BMM5729 – Análise Sistêmica e Engenharia do Metabolismo

Flux Balance Analysis (FBA)

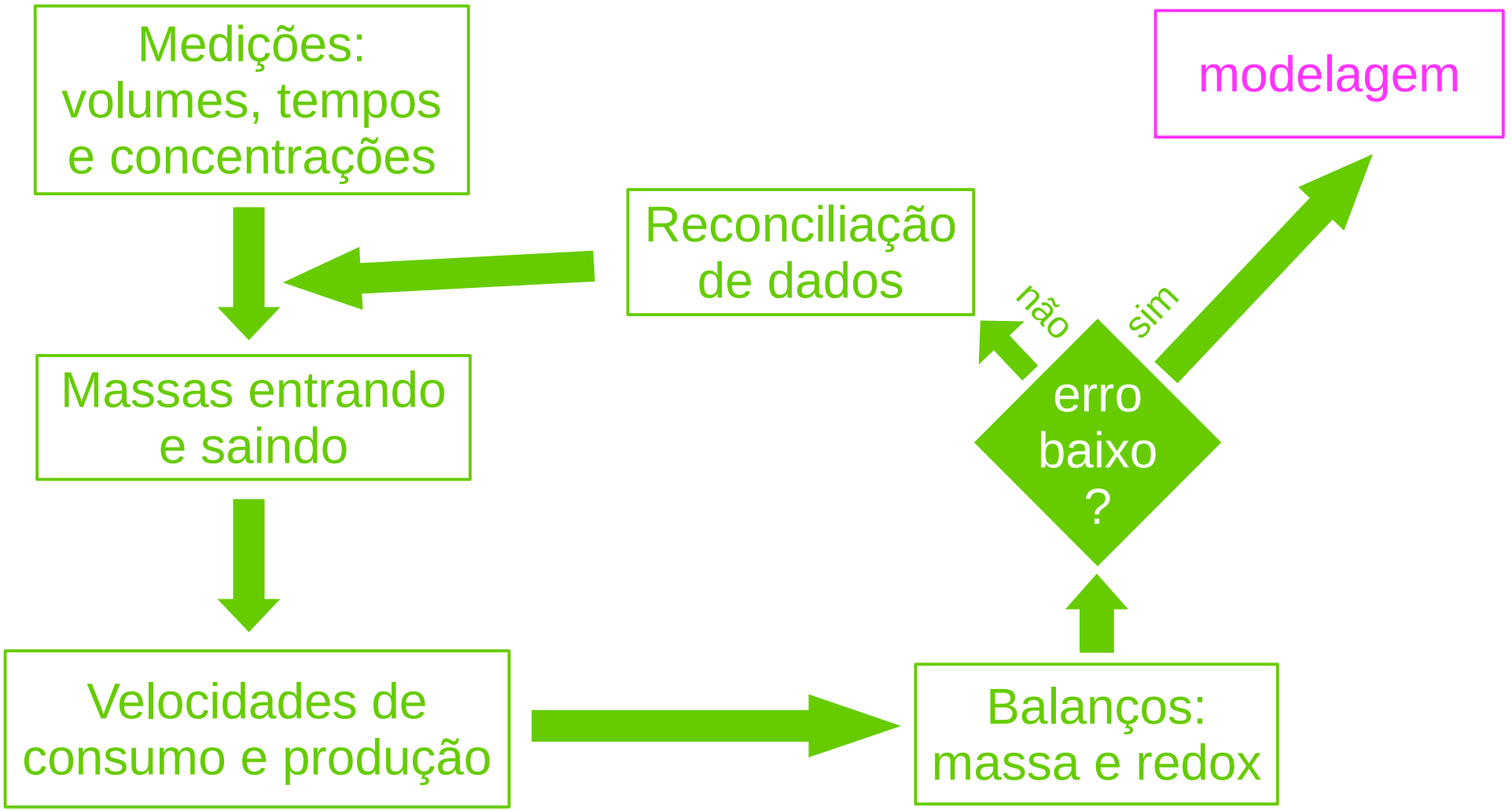
Parte 1: Definição + toy network

Rafael Nahat

2018

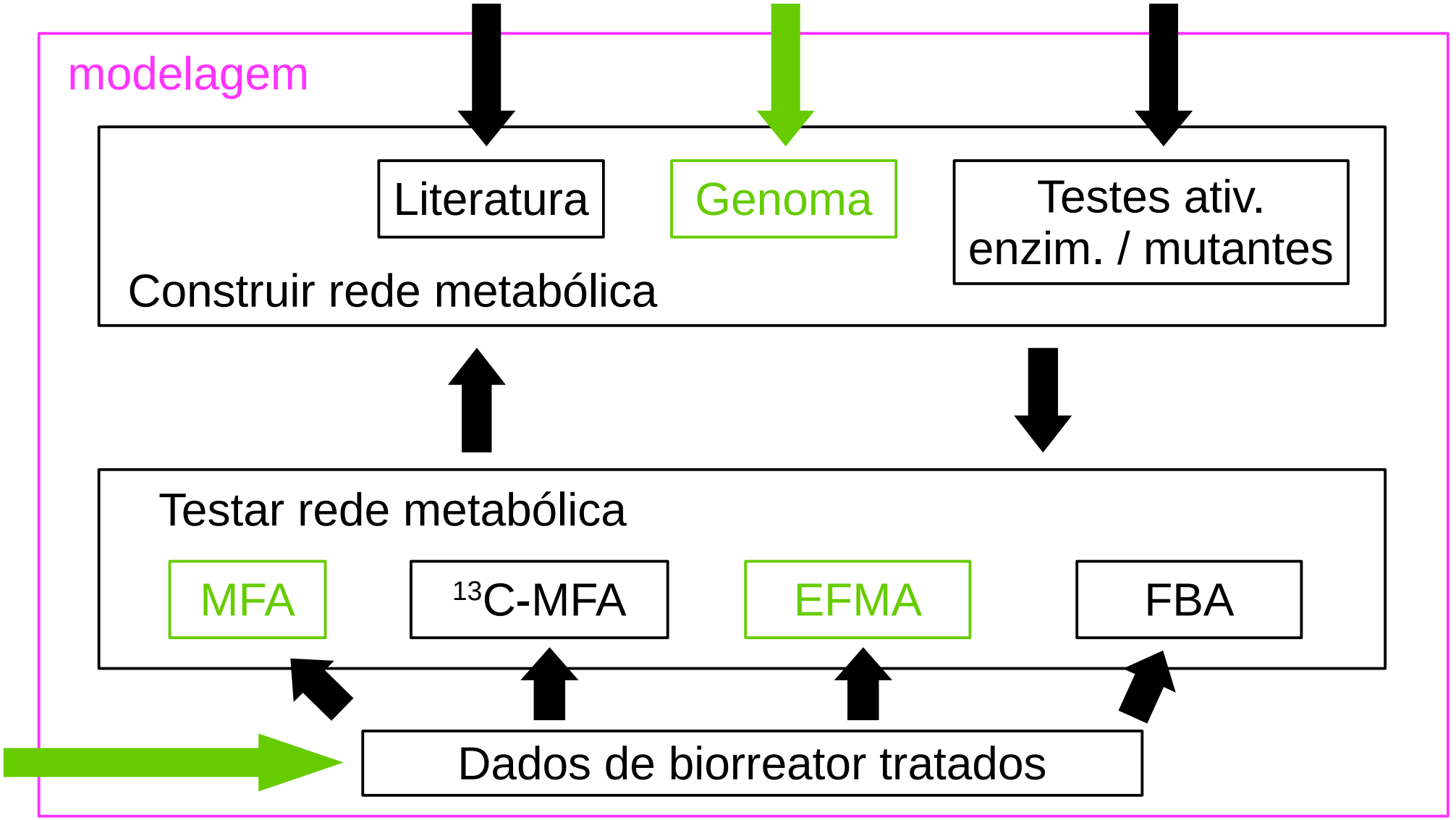
Onde estamos?

Já vimos todo o tratamento de dados e começamos a modelar



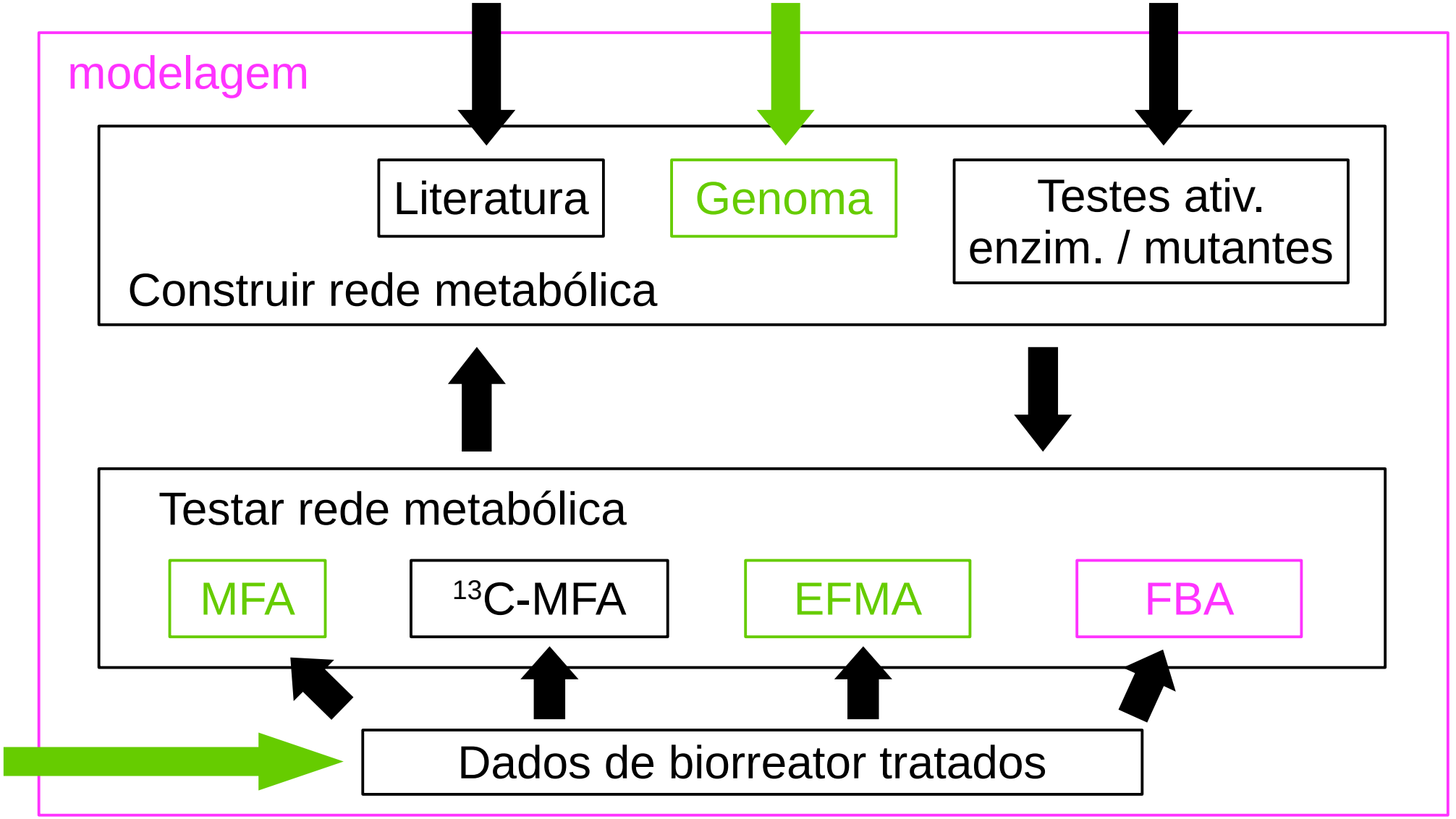
Onde estamos?

Dentro da modelagem, também já vimos algumas coisas



Onde estamos?

Hoje vamos discutir FBA

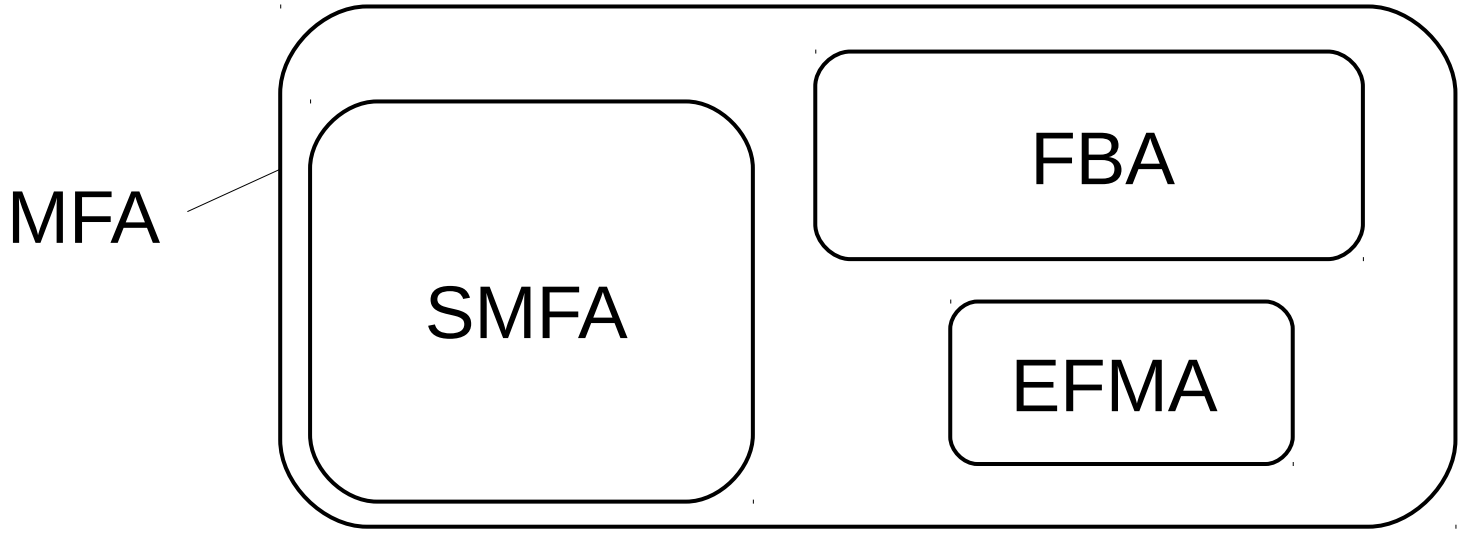


Revisão MFA e EFMA

- MFA: determinar distribuições de fluxos internos a partir de fluxos medidos externos

→ Na verdade EFMA e FBA são tipos de MFA

→ Vamos chamar de MFA somente o MFA estequiométrico (SMFA), que não é EFMA nem FBA



Revisão MFA e EFMA

- MFA: determinar distribuição de fluxos internos a partir de fluxos medidos externos

- EFMA: descrever o conjunto de todas as distribuições de fluxos internos possíveis

Revisão MFA e EFMA

- MFA: determinar distribuição de fluxos internos a partir de fluxos medidos externos

→ 1 vetor de distribuição de fluxos

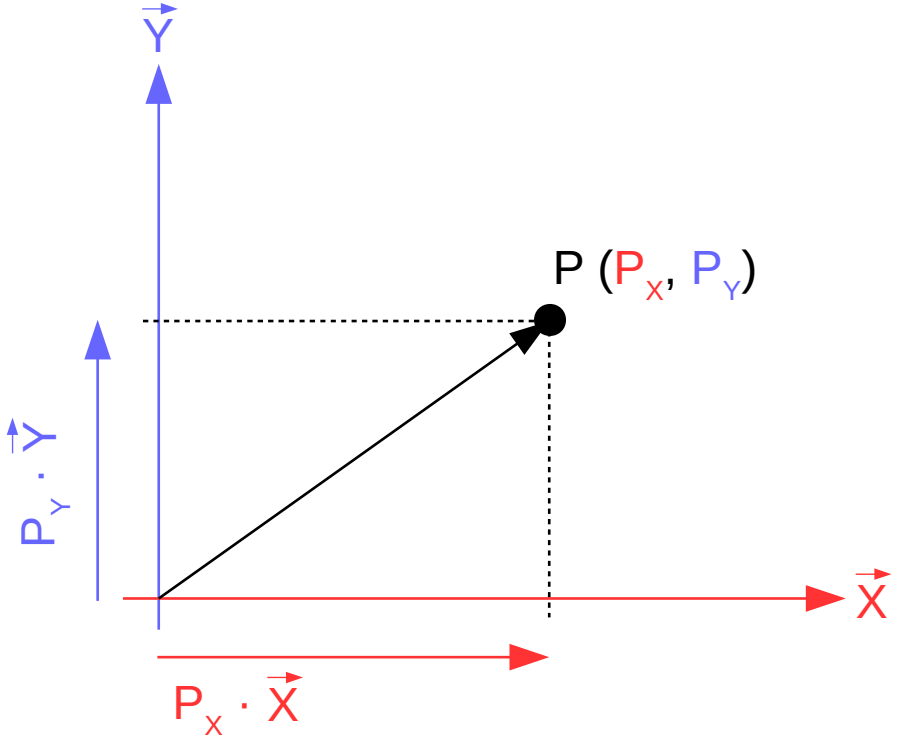
- EFMA: descrever o conjunto de todas as distribuições de fluxos internos possíveis

→ base vetorial (infinitos vetores)

Revisão MFA e EFMA

- EFMA: descrever o conjunto de todas as distribuições de fluxos internos possíveis

→ base vetorial (infinitos vetores)

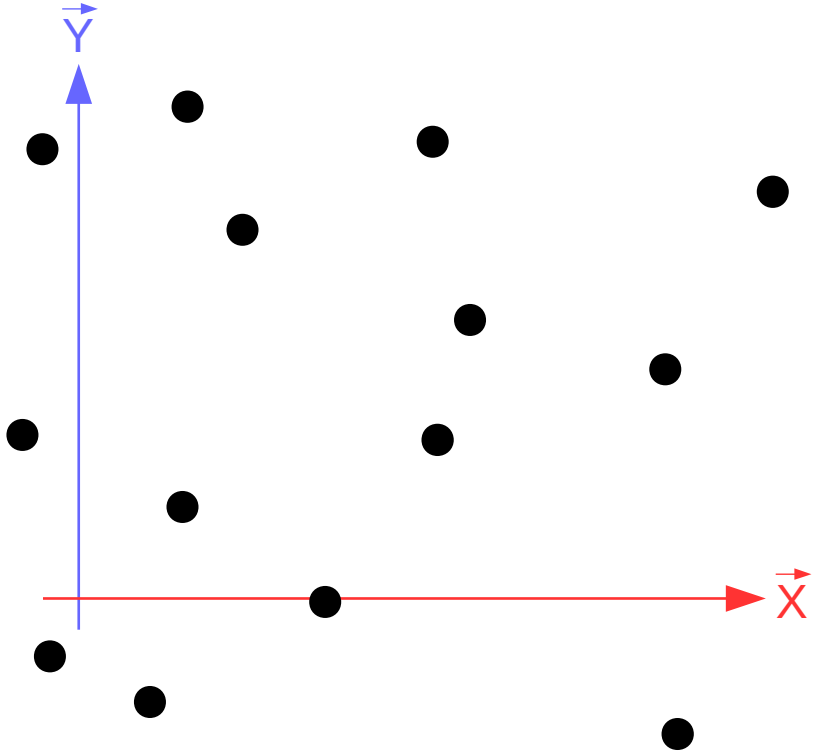


$$\vec{P} = P_X \cdot \vec{X} + P_Y \cdot \vec{Y}$$

Revisão MFA e EFMA

- EFMA: descrever o conjunto de todas as distribuições de fluxos internos possíveis

