Optimisation des flux d'un réseau métabolique à l'état stationnaire

1 Graphe en 3D, courbes de niveaux d'une fonction

On peut tracer le graphe d'une fonction f de deux variables x et y avec z=f(x,y) (persp). On peut aussi tracer ses courbes de niveaux (contour).

Exercice 1.1 *1. Définir la fonction $f(x_1, x_2) = x_1^2 + x_2^2$ en ouvrant un script et en tapant les lignes*

```
> carre2D=function(x1,x2){return(x1^2+x2^2)}
```

2. *Déterminer à la main le minimum de la fonction carre2D.*

3. *Définir les vecteurs u1 et u2 comme suite de -2 à 2 par pas de 0.1*

4. *Calculer et tracer la fonction carre en tout point de la grille (u1,u2) et les courbes de niveaux correspondantes*

```
> par(mfrow = c(1,2))# pour avoir deux graphiques côte à côte
> z<-outer(u1, u2, carre2D)# z=carre2D(u1,u2)
> persp(u1, u2, z,main="graphe de x^2+y^2")# graphe 3D de carre2D
> contour(u1,u2,z, main="courbe de niveaux")# lignes de niveaux
```

Exercice 1.2 *Mêmes questions avec la fonction $f(x_1, x_2) = x_1^2 exp(-x_1^2 - x_2^2)$*

2 Optimisation

2.1 Optimisation sans contraintes

On peut faire de l'optimisation de fonctions de plusieurs variables avec le logiciel R. Commençons par de l'optimisation sans contrainte.

Exercice 2.1 *1. Définir pour $x = (x_1, x_2)$, la fonction $carre(x) = x_1^2 + x_2^2$ en ouvrant un script et en tapant les lignes (il s'agit de la même fonction que précédemment mais l'arguement d'entrée est un vecteur)*

```
> carre=function(x){return(x[1]^2+x[2]^2)}
```

2. *Définir le vecteur $x0 = (1, 1)$. Tester votre fonction carre en calculant $carre(x0)$.*

```
[1] 2
```

3. *Que fait la fonction R "optim" (help)?*

4. *Tester l'instruction et afficher solution. A quoi correspondent les variables par, value, counts et convergence ? (Help)*

```
> solution <- optim(x0, carre)#optim avec algo par défaut Nelder-Mead
> print(solution)
```

5. *Le résultat obtenu précédemment n'est pas très précis et nécessite beaucoup d'itérations.On peut changer l'algorithme de recherche du minimum en spécifiant une autre méthode. Tester et commenter*

```
> solution_meilleure <-optim(x0,carre, NULL, method = "BFGS")# avec la méthode BFGS
```

6. *Quel est le gradient de la fonction carre (à la main)? Définir la fonction gcarre, gradient de la fonction carre (arguments d'entrée x et de sortie un vecteur). Tester et commenter*

```
> solution_encore_meilleure <-optim(x0, carre, gcarre, method = "BFGS")# en fournissant le gradient
```

2.2 Optimisation avec contraintes

Ecriture:

- Tout problème de minimisation d'une fonction $f(x)$ peut s'écrire comme problème de maximisation de $-f(x)$.
- Toute contrainte "$\geq$" peut s'écrire comme une contrainte "$\leq$":

$$a \geq b \Leftrightarrow -a \leq -b$$

- Une contrainte d'égalité peut toujours s'écrire comme deux contraintes d'inégalités:

$$a = b \Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{r} a \geq b \\ a \leq b \end{array} \right. \Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{r} a \geq b \\ -a \geq -b \end{array} \right.$$

2.2.1 Optimisation d'un problème linéaire avec contraintes

Définition 2.1 *On appelle programme (ou problème) linéaire avec n variables $(x_1, \cdots, x_n)$ et m contraintes:*

$$min \sum_{i=1}^{n} c_i x_i$$

$$sous\ les\ contraintes \left\{ \begin{array}{r} \sum a_{ji} x_i \leq b_j \\ x_i \in \mathbb{R} \\ i = 1, \cdots, n \\ j = 1, \cdots, m \end{array} \right.$$

Linéarité: la fonction (objectif) à minimiser et les contraintes sont des fonctions linéaires de la variable x. c_i, a_{ji} et b_j sont des constantes fixées.
Exemple de problèmes non linéaires:

- *si la fonction objectif est $x_1^2 + x_2^2$, ce n'est pas une fonction linéaire.*
- *si x_1 doit être entier, le problème n'est pas un programme linéaire*
- *si une contrainte est $x_1 x_2 = 1$.*

Continuité: les variables x_i sont des réels.

Définition 2.2 *On appelle programme linéaire sous forme normale avec n variables $(x_1, \cdots, x_n)$ et m contraintes:*

$$min \sum_{i=1}^{n} c_i x_i$$

$$sous\ les\ contraintes \left\{ \begin{array}{r} \sum a_{ji} x_i \leq b_j \\ \mathbf{x_i \geq 0} \\ i = 1, \cdots, n \\ j = 1, \cdots, m \end{array} \right.$$

Si on a une variable $x_i \in \mathbb{R}$ (non nécessairement positive), on introduit $x_i^+ \geq 0$ et $x_i^- \geq 0$ et on pose $x_i = x_i^+ - x_i^-$.

