

GUIA DE OPTIMIZACIÓN COBRA-PY

1- CARGAR EL MODELO Y LAS LIBRERIAS DE COBRA

```
[ ] !pip install cobra
```

```
[ ] import cobra
import cobra.io
import pandas
import matplotlib.pyplot as plt
```

```
[ ] !wget http://bigg.ucsd.edu/static/models/e_coli_core.xml
model = cobra.io.read_sbml_model('e_coli_core.xml')
```

Recuerde que el nombre **“model”** puede ser cualquiera que usted desee. Lo importante es que una vez que escoja el nombre, este siempre deberá ser usado cuando quiera conocer alguna característica del modelo. A las que podrá acceder generalmente poniendo un **punto** luego del nombre.

2- CONOCIENDO Y DEFINIENDO CARACTERÍSTICAS DEL MODELO

Las siguientes funciones permiten conocer la lista de reacción y metabolitos presentes en el modelo respectivamente.

```
[ ] model.reactions
```

```
[ ] model.metabolites
```

En muchas ocasiones será necesario tener acceso a una determinada reacción o metabolito, para ello podemos usar las siguientes funciones.

```
[ ] reaccionX = model.reactions.get_by_id("EX_ac_e")
metabolitoX= model.metabolites.get_by_id('nadh_c')
```

Ahora podemos cambiar las velocidades de una reacción en particular. Podemos especificar la velocidad mínima y máxima. En el caso de los flujos de intercambios entre el medio extracelular y el intracelular, las velocidades negativas, se consideran como velocidades de ingreso a la célula, mientras que las velocidades positivas se consideran como saliendo de la célula. En el caso de las velocidades internas de la célula, estas se consideran positivas.

```
[ ] reaccionX.upper_bound = 0
    reaccionX.lower_bound = 0
```

3- OPTIMIZANDO EL MODELO

A continuación, se muestra un ejemplo de un proceso de optimización donde se fija la velocidad de entrada de glucosa en 5 mmol/DW-hr y se permite que la entrada de oxígeno fluctúe entre 0 y 15 mmol/DW-hr.

```
# primero se debe asignar el modelo a una variable
model = cobra.io.read_sbml_model('e_coli_core.xml')
# Se especifica que la función a optimizar es la biomasa
model.objective = "BIOMASS_Ecoli_core_w_GAM"
# Se asigna la reaccion de intercambio de oxigeno a la variable "reaccion_O2"
reaccion_O2 = model.reactions.get_by_id("EX_o2_e")
reaccion_O2.lower_bound= -15
reaccion_O2.upper_bound= 0
# Se asigna la reaccion de intercambio de glucosa a la variable "reaccion_glc"
reaccion_glc = model.reactions.get_by_id("EX_glc__D_e")
reaccion_glc.lower_bound=-5
reaccion_glc.upper_bound=-5
# Se crean las listas donde se pondran los valores de la optimización
Biomasa=[]
CO2=[]
# Se realiza el proceso de optimización. El proceso de optimización genera una
# Estructura, es decir, se generan varias variables con una relación entre ellas.
# En este caso esta estructura sera asignada a la variable res.
res=model.optimize()
```

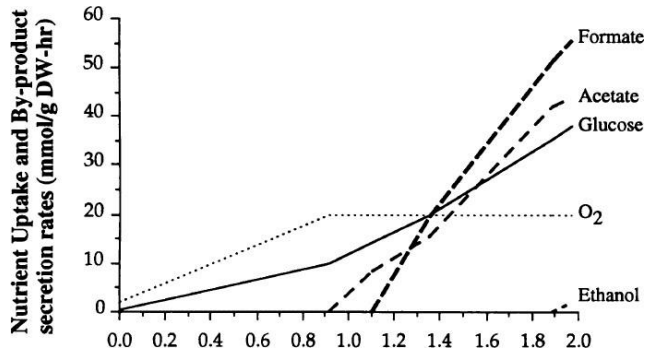
Ahora podemos conocer el resultado de la optimización, el que, como se dijo anteriormente esta guardado en la variable "res" (Usted puede escoger el nombre que desee)

```
# dentro de la variable "res" se encuentra el valor del optimo, que en este caso
# corresponde al optimo de la biomasa
Biomasa.append(res.objective_value)
print(Biomasa)
# dentro de la variable "res" esta la variable "fluxes" que tiene el valor de
# todos los flujos en el optimo. Dentro de "fluxes", podemos acceder a la velocidad
# de un flujo particular que nos interese. Note que para ir recorriendo las dependencias
# de la variable "res" usamos el "punto"
CO2.append(res.fluxes.EX_co2_e)
print(CO2)
# Finalmente una variable de mucho interes corresponde al multiplicador de lagrange
# asociado a cada metabolito, que nos dice que tan sensible es el óptimo a un pequeño
# cambio en el flujo del metabolito. En este caso nos interesara el O2
multiplicador=res.shadow_prices.o2_e
print(multiplicador)
# finalmete es posible visualizar los resultados en la red metabolica mediante la
# siguiente función
df=pandas.DataFrame.from_dict([res.fluxes]).T
df.to_csv('res.csv')
```

```
[0.4155977750929033]
[12.314028882033709]
-2.22986263976406e-16
```

