

# زیست‌شناسی سامانه‌ای محاسباتی

مجتبی تفاق

هسته پژوهشی بهینه‌سازی و کاربردها

پاییز و زمستان ۱۴۰۰

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## چشم‌انداز

۲

۱ مبانی بهینه‌سازی

۱۶

۲ بازسازی شبکه متابولیکی

۳۶

۳ بهینه‌سازی خطی ترکیبی

۷۰

۴ برنامه‌ریزی غیرخطی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

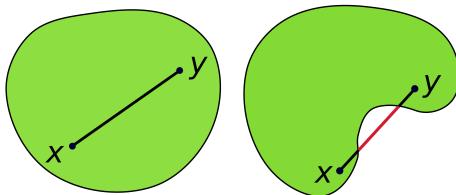
بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

# ۱ مبانی بهینه‌سازی

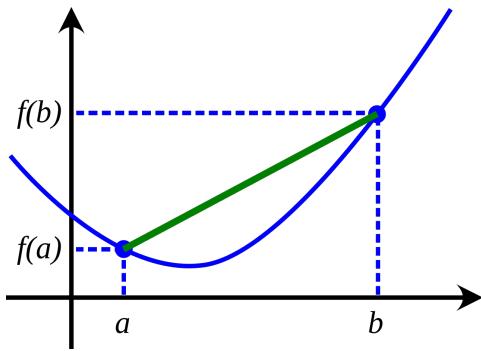
## مجموعه محدب

پاره خط و اصل بین هر دو نقطه از مجموعه داخل مجموعه است.



## تابع محدب

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



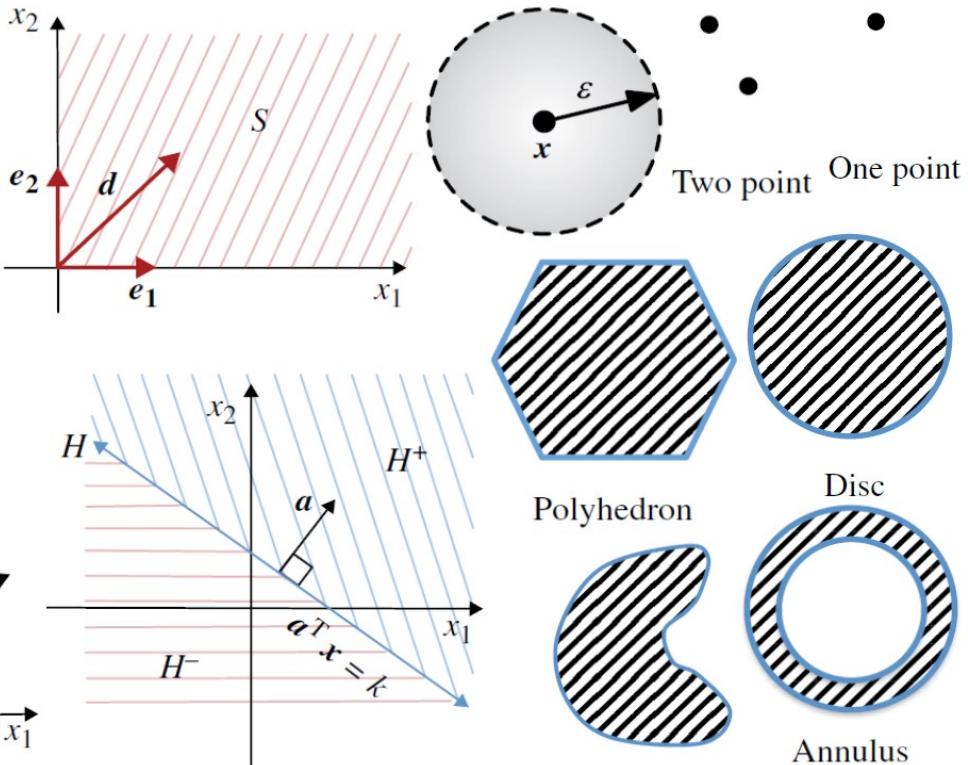
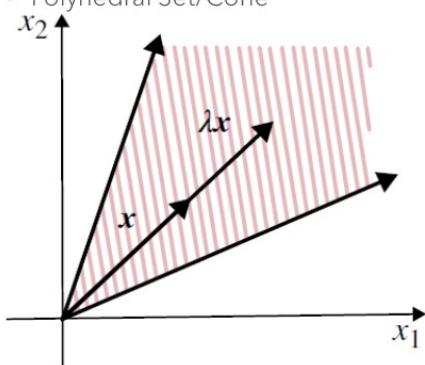
مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متاپولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## مجموعه‌های محدب

مبانی بهینه‌سازی

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

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

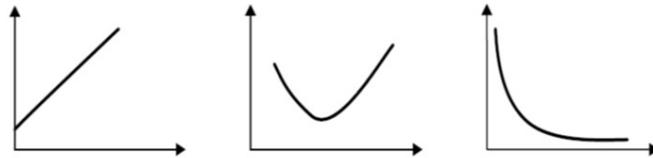
مبانی بهینه‌سازی

## تابع محدب

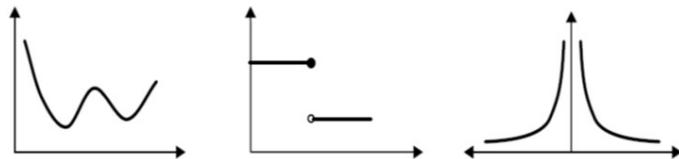
$$f(\lambda x + (1 - \lambda)y) \leq \lambda f(x) + (1 - \lambda)f(y)$$

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

Convex functions



Nonconvex functions

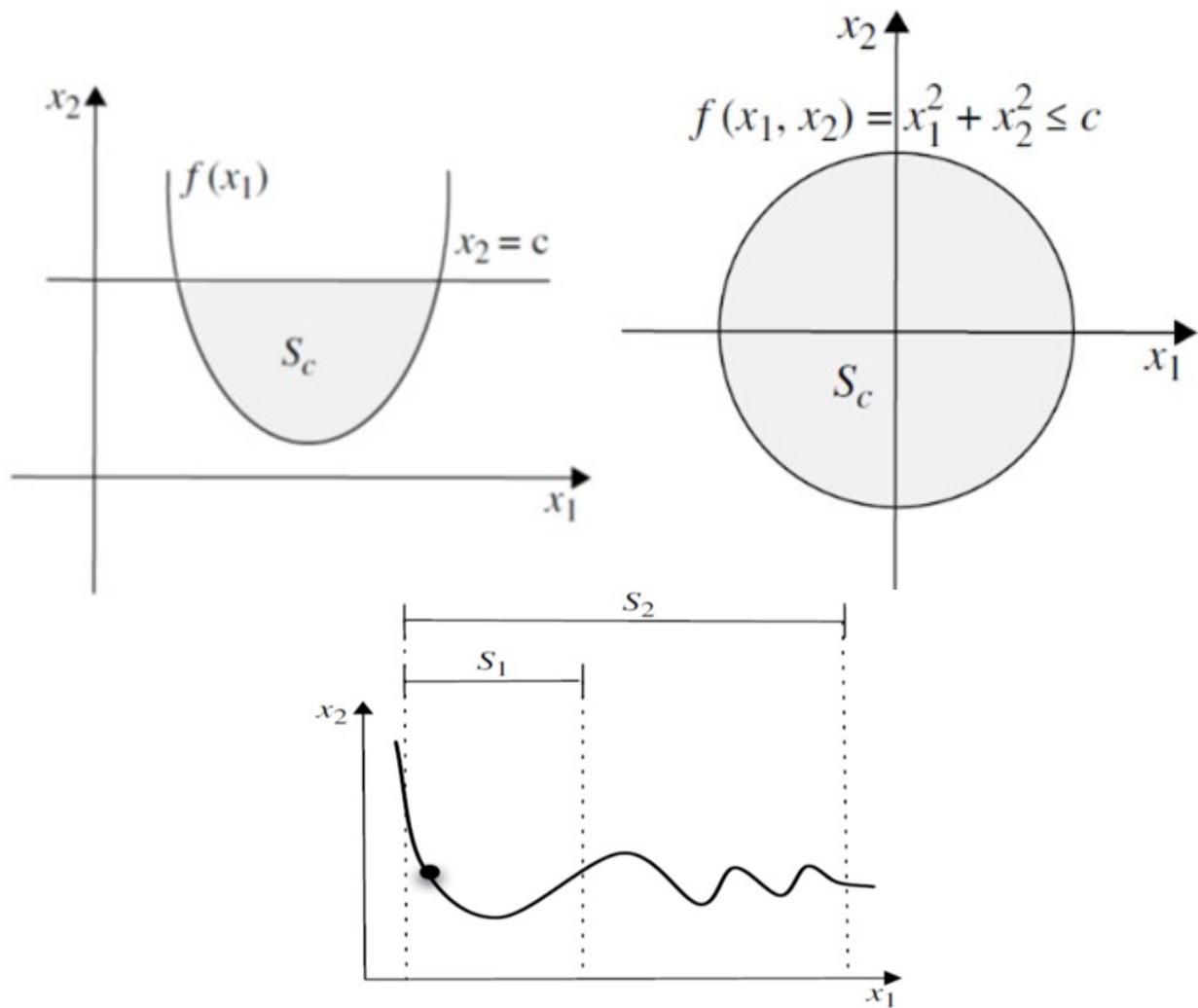


## تابع شبهمحدب

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

# Level vs sublevel set

مبانی بهینه‌سازی



بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

## بهینه‌سازی محدب چیست؟

مبانی بهینه‌سازی

بهینه‌سازی توابع محدب روی مجموعه‌های محدب!

## یک مثال ساده!

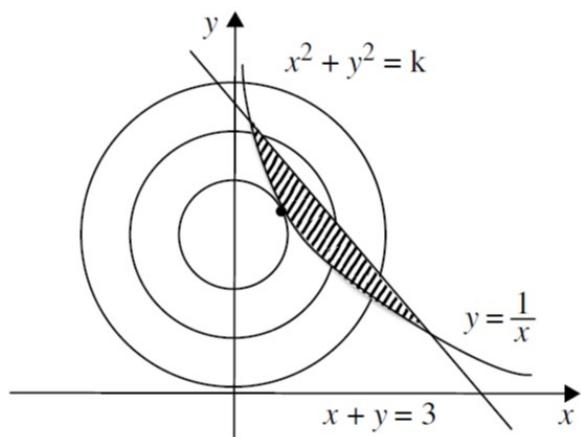
$$\text{minimize } x^2 + y^2$$

$$\text{subject to } x + y \leq 3$$

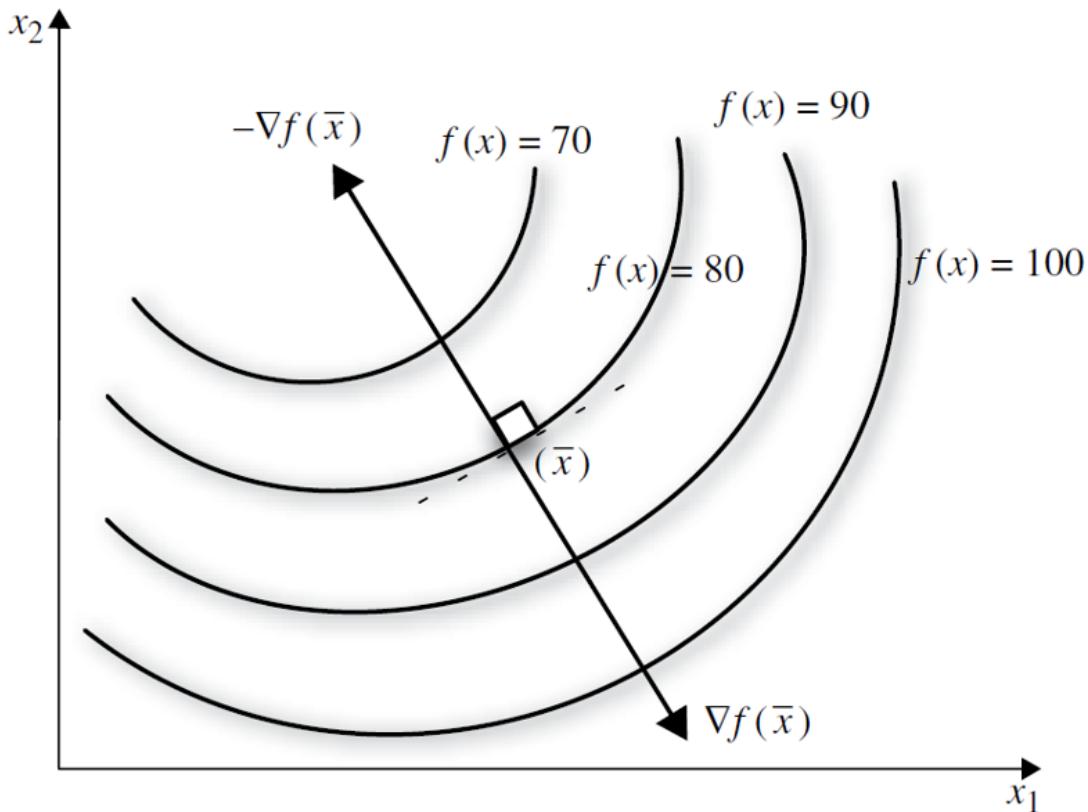
$$y \geq \frac{1}{x}$$

$$x \geq 0$$

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

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

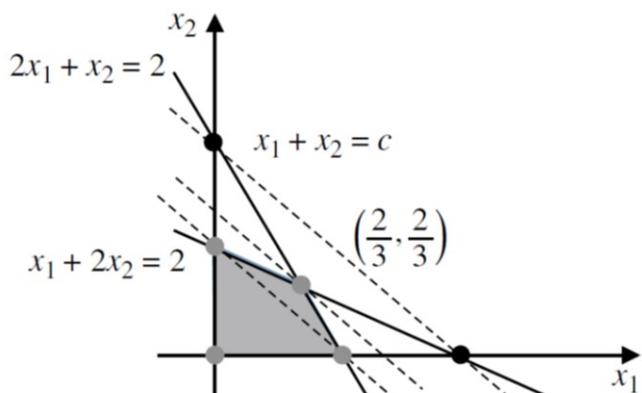
مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