→ base vetorial (infinitos vetores)



Flux Balance Analysis (FBA)

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

FBA - Conceitos

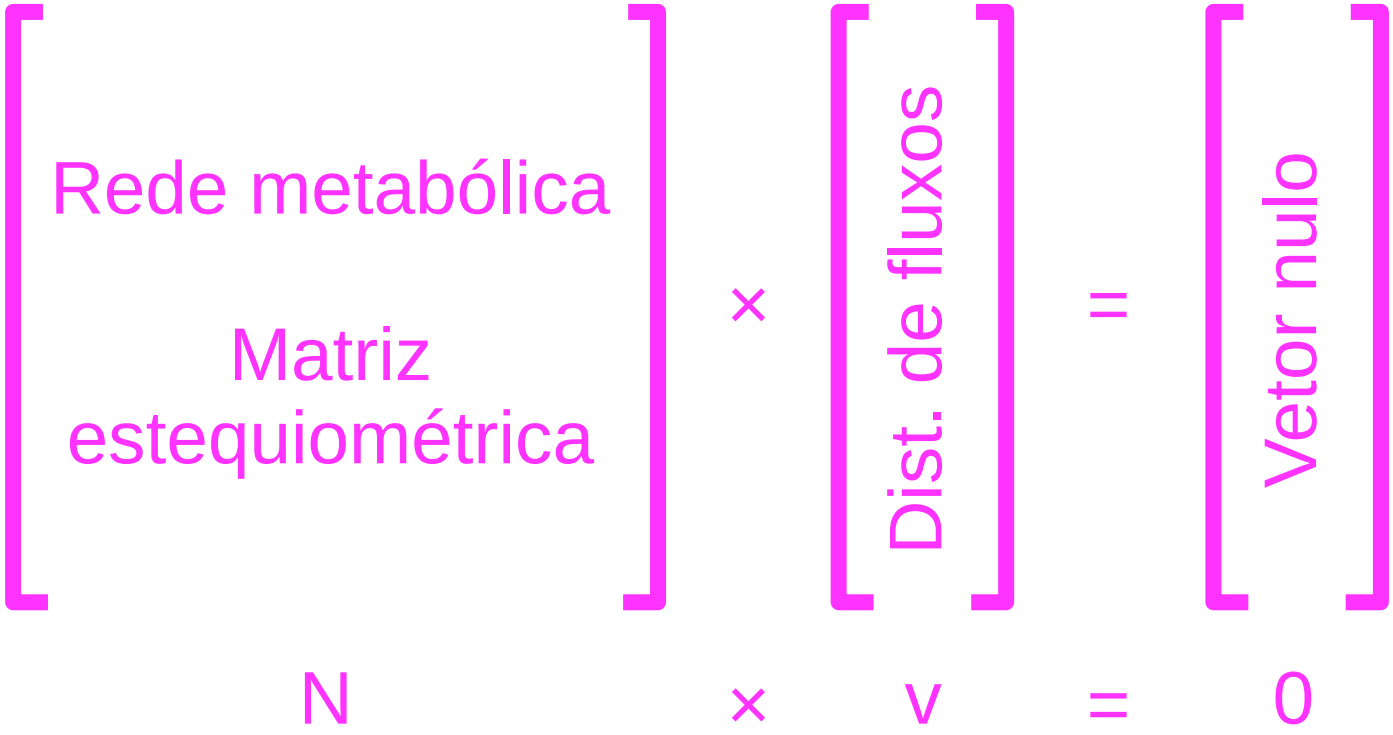
Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Antes de tudo: a resposta é 1 único vetor de distribuição de fluxos

FBA - Conceitos

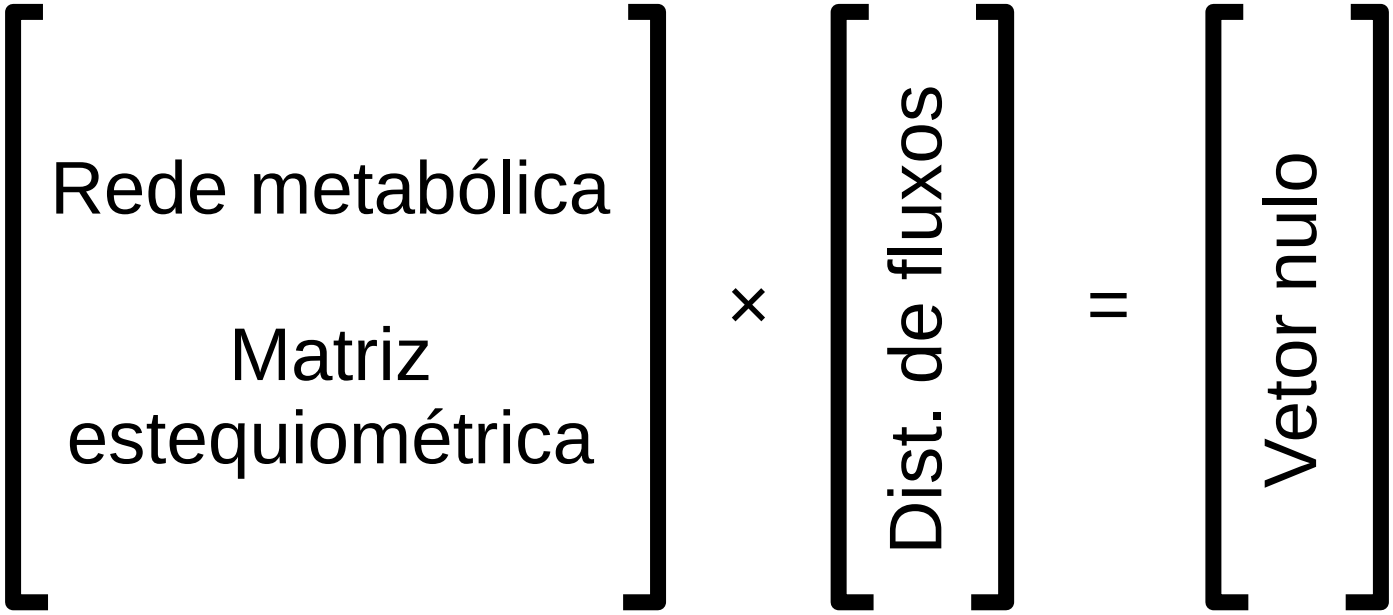
Encontrar 1 distribuição de fluxos que:

- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas



FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas



Pergunta: essa restrição existe na EFMA? E na MFA?

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:

- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

$$-1000 \leq v_1 \leq 1000$$

$$2.9 \leq v_2 \leq 3.1$$

$$v_3 \leq v_4$$

$$v_5 = 1$$

$$v_6 = 2\, v_7$$

$$v_8 = 3\, v_9 - v_{10} + 5$$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:

- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

$$-1000 \leq v_1 \leq 1000$$

$$2.9 \leq v_2 \leq 3.1$$

$$v_3 \leq v_4$$

$$v_5 = 1$$

$$v_6 = 2\, v_7$$

$$v_8 = 3\, v_9 - v_{10} + 5$$

$$v_1 - 1000 \leq 0 \; ; \; -v_1 - 1000 \leq 0$$

$$v_2 - 3.1 \leq 0 \; ; \; -v_2 + 2.9 \leq 0$$

$$v_3 - v_4 \leq 0$$

$$v_5 - 1 \leq 0 \; ; \; -v_5 + 1 \leq 0$$

$$v_6 - 2\, v_7 \leq 0 \; ; \; -v_6 + 2\, v_7 \leq 0$$

...

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:

- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Avalie se as restrições abaixo são permitidas:

a) $v_{PHA} / (v_{biomassa} + v_{PHA}) = 0.2$

b) $v_{PHA} / (v_{biomassa} + v_{PHA}) = 0.7/v_{biomassa}$

c) $1.12 \leq v_{CO2} / v_{O2} \leq 1.18$

d) $v_{CO2}/v_{O2} = v_1/v_2$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Avalie se as restrições abaixo são permitidas:

a) $v_{PHA} / (v_{biomassa} + v_{PHA}) = 0.2$ SIM

b) $v_{PHA} / (v_{biomassa} + v_{PHA}) = 0.7/v_{biomassa}$ NÃO

c) $1.12 \leq v_{CO2} / v_{O2} \leq 1.18$ SIM

d) $v_{CO2}/v_{O2} = v_1/v_2$ NÃO

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Avalie se as restrições abaixo são permitidas:

d) $v_{CO2}/v_{O2} = v_1/v_2$ NÃO

Isto não deveria ser uma simples regra de 3?

$$v_{CO2} \quad ---- \quad v_1$$
$$v_{O2} \quad ---- \quad v_2$$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:

- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Função-objetivo: o que se quer maximizar ou minimizar

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:

- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Exemplos:

- maximizar: $v_{biomassa}$
- minimizar: $v_{glicose}$
- maximizar: $2\ v_{biomassa} + v_{PHA}$
- maximizar: $v_{biomassa} - 3.1 + v_{CO2} - 12.3$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:

- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Exemplo: maximizar $v_{biomassa}$ - 3.1 + v_{CO2} - 12.3

- Poderia ser uma condição experimental que produziu 3.1 mol de biomassa e 12.3 mol de CO_2

- Vai funcionar para prever a distribuição de fluxos correspondente a esse experimento?

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:

- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Exemplo: maximizar $v_{biomassa}$ - 3.1 + v_{CO2} - 12.3

- Poderia ser uma condição experimental que produziu 3.1 mol de biomassa e 12.3 mol de CO_2

- E se adicionar restrições como $v_{glicose}$ = -2.3?

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:

- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Pergunta: as funções-objetivo abaixo funcionam?

a) min: $(v_{biomassa} - 3.1)^2 + (v_{CO2} - 12.3)^2$

b) min: $|v_{biomassa} - 3.1| + |v_{CO2} - 12.3|$

c) min: $v_{biomassa} - 3.1$

d) max: $v_{biomassa} - 3.1$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:

- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

- Direção das reações (reversível / irreversível)

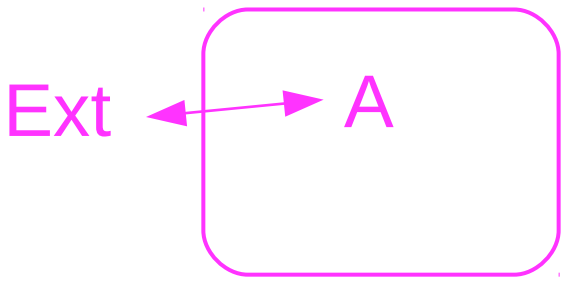
- Impor fluxos medidos experimentalmente

- Impor relações teóricas lineares

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:

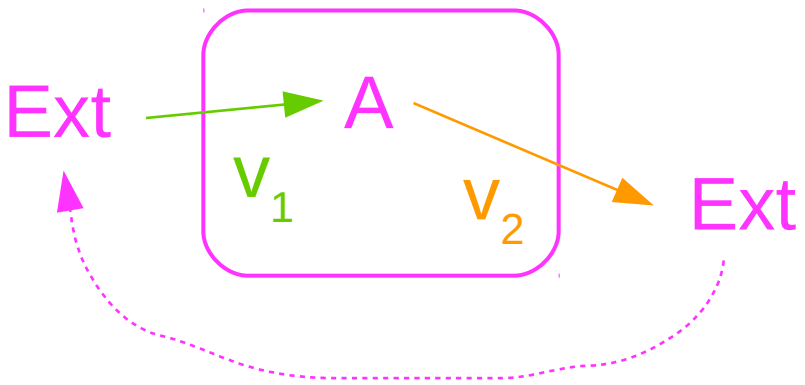


Reação reversível
=
2 reações opostas
irreversíveis

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:

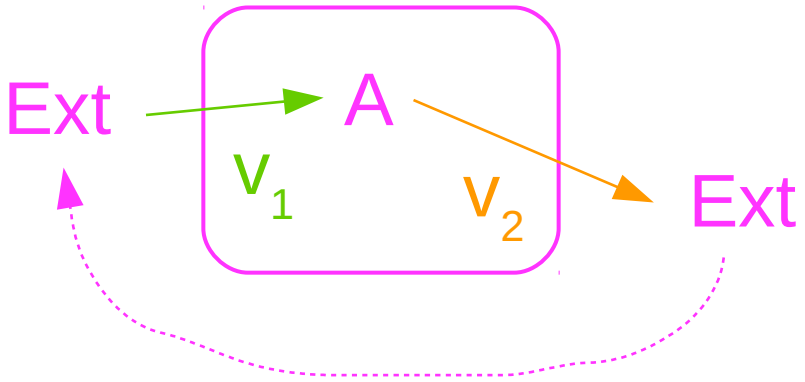


Reação reversível
=
2 reações opostas
irreversíveis

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:

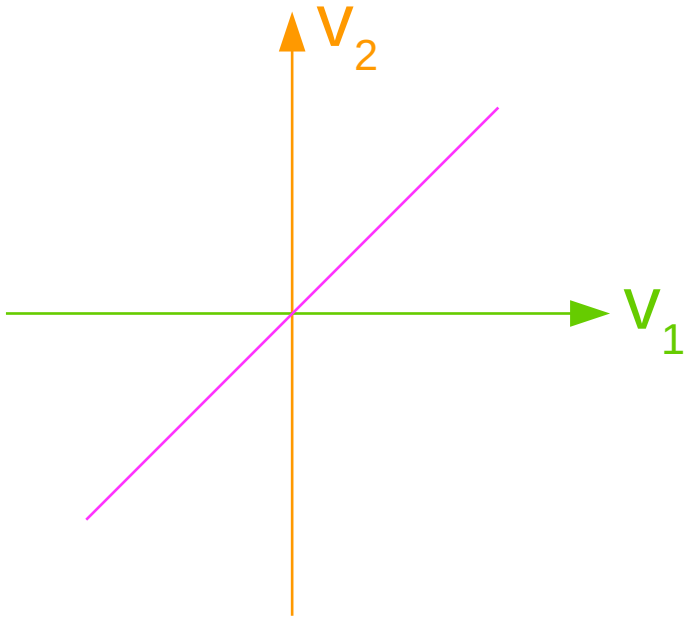


$$[+1 \quad -1] \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = [0]$$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:

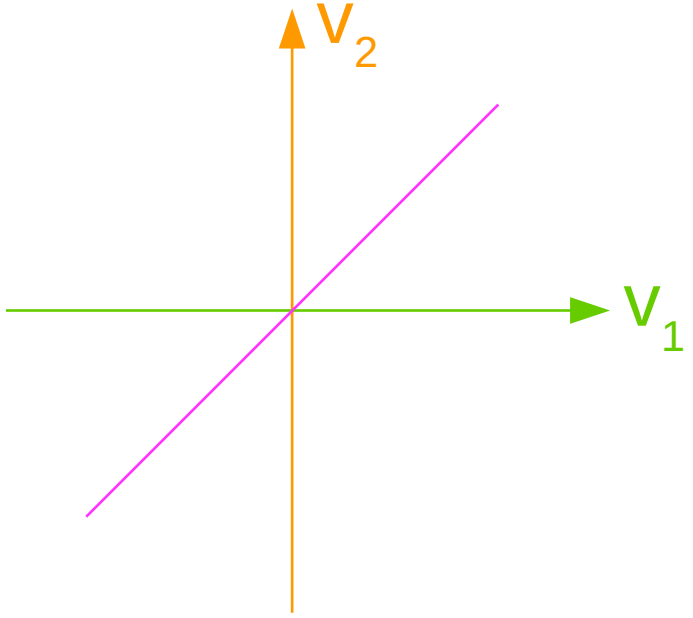


$$[+1 \quad -1] \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = [0]$$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:

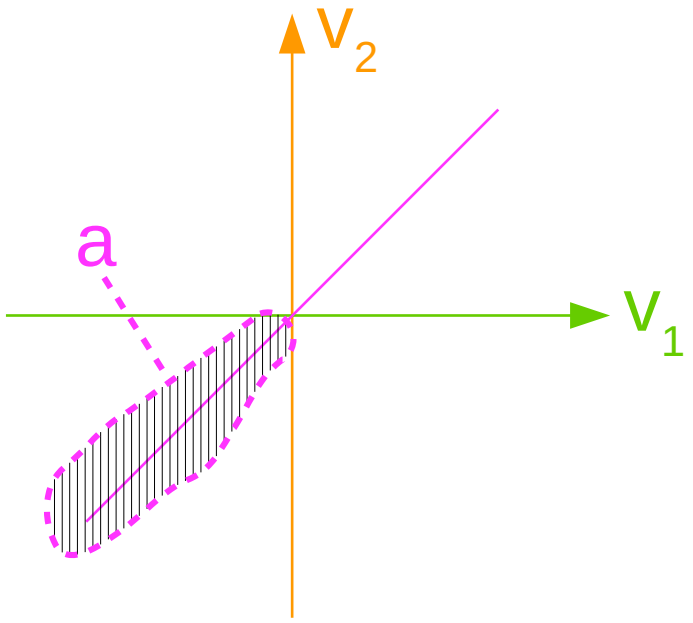


Restrições:

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:



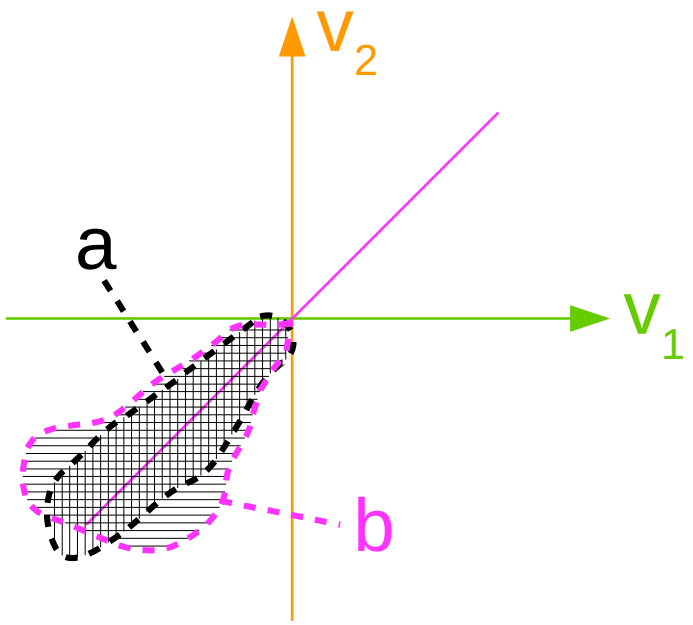
Restrições:

a) $v_1 \geq 0$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:



Restrições:

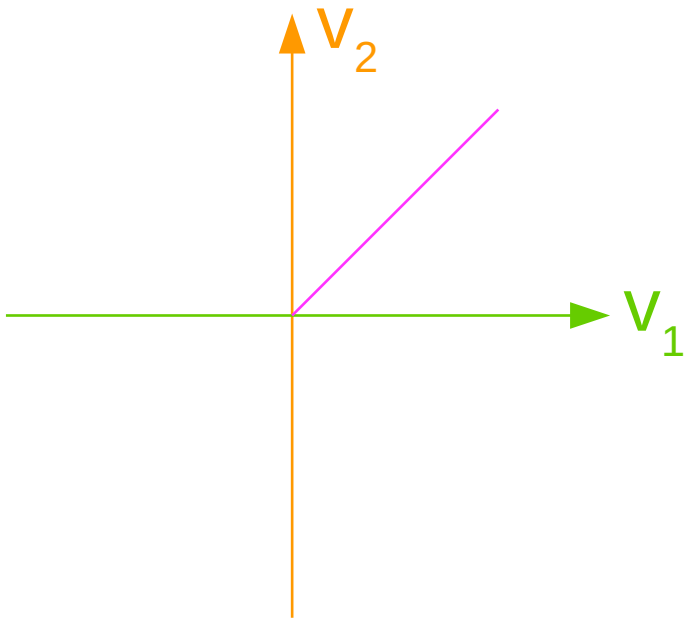
a) $v_1 \geq 0$

b) $v_2 \geq 0$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:



Restrições:

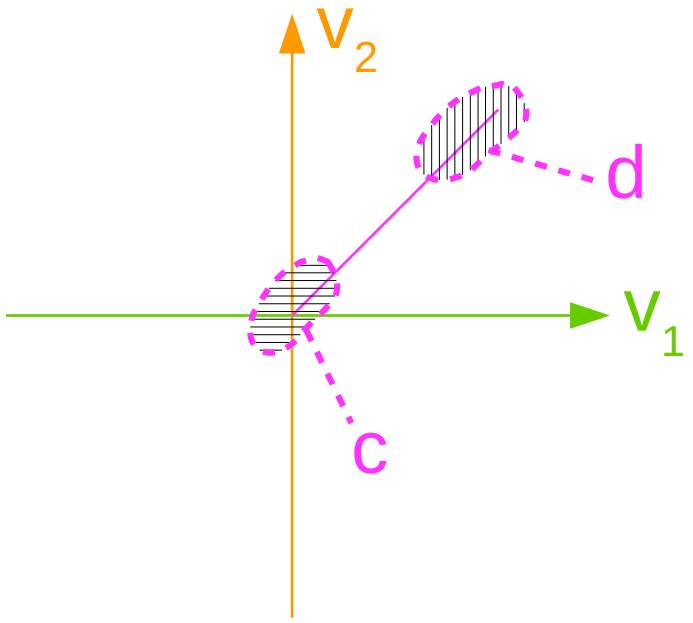
a) $v_1 \geq 0$

b) $v_2 \geq 0$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:



Restrições:

a) $v_1 \geq 0$

b) $v_2 \geq 0$

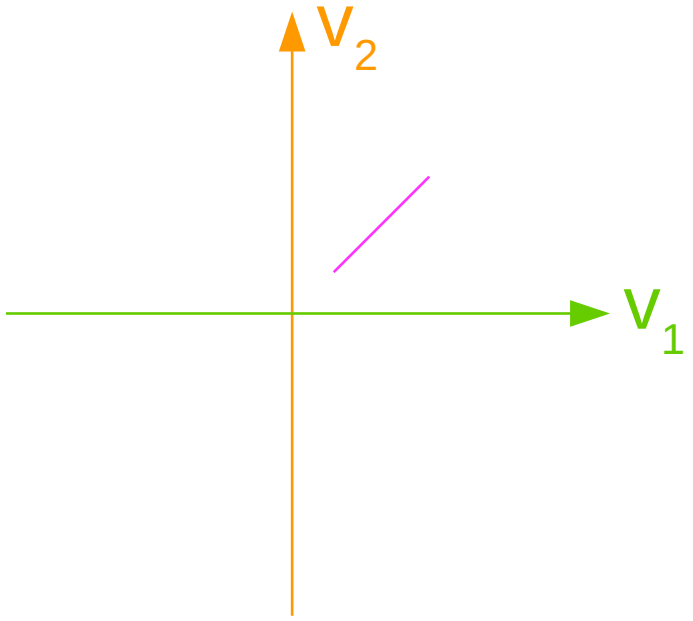
c) $v_1 \geq 0.5$

d) $v_2 \leq 2.2$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:



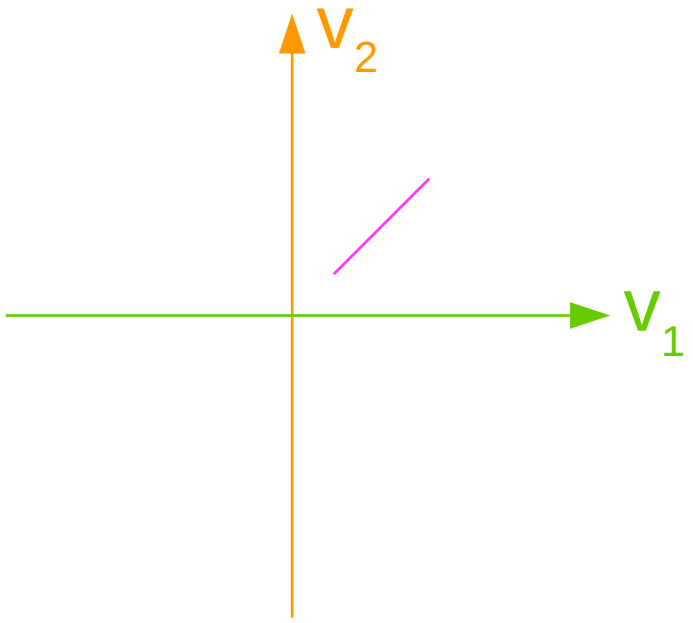
Restrições:

a) $v_1 \geq 0$
b) $v_2 \geq 0$
c) $v_1 \geq 0.5$
d) $v_2 \leq 2.2$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:



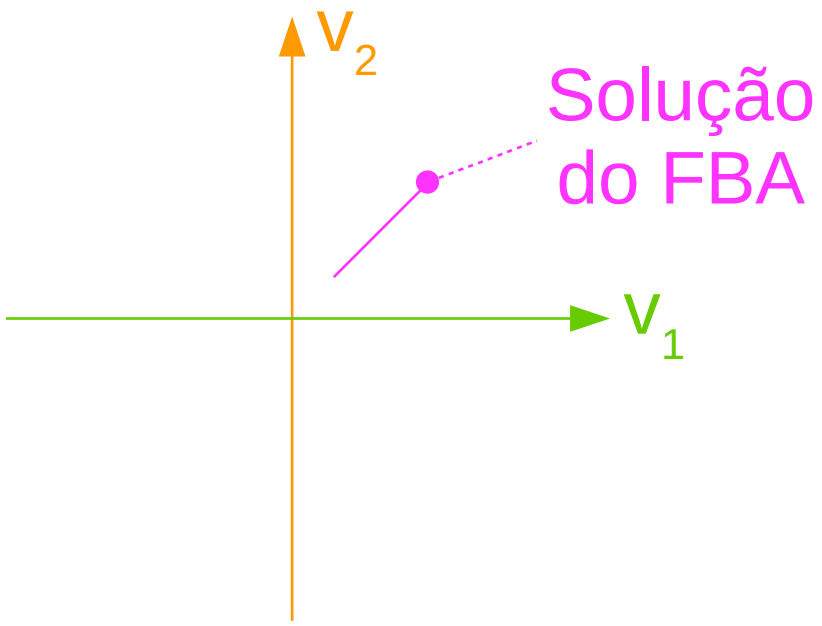
Função-objetivo:

Maximizar v_2

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:



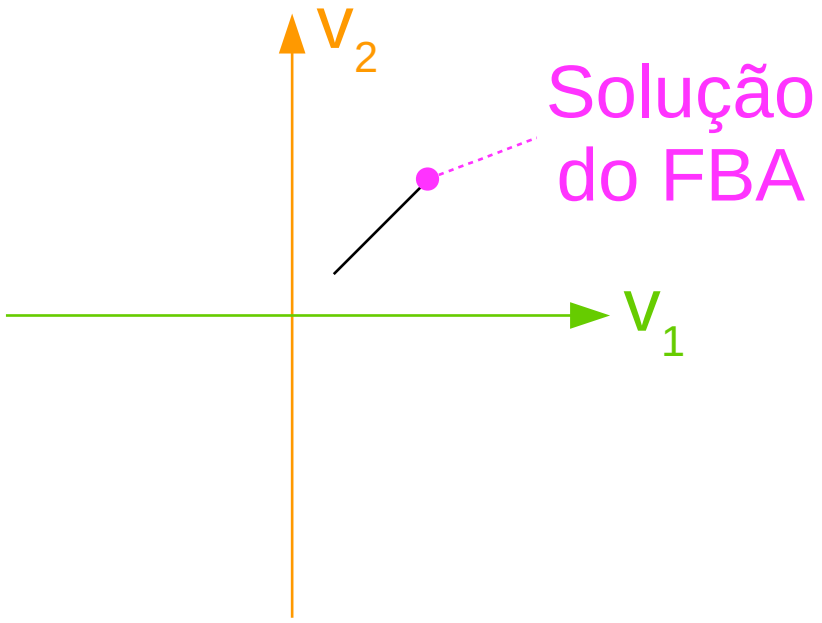
Função-objetivo:

Maximizar v_2

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com uma toy network:



Solução:

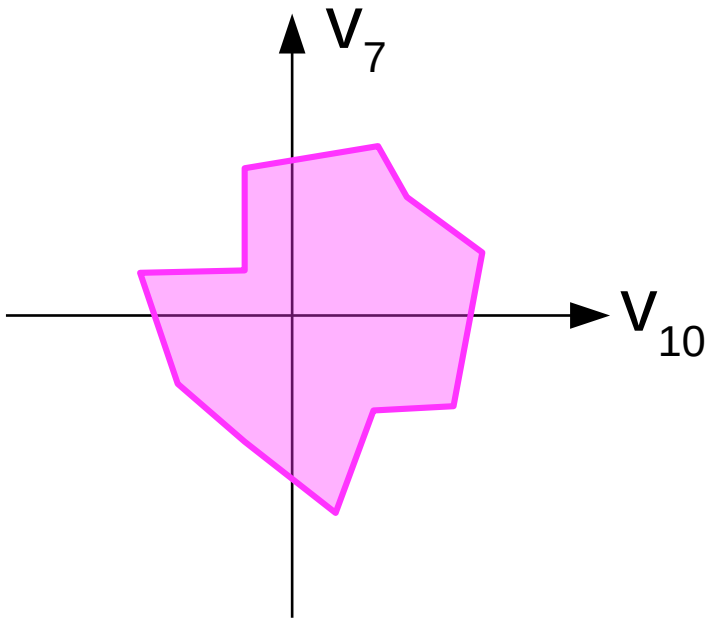
1 vetor de
distribuição de fluxos

[2.2, 2.2]

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com outra toy network:



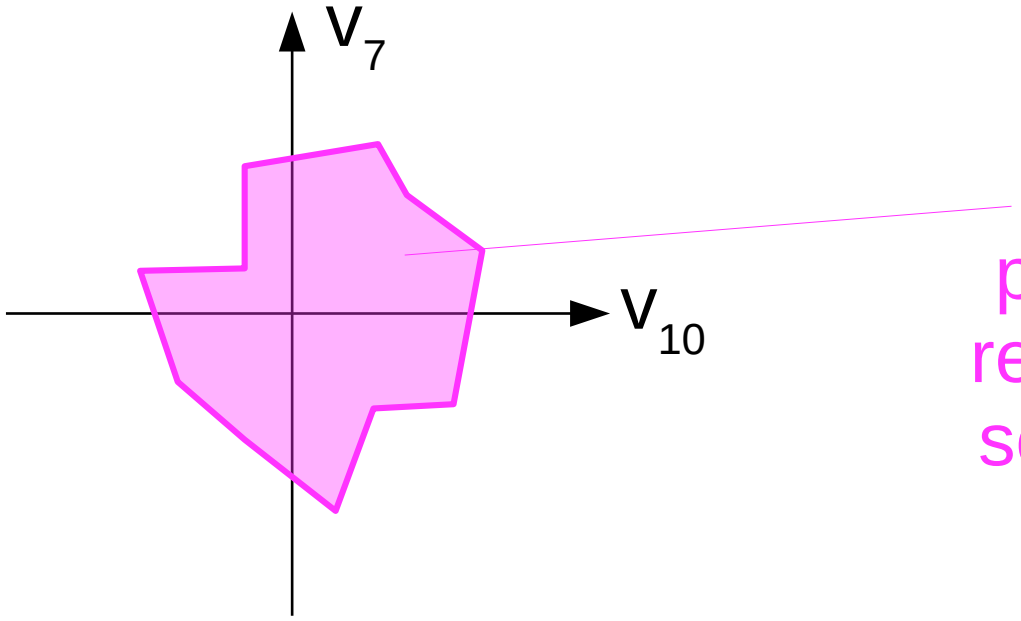
Otimização linear:

Solução sempre está em um vértice

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com outra toy network:



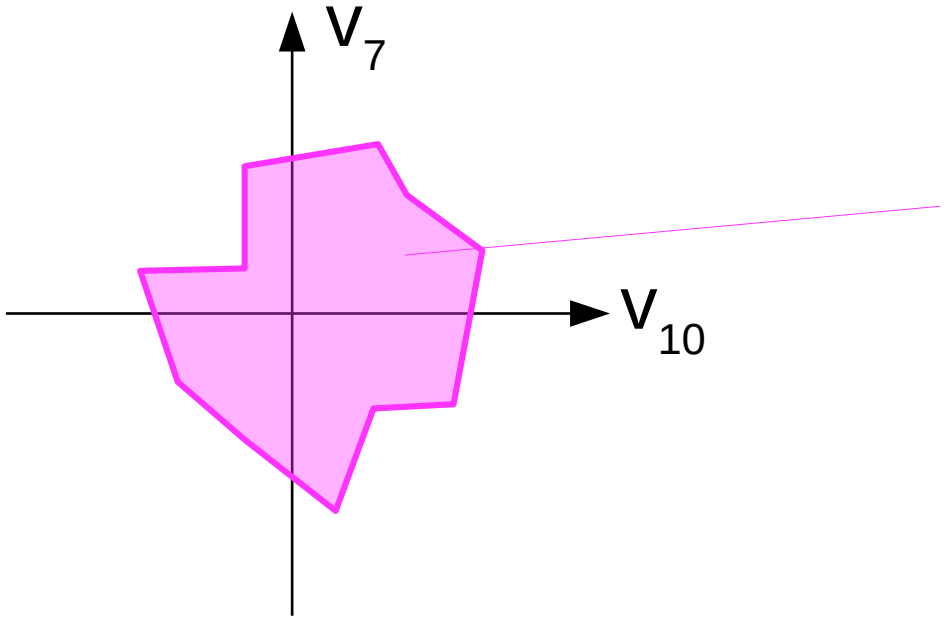
Pergunta:

Esse polígono poderia ser de uma rede metabólica com somente 2 reações?

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com outra toy network:

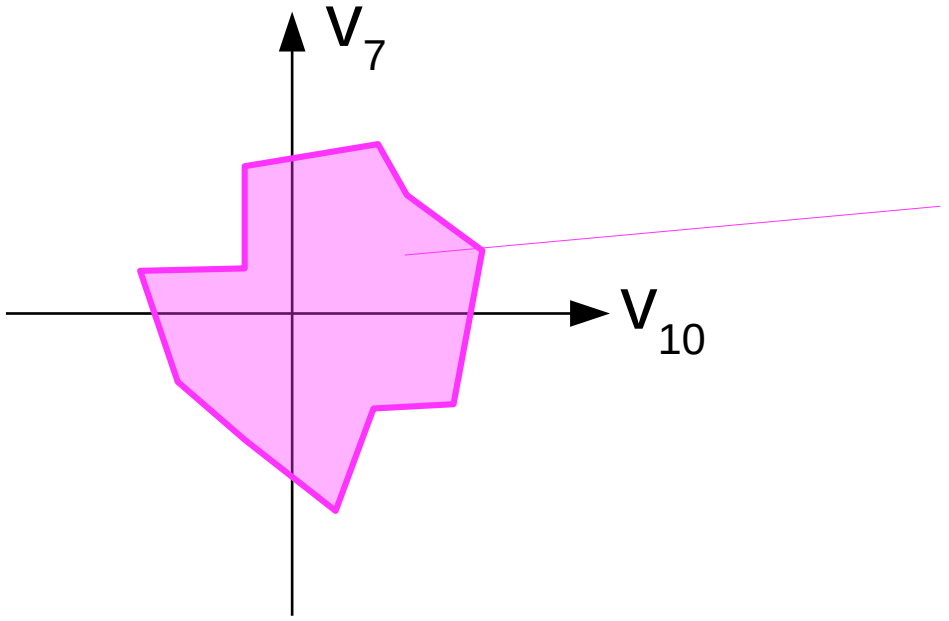


Esse polígono é uma projeção de um politopo convexo na base vetorial $\{v_7, v_{10}\}$

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com outra toy network:



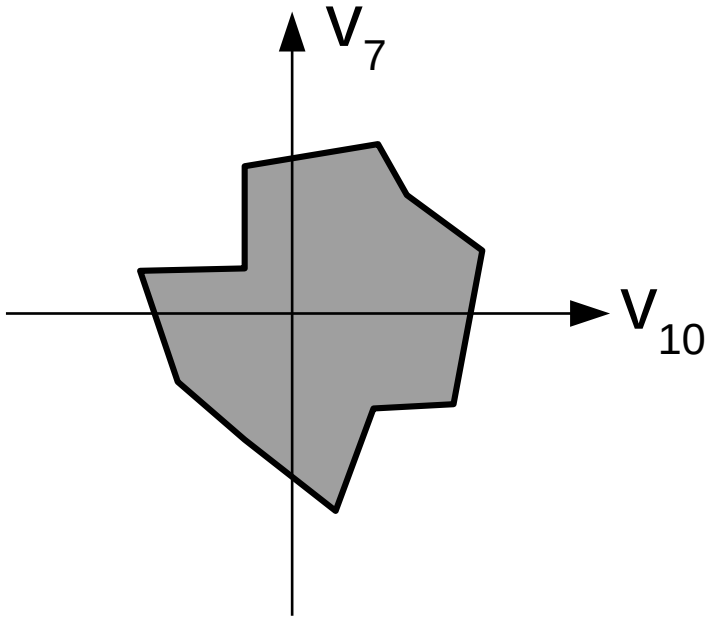
Pergunta:

Esse polígono pode ser uma projeção de uma rede de apenas 3 reações?