EJERCICIO 1:

A continuación, se muestra el grafico numero 3 del paper “Stoichiometric Interpretation of Escherichia coli Glucose Catabolism under Various Oxygenation Rates”.



En esta figura el eje “X” indica el óptimo de la función biomasa que va desde 0 a 2 y el eje “Y” indica las velocidades de ingreso o excreción para ciertos metabolitos. La velocidad de ingreso de glucosa va desde 0 a 40 aproximadamente. La velocidad de ingreso de O₂ va desde 0 a 20.

A continuación, usted debe generar la optimización en tres regiones. Tratando de replicar los datos de esta figura y debe informar los flujos de

- a) oxigeno
- b) biomasa
- c) formato
- d) acetato
- e) etanol

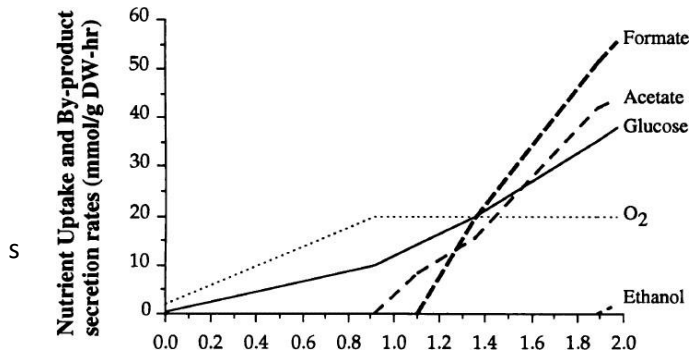
Debe adjuntar el diagrama de la red metabólica en cada caso y realizar una discusión de una posible explicación de los resultados obtenidos. Compruebe que los resultados que obtengan sean similares a los del gráfico y discuta el valor del multiplicador de Lagrange asociado a la entrada de O₂ en cada caso.

Caso 1: ingreso de glucosa = 5 mmol/gDW-hr

Caso 2: ingreso glucosa = 20 mmol/gDW-hr

Caso 3: ingreso glucosa = 60 mmol/gDW-hr

GENERACIÓN DEL SCRIPT PARA RECREAR LA FIGURA 3 DEL ARTÍCULO



El procedimiento para seguir será el siguiente. Se optimizará la biomasa para diferentes valores de ingreso de glucosa (valores de 0 a 40), permitiendo que la velocidad de ingreso de O₂ este libre entre 0 y -20. La primera parte del código es la siguiente y permite crear las listas donde se cargarán los datos de la optimización y se especifica el valor de las variables, donde es importante notar que se especifica el valor mínimo del ingreso de oxígeno en -20 y el máximo en 0 (flecha roja).

```
# Se asigna el modelo en la variable "model"
model = cobra.io.read_sbml_model('e_coli_core.xml')
# Se especifica que la función a optimizar es la biomasa
model.objective = "BIOMASS_Ecoli_core_w_GAM"
# Se asigna la reaccion de intercambio de oxigeno a la variable "reaccion_O2"
reaccion_O2 = model.reactions.get_by_id("EX_o2_e")
# Se asigna la reaccion de intercambio de oxigeno a la variable "reaccion_O2"
reaccion_glc = model.reactions.get_by_id("EX_glc__D_e")
# Se especifica el limite inferior de la entrada de oxigeno entre -20 y 0
reaccion_O2.lower_bound = -20
reaccion_O2.upper_bound = 0
# Se crean las listas donde se pondran los valores de la optimización
Acetato=[]
Formate=[]
Etanol=[]
Biomasa=[]
Oxigeno=[]
Glucosa=[]
Oxigeno=[]
```