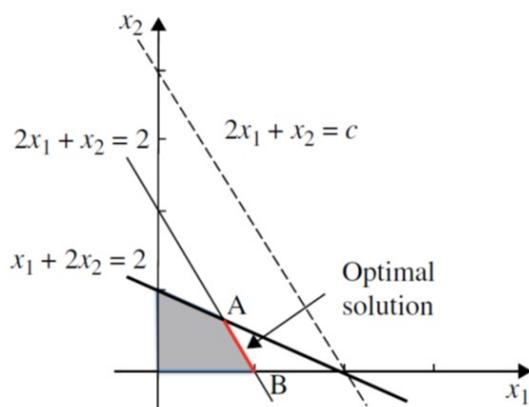
$$\begin{aligned} & \text{maximize} && x_1 + x_2 \\ & \text{subject to} && x_1 + 2x_2 \leq 2 \\ & && 2x_1 + x_2 \leq 2 \\ & && x_1, x_2 \geq 0 \end{aligned}$$

## برنامه‌ریزی خطی

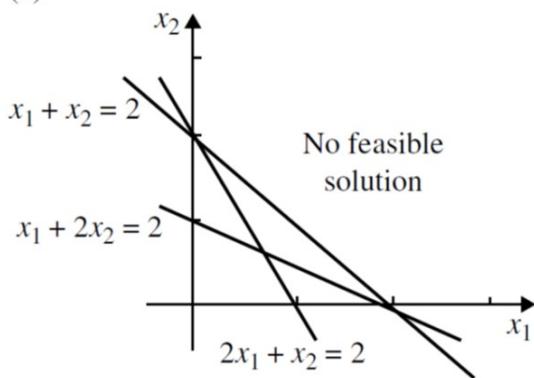
مبانی بهینه‌سازی



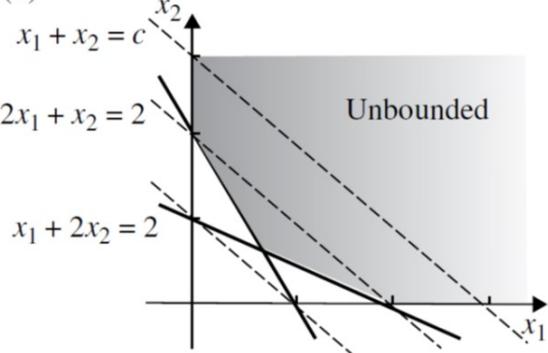
(a)



(b)



No feasible solution

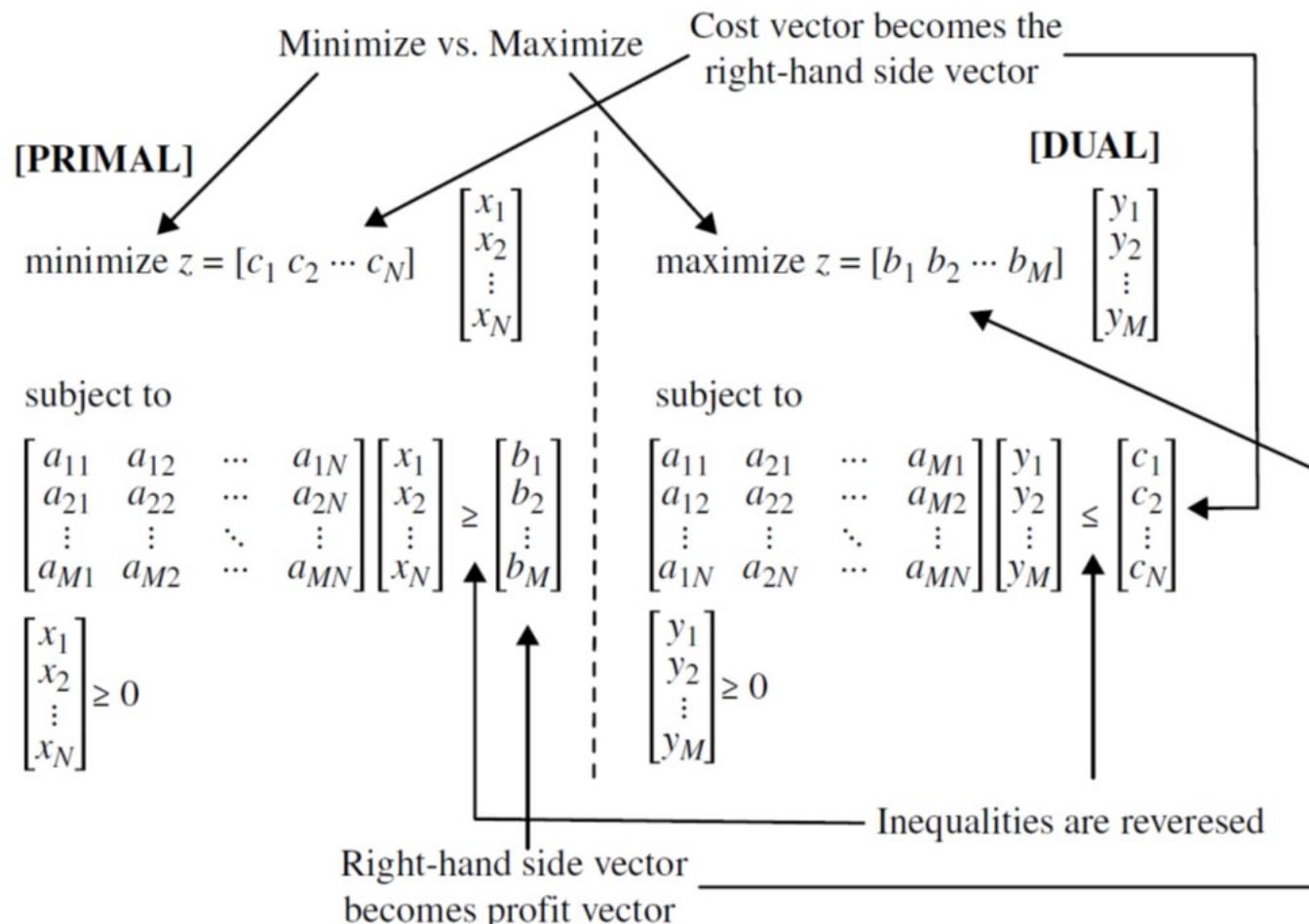


Unbounded

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبی برنامه‌ریزی  
غیرخطی

## دوگانی لاغرانژ

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## [PRIMAL]

$$\text{minimize } z = (\mathbf{c}^T)_{1 \times N} \mathbf{x}_{N \times 1}$$

subject to

$$x_j \geq 0 \quad j = 1, 2, \dots, N \quad \longleftrightarrow \quad (\bar{\mathbf{a}}_j^T)_{1 \times M} \mathbf{y}_{M \times 1} \leq c_j \quad j = 1, 2, \dots, N$$

$$x_j \in \mathbb{R} \quad j = 1, 2, \dots, N \quad \longleftrightarrow \quad (\bar{\mathbf{a}}_j^T)_{1 \times M} \mathbf{y}_{M \times 1} = c_j \quad j = 1, 2, \dots, N$$

$$(\mathbf{a}_i)_{1 \times N} \mathbf{x}_{N \times 1} \geq \mathbf{b}_i \quad i = 1, 2, \dots, M \quad \longleftrightarrow \quad y_i \geq 0 \quad i = 1, 2, \dots, M$$

$$(\mathbf{a}_i)_{1 \times N} \mathbf{x}_{N \times 1} = \mathbf{b}_i \quad i = 1, 2, \dots, M \quad \longleftrightarrow \quad y_i \in \mathbb{R} \quad i = 1, 2, \dots, M$$

## [DUAL]

$$\text{maximize } z = (\mathbf{b}^T)_{1 \times M} \mathbf{y}_{M \times 1}$$

subject to

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

$$A_{M \times N} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & \boxed{a_{1j}} & \cdots & a_{1N} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & \boxed{a_{2j}} & \cdots & a_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{i1} & a_{i2} & \cdots & a_{ij} & \cdots & a_{iN} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{M1} & a_{M2} & \cdots & \boxed{a_{Mj}} & \cdots & a_{MN} \end{bmatrix} \longrightarrow \mathbf{a}_i$$

$\searrow \bar{a}_j$

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## (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
$\sum_{j \in J} S_{ij} x_j = 0, \quad \forall i \in I$	$\lambda_i$	$S_{ij}$	$\sum_{i \in I} S_{is} \lambda_i$
$-x_j \leq -LB_j, \quad \forall j \in J$	$\mu_j^{\text{LB}}$	-1	$-\mu_j^{\text{LB}}$
$x_j \leq UB_j, \quad \forall j \in J$	$\mu_j^{\text{UB}}$	1	$\mu_j^{\text{UB}}$

## (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
$x_j, \quad \forall j \in J - \{b\}$	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
$\sum_{j \in J} S_{ij} x_j = 0, \quad \forall i \in I$	$\lambda_i$	0	$0\lambda_i$
$-x_j \leq -LB_j, \quad \forall j \in J$	$\mu_j^{\text{LB}}$	$-LB_j$	$-LB_j \mu_j^{\text{LB}}$
$x_j \leq UB_j, \quad \forall j \in J$	$\mu_j^{\text{UB}}$	$UB_j$	$UB_j \mu_j^{\text{UB}}$

## کاربردها

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

- مکانیک مانند دینامیک اجسام صلب
- هوافضا مانند بهینه‌سازی طراحی چند موضوعی
- 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

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

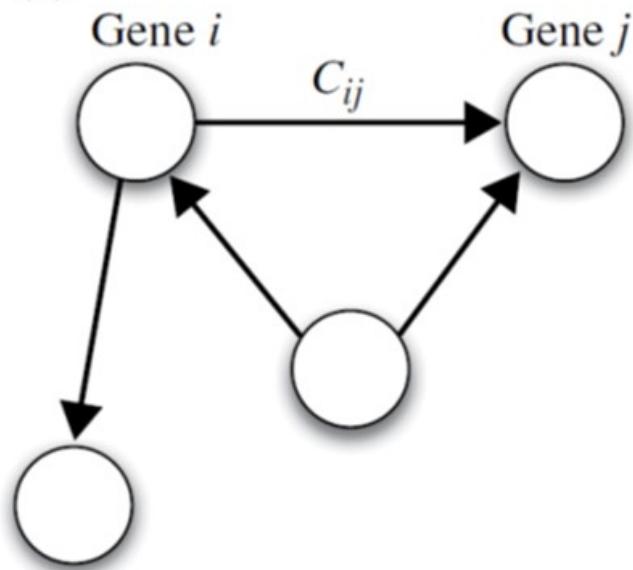
$$\text{minimize} \quad \sum_{i \in I} \sum_{j \in I} y_{ij}$$