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Visualização gráfica do FBA com outra toy network:



O FBA não acha o politopo inteiro para depois pegar 1 vértice

O FBA apenas acha 1 vértice

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Cuidado:

- Nem sempre existe um vértice válido
- Nem sempre o vértice encontrado faz sentido
- O vértice encontrado não representa o todo

FBA - Conceitos

Encontrar 1 distribuição de fluxos que:
- Otimiza uma função-objetivo linear pré-definida
- Satisfaz o estado-estacionário da rede metabólica
- Satisfaz restrições extras lineares pré-definidas

Exemplos do que pode acontecer:

- Restrições conflitantes, estequiometria errada
- Reação de formação de biomassa bloqueada
- Há várias distribuições de fluxos matematicamente possíveis para os mesmos dados experimentais

FBA - Implementações

- COBRA toolbox (MATLAB)
- OptFlux
- FASIMU
- SurreyFBA
- FAME
- FlexFlux
- MetaFlux (Pathway Tools)

E muitos outros! Dá para implementar até no Excel

FBA - Implementações

- COBRA toolbox (MATLAB)
- OptFlux
- FASIMU
- SurreyFBA
- FAME ← eu gosto desse
- FlexFlux
- MetaFlux (Pathway Tools)

E muitos outros! Dá para implementar até no Excel

FBA - SBML

- Evite softwares incompatíveis com o formato SBML

- SBML é um formato de arquivo de texto para redes metabólicas que se tornou o standard

- SBML é um dialeto oriundo do XML, uma linguagem comum em websites e arquivos de configuração

FBA - SBML

- A estrutura de um SBML é muito parecida com a do arquivo do metatool stand-alone:

1) lista de metabólitos, cada um informando se é interno ou externo

2) lista de reações, cada uma informando se é reversível ou não. Cada uma contém sua lista de reagentes e produtos (pré-definidos no item 1)

FBA - SBML

Exemplo: arquivo bsacchari1.2.xml

File Edit Search View Document Tools Window Help

bsacchari_m.xml | bsacchari1.2.xml

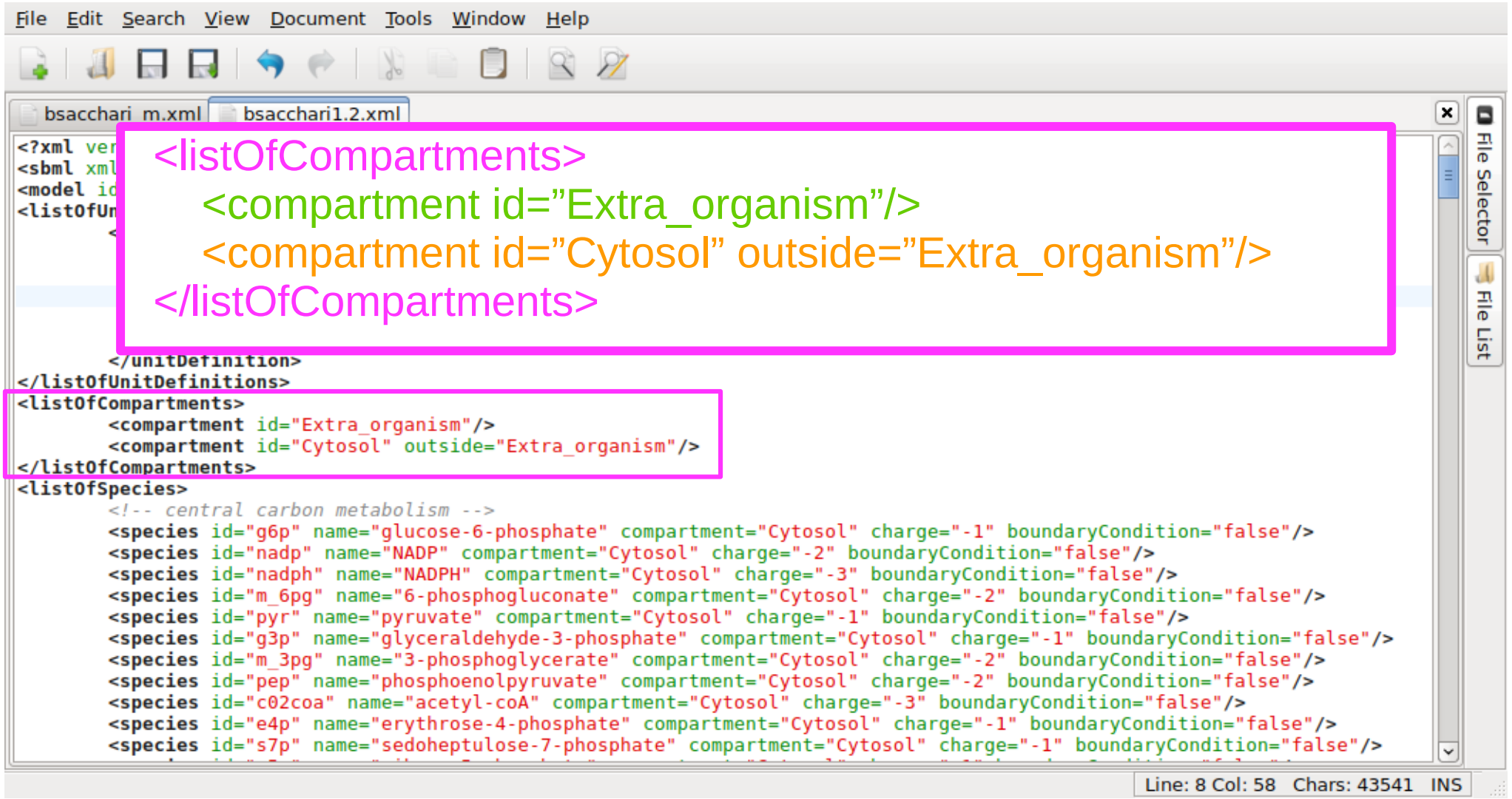
File Selector | File List

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<sbml xmlns="http://www.sbml.org/sbml/level2" level="2" version="1" xmlns:html="http://www.w3.org/1999/xhtml">
<model id="LFM046_core_fatty" name="Ec_core">
<listOfUnitDefinitions>
        <unitDefinition id="mmol_per_gDW_per_hr">
                <listOfUnits>
                        <unit kind="mole" scale="-3"/>
                        <unit kind="gram" exponent="-1"/>
                        <unit kind="second" multiplier=".00027777" exponent="-1"/>
                </listOfUnits>
        </unitDefinition>
</listOfUnitDefinitions>
<listOfCompartments>
        <compartment id="Extra_organism"/>
        <compartment id="Cytosol" outside="Extra_organism"/>
</listOfCompartments>
<listOfSpecies>
        <!-- central carbon metabolism -->
        <species id="g6p" name="glucose-6-phosphate" compartment="Cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
        <species id="nadp" name="NADP" compartment="Cytosol" charge="-2" boundaryCondition="false"/>
        <species id="nadph" name="NADPH" compartment="Cytosol" charge="-3" boundaryCondition="false"/>
        <species id="m_6pg" name="6-phosphogluconate" compartment="Cytosol" charge="-2" boundaryCondition="false"/>
        <species id="pyr" name="pyruvate" compartment="Cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
        <species id="g3p" name="glyceraldehyde-3-phosphate" compartment="Cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
        <species id="m_3pg" name="3-phosphoglycerate" compartment="Cytosol" charge="-2" boundaryCondition="false"/>
        <species id="pep" name="phosphoenolpyruvate" compartment="Cytosol" charge="-2" boundaryCondition="false"/>
        <species id="c02coa" name="acetyl-coA" compartment="Cytosol" charge="-3" boundaryCondition="false"/>
        <species id="e4p" name="erythrose-4-phosphate" compartment="Cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
        <species id="s7p" name="sedoheptulose-7-phosphate" compartment="Cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
```

Line: 8 Col: 58 Chars: 43541 INS

FBA - SBML

Exemplo: arquivo bsacchari1.2.xml



FBA - SBML

Exemplo: arquivo bsacchari1.2.xml

File Edit Search View Document Tools Window Help

bsacchari_m.xml | bsacchari1.2.xml

```
<listOfSpecies>
    <species id="g6p" name="glucose-6-phosphate"
compartment="cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
                                    ⋮
</listOfSpecies>
```

```
        <compartment id="Extra_organism"/>
        <compartment id="Cytosol" outside="Extra_organism"/>
</listOfCompartments>
<listOfSpecies>
        <!-- central carbon metabolism -->
        <species id="g6p" name="glucose-6-phosphate" compartment="Cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
        <species id="nadp" name="NADP" compartment="Cytosol" charge="-2" boundaryCondition="false"/>
        <species id="nadph" name="NADPH" compartment="Cytosol" charge="-3" boundaryCondition="false"/>
        <species id="m_6pg" name="6-phosphogluconate" compartment="Cytosol" charge="-2" boundaryCondition="false"/>
        <species id="pyr" name="pyruvate" compartment="Cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
        <species id="g3p" name="glyceraldehyde-3-phosphate" compartment="Cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
        <species id="m_3pg" name="3-phosphoglycerate" compartment="Cytosol" charge="-2" boundaryCondition="false"/>
        <species id="pep" name="phosphoenolpyruvate" compartment="Cytosol" charge="-2" boundaryCondition="false"/>
        <species id="c02coa" name="acetyl-coA" compartment="Cytosol" charge="-3" boundaryCondition="false"/>
        <species id="e4p" name="erythrose-4-phosphate" compartment="Cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
        <species id="s7p" name="sedoheptulose-7-phosphate" compartment="Cytosol" charge="-1" boundaryCondition="false"/>
```

Line: 8 Col: 58 Chars: 43541 INS

FBA - SBML

Exemplo: arquivo bsacchari1.2.xml

File Edit Search View Document Tools Window Help

bsacchari_m.xml | bsacchari1.2.xml

```
</listOfSpecies>
<listOfReactions>
        <!-- central carbon metabolism -->
        <reaction id="Z1" name="Central1" reversible="false">
                <listOfReactants>
                        <speciesReference species="dglu_eb" stoichiometry="1.000000"/>
                        <speciesReference species="pep" stoichiometry="1.000000"/>
                </listOfReactants>
                <listOfProducts>
                        <speciesReference species="pyr" stoichiometry="1.000000"/>
                        <speciesReference species="g6p" stoichiometry="1.000000"/>
                </listOfProducts>
                <kineticLaw>
                        <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
                                <ci> FLUX_VALUE </ci>
                        </math>
                        <listOfParameters>
                                <parameter id="LOWER_BOUND" value="0" units="mmol_per_gDW_per_hr"/>
                                <parameter id="UPPER_BOUND" value="10" units="mmol_per_gDW_per_hr"/>
                                <parameter id="OBJECTIVE_COEFFICIENT" value="0.000000"/>
                                <parameter id="FLUX_VALUE" value="0.000000" units="mmol_per_gDW_per_hr"/>
                                <parameter id="REDUCED_COST" value="0.000000"/>
                        </listOfParameters>
                </kineticLaw>
        </reaction>
        <reaction id="Z2" name="Central2" reversible="false">
                <listOfReactants>
                        <speciesReference species="dhex_eb" stoichiometry="1.000000"/>
```

File Selector | File List

Line: 8 Col: 58 Chars: 43541 INS

FBA - SBML

Exemplo: arquivo bsacchari1.2.xml

File Edit Search View Document Tools Window Help

bsacchari_m.xml | bsacchari1.2.xml

```
</listOfSpecies>
<listOfReactions>
        <!-- central carbon metabolism -->
        <reaction id="Z1" name="Central1" reversible="false">
                <listOfReactants>
                        <speciesReference species="dglu_eb" stoichiometry="1.000000"/>
                        <speciesReference species="pep" stoichiometry="1.000000"/>
                </listOfReactants>
                <listOfProducts>
                        <speciesReference species="pyr" stoichiometry="1.000000"/>
                        <speciesReference species="g6p" stoichiometry="1.000000"/>
                </listOfProducts>
                <kineticLaw>
                        <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
                                <ci> FLUX_VALUE </ci>
                        </math>
                        <listOfParameters>
                                <parameter id="LOWER_BOUND" value="0" units="mmol_per_gDW_per_hr"/>
```

File Selector | File List

```
<listOfReactions>
    <reaction id="Z1" name="Central1" reversible="false">
                        ⋮
    </reaction>
</listOfReactions>
```

FBA - SBML

Exemplo: arquivo bsacchari1.2.xml

File Edit Search View Document Tools Window Help

bsacchari_m.xml | bsacchari1.2.xml

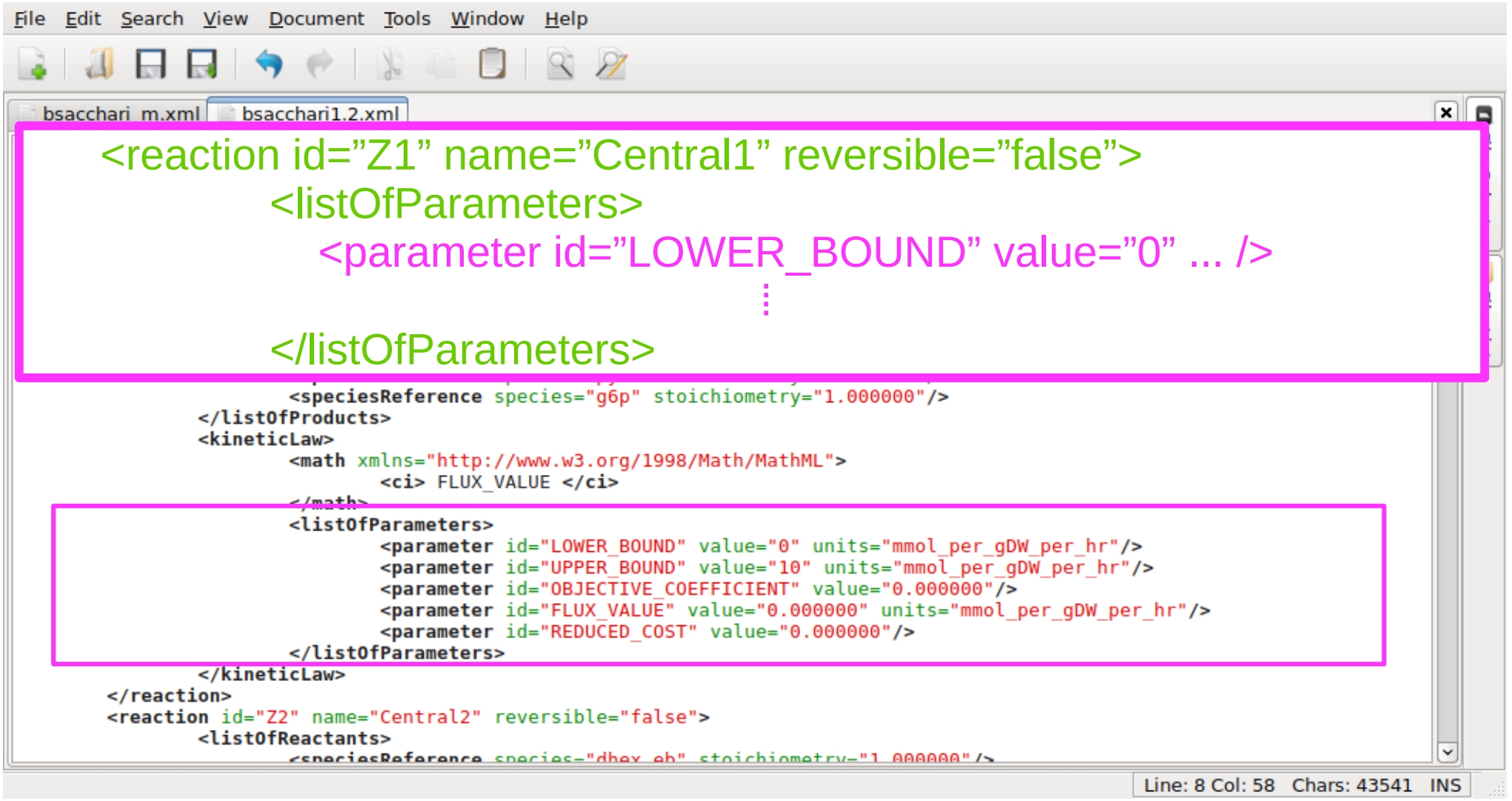
```
</listOfSpecies>
<listOfReactions>
        <!-- central carbon metabolism -->
        <reaction id="Z1" name="Central1" reversible="false">
                <listOfReactants>
                        <speciesReference species="dglu_eb" stoichiometry="1.000000"/>
                        <speciesReference species="pep" stoichiometry="1.000000"/>
                </listOfReactants>
                <listOfProducts>
                        <speciesReference species="pyr" stoichiometry="1.000000"/>
                        <speciesReference species="g6p" stoichiometry="1.000000"/>
                </listOfProducts>
                <kineticLaw>
                        <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
                                <ci> FLUX_VALUE </ci>
                        </math>
                        <listOfParameters>
                                <parameter id="LOWER_BOUND" value="0" units="mmol_per_gDW_per_hr"/>
```

File Selector | File List

