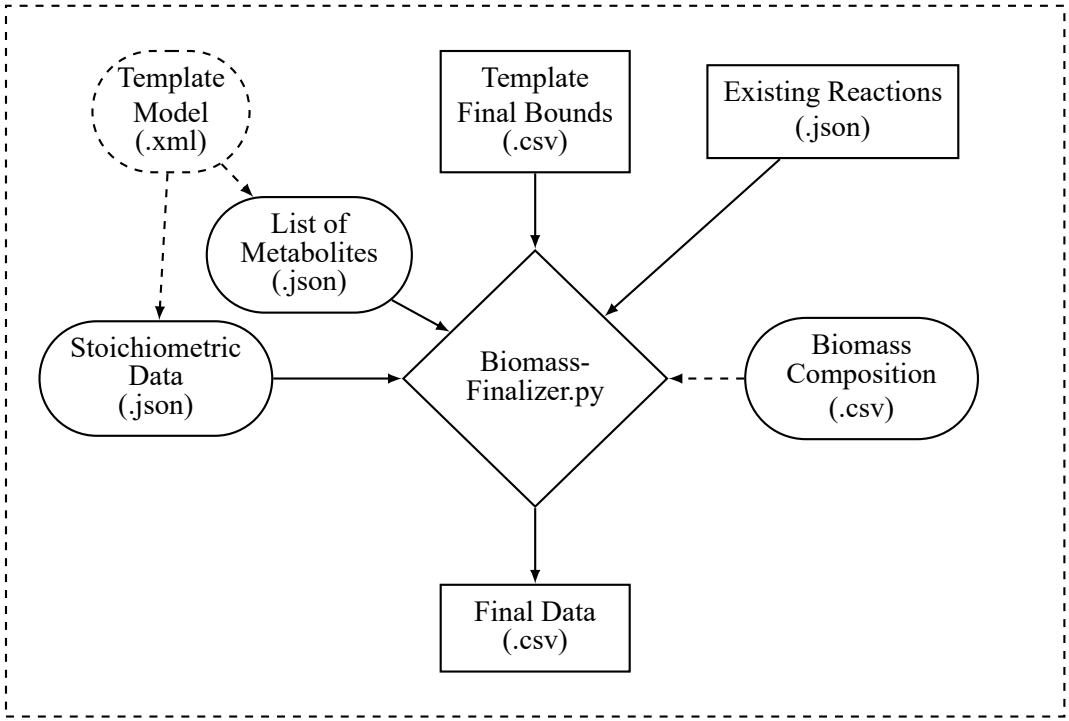
مسیر ادغام با مدل مرجع



شکل ۹: مسیر ادغام با مدل مرجع

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

مسیر ادغام با مدل مرجع



Final Data: “L.csv”, “U.csv”, “S.csv”, “existing_reactions.json”, “metabolites_index_map.json”, “reactions_index_map.json”

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

انتخاب پارامتر K

$$\|(SV)^T\|_{2,0} \leq K$$

- بر اساس درجه اطمینان به داده‌ها (اطمینان کمتر، K بزرگتر)
- روش‌های اکتشافی: پارامتر با تُنُک‌ترین نتیجه
- صحت‌سنجی با داده‌های رشد و عدم رشد
- بده-بستان میان ارضای قیود رشد (شبکه‌ی بزرگ) و قیود عدم رشد (شبکه‌ی کوچک):

$$\begin{aligned} &\text{find} && \hat{v} \\ &\text{subject to} && \hat{S}\hat{v} = 0, \qquad \longrightarrow \quad \text{infeasible} \\ & && \hat{l}_{NG} \preceq \hat{v} \preceq \hat{u}_{NG}. \end{aligned}$$

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

قید زیست‌توده

اهمیت بالای تعیین آستانه‌ی رشد: به دلیل استفاده از داده‌های شرایط رشد و زنده ماندن

- عدد ثابت (مثلا 0.1)
- اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی
- درصدی از جواب FBA ($0.05v_{biomass}^{max}$)

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

پر کردن شکاف

لم

شبکه‌ی خروجی الگوریتم، هیچ واکنش مسدودی ندارد.

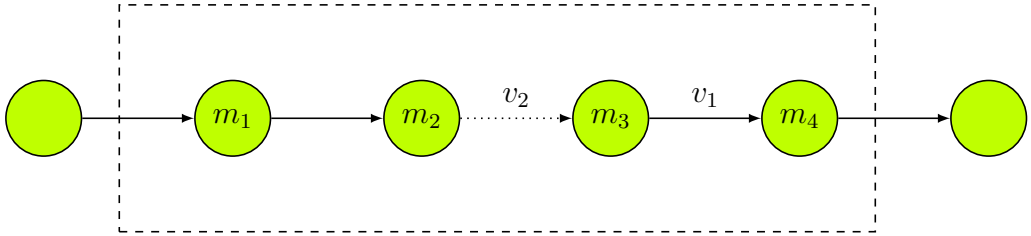
دلیل: حذف حین کمینه‌سازی

مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

سازگاری با روابط جفت‌شدگی

لم

شبکه‌ی خروجی الگوریتم، روابط جفت‌شدگی را حفظ می‌کند.



$$R_1 \to R_2 \text{ and } l_{R_1} > 0 \Rightarrow R_2 \in \tilde{\mathcal{R}}$$

نتیجه

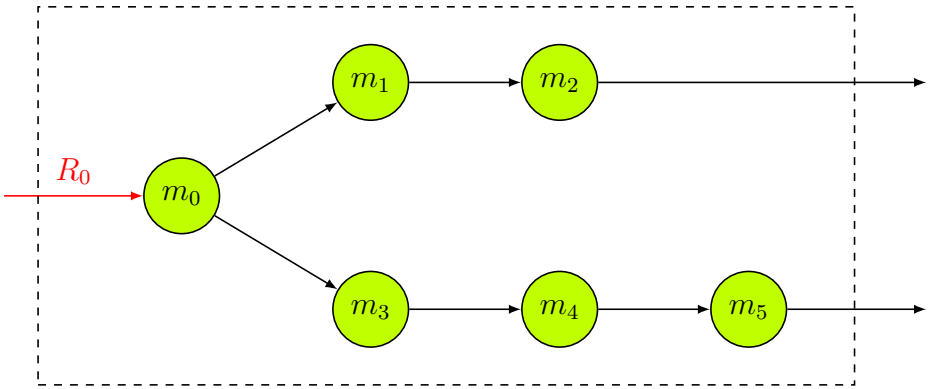
در شبکه‌ی خروجی، واکنش‌های ضروری موجود خواهند بود. چرا که:

$$biomass \to R_{ess}.$$

?SOAL
مبانی بهینه‌سازی
مقدمه
بهینه‌سازی خطی ترکیبی
برنامه‌ریزی غیرخطی
بازسازی شبکه متابولیکی

حداکثر صرفه‌جویی

الگوریتم، به انتخاب مسیرهای کوتاه‌تر برای ارضای قیود اریب است.



شکل ۱۰: یک شبکه‌ی ساده با دو مسیر ممکن برای مصرف واکنش صفرم