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

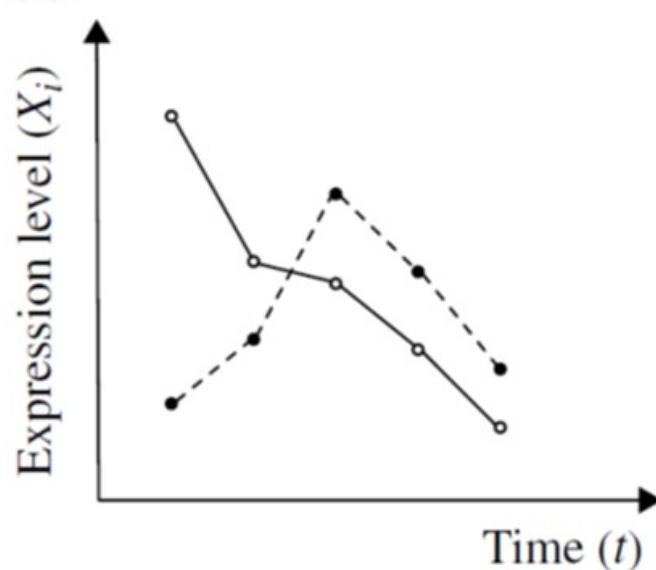
$$l_{ij} y_{ij} \leq C_{ij} \leq u_{ij} y_{ij}, \quad \forall i, j \in I$$

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

(a)



(b)



# DNA microarray داده

مبانی بهینه‌سازی

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

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

$$l_{ij} y_{ij} \leq C_{ij} \leq u_{ij} y_{ij}, \quad \forall i, j \in I$$

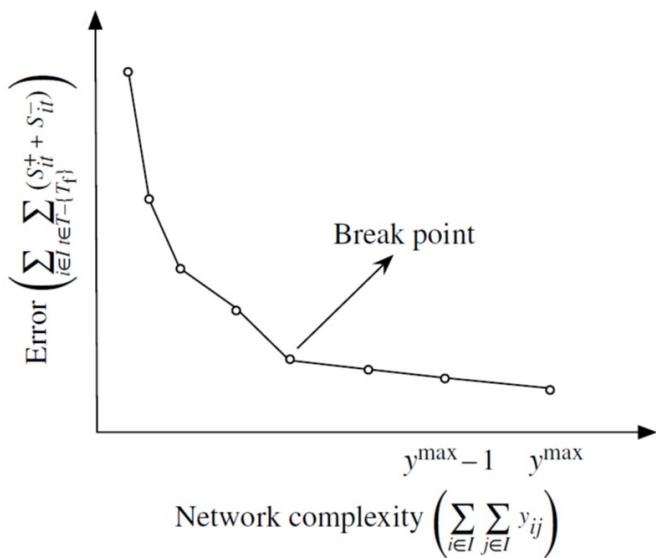
$$\sum_{i \in I} \sum_{j \in I} y_{ij} \leq y^{\max} - 1$$

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

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی



مبانی بهینه‌سازی

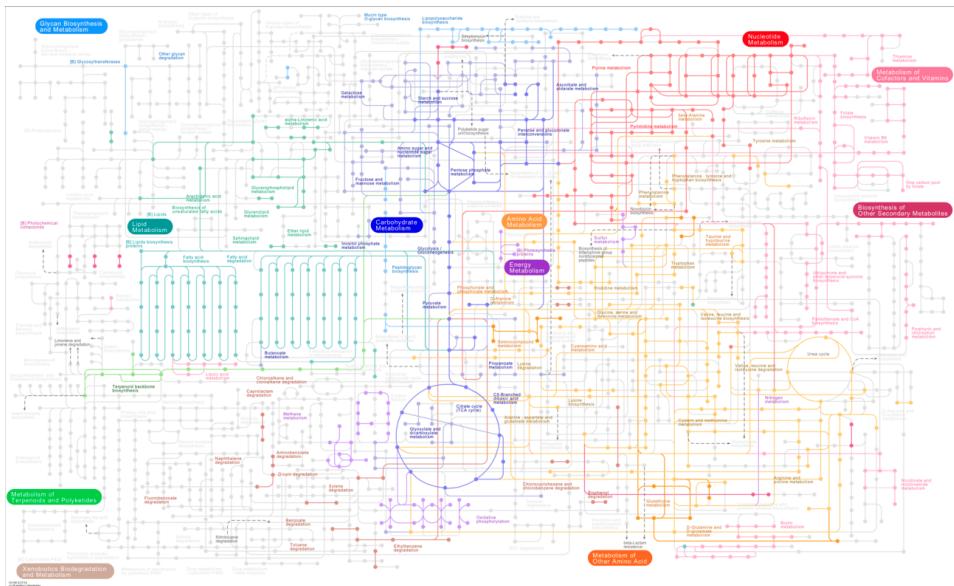
بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

## ۲ بازسازی شبکه متابولیکی

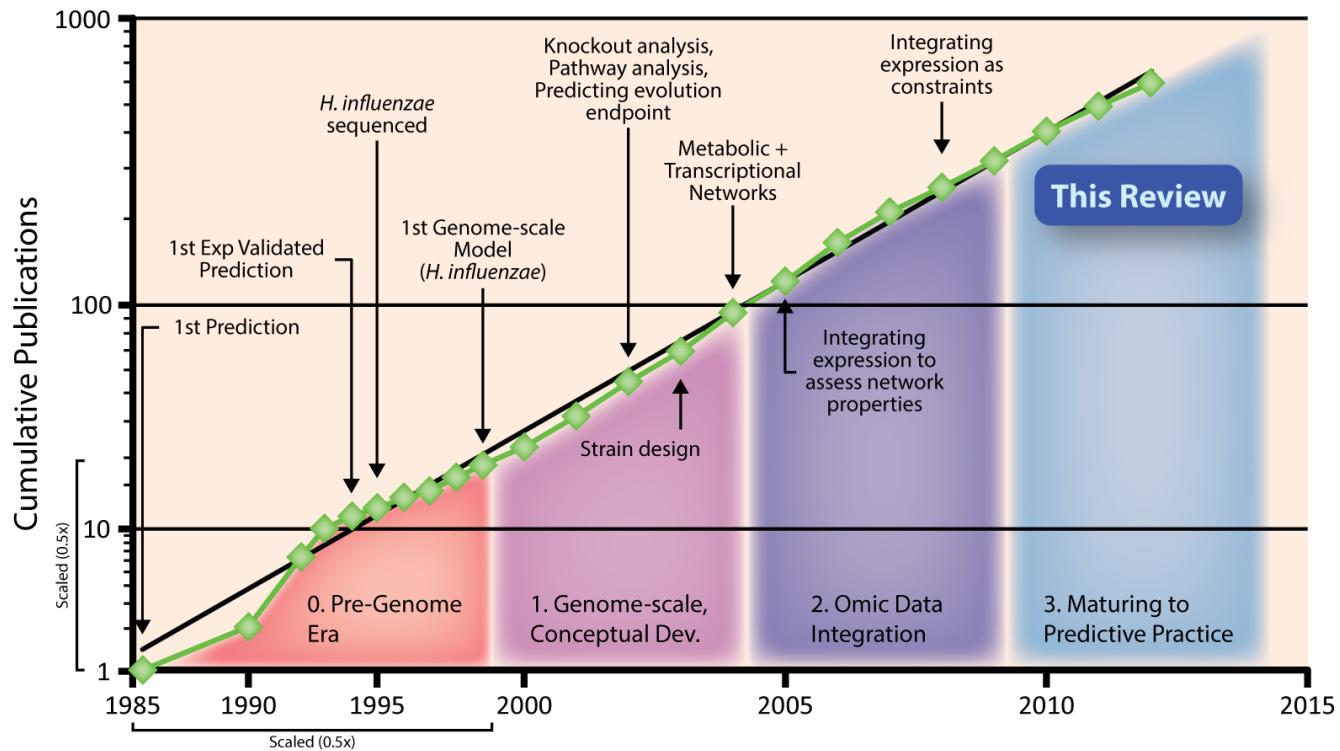
مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

شکل ۱: یک شبکه متابولیکی از پایگاه داده‌ی KEGG

## تاریخچه

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## مدل‌سازی ریاضی متابولیسم

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

### 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

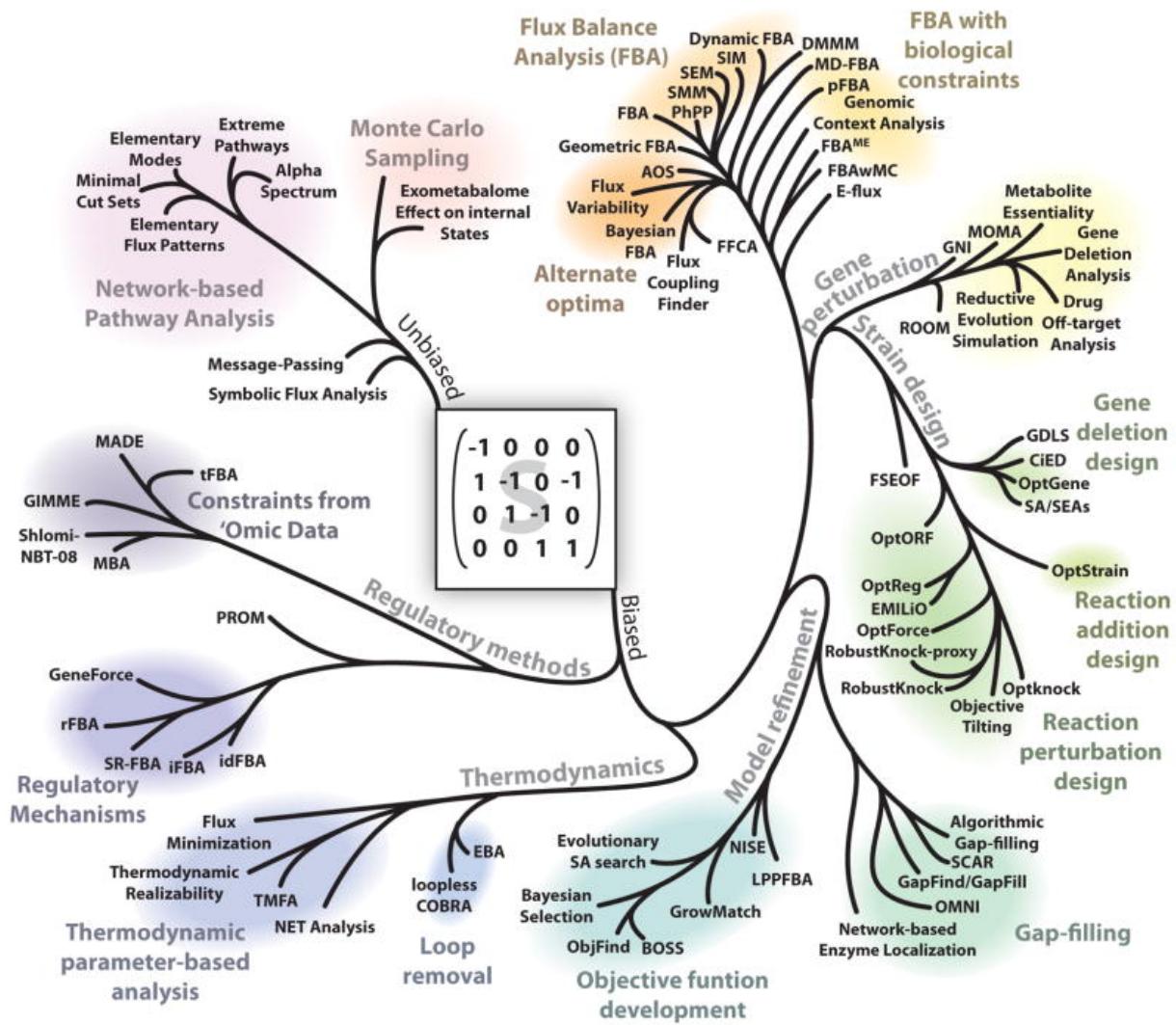
# روش‌های بهینه‌سازی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه متابولیکی