```
<reaction id="Z1" name="Central1" reversible="false">
    <listOfReactants>
        <speciesReference species="dglu_eb" stoichiometry="1.0" />
                        ⋮
    </listOfReactants>
```

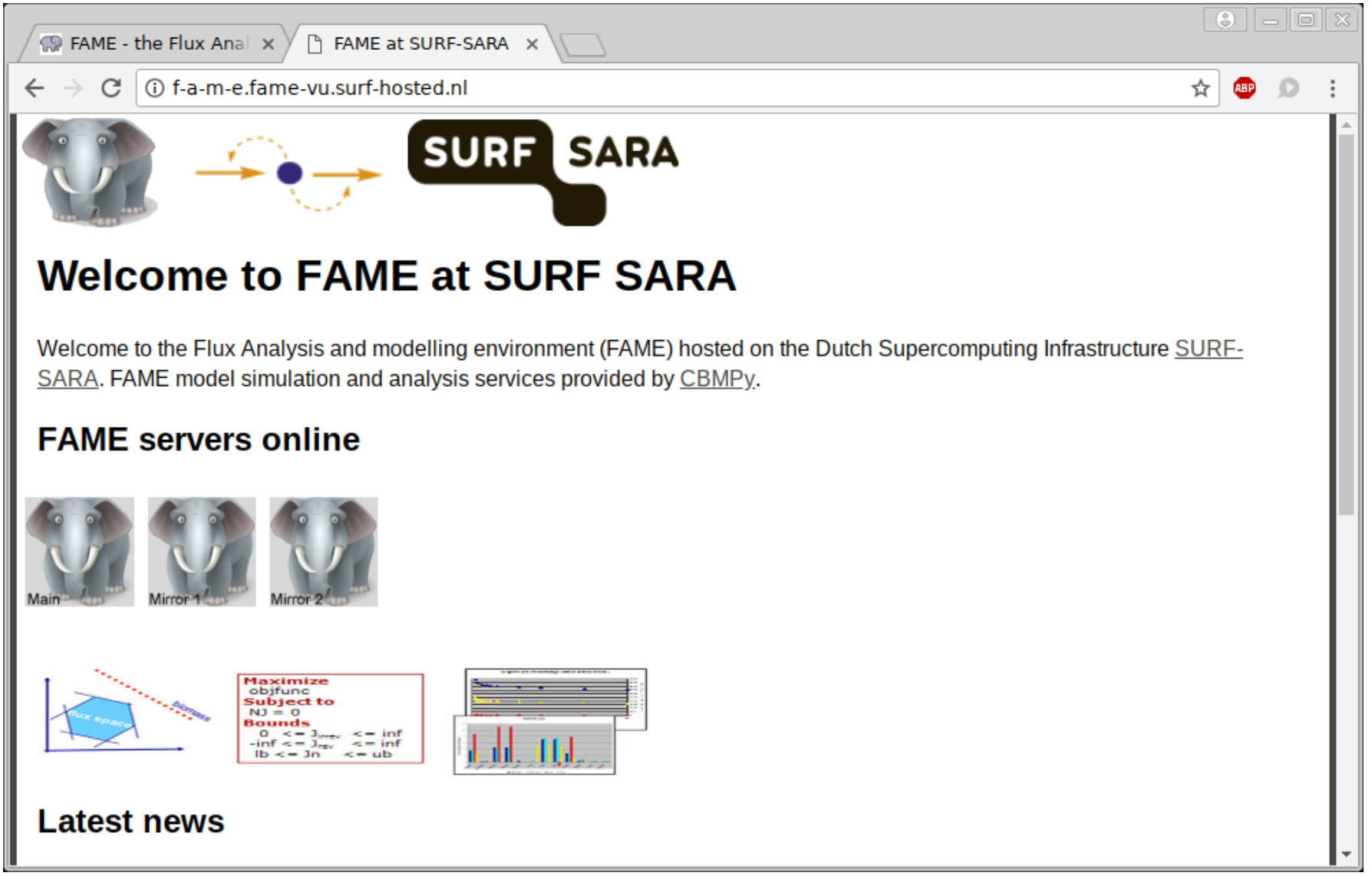
FBA - SBML

Exemplo: arquivo bsacchari1.2.xml



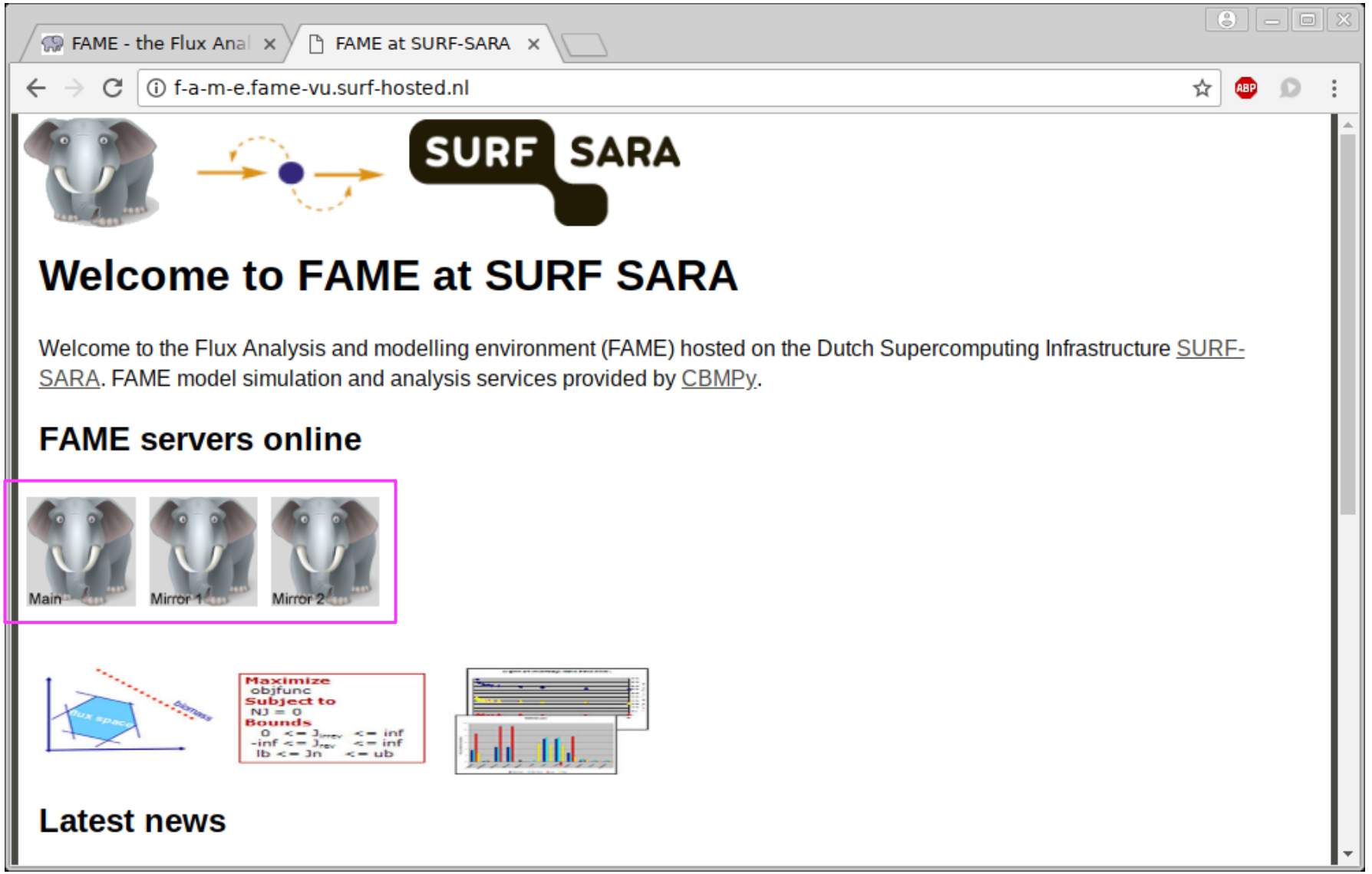
FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/



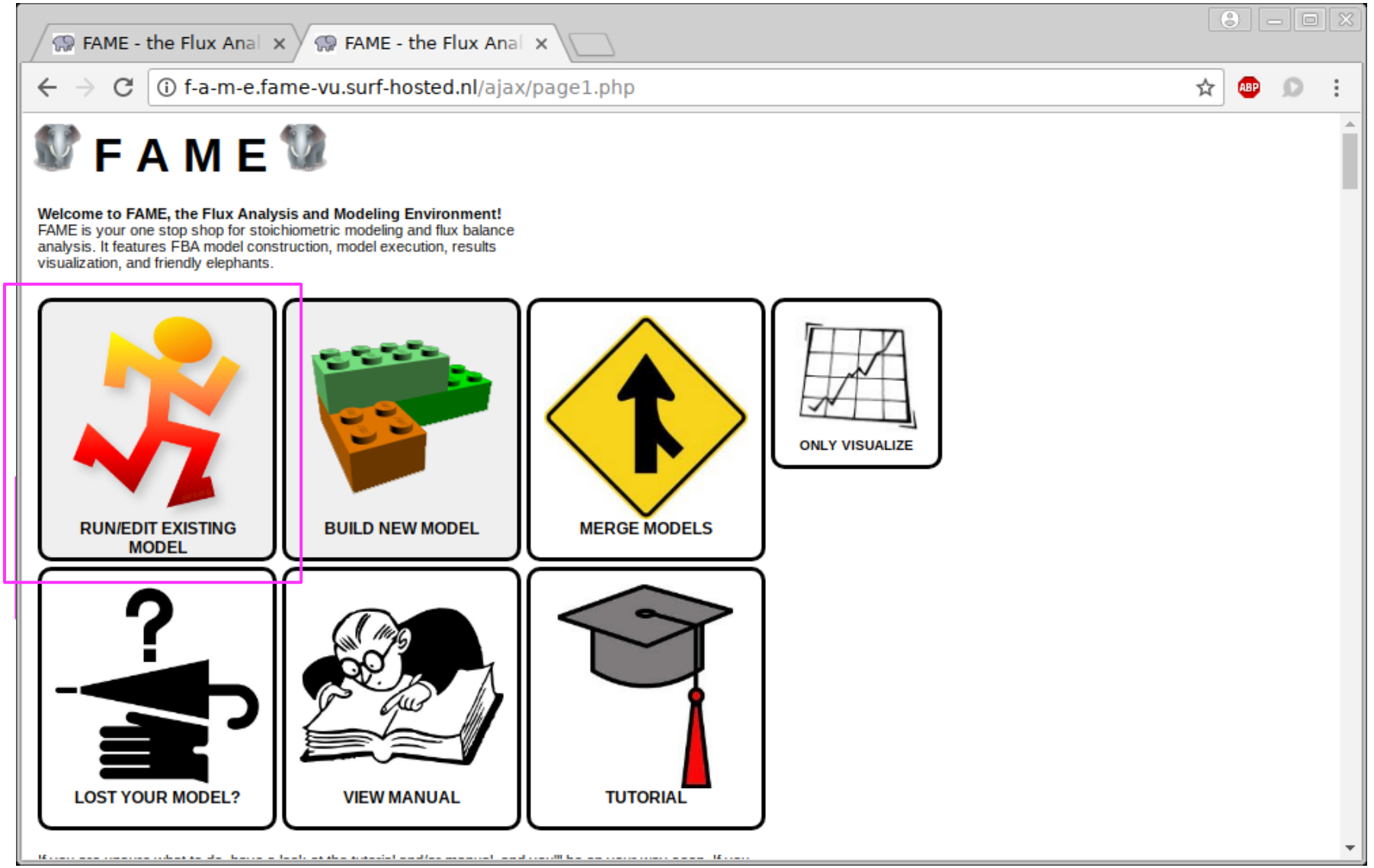
FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/



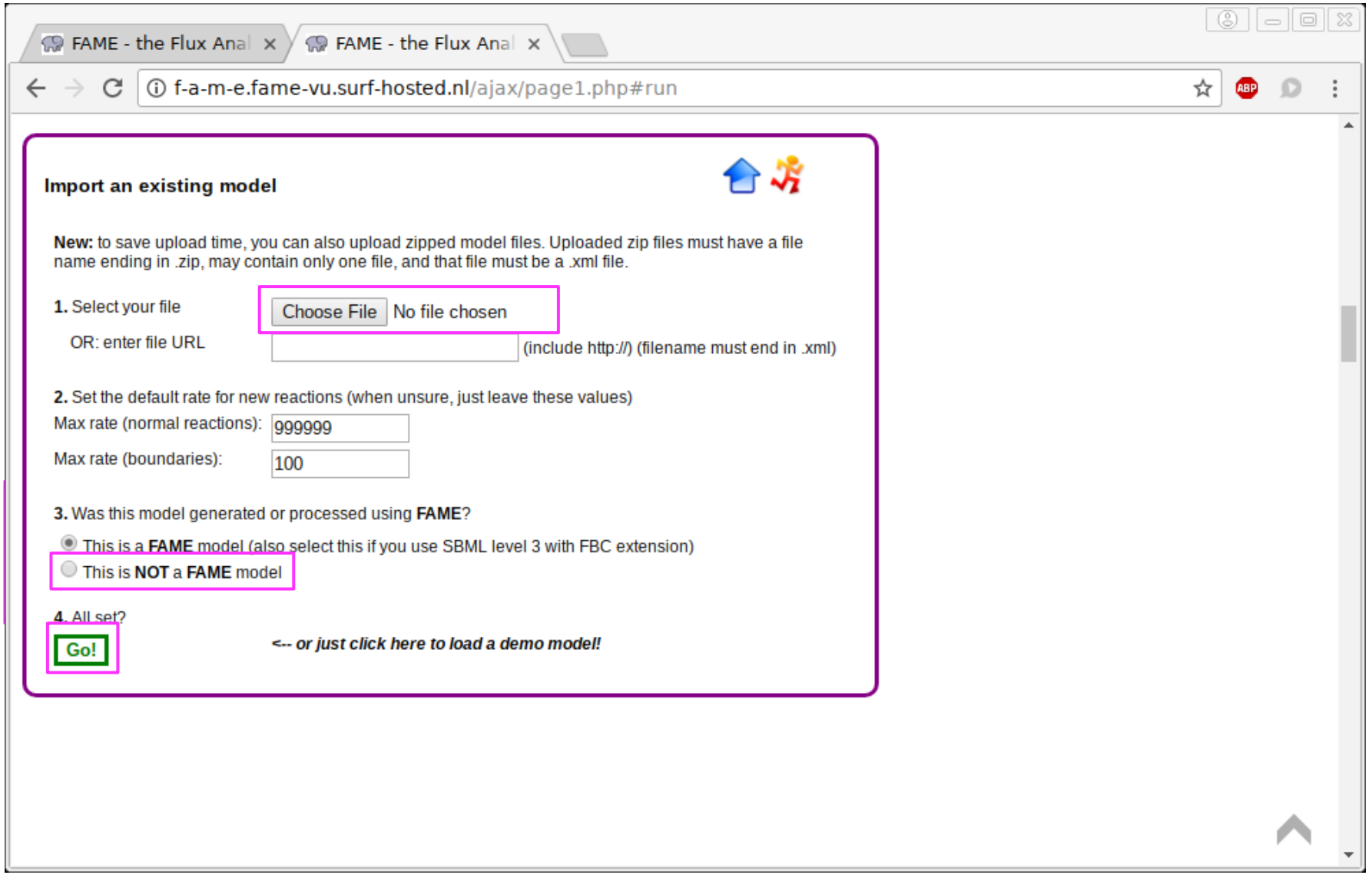
FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/



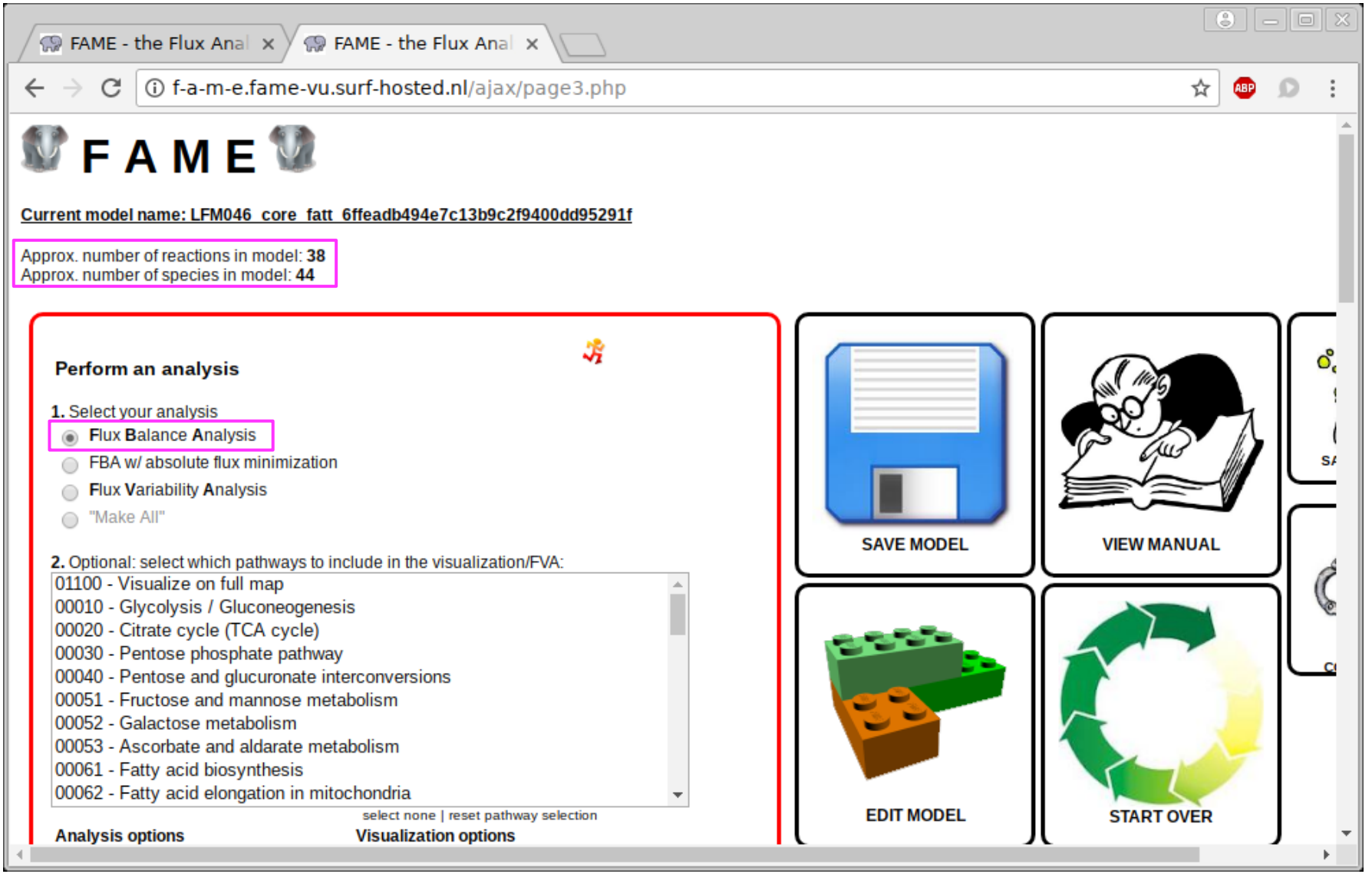
FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/



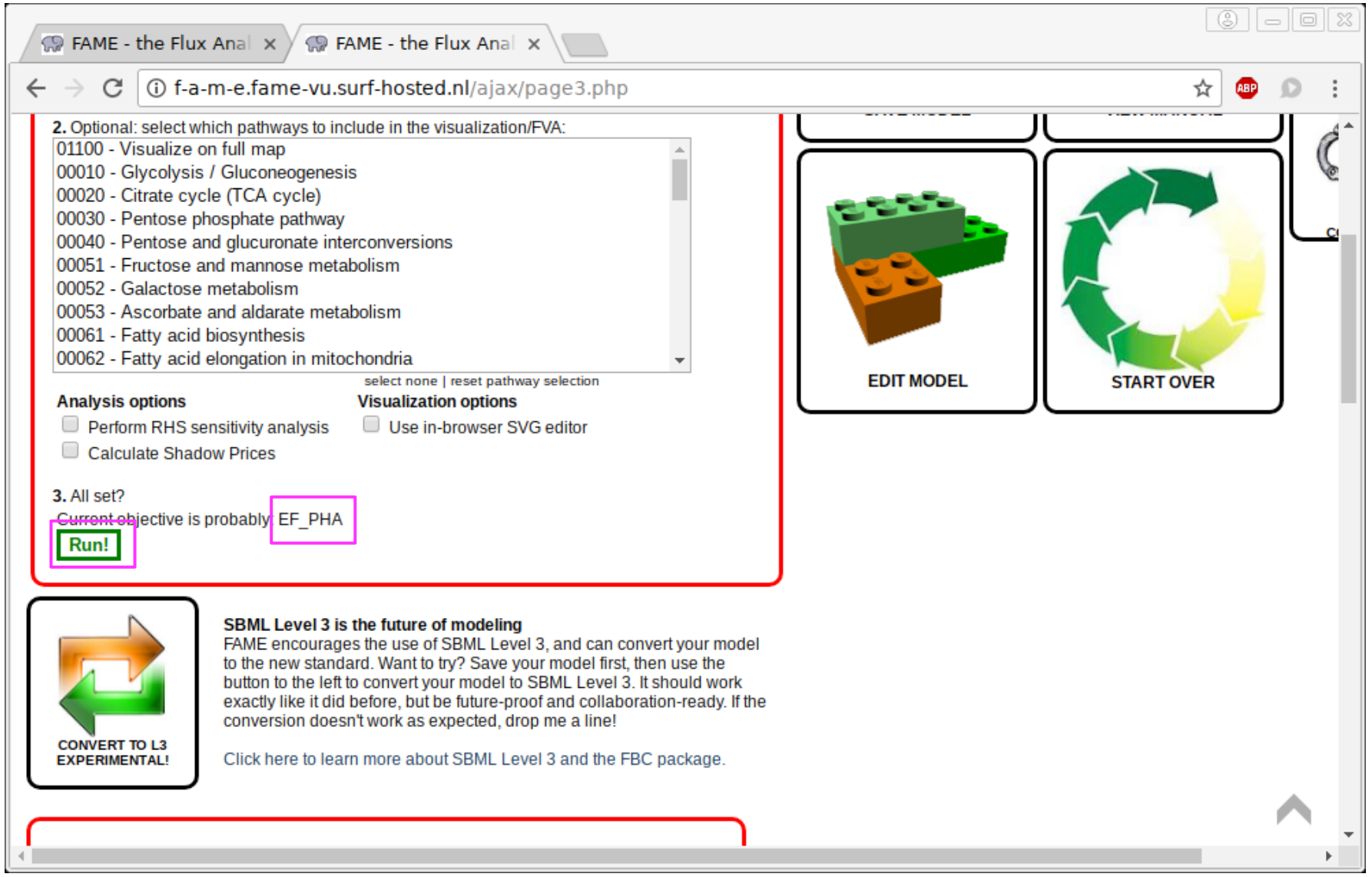
FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/



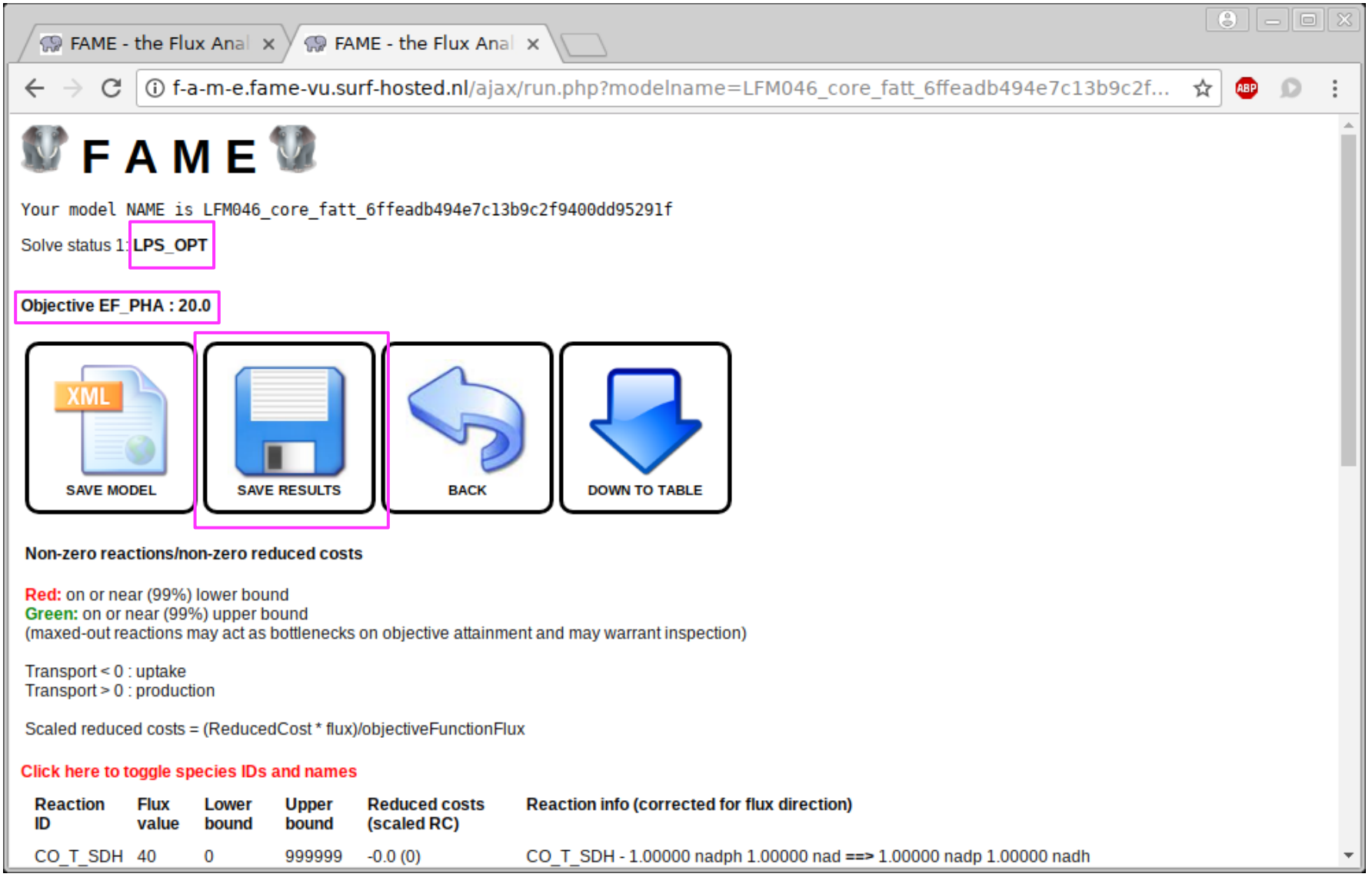
FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/



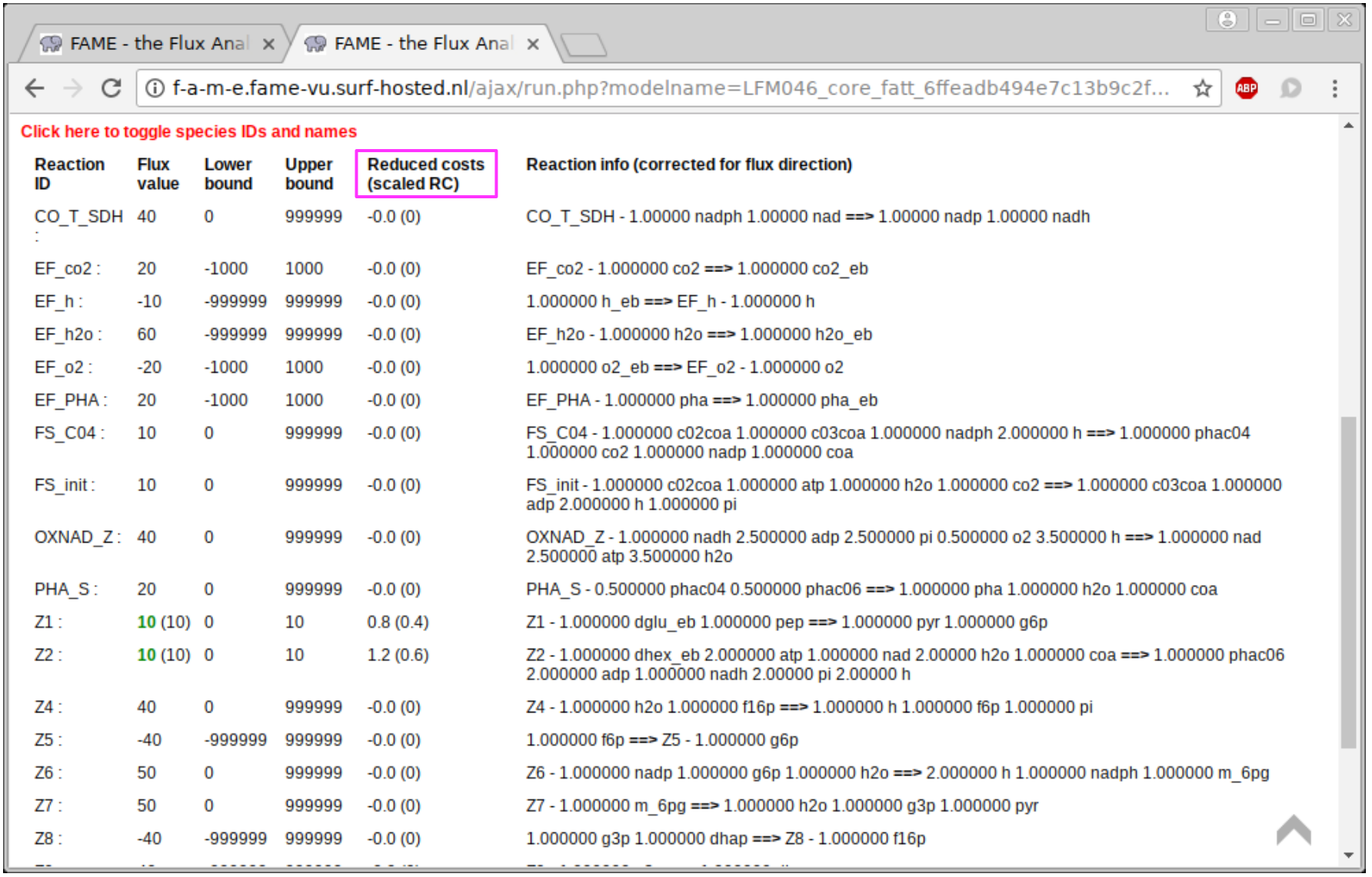
FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/



FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/

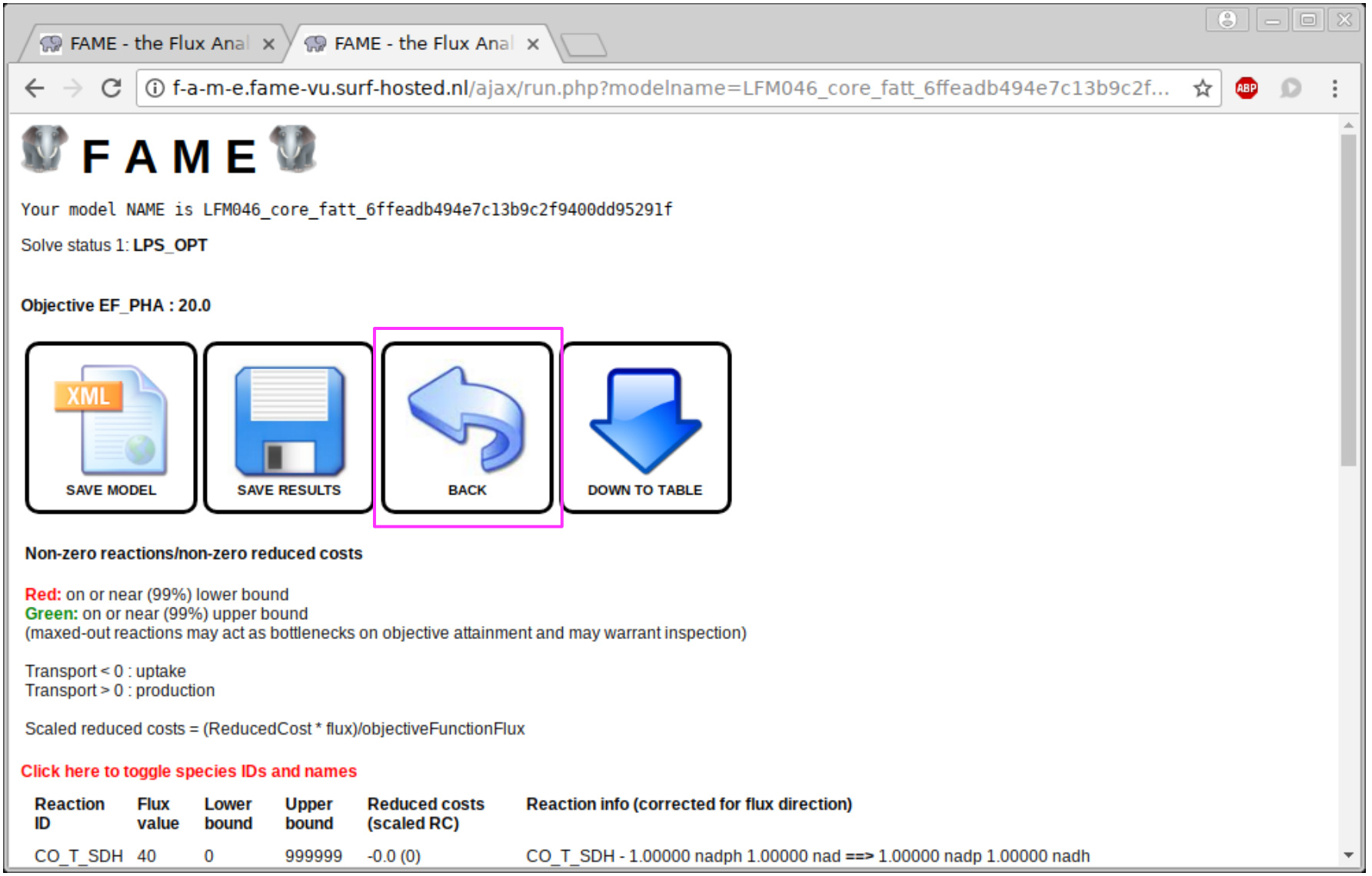


Click here to toggle species IDs and names

Reaction ID	Flux value	Lower bound	Upper bound	Reduced costs (scaled RC)	Reaction info (corrected for flux direction)
CO_T_SDH :	40	0	999999	-0.0 (0)	CO_T_SDH - 1.00000 nadph 1.00000 nad ==> 1.00000 nadp 1.00000 nadh
EF_co2 :	20	-1000	1000	-0.0 (0)	EF_co2 - 1.000000 co2 ==> 1.000000 co2_eb
EF_h :	-10	-999999	999999	-0.0 (0)	1.000000 h_eb ==> EF_h - 1.000000 h
EF_h2o :	60	-999999	999999	-0.0 (0)	EF_h2o - 1.000000 h2o ==> 1.000000 h2o_eb
EF_o2 :	-20	-1000	1000	-0.0 (0)	1.000000 o2_eb ==> EF_o2 - 1.000000 o2
EF_PHA :	20	-1000	1000	-0.0 (0)	EF_PHA - 1.000000 pha ==> 1.000000 pha_eb
FS_C04 :	10	0	999999	-0.0 (0)	FS_C04 - 1.000000 c02coa 1.000000 c03coa 1.000000 nadph 2.000000 h ==> 1.000000 phac04 1.000000 co2 1.000000 nadp 1.000000 coa