En la segunda parte del código se generará el loop de optimización. Esto es, para distintos valores velocidad de ingreso de glucosa se optimiza la biomasa

```
for i in list(range(40)):
```

```
    reaccion_gl.lower_bound = -(i+1)
```

```
    reaccion_gl.upper_bound = -(i+1)
```

```
    res=model.optimize()
```

```
    Acetato.append(res.fluxes.EX_ac_e)
```

```
    Formato.append(res.fluxes.EX_for_e)
```

```
    Etanol.append(res.fluxes.EX_eto_h_e)
```

```
    Biomasa.append(model.objective.value)
```

```
    Glucosa.append(-res.fluxes.EX_glc__D_e)
```

```
    Oxigeno.append(-res.fluxes.EX_o2_e)
```

Se fijan los valores mínimos y máximos de la velocidad de ingreso de glucosa

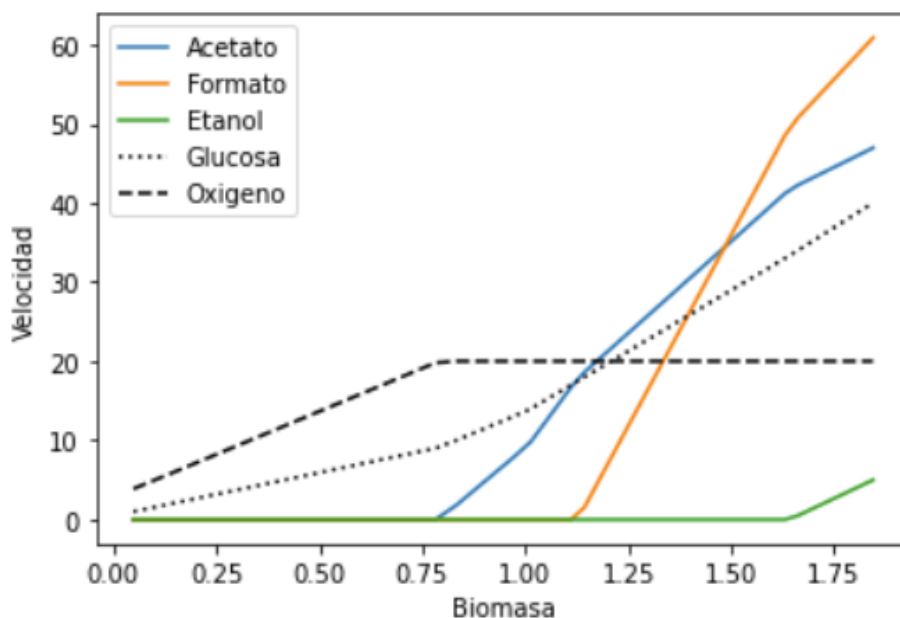
Se realiza la optimización del modelo

Se guardan los valores de velocidad de flujo de Acetato, Fumarato, Etanol, Glucosa y Oxígeno para cada optimización en

Finalmente se procede a realizar el grafico mediante el siguiente comando.

```
plt.plot(Biomasa,Acetato,label='Acetato')
plt.plot(Biomasa,Formato,label='Formato')
plt.plot(Biomasa,Etanol,label='Etanol')
plt.plot(Biomasa,Glucosa,':k',label='Glucosa')
plt.plot(Biomasa,Oxigeno,'--k',label='Oxigeno')
plt.xlabel('Biomasa')
plt.ylabel('Velocidad')
plt.legend()
```

<matplotlib.legend.Legend at 0x7f3f037067d0>



EJERCICIO 2:

Note que el grafico obtenido es muy similar al del artículo. Ahora usted debe cambiar levemente el código para simular que ocurre con los flujos de Acetato, Fumarato y Etanol cuando la velocidad de ingreso de oxígeno puede oscilar entre 0 y -40. Discuta los cambios que ocurre en el gráfico.

Indicaciones de entrega:

Usted debe entregar para el ejercicio 1 y 2. Pantallazos de pantalla de los códigos utilizados y gráficos según corresponda. Además, recuerde discutir cuando se le pida. Debe entregar un solo pdf en la sección de tareas de U-CURSOS.