بهینه‌سازی خطی ترکیبی

برنامه‌ریزی غیرخطی



# شبکه‌های متابولیکی بازسازی شده ژنوم-مقیاس

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

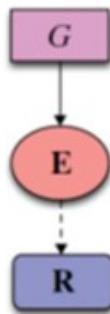
Reaction	Reaction equation	Genes
HEX1	[c] : atp + glc-D → adp + g6p + h	<i>glk</i>
PGI	[c] : g6p ⇌ f6p	<i>pgi</i>
PFK	[c] : atp + f6p → adp + fdp + h	<i>pfkA</i> OR <i>pfkB</i>
FBA	[c] : fdp ⇌ dhap + g3p	<i>fbaA</i> OR <i>fbaB</i>
TPI	[c] : dhap ⇌ g3p	<i>tpiA</i>
GAPD	[c] : g3p + nad + pi ⇌ 13dpg + h + nadh	<i>gapA</i> OR ( <i>gapC1</i> AND <i>gapC2</i> )
PGK	[c] : 3pg + atp ⇌ 13dpg + adp	<i>pgk</i>
PGM	[c] : 2pg ⇌ 3pg	<i>gpmA</i> OR <i>gpmB</i> OR <i>gpmM</i>
ENO	[c] : 2pg ⇌ h2o + pep	<i>eno</i>
PYK	[c] : adp + h + pep → atp + pyr	<i>pykA</i> OR <i>pykF</i>
PDH	[c] : coa + nad + pyr → accoa + co2 + nadh	<i>aceE</i> AND <i>aceF</i> AND <i>lpdA</i>
GLCtex	glc-D[e] ⇌ glc-D[p]	<i>phoE</i> OR <i>ompF</i> OR <i>ompN</i> OR <i>ompC</i>
GLCt2pp	glc-D[p] + h[p] → glc-D[c] + h[c]	<i>galP</i>
EX_glc(e)	[e] : glc-D ⇌	None
⋮	⋮	⋮
Biomass	[c]: $S_1 X_1 + S_2 X_2 + \dots + S_{atp} X_{atp} \rightarrow adp + h + pi$	None

مبانی بهینه‌سازی

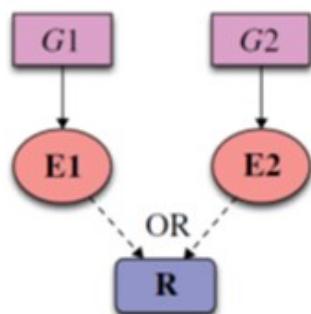
بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## وابستگی‌های ژن-پروتئین-واکنش

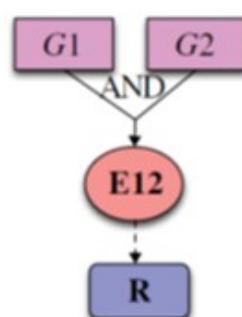
One-to-one



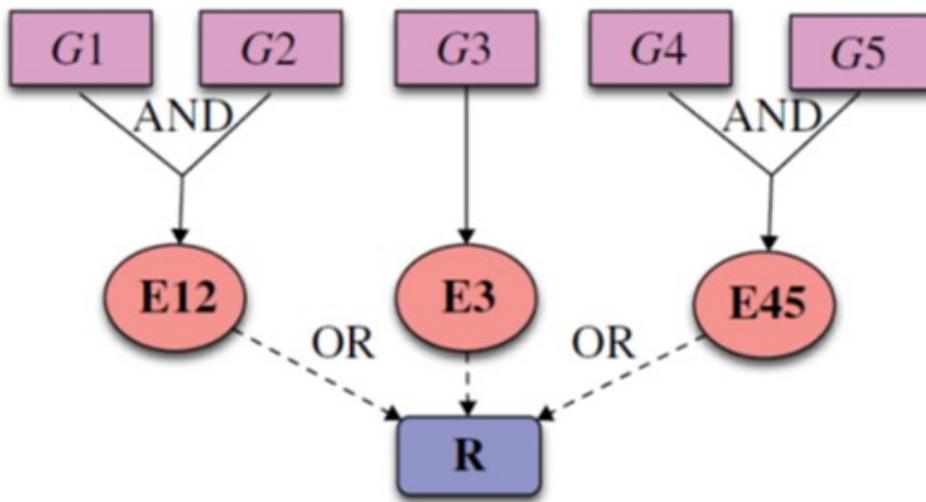
Isozymes



Multi-unit protein complex

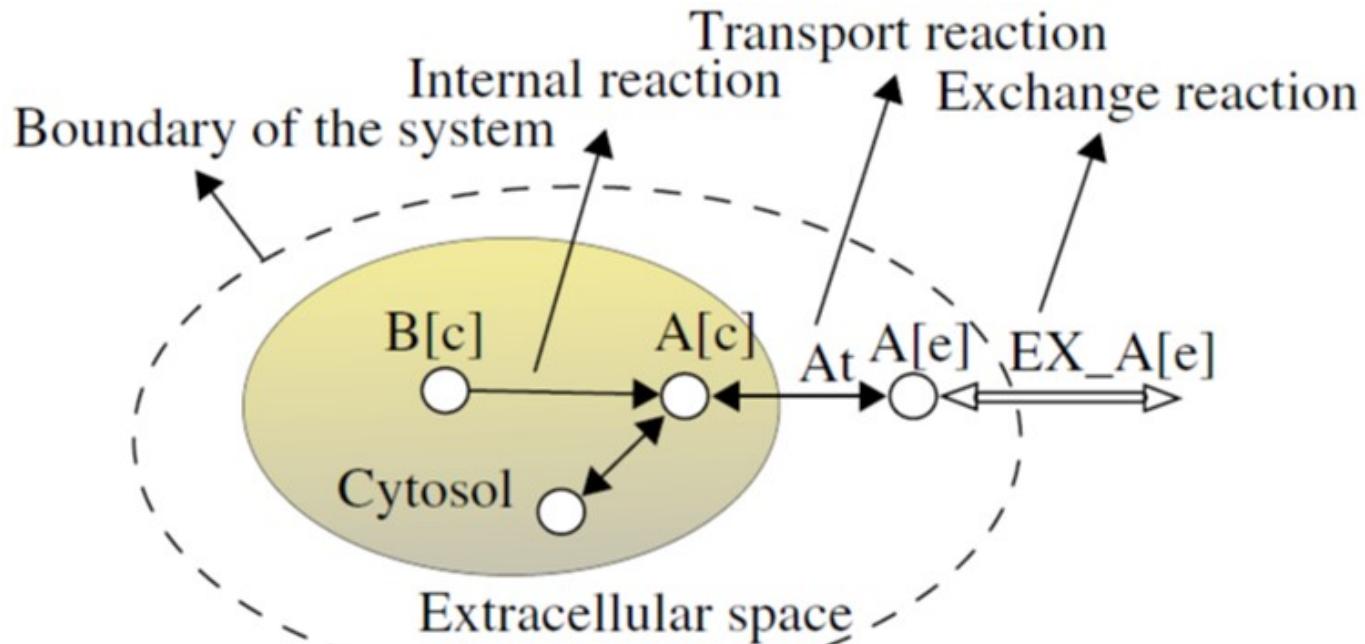


## Isozymes with multi-unit protein complexes



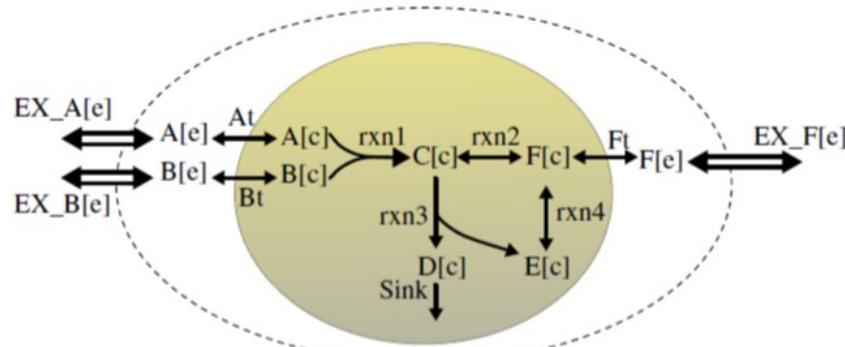
## ورودی‌ها و خروجی‌های سلولی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## ماتریس استوکیومتری

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

	rxn1: $A[c] + B[c] \longrightarrow C[c]$	rxn2: $C[c] \longleftrightarrow F[c]$	rxn3: $C[c] \longrightarrow D[c] + E[c]$	rxn4: $E[c] \longleftrightarrow F[c]$	At: $A[e] \longleftrightarrow A[e]$	Bt: $B[e] \longleftrightarrow B[e]$	Ft: $F[e] \longleftrightarrow F[e]$	EX_A(e): $A[e] \longleftrightarrow A[e]$	EX_B(e): $B[e] \longleftrightarrow B[e]$	EX_F(e): $F[e] \longleftrightarrow F[e]$	Sink: $D[c] \longrightarrow$
Internal	$A[e]$	$B[e]$	$A[c]$	$B[c]$	$C[c]$	$F[c]$	$D[c]$	$E[c]$	$F[e]$		
Transport	$0$	$0$	$0$	$0$	$1$	$0$	$0$	$-1$	$0$	$0$	$0$
Exchange	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$1$	$0$	$0$	$-1$	$0$	$0$
	$-1$	$0$	$0$	$0$	$-1$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$
	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$-1$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$
	$-1$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$-1$	$0$	$0$	$0$	$0$
	$1$	$-1$	$-1$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$
	$0$	$0$	$1$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$-1$
	$0$	$0$	$1$	$-1$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$
	$0$	$1$	$0$	$1$	$0$	$0$	$-1$	$0$	$0$	$0$	$0$
	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$0$	$1$	$0$	$0$	$-1$	$0$

## قیدهای ترمودینامیکی و ظرفیت

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

**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 <sup>1</sup>	$(-c, M) \quad c > 0 \& c \ll M$
Non-growth ATP maintenance (NGAM)	$(c, c), c > 0 \& c \ll M$
Reactions with experimental flux measurements	$\left(v_j^{\min, \exp}, v_j^{\max, \exp}\right)$

<sup>1</sup> The value of  $c$  depends on the limiting substrate and organism.

## تعاریف اولیه

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی• 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 :  $\mathcal{C} = \{v \in \mathbf{R}^n \mid Sv = 0, v_{\mathcal{I}} \geq 0\}$

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## واکنش‌های بلوکه شده

تمام واکنش‌هایی را باید که در هر صورت غیرفعال هستند.

حل به وسیله برنامه‌ریزی خطی:

- جهت اصلی واکنش

$$\text{maximize}_{v_i}$$

$$\text{subject to } v \in \mathcal{C}$$

$$v_i \leq 1$$

- جهت عکس واکنش

$$\text{minimize}_{v_i}$$

$$\text{subject to } v \in \mathcal{C}$$

$$v_i \geq -1$$

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## آنالیز موازنہ شار

find  $v$ subject to  $S^I v = 0,$ 

$$l^I \preceq v \preceq u^I,$$

$$I = \{i_1, i_2, \dots, i_k\} \subseteq \{1, 2, \dots, n\}.$$

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

## سوال مسابقه

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## دست‌گرمی

find  $v$ subject to  $Sv = 0,$ 

$$l^1 \preceq v \preceq u^1.$$

## تازه‌کار

minimize  $\|v\|_0$ subject to  $Sv = 0,$ 

$$l^1 \preceq v \preceq u^1.$$

## راندهای بعدی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

ماهر

minimize  $\|V\|_{2,0}$ subject to  $SV = 0,$  $L \preceq V \preceq U.$ 

ماهر ++

minimize  $(\|V\|_{2,0}, \|(SV)^T\|_{2,0})$ subject to  $L \preceq V \preceq U.$

راند آخر

بهینه‌ساز!