FS_init :	10	0	999999	-0.0 (0)	FS_init - 1.000000 c02coa 1.000000 atp 1.000000 h2o 1.000000 co2 ==> 1.000000 c03coa 1.000000 adp 2.000000 h 1.000000 pi
OXNAD_Z :	40	0	999999	-0.0 (0)	OXNAD_Z - 1.000000 nadh 2.500000 adp 2.500000 pi 0.500000 o2 3.500000 h ==> 1.000000 nad 2.500000 atp 3.500000 h2o
PHA_S :	20	0	999999	-0.0 (0)	PHA_S - 0.500000 phac04 0.500000 phac06 ==> 1.000000 pha 1.000000 h2o 1.000000 coa
Z1 :	10 (10)	0	10	0.8 (0.4)	Z1 - 1.000000 dglu_eb 1.000000 pep ==> 1.000000 pyr 1.000000 g6p
Z2 :	10 (10)	0	10	1.2 (0.6)	Z2 - 1.000000 dhex_eb 2.000000 atp 1.000000 nad 2.00000 h2o 1.000000 coa ==> 1.000000 phac06 2.000000 adp 1.000000 nadh 2.00000 pi 2.00000 h
Z4 :	40	0	999999	-0.0 (0)	Z4 - 1.000000 h2o 1.000000 f16p ==> 1.000000 h 1.000000 f6p 1.000000 pi
Z5 :	-40	-999999	999999	-0.0 (0)	1.000000 f6p ==> Z5 - 1.000000 g6p
Z6 :	50	0	999999	-0.0 (0)	Z6 - 1.000000 nadp 1.000000 g6p 1.000000 h2o ==> 2.000000 h 1.000000 nadph 1.000000 m_6pg
Z7 :	50	0	999999	-0.0 (0)	Z7 - 1.000000 m_6pg ==> 1.000000 h2o 1.000000 g3p 1.000000 pyr
Z8 :	-40	-999999	999999	-0.0 (0)	1.000000 g3p 1.000000 dhap ==> Z8 - 1.000000 f16p

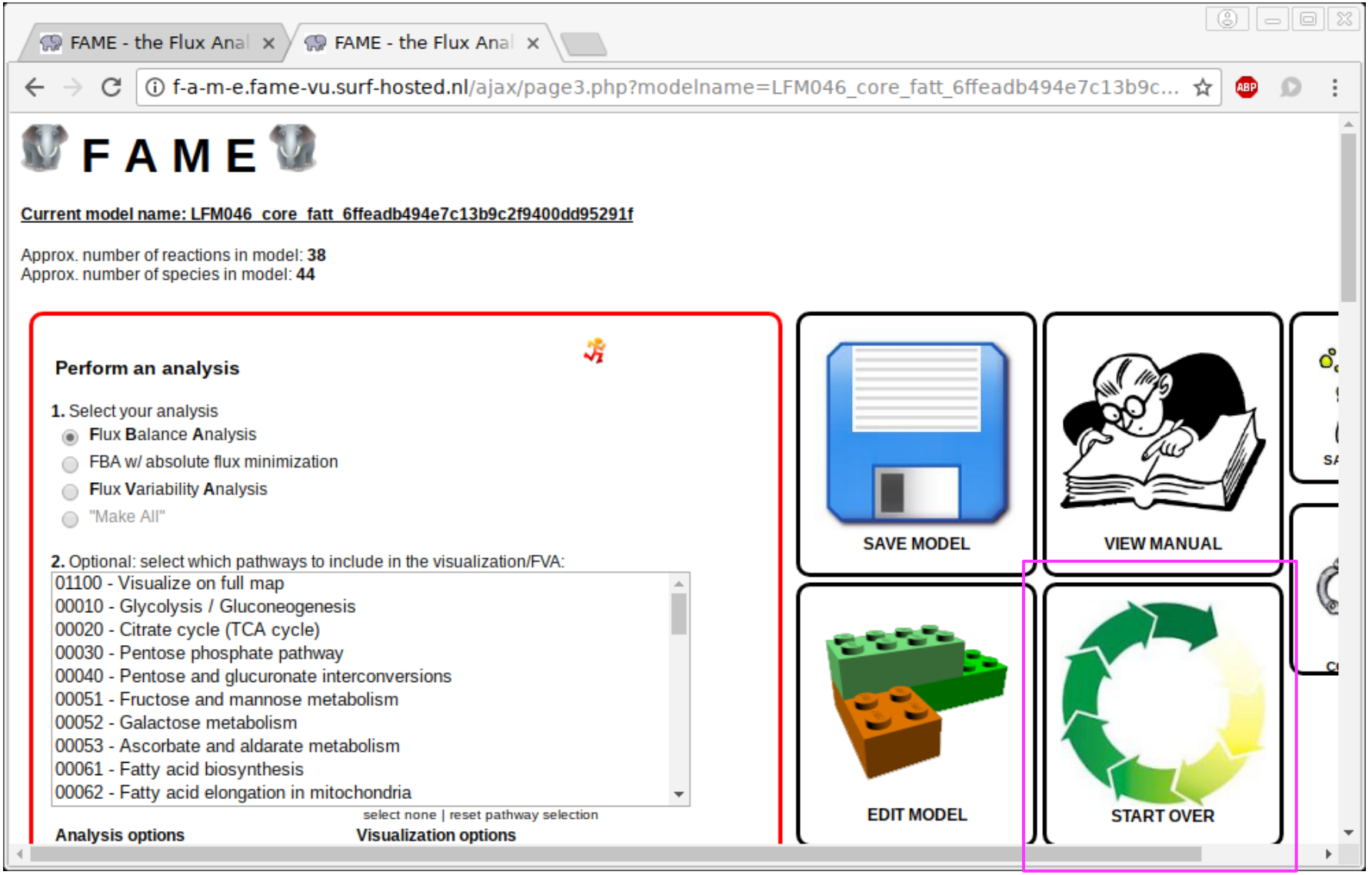
FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/



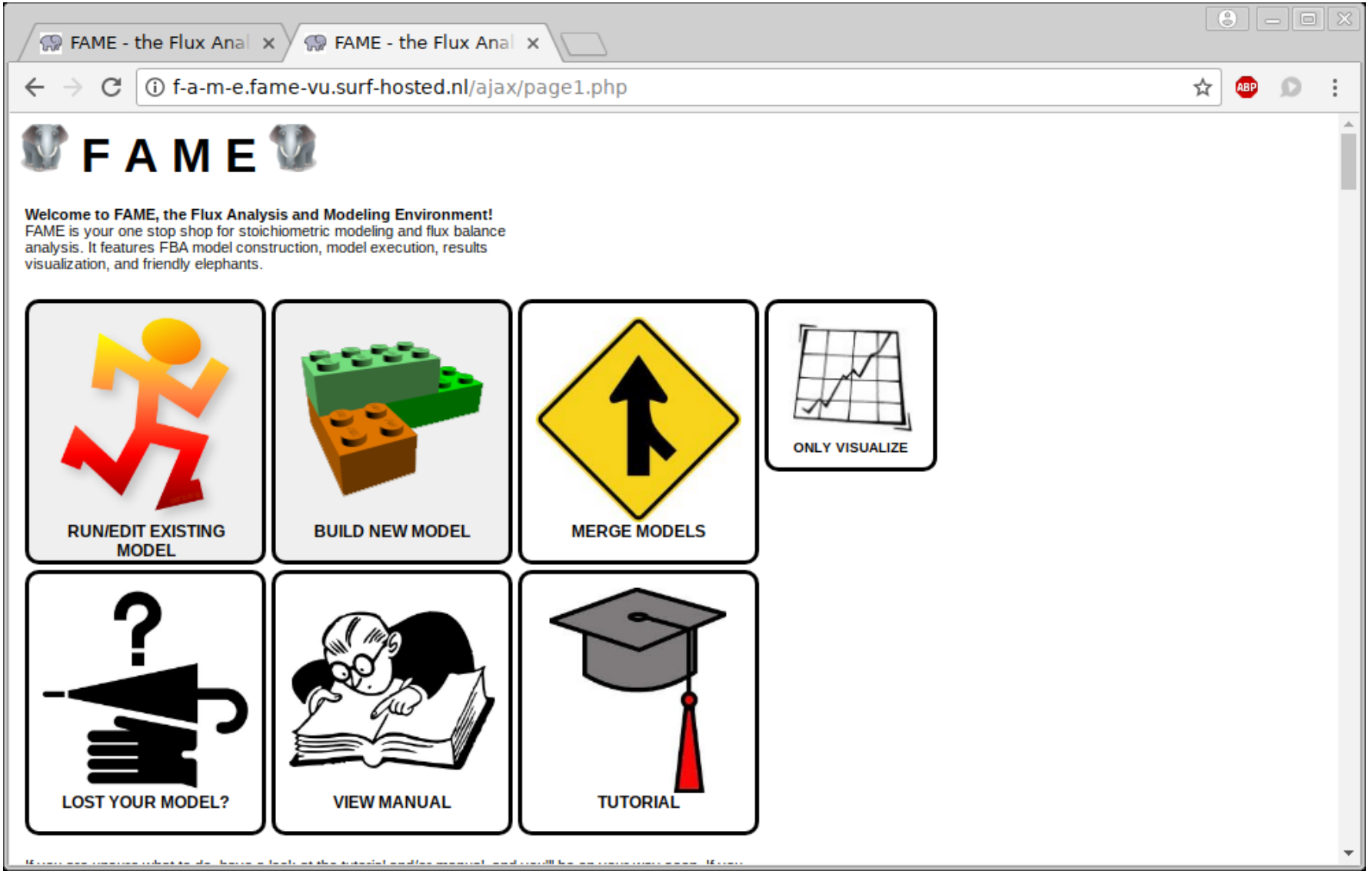
FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/



FBA - FAME

Webservice: http://f-a-m-e.fame-vu.surf-hosted.nl/



FBA - Exercícios

1) Compare os arquivos BSACCHARI_COMP.dat e bsacchari1.2.xml.

O primeiro é uma rede metabólica que vocês usaram nas aulas de EFMA, em formato metatool

O segundo é a mesma rede adaptada para FBA, em formato SBML

a) que mudanças foram feitas na rede?
b) essas mudanças alteram os modos elementares?

FBA - Exercícios