Exemple 2.1 *On veut résoudre avec le logiciel R le problème suivant*

$$min(x_1 + x_2 + x_3)$$

$$sous\ les\ contraintes \left\{ \begin{array}{r} x_1 - x_2 \leq 1 \\ x_1 + x_3 \geq 3 \\ x_1 - x_2 - x_3 = 1 \\ x_1, x_2, x_3 \geq 0 \end{array} \right.$$

On définit les coefficients c_i, a_{ij} et b_j:

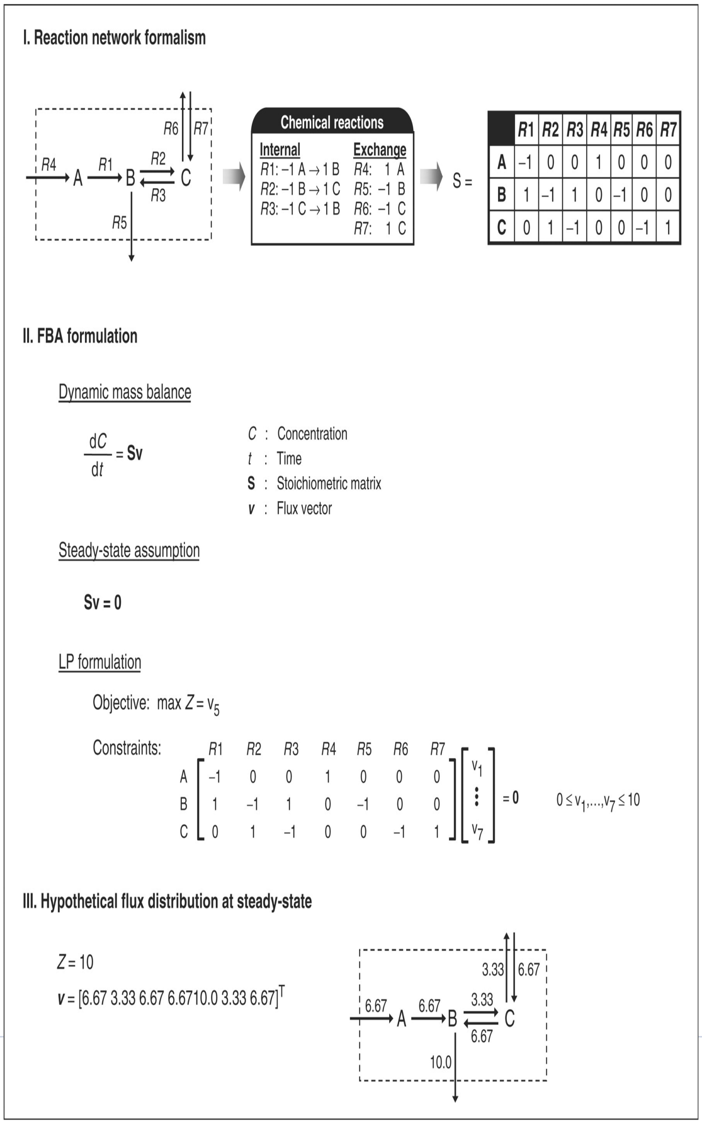
- *On définit $c = (1,1,1)$ ainsi $x_1 + x_2 + x_3 = \sum_{i=1}^{3} c_i x_i$,*
- *pour que $\sum a_{1i} x_i \leq b_1$ et $\sum a_{2i} x_i \geq b_2$ et $\sum a_{3i} x_i = b_3$), on écrit* $\begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 \\ 1 & -1 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \leq \\ \geq \\ = \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 3 \\ 1 \end{pmatrix}$

```
> library(lpSolve)# chargement libraire lpSolve
> f.obj=c(1,1,1)# fonction objectif
> f.con=matrix(c(1,-1,0,1,0,1,1,-1,-1),nrow=3,byrow=TRUE) # contraintes
> f.dir=c("<=",">=","=")# type contrainte
> f.rhs=c(1,3,1)# second membre
> sol=lp("min",f.obj,f.con,f.dir,f.rhs)# resolution
> print(sol$solution)# affichage solution

[1] 3 2 0
```

Exercice 2.2 *On cherche maintenant à résoudre le problème minimum de* $x_1 + x_2$ *en ajoutant la contrainte* $x_2 - x_1 \geq 1$ *et* $x_1, x_2 \geq 0$ *en utilisant le package lpSolve.*

Exercice 2.3 *Résoudre puis commenter l'encadré ci-dessous (extrait publication "FBA in the era of metabolomics", Lee 2006).*



2.2.2 Optimisation d'un problème quadratique avec contraintes

Exercice 2.4 *On cherche maintenant à résoudre le problème précédent minimum de* $carre(x) = x_1^2 + x_2^2$ *en ajoutant la contrainte* $x_2 - x_1 \geq 1$. *Il existe une fonction ContrOptim prédéfinie sous R pour résoudre les problèmes d'optimisation avec contraintes d'inégalités. Il suffit d'écrire les contraintes sous forme matricielle*

1. *Ecrire* $x_2 - x_1 \geq 1$ *sous forme matricielle* $A \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} \geq b$. *Définir* A *et* b.