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

راستی آزمایی و رتبه‌بندی با

find  $v$ subject to  $S^I v = 0,$ 

$$\tilde{l}_k^I \preceq v \preceq \tilde{u}_k^I,$$

که در آن

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

## بیشینه نظری بازدهی تولید محصول

maximize/minimize  $v_{EX\_P(e)}$

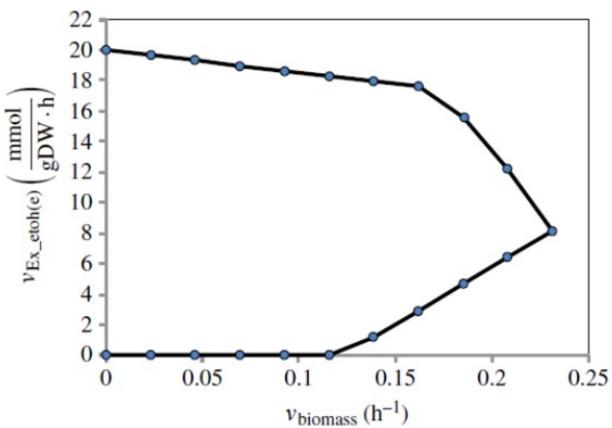
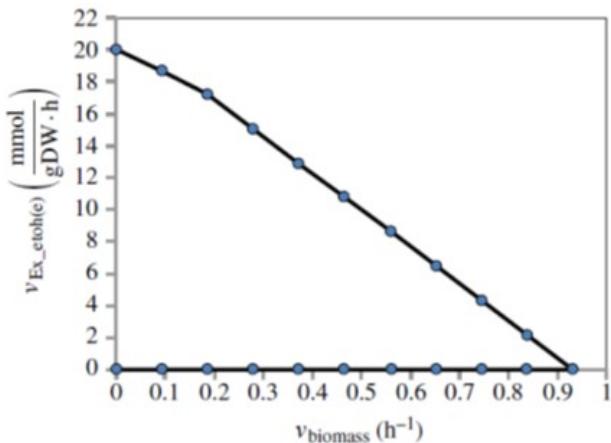
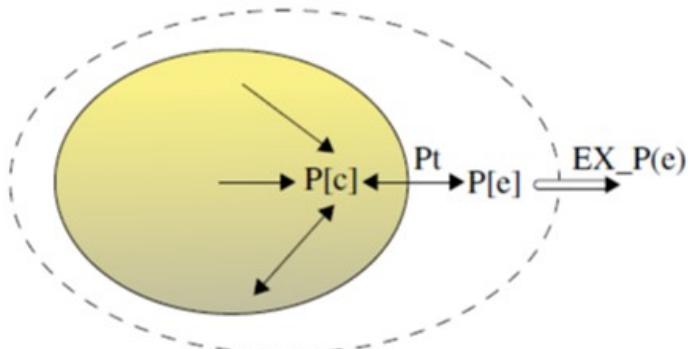
subject to

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

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

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

$$v_j \in \mathbb{R}, \quad \forall j \in J$$



مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

## آنالیز تغییرات شار

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطیmaximize/minimize  $v_i$ 

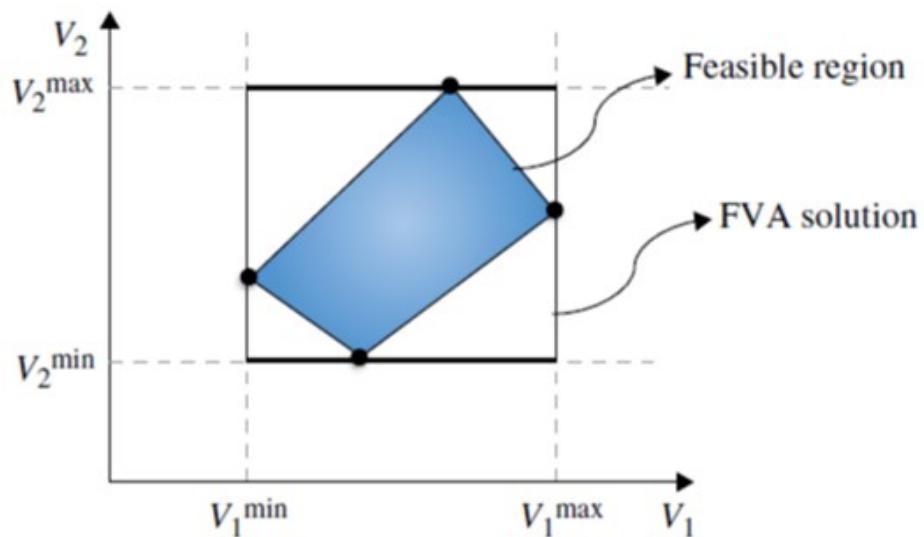
subject to

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

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

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

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



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

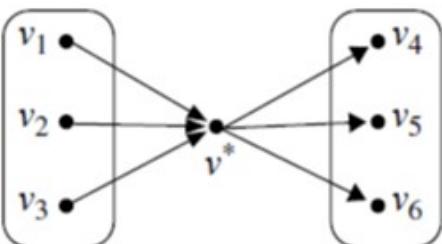
$$\sum_{j \in J} S_{ij} \bar{v}_j = 0, \quad \forall i \in I$$

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

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

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

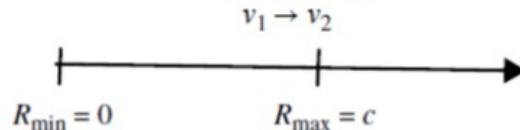
$$t \geq 0$$



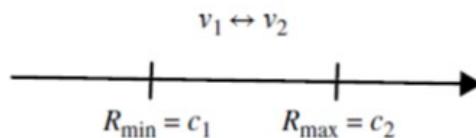
Reactions affected by  $v^*$       Equivalent knockouts for removing  $v^*$

$$R_{\min} \leq \frac{v_1}{v_2} \leq R_{\max}$$

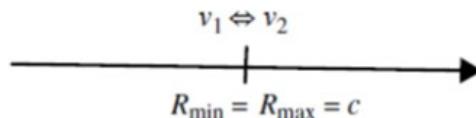
Directionally coupled



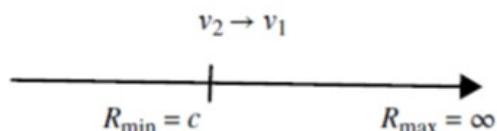
Partially coupled



Fully coupled



Directionally coupled



Uncoupled



مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

## تحلیل جفت‌شدگی شار

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

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]:

$$\text{maximize (and minimize)} \quad R = \bar{v}_{biomass}$$

subject to

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

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

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

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

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  $J^{fully\_coupled}$

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

# ۳ بهینه‌سازی خطی ترکیبی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی خطی  
غیرخطی

## برنامه‌ریزی خطی عدد صحیح آمیخته

$$\text{minimize} \quad c^T x + d^T y$$

$$\text{subject to} \quad Ax + By \geq b$$

$$x \in \mathbf{R}^n, \quad y \in \mathbf{Z}^m$$

معادل است با MILP با متغیر دودویی ۰-۱:

• روش اول

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

• روش دوم

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

## مدل‌سازی با متغیر دودویی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

- روش و خاموش کردن متغیرهای پیوسته  
ناکارکردن یا سرکوب زن  
محاسبه حالات مینیمال با شرط گذاشتن روی تعداد و اکنش‌های فعال یا غیرفعال
- تعاملات تنظیمی
  - تعویض متغیر بر حسب شرایط
  - تعویض قید بر حسب شرایط
- نگاشت GPR
  - مدل‌سازی روابط عطف
  - مدل‌سازی روابط فصل
- خطی‌سازی حاصل ضرب یک متغیر پیوسته در یک متغیر دودویی

# راهکارهای مدل‌سازی کارآمد با MILP

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

- استفاده از کمترین تعداد ممکن متغیر دودویی ثابت کردن تمام متغیرهای دودویی که روی جواب بهینه تاثیری ندارند یکی کردن تمام متغیرهای دودویی جفت شده
- 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)

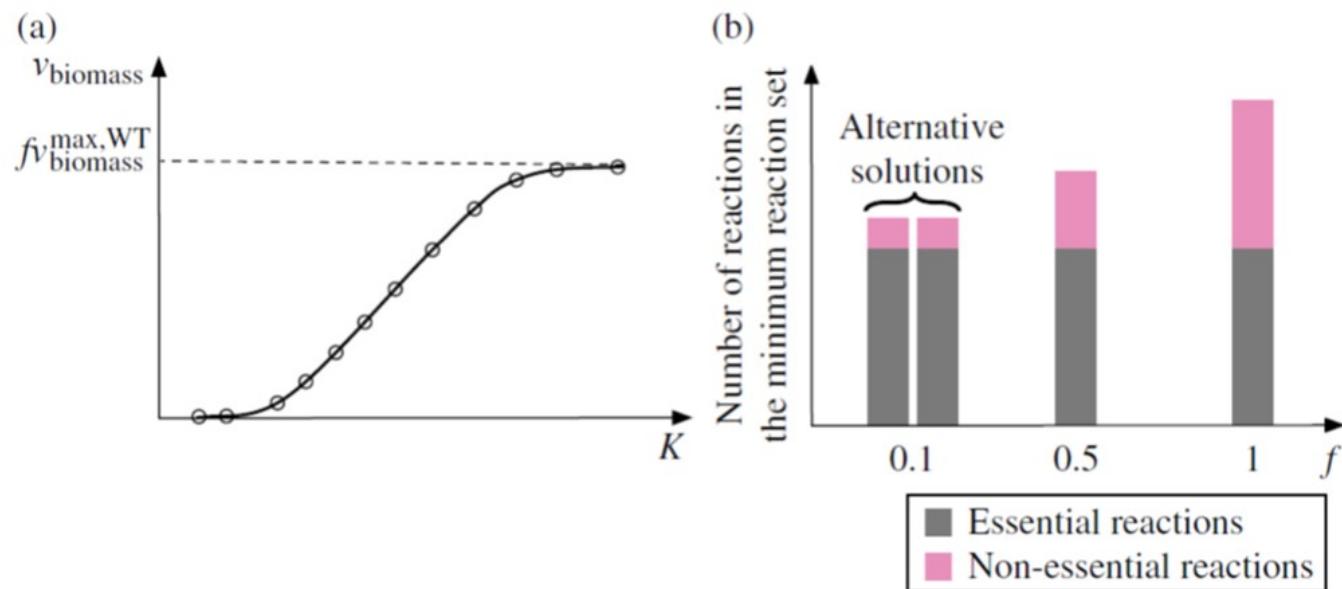
## شناسایی مجموعه واکنش‌های مینیمال برای رشد

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی



# تحلیل ترمودینامیکی شبکه های متابولیکی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

## ارزیابی ترمودینامیکی برای تشخیص جهت واکنش‌ها

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

تخمین علامت انرژی آزاد گیبس برای تعیین جهت واکنش‌ها:

- کران بالای انرژی آزاد گیبس

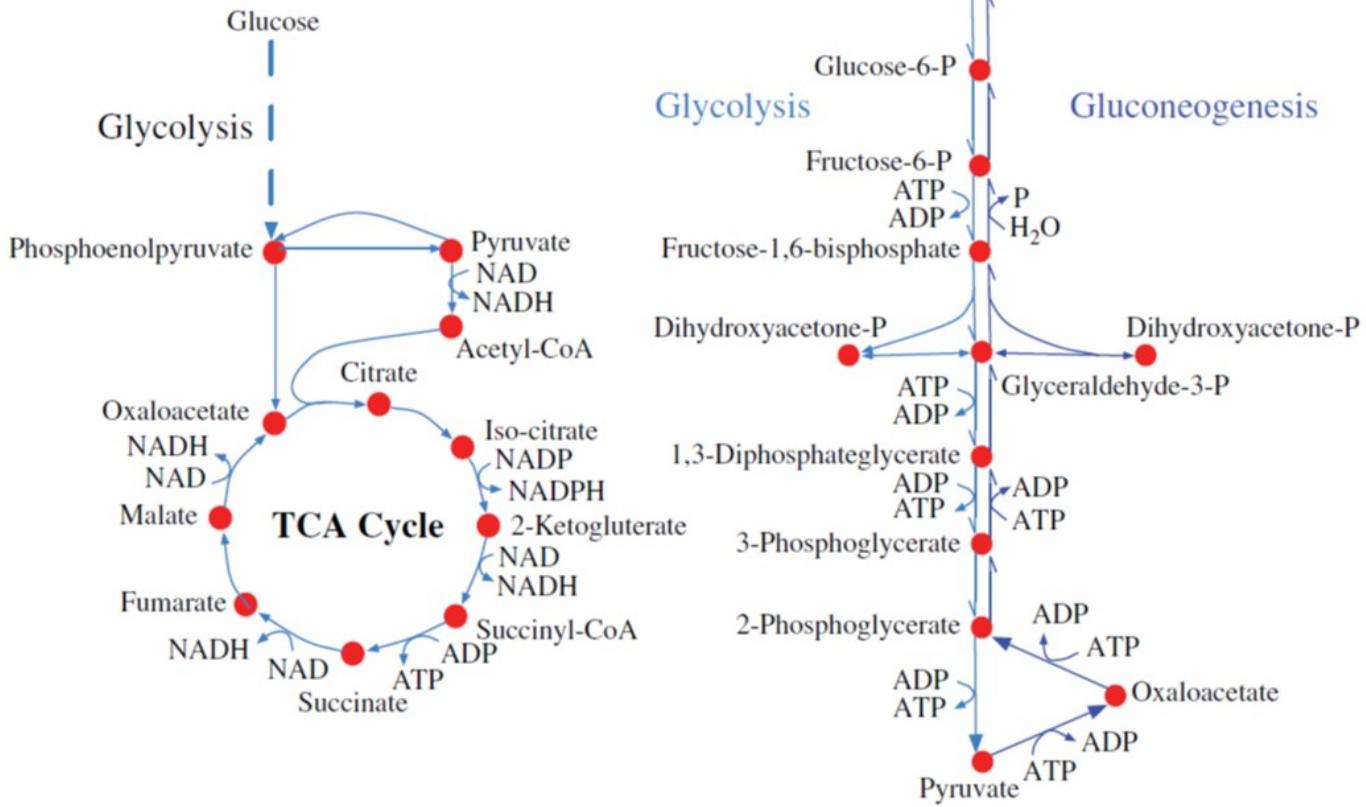
$$\Delta_r G_j^{\max} = \Delta_r G_j^\circ + \Delta G_{\text{transport}} + RT \left( \sum_{i \in \{i|i \in I, S_{ij} > 0\}} S_{ij} \ln(x_i^{\max}) + \sum_{i \in \{i|i \in I, S_{ij} < 0\}} S_{ij} \ln(x_i^{\min}) \right) + U_{r,est,j}$$