2) Execute FBA no arquivo bsacchari1.2.xml. A função-objetivo já está configurada para EF_PHA e alguns fluxos externos já estão configurados.

a) Esse modelo corresponde a um experimento em quimiostato ou batelada alimentada?

b) Essa distribuição de fluxos pode ser realista? Dica: veja os reduced costs

FBA - Exercícios

3) O método mais usado para estimar a energia de manutenção é o de Pirt. Esse método consiste em plotar consumo de fonte de energia em função de D para vários quimiostatos limitados em energia e extrapolar uma reta até D = 0.

a) Como você estimaria a energia de manutenção para um experimento em batelada alimentada com uma fase estacionária de crescimento celular?

b) Como você consideraria essa energia no modelo bsacchari1.2.xml?

FBA - Exercícios

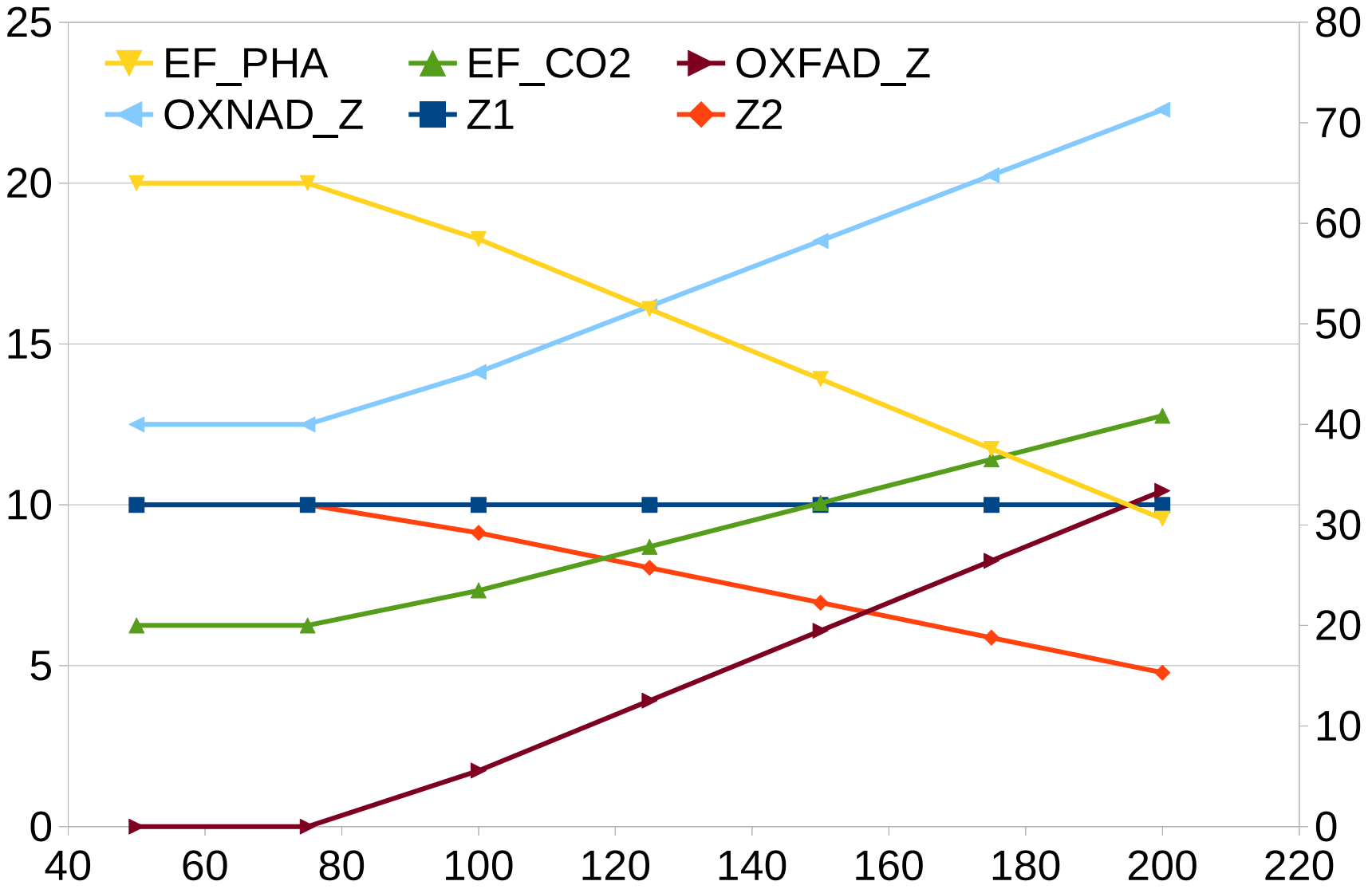
4) Teste FBA no arquivo bsacchari_m.xml, variando o fluxo da reação M de 50 a 200. Plote os valores dos fluxos EF_PHA, EF_CO2, OXNAD_Z, OXFAD_Z, Z1 e Z2 em função de M.

a) O que significa um fluxo de M igual a 1?

b) Por que no seu gráfico os fluxos só começam a variar a partir de um determinado valor de M?

FBA - Exercícios

4)



FBA - Exercícios

4) Teste FBA no arquivo bsacchari_m.xml, variando o fluxo da reação M de 50 a 200. Plote os valores dos fluxos EF_PHA, EF_CO2, OXNAD_Z, OXFAD_Z, Z1 e Z2 em função de M.

c) Como você estimaria a energia de manutenção e que fluxos você precisaria medir para isso?

d) O seu método no item c introduz algum erro no valor da estimativa? Se sim, qual?

FBA - Exercícios

5) Considere os arquivos:
I) bsacchari_m_e1.xml
II) bsacchari_m_e2.xml
III) bsacchari_m_e3.xml

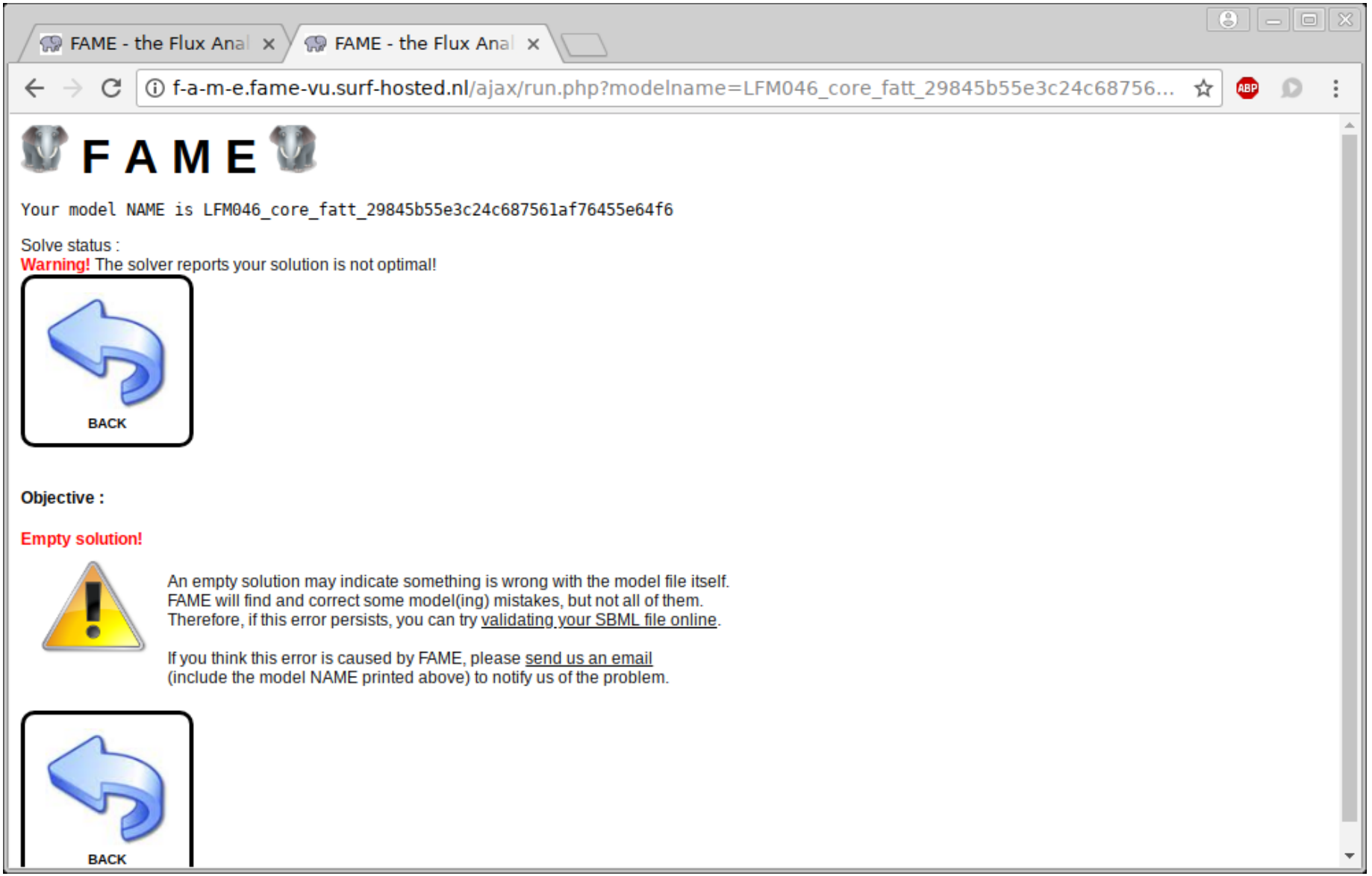
Não os compare ainda com o bsacchari_m.xml.

a) Para cada um, rode FBA com M = 0 e M = 200. O que aconteceu em cada um dos 6 casos?