2. *Tester et commenter*

```
> sol_ineq=constrOptim(c(1,3), carre, gcarre, ui = A, ci = b)
```

3. *Tester la commande*

```
> constrOptim(c(1,2), carre, gcarre, ui = A, ci = b)#
```

   Que signifie la réponse du logiciel ?

L'algorithme de constrOptim a besoin d'une initialisation à l'intérieur de l'ensemble des contraintes. Parfois l'ensemble des contraintes est d'intérieur vide et la fonction contrOptim ne peut donc pas être utilisée. Si la fonction à optimiser est quadratique définie positive(pouvant s'écrire ${}^t xAx$ avec A matrice définie positive), on peut utiliser la fonction solve.QP du package quadprog.

Exercice 2.5 *On cherche maintenant à résoudre le problème précédent minimum de* $carre(x) = x_1^2 + x_2^2$ *en ajoutant la contrainte* $x_2 - x_1 = 1$. *Vérifier que*

$$x_2 - x_1 = 1 \Leftrightarrow \begin{cases} x_2 - x_1 \geq 1 \\ -x_2 + x_1 \geq -1 \end{cases}$$

Pour chercher le minimum de notre fonction, on va utiliser la fonction solve.QP. Elle nécessite le package quadprog.

1. *Charger le package quadprog*

```
> library(quadprog)
```

2. *Définir les matrices et vecteurs suivants*

$$D = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad d = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} A = \begin{pmatrix} 1 & -1 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} b = \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

3. *Calculer à la main* ${}^t xDx -^t dx$.

4. *La commande*

```
solve.QP(D,d,t(A),b)
```

   détermine le minimum de $f(x)$ *où* $f(x) = \frac{1}{2}{}^t xDx -^t dx$ *sous la contrainte* $Ax \geq b$.
   Déterminer le minimum de $carre(x) = x_1^2 + x_2^2$ *sous la contrainte* $x_2 + x_1 = 1$ *(à la main puis avec R).*

Exercice 2.6 *Déterminer le minimum de* $f(x) = x_1^2 + x_2^2 + x_3^2$ *sous les contraintes* $x_2 + x_1 = 1$ *et* $x_1 \leq x_3$ *en utilisant solve.QP*

Exercice 2.7 *Soit la fonction* $f(x) = x_1^2 - 2x_2^2 + 3x_3^2 + 4x_1x_2 + 6x_1x_3$. *Déterminer la matrice* A *(symétrique) telle que* $f(x) =^t xAx$. *Est-elle définie positive ?*

2.3 Optimisation des flux d'un réseau métabolique à l'état stationnaire

Exercice 2.8 *On considère le réseau métabolique 2.*

1. *Résoudre le problème suivant:*
   $min||V||^2$
   tel que $SV = 0$
   sous les contraintes $v_1 = 1$
   $v_i \geq 0$ *pour* $1 \leq i \leq 5$.

   (a) *Résoudre le problème avec le logiciel R.*

   (b) *En se ramenerant à un problème à deux variables* (v_2, v_5), *résoudre le problème à la main.*

2. *Le problème suivant:*
   $max\ v_3$
   tel que $SV = 0$
   sous les contraintes $v_1 = 1$ *admet-il une unique solution ? Si oui, la déterminer.*
   $v_i \geq 0$ *pour* $1 \leq i \leq 5$

Exercice 2.9 *Reprendre le réseau métabolique suivant*

R1 :	A_{ext}	$\longrightarrow$	A
R2 :	B_{ext}	$\longleftrightarrow$	B
R3 :	P	$\longrightarrow$	P_{ext}
R4 :	A	$\longrightarrow$	B
R5 :	A	$\longrightarrow$	C
R6 :	A	$\longrightarrow$	D
R7 :	B	$\longleftrightarrow$	C
R8 :	2B	$\longrightarrow$	P
R9 :	C + D	$\longrightarrow$	P

1. *Lire le fichier RM1.csv dans la variable s. Transformer la data frame s en matrice S*

```
> s <- read.csv2("RM1.csv")
> S<-as.matrix(s,nrow=5,ncol=9)
```

2. *Soit le problème suivant:*
   $min||V||^2$
   tel que $SV = 0$
   sous les contraintes $v_1 = v_2 = 1$.
   $v_i \geq 0$ *pour* $1 \leq i \leq 9$ *et* $i \neq 7$.
   Est-il bien posé ? si oui, le résoudre avec R. On verifiera ses résultats (à la main) en exprimant la fonction objectif en fonction des variables (v_7, v_9) *puis on cherchera son minimum.*

3. *Soit le problème suivant:*
   $max\ v_3$
   tel que $SV = 0$
   sous les contraintes $v_1 = v_2 = 1$.
   $v_i \geq 0$ *pour* $1 \leq i \leq 9$ *et* $i \neq 7$.
   Est-il bien posé ?