- کران پایین انرژی آزاد گیبس

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

## چرخه‌ی تری‌کربوکسیلیک اسید

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## حذف چرخه‌های از نظر ترمودینامیکی نشدنی (TIC)

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

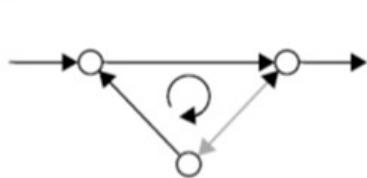
بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

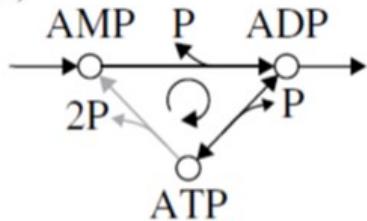
- شناسایی واکنش‌های شرکت‌کننده در TIC

- حذف TIC از طریق تغییر دادن شبکه‌ی متابولیکی

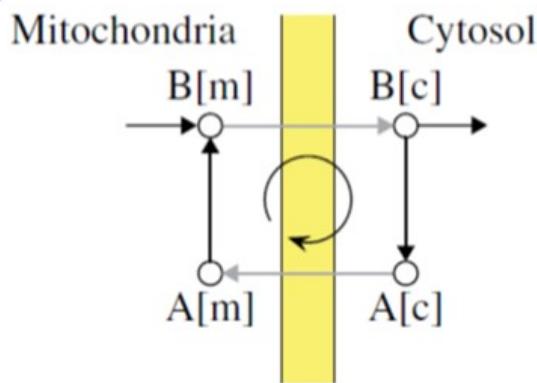
(a)



(b)



(c)



مبانی بهینه‌سازی  
بازسازی شبکه  
متabolیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

## Thermodynamics-based metabolic flux analysis (TMFA)

**maximize**  $v_{biomass}$

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

$0 \leq v_j \leq u_j, \quad \forall j \in J^{\text{model}}$

$\Delta_r G_j \leq (1 - z_j)M, \quad \forall j \in \{j \mid j \in J^{\text{model}} \wedge \Delta_r G_j^{\circ} \text{ known}\}$

$0 \leq v_j \leq u_j z_j, \quad \forall j \in J^{\text{model}}$

$\Delta_r G_k \leq (1 - y_k)M, \quad \forall k \in J^{\text{lumped}}$

$\sum_{j \in J^{\text{model}}} \alpha_{kj} z_j \leq \left( \sum_{j \in J^{\text{model}}} \alpha_{kj} \right) - (1 - y_k), \quad \forall k \in J^{\text{lumped}}$

$\Delta_r G_j = \Delta_r G_j^{\circ} + RT \left( \sum_{i \in \{i \mid i \in I, S_{ij} \neq 0\}} S_{ij} \ln(x_i) \right),$

$\forall j \in \{j \mid j \in J^{\text{model}} \wedge \Delta_r G_j^{\circ} \text{ known}\} \cup J^{\text{lumped}}$

$z_j \in \{0, 1\}, \quad \forall j \in J^{\text{model}}$

$y_k \in \{0, 1\}, \quad \forall k \in J^{\text{lumped}}$

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## حذف TIC از طریق به کار بردن قانون حلقه

maximize  $v_{biomass}$

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

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

$$-M(1 - y_j) \leq v_j \leq My_j, \quad \forall j \in J^{\text{internal}}$$

$$-My_j + \epsilon(1 - y_j) \leq G_j \leq -\epsilon y_j + M(1 - y_j), \quad \forall j \in J^{\text{internal}}$$

$$N_{\text{int}}G = 0$$

$$y_j \in \{0, 1\}, \quad \forall j \in J^{\text{internal}}$$

$$G_j \in \mathbf{R}, \quad \forall j \in J^{\text{internal}}$$

$$v_j \in \mathbf{R}, \quad \forall j \in J^{\text{model}}$$

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## بر طرف‌سازی 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

صرف متابولیت‌ها توسط واکنش‌های غیر‌متabolیکی

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

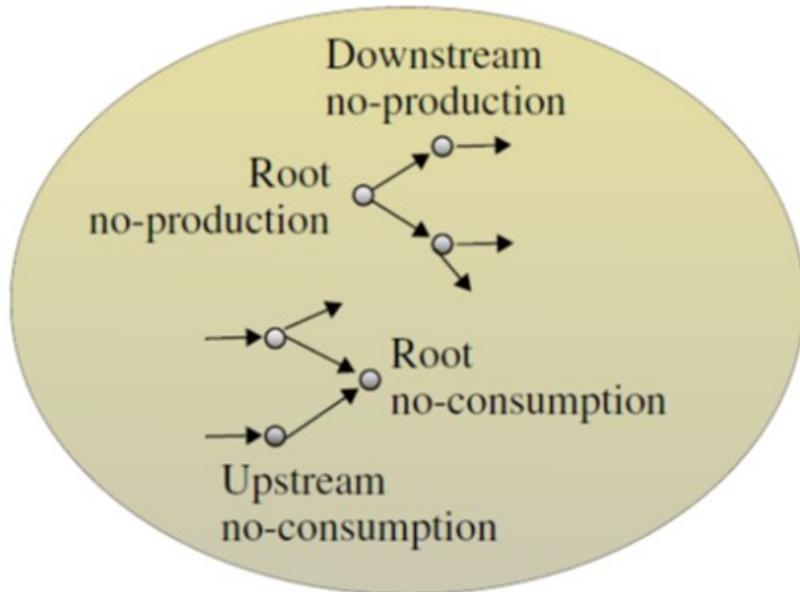
بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

$$\text{maximize} \quad \sum_{j \in \{j | j \in J^{\text{irrev}}, S_{ij} > 0\} \cup \{j | j \in J^{\text{rev}}, S_{ij} \neq 0\}} S_{ij} v_j$$

$$\text{subject to} \quad l_j \leq v_j \leq u_j, \quad \forall j \in J$$

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

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



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

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

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

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

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

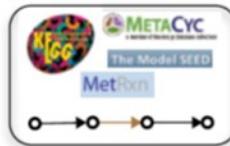
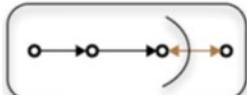
$\sum_{j \in J} S_{ij}v_j = 0, \quad \forall i \notin I^{\text{cytosol}}$

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

$w_{ii} \in \{0, 1\}, \quad \forall i \in I, j \in J$

Add reactions from external databases

Add transport reactions



Relax irreversibility constraints



مبانی بهینه‌سازی  
بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

## GapFill

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

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

# پیش‌بینی رشد در شبکه‌های متابولیکی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

(a)

(b)

*In silico*

<i>In vivo</i>		
No Growth	Growth	
<i>In vivo</i>	GG	GNG
No Growth	NGG	NGNG

*In silico*

No Growth      Synthetic Lethal      Essential

<i>In vivo</i>		No Growth	
		Growth	Essential
Growth	GG	GES	GSL
	ESG	ESES	ESSL
SLG	SLES	SLSL	

## GrowthMatch-NGG

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## GrowthMatch-GNG

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطیminimize  $v_{biomass}$ 

subject to

$$\left[ \begin{array}{ll} \text{maximize} & v_{biomass} \\ \text{subject to} & \sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, \quad \forall i \in I \\ & l_j y_j \leq v_j \leq u_j y_j, \quad \forall j \in J \\ & v_j \in \mathbf{R}, \quad \forall j \in J \end{array} \right]$$

$$y_j = 0, \quad \forall j \in J^{g*}$$

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

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

## شناسایی مسیرهای متصل به متابولیت‌های هدف

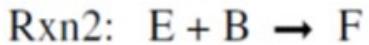
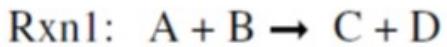
مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

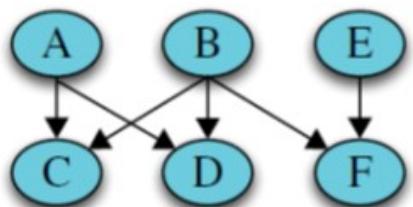
بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

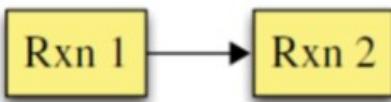
- MetaRoute
- PathMiner
- Pathway Tools
- PathFinder
- PathComp
- PathProd
- GEM-Path
- UM-BBD Pathway Prediction System
- Biochemical Network Integrated Computational Explorer (BNICE)



(a)



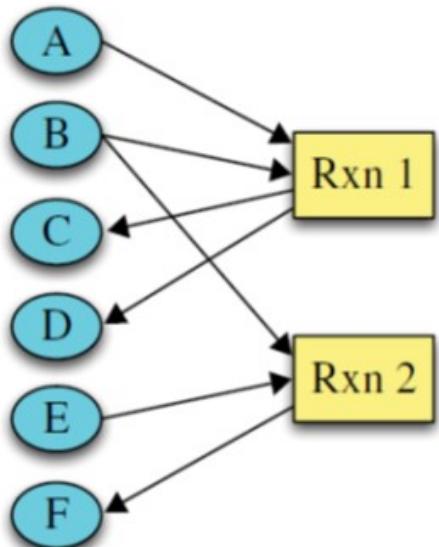
(b)



**Nodes:** Metabolites  
**Arcs:** Reactions

**Nodes:** Reactions  
**Arcs:** Shared metabolites

(c)



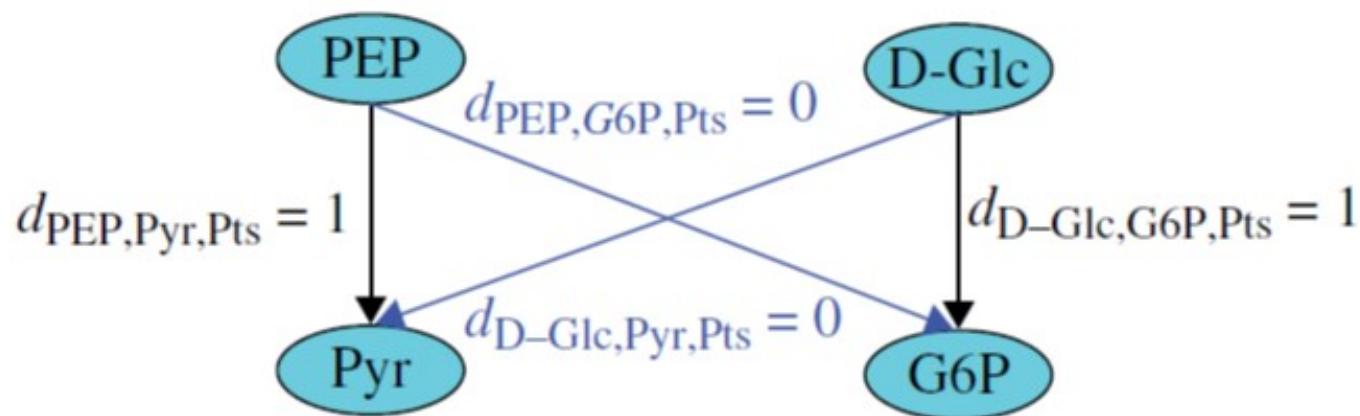
**Nodes:** Metabolites and reactions  
**Arcc:** Links between metabolites and reactions

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## بهره‌وری کربن و انرژی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## برش عدد صحیح

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

## یک صورت‌بندی جایگزین

$$\text{maximize} \quad \sum_{j \in J} S_{ej} v_j$$

$$\text{subject to} \quad \sum_{i \in I} \sum_{i' \in I, i' \neq i} y_{ii'} = L$$

...