b) Apenas no III, rode FBA com M = 0 e $1 \leq Z2 \leq 10$. O que aconteceu?

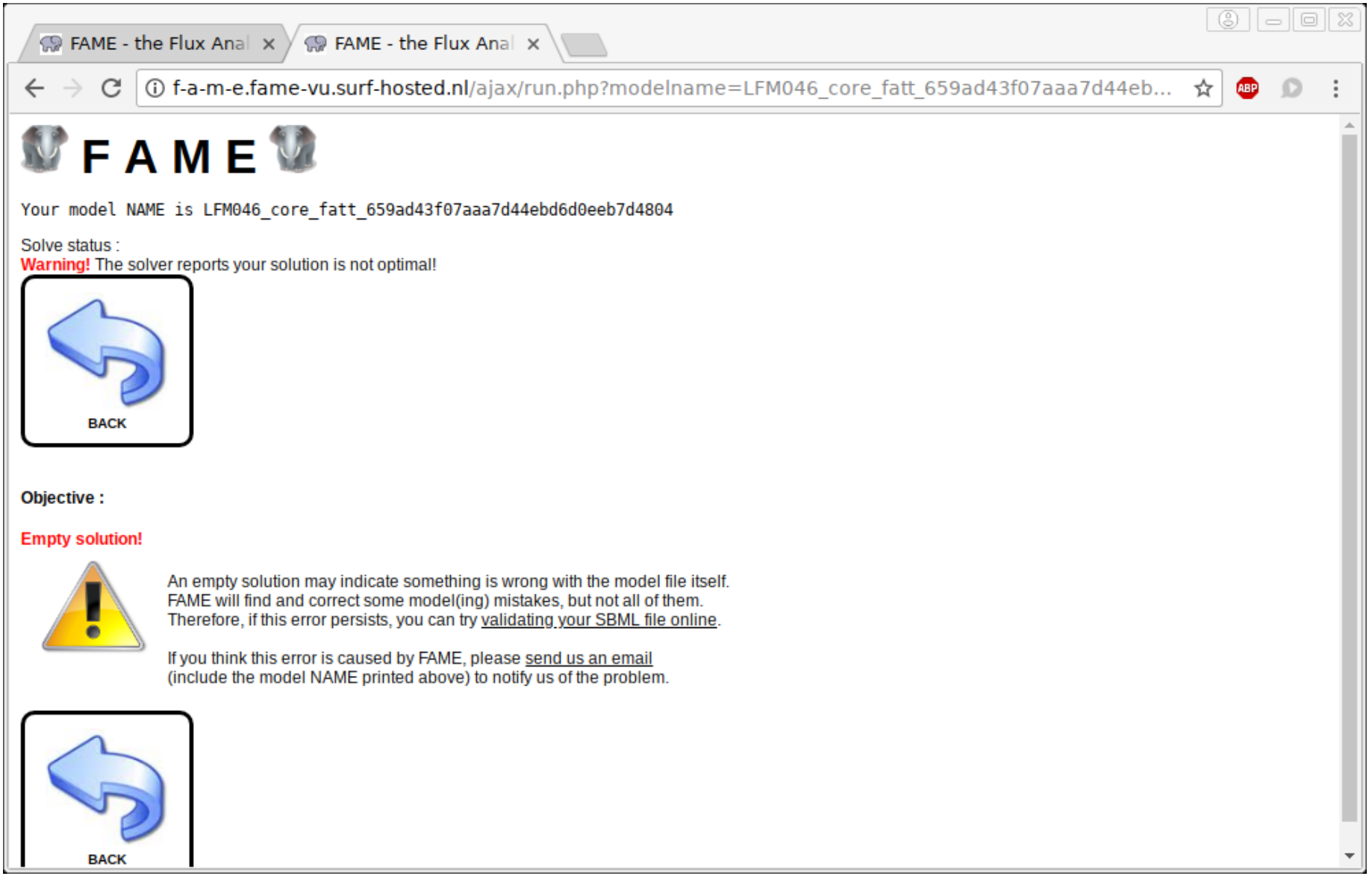
FBA - Exercícios

5)a)I) M = 0



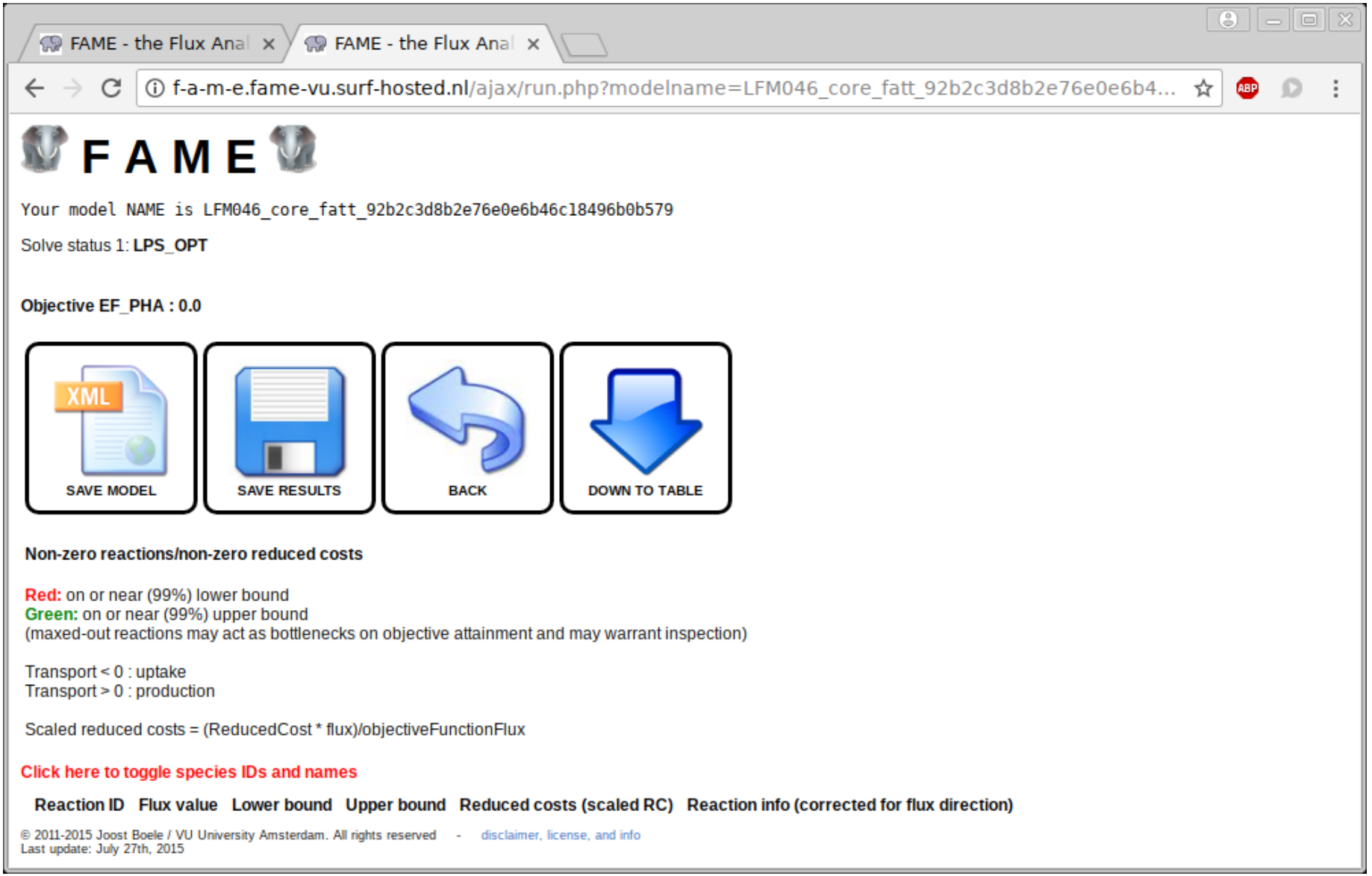
FBA - Exercícios

5)a)I) M = 200



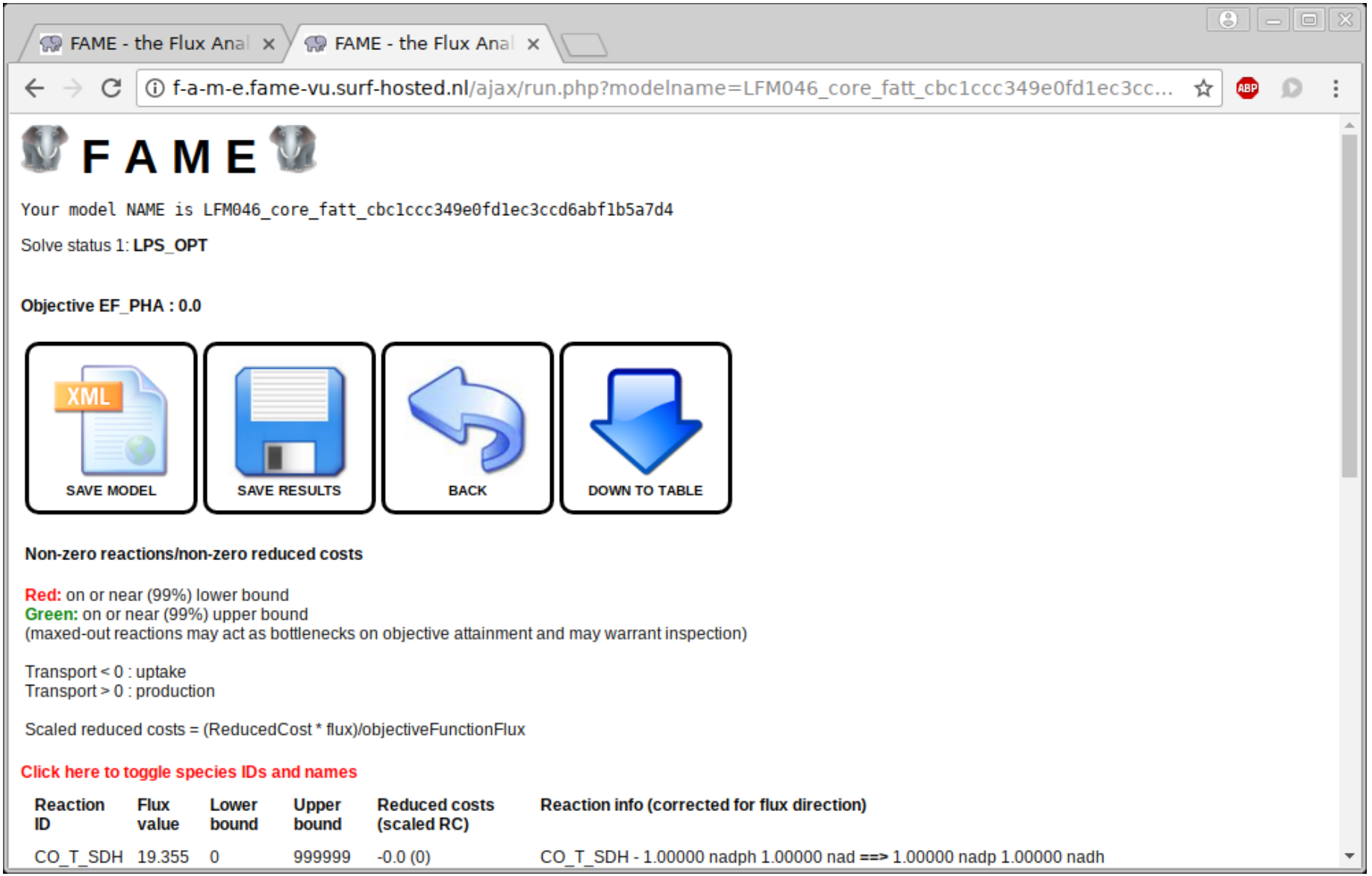
FBA - Exercícios

5)a)II) M = 0



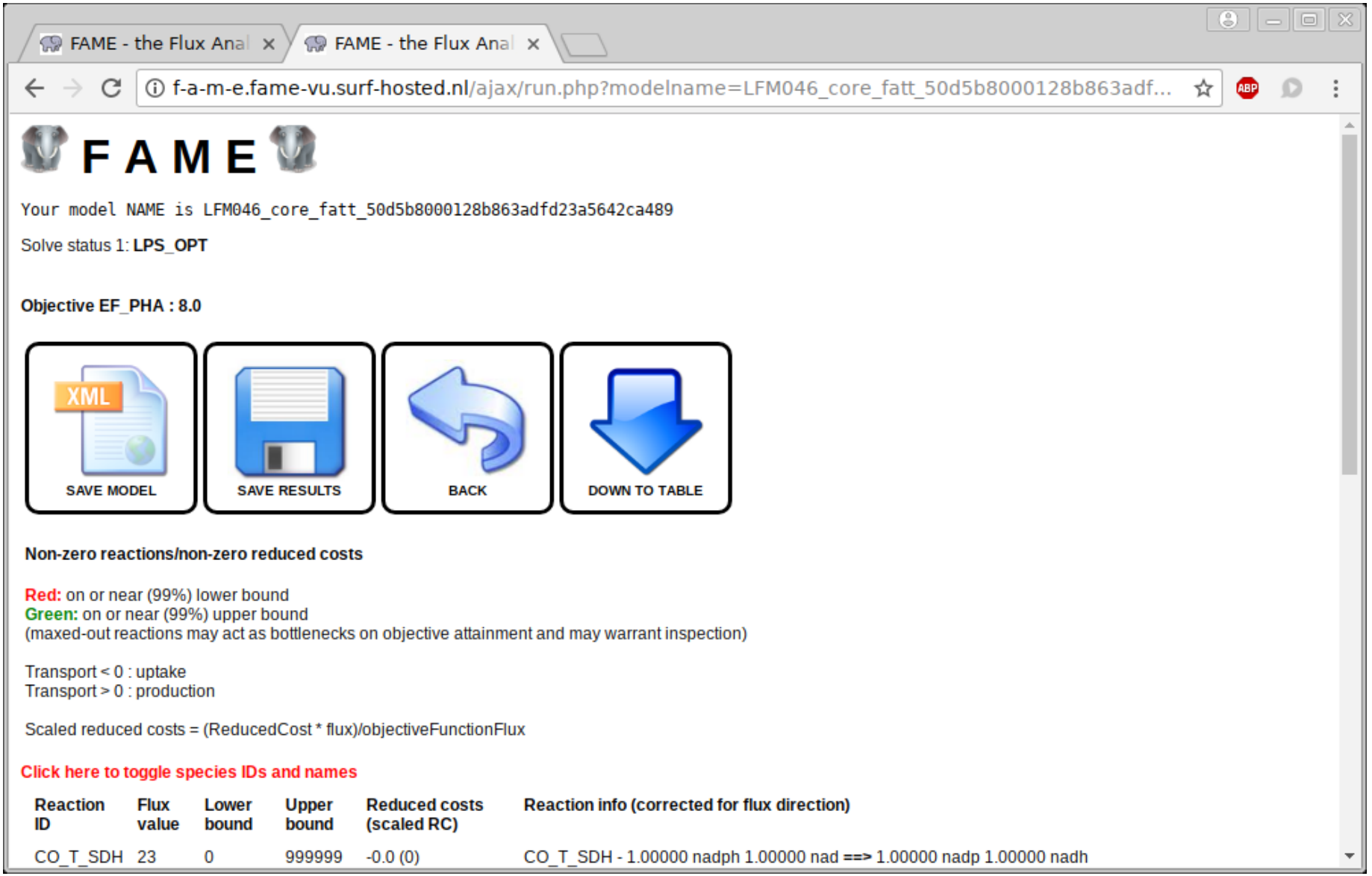
FBA - Exercícios

5)a)II) M = 200



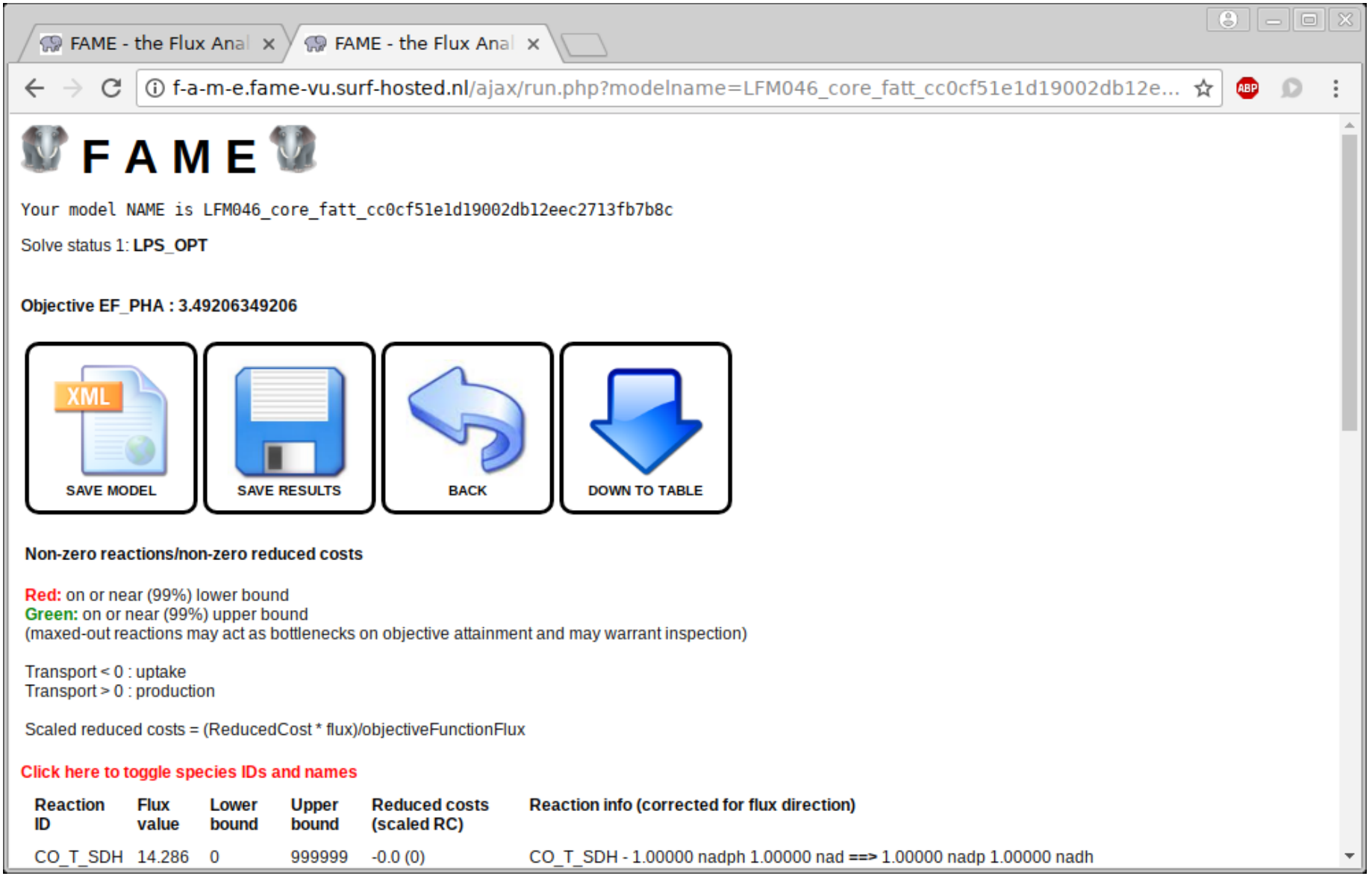
FBA - Exercícios

5)a)III) M = 0



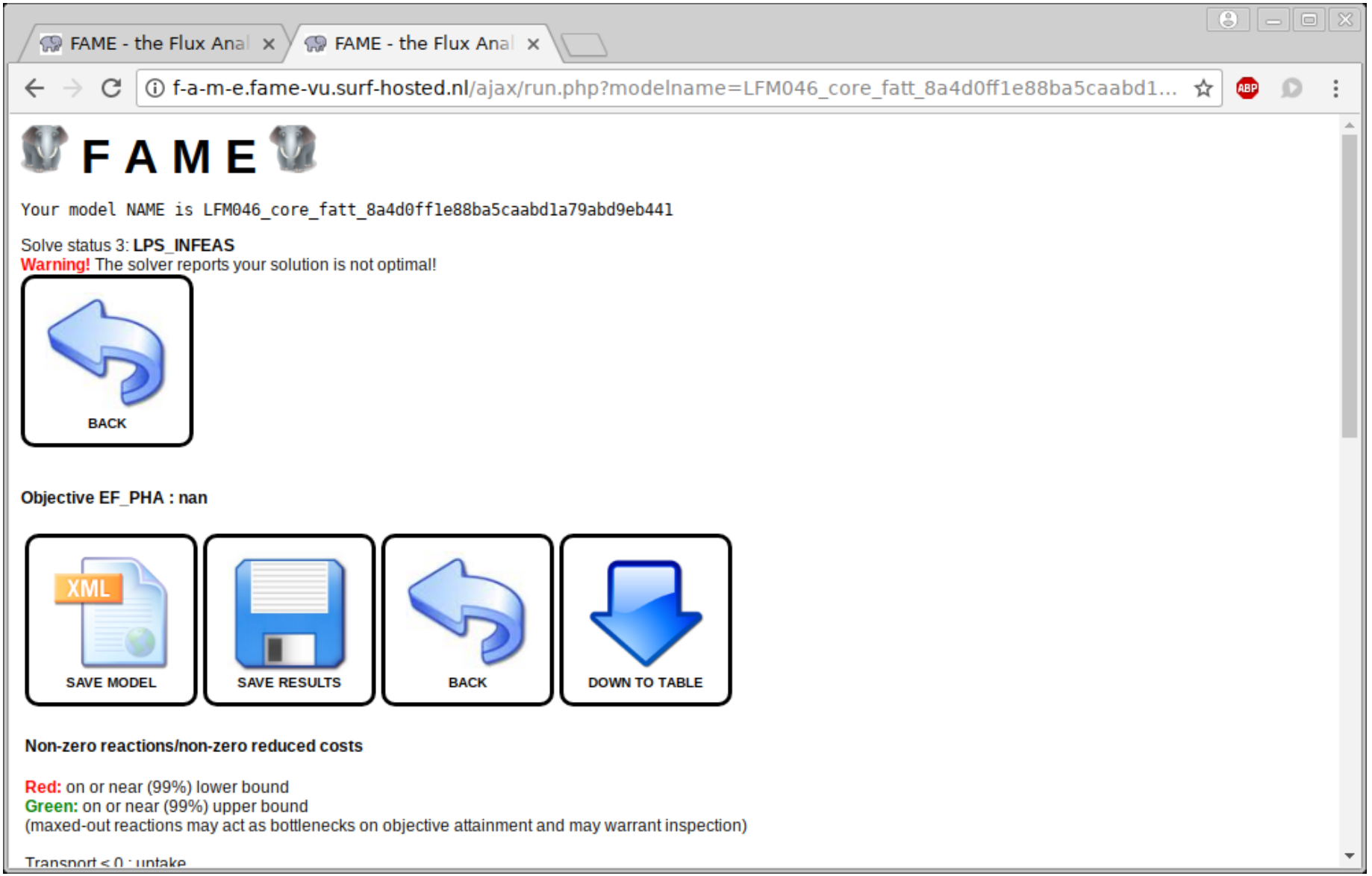
FBA - Exercícios

5)a)III) M = 200



FBA - Exercícios

5)b) III, M = 0, $1 \leq Z2 \leq 10$



FBA - Exercícios

5) Considere os arquivos:
I) bsacchari_m_e1.xml
II) bsacchari_m_e2.xml
III) bsacchari_m_e3.xml

Não os compare ainda com o bsacchari_m.xml.

c) Para cada um, tente encontrar o(s) erro(s) sem comparar com o arquivo correto. Dica: teste hipóteses alterando o arquivo e rodando FBA.

FBA - Exercícios

5) Considere os arquivos:
I) bsacchari_m_e1.xml
II) bsacchari_m_e2.xml
III) bsacchari_m_e3.xml

d) Agora que você achou o(s) erro(s) em cada arquivo (ou desistiu), compare os arquivos com o correto. Como FBA ajuda a detectar cada um desses erros?

FBA - Exercícios

6) Para cada caso abaixo, você usaria MFA, EFMA, FBA ou uma combinação das 3? Por quê?

a) Estimar um rendimento máximo com um modelo em escala genômica de um organismo similar

b) Avaliar o leque de aplicações possíveis de uma linhagem microbiana

c) Prever a resposta de uma parte conhecida e pequena do metabolismo em vários cenários possíveis para planejar um experimento

FBA - Exercícios

6) Para cada caso abaixo, você usaria MFA, EFMA, FBA ou uma combinação das 3? Por quê?

d) Transformar dados genômicos em um modelo metabólico

e) Validar um modelo metabólico com dados transcriptômicos

c) Restringir a resposta de um modelo metabólico com dados de carbono marcado