maximize  $v_{EX\_i^*(e)}$

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

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

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

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

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

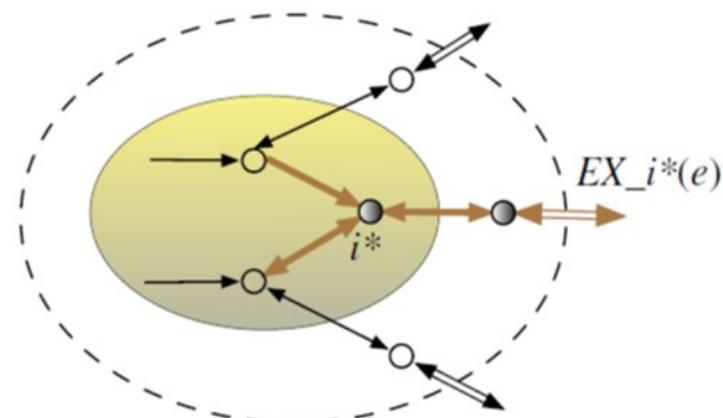
$y_j \in \{0, 1\}, \quad \forall j \in J^{\text{database}}$

مبانی بهینه‌سازی

بازارسازی شبکه  
متabolیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی



- |                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| ○ Native metabolite     | → Native reaction     |
| ● Non-native metabolite | → Non-native reaction |

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطیmaximize/minimize  $f(a, b, c, d)$ 

subject to

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

$$e_Bb + e_Dd - e_Aa - e_Cc = 0$$

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

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

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

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

## با افزودن کمترین تعداد واکنش ممکن

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطیminimize  $\sum_{j \in J^{\text{database}}} y_j$ subject to  $\sum_{j \in J^{\text{model}} \cup J^{\text{database}}} S_{ij} v_j = 0, \quad \forall i \in I^{\text{host}} \cup I^{\text{database}}$ 

$v_{EX\_A(e)} = -a, \quad v_{EX\_C(e)} = -c, \quad v_{EX\_B(e)} = b, \quad v_{EX\_D(e)} = d$

$v_j = 0, \quad \forall j \in J^{\text{host,exch}} \setminus \{EX\_A(e), EX\_B(e), EX\_C(e), EX\_D(e)\}$

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

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

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

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

## با افزودن کمترین میزان شار ممکن

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

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

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

$$v_{EX\_A(e)} = -a, \quad v_{EX\_C(e)} = -c, \quad v_{EX\_B(e)} = b, \quad v_{EX\_D(e)} = d$$

$$v_j = 0, \quad \forall j \in J^{\text{host,exch}} \setminus \{EX\_A(e), EX\_B(e), EX\_C(e), EX\_D(e)\}$$

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

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

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

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

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

## طراحی محاسباتی سویه

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

برخی از کاربردهای متابولیت‌های ثانویه      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-کاھش مطلوب دامداری
- زیست‌سوخت‌ها و زیست‌تجدیدپذیرها
- داروها و فرآوردهای آرایشی بهداشتی
- صنایع غذایی و مواد غذایی تراریخته
- محصولات صنعتی، کشاورزی و

- 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  
بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

maximize  $v_{EX\_P(e)}$

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

$$v_{EX\_glc(e)} \geq -v_{glc}^{uptake}, \quad (v_{glc}^{uptake} = 10 \frac{mmol}{gDW.h})$$

$$v_{EX\_O_2(e)} \geq -v_{O_2}^{uptake}, \quad (v_{O_2}^{uptake} = 20 \frac{mmol}{gDW.h})$$

$$v_{ATPM} = v_{ATP}^{main}, \quad (v_{ATP}^{main} = 8.39 \frac{mmol}{gDW.h})$$

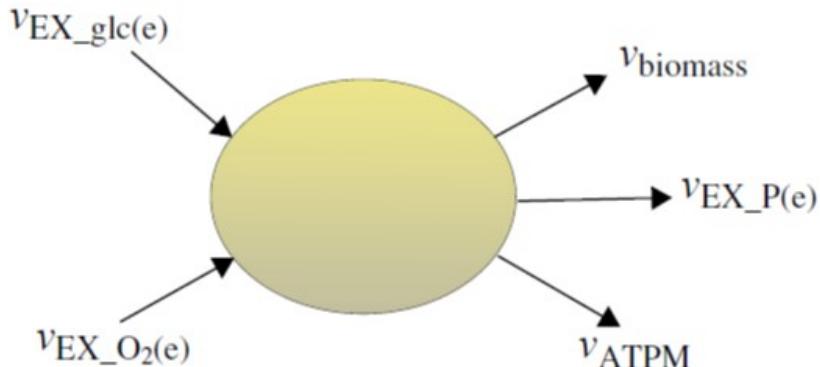
$$v_{biomass} \geq f v_{biomass}^{max,WT}, \quad (0 \leq f \leq 1)$$

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

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

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

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



مبانی بهینه‌سازی

بازارسازی شبکه  
متabolیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## OptKnock

maximize  $v_{EX\_P(e)}$

subject to

$$\begin{aligned} & \text{maximize } v_{biomass} \\ & \text{subject to } \sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, \quad \forall i \in I \\ & \quad v_{EX\_glc(e)} \geq -v_{glc}^{uptake} \\ & \quad v_{EX\_O_2(e)} \geq -v_{O_2}^{uptake} \\ & \quad v_{ATPM} = v_{ATP}^{maint} \\ & \quad v_{biomass} \geq f v_{biomass}^{max,WT} \\ & \quad l_j y_j \leq v_j \leq u_j y_j, \quad \forall j \in J \end{aligned}$$

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

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

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

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

maximize  $v_{EX\_P(e)}$

subject to

OptKnock

Primal

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

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

Dual

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

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

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

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

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

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

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

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

مبانی بهینه‌سازی  
بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

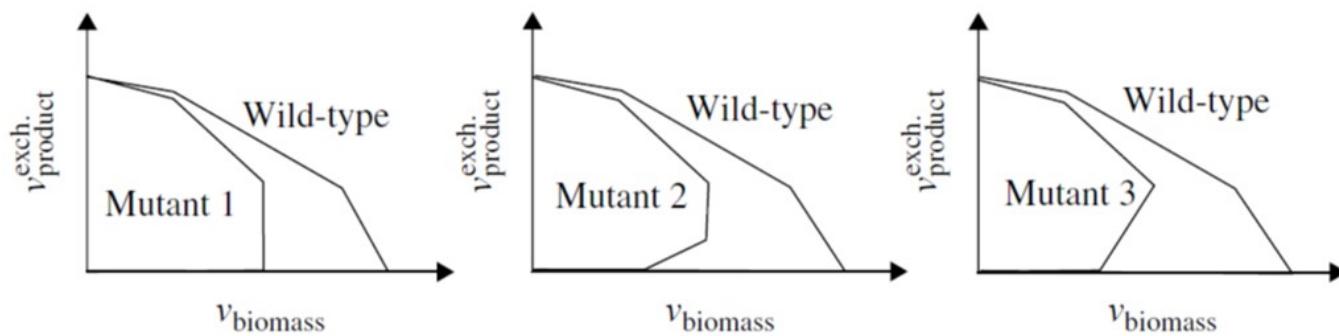
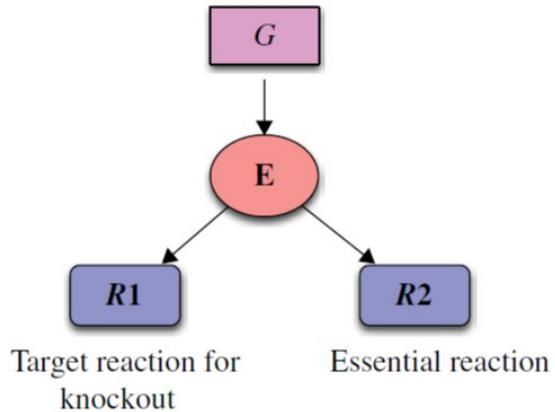
- Biomass, ATPM
- *In silico* and *in vivo* essential reactions
- Blocked reactions
- Exchange reactions
- Internal reactions with no gene–protein–reaction (GPR) associations as well as spontaneous and diffusion reactions.
- All reactions in a fully coupled set except for one representative.
- Transport 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.

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متabolیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

# Synthetic lethals

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



مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متabolیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## RobustKnock

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

maximize    minimize  $v_{EX\_P(e)}$   
 subject to

$$\left[ \begin{array}{ll} \text{maximize} & v_{biomass} \\ \text{subject to} & \sum_{j \in J} S_{ij} v_j = 0, \quad \forall i \in I \\ & l_j y_j \leq v_j \leq u_j y_j, \quad \forall j \in J \end{array} \right]$$

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

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

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

یک تابع هدف جایگزین

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

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

## ۴ برنامه‌ریزی غیرخطی

# Minimization of metabolic adjustment (MOMA)

$$\text{minimize} \quad \sum_{j \in J} (v_j - v_j^{WT})^2$$

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

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

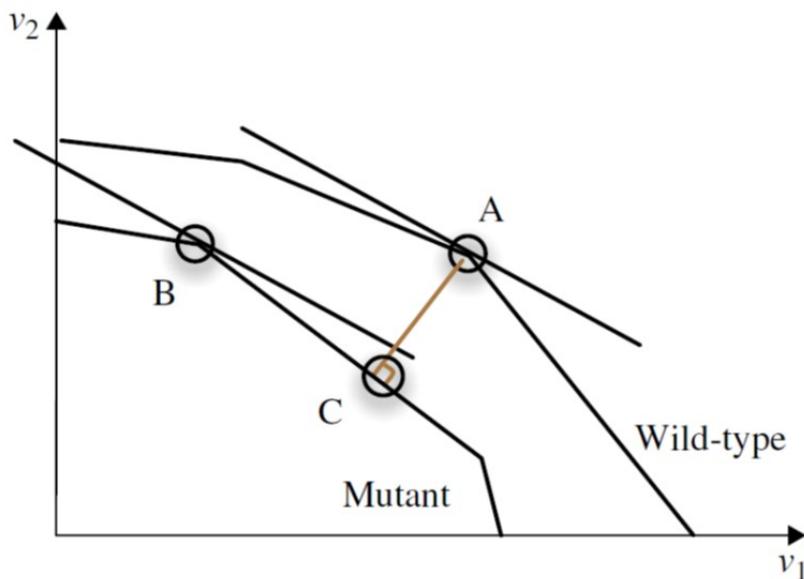
$$v_j \in \mathbf{R}, \quad \forall j \in J$$

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متabolیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی



## مدل‌های دینامیکی و سینتیکی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی**maximize**  $v_{EX\_P(e)}$ **subject to**  $v_j = v_j(v_j^{max}, C_i, P_j), \quad \forall j \in J^{\text{kin}}$ 

$$0 \leq v_j^{max} \leq fv_j^{max,ref}, \quad \forall j \in J^{\text{kin}}$$

$$C_i^l \leq C_i \leq C_i^u, \quad \forall i \in I^{\text{kin}}$$

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

$$l_j \leq v_j \leq u_j, \quad \forall j \in J^{\text{stoic}}$$

$$C_i \geq 0, \quad \forall i \in I^{\text{kin}}$$

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

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی**maximize**  $v_{EX\_P(e)}$ **subject to**  $u_j = u_j(v_j^{max}, C_i, P_j), \quad \forall j \in J^{\text{kin}}$ 

$$v_j^{max,ref} y_j^{\text{kin}} \leq v_j^{max} \leq v_j^{max,ref} (y_j^{\text{kin}} + f(1 - y_j^{\text{kin}})), \quad \forall j \in J^{\text{kin}}$$

$$C_i^l \leq C_i \leq C_i^u, \quad \forall i \in I^{\text{kin}}$$

$$\sum_{j \in J^{\text{kin}}} (1 - y_j^{\text{kin}}) + \sum_{j \in J^{\text{stoic}}} (1 - y_j^{\text{stoic}}) \leq K$$

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

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

$$v_j = u_j, \quad \forall j \in J^{\text{kin}}$$

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

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

# Metabolic flux analysis (MFA)

- استفاده از ایزوتاپ‌های  $C^{13}$ ,  $O^{18}$ ,  $H^2$ ,  $N^{15}$  و ...
- Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy
- Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS)

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

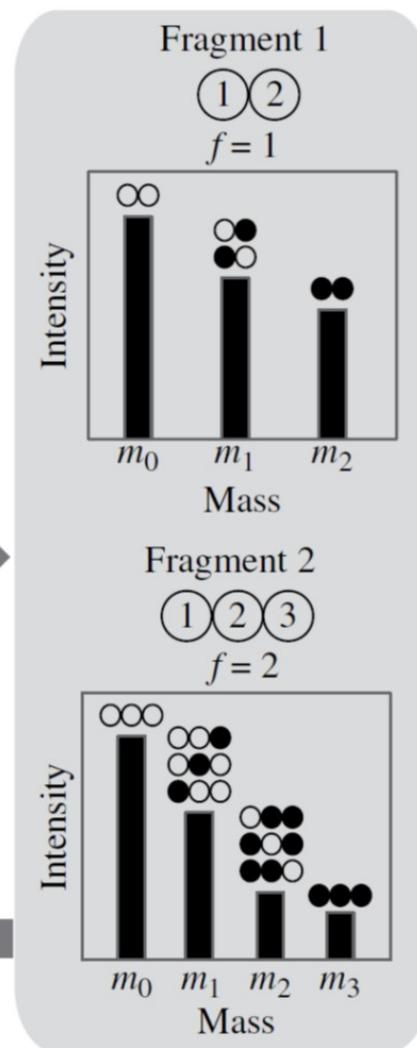
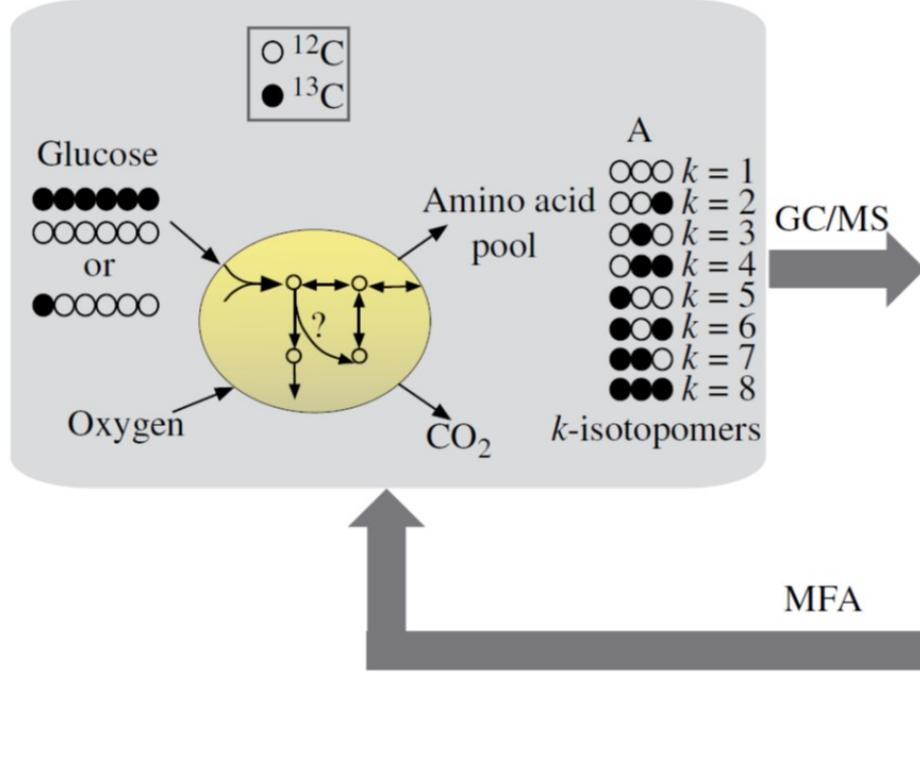
## نمادگذاری

 $J$ : مجموعه تمام واکنش‌های شبکه متابولیکی $I$ : مجموعه تمام متابولیت‌های شبکه متابولیکی $I^{meas}$ : مجموعه تمام متابولیت‌های اندازه‌گیری شده (مثلاً تمام اسیدهای آمینه) $K_i$ : مجموعه تمام ایزوتوپمرهای متابولیت $F_i$ : مجموعه تمام قطعات ممکن حاصل از یونش متابولیت $M_f^i$ : مجموعه تمام نسبت‌های جرمی مشاهده شده برای یک قطعه  $f$  از متابولیت

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

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

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

# Isotopomer grouping matrix (IGM)

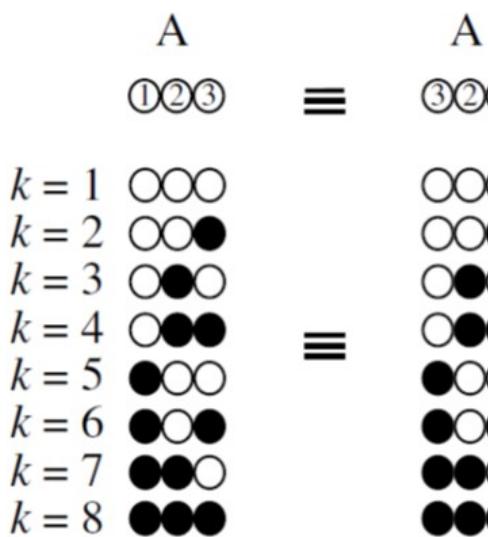
مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکی

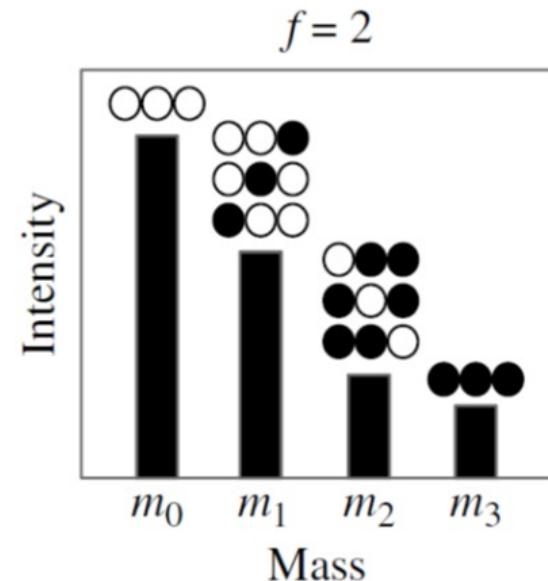
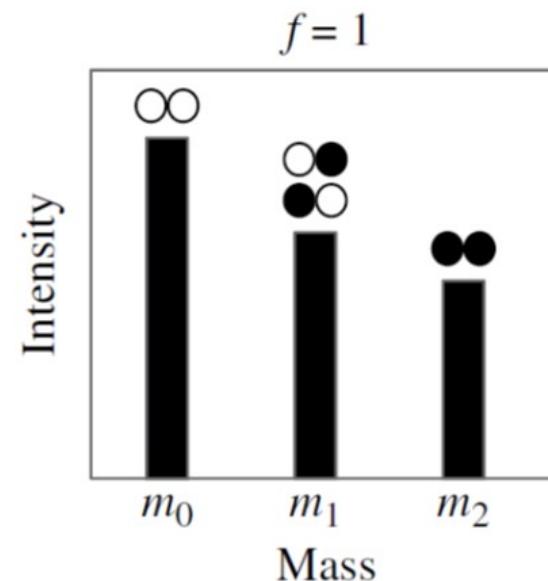
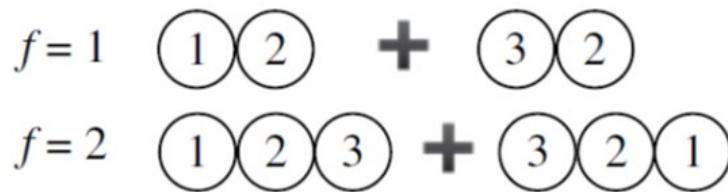
بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

$$IGM_{f=1}^A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad IGM_{f=1}^A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$



GC/MS



مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

# Isotopomer grouping matrix (IGM)

مبانی بهینه‌سازی

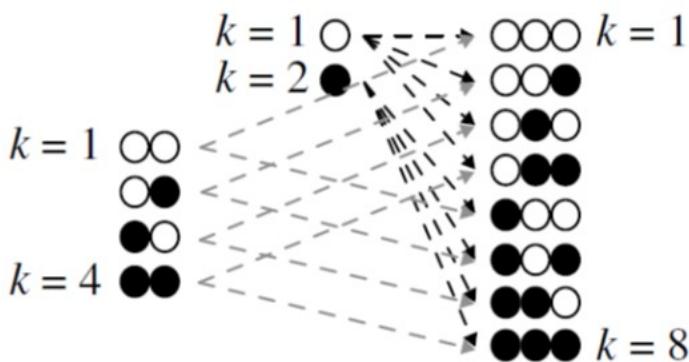
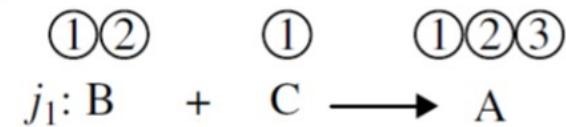
بازسازی شبکه  
متابولیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

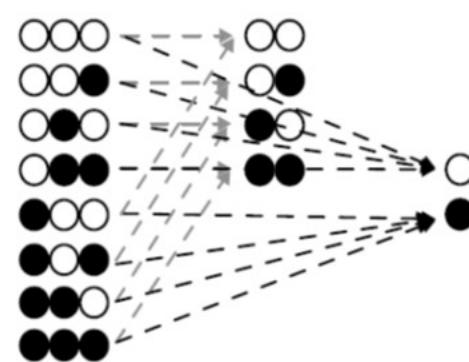
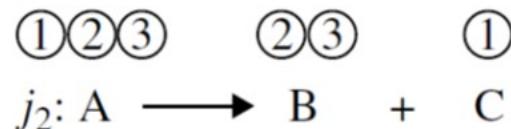
برنامه‌ریزی  
غیرخطی

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

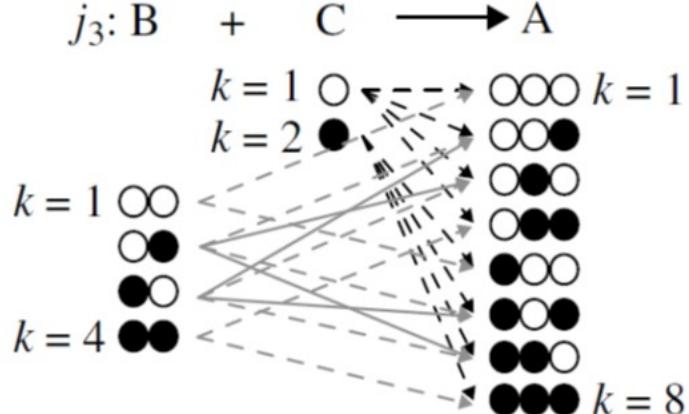
(a)



(b)



(c)



مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

# Isotopomer mapping matrix (IMM)

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متabolیکی

بهینه‌سازی خطی  
ترکیبی

برنامه‌ریزی  
غیرخطی

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

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

# Isotopomer distribution vector (IDV)

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

$$Fr_i^j = \prod_{i' \in \{i' | S_{i'j} < 0\}} IMM_{j:i' \rightarrow i} IDV_{i'}, \quad \forall i \in I$$

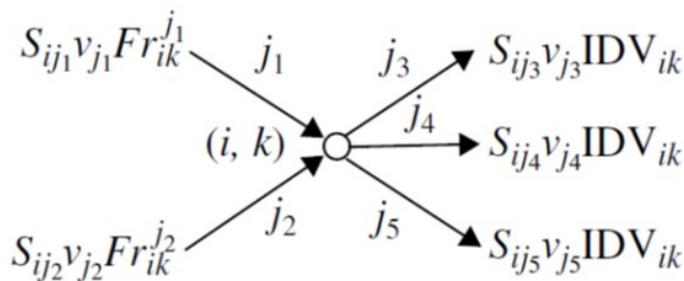
$$Fr_{A,k}^{j_1} = \left( \sum_{k' \in K_B} IMM_{j_1:B \rightarrow A, k' \rightarrow k} IDV_{Bk'} \right) \left( \sum_{k' \in K_C} IMM_{j_1:C \rightarrow A, k' \rightarrow k} IDV_{Ck'} \right), \quad \forall k \in K_A$$

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

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

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

$$\sum_{j \in \{j | S_{ij} > 0\}} S_{ij} v_j \left[ \prod_{i' \in \{i' | S_{i'j} < 0\}} \left( \sum_{k' \in K_{i'}} IMM_{j:i' \rightarrow i, k' \rightarrow k} IDV_{i'k'} \right) \right] \\ + \sum_{j \in \{j | S_{ij} < 0\}} S_{ij} v_j IDV_{ik} = 0, \quad \forall i \in I, k \in K_i$$



مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متابولیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

مبانی بهینه‌سازی

بازسازی شبکه  
متabolیکیبهینه‌سازی خطی  
ترکیبیبرنامه‌ریزی  
غیرخطی

## Metabolic flux analysis (MFA)

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

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

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

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

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

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

$$0 \leq v_j \leq u_j, \quad \forall j \in J$$

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