Πανεπιστήμιο Κρήτης
Τμήμα Μαθηματικών
και Εφαρμοσμένων Μαθηματικών

Χειμερινό Εξάμηνο 2026-2027
Θ. Γαρεφαλάκης

BIO-101.1 Εισαγωγή στα Μαθηματικά: Γραμμική Άλγεβρα
Φυλλάδιο Ασκήσεων 1

Μέρος Ι: Μεταβολικά Δίκτυα, Στοιχειομετρία & Γραμμικά Συστήματα

Στη βιολογία συστημάτων, ο κυτταρικός μεταβολισμός μοντελοποιείται ως ένα δίκτυο n βιοχημικών αντιδράσεων μεταξύ m εσωτερικών μεταβολιτών. Αν $S \in \mathbb{R}^{m \times n}$ είναι ο **στοιχειομετρικός πίνακας**—όπου το στοιχείο $S_{i,j}$ παριστάνει τον καθαρό στοιχειομετρικό συντελεστή του μεταβολίτη i στην αντίδραση j —και $v = (v_1, ..., v_n)^\top$ είναι το διάνυσμα των ρυθμών αντίδρασης (ροών / fluxes), ο ρυθμός μεταβολής των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών δίνεται από $\frac{dc}{dt} = Sv$. Υπό την υπόθεση της **οιονεί μόνιμης κατάστασης** (quasi-steady-state assumption, $\frac{dc}{dt} = 0$), οι συγκεντρώσεις παραμένουν σταθερές, οδηγώντας στο θεμελιώδες ομογενές γραμμικό σύστημα:

$$Sv = 0$$

Άσκηση 1.1 Στοιχειομετρικός Πίνακας & Δίκτυα Αντιδράσεων: Θεωρούμε ένα απλοποιημένο μεταβολικό μονοπάτι με 4 εσωτερικούς μεταβολίτες (M_1, M_2, M_3, M_4) και 6 αντιδράσεις (R_1 έως R_6):

$R_1 : \varnothing \to M_1$ (Πρόσληψη θρεπτικού)
$R_2 : M_1 \to M_2 + M_3$ (Διάσπαση)
$R_3 : M_2 \to M_4$ (Μετατροπή)
$R_4 : M_3 \to M_4$ (Μετατροπή)
$R_5 : M_4 \to \varnothing$ (Έκκριση προϊόντος)
$R_6 : M_2 \to \varnothing$ (Διαφυγή παραπροϊόντος)

1. Κατασκευάστε τον 4×6 στοιχειομετρικό πίνακα S που περιγράφει αυτό το μεταβολικό δίκτυο. (Χρησιμοποιήστε τη σύμβαση: παραγόμενο προϊόν $= +1$, αντιδρών υπόστρωμα $= -1$).
2. Ποια είναι η βιοχημική ερμηνεία της j -οστής στήλης του S; Ποια είναι η ερμηνεία της i -οστής γραμμής του S;
3. Αν το διάνυσμα ροών είναι $v = (10, 10, 6, 10, 16, 4)^\top$, εξετάστε με απευθείας πολλαπλασιασμό πίνακα-διανύσματος εάν το σύστημα βρίσκεται σε μόνιμη κατάσταση ($Sv = 0$).

Άσκηση 1.2 Απαλοιφή Gauss, Κατανομές Ροών & Γονιδιακές Απαλοιφές: Έστω S ο στοιχειομετρικός πίνακας της Άσκησης 1.1.

1. Εφαρμόστε απαλοιφή Gauss στον S για να προσδιορίσετε την ανηγμένη κλιμακωτή μορφή γραμμών (RREF) και την τάξη του S.
2. Προσδιορίστε τις βασικές (pivot) και τις ελεύθερες μεταβλητές του συστήματος $Sv = 0$. Πόσους βαθμούς ελευθερίας διαθέτει το μεταβολικό δίκτυο;
3. Βρείτε τη γενική λύση για το διάνυσμα ροών μόνιμης κατάστασης v σε παραμετρική διανυσματική μορφή:

$$v = c_1 v^{(1)} + ... + c_k v^{(k)}, \quad c_i \in \mathbb{R}$$

4. Στα ζωντανά κύτταρα, οι μη αντιστρεπτές αντιδράσεις απαιτούν μη αρνητικές ροές ($v_i \geq 0$). Αν ο ρυθμός πρόσληψης θρεπτικού συστατικού είναι σταθερός $v_1 = 10$ mmol/gDW/h, προσδιορίστε το επιτρεπτό εύρος τιμών για τη ροή έκκρισης παραπροϊόντος v_6, και εκφράστε τη ροή παραγωγής προϊόντος v_5 ως συνάρτηση του v_6.
5. **(Βιολογική εφαρμογή)** Έστω ότι ένας ερευνητής επιθυμεί να μεγιστοποιήσει την παραγωγή του προϊόντος v_5 απενεργοποιώντας το γονίδιο του ενζύμου που καταλύει την αντίδραση R_6 (γονιδιακή απαλοιφή / **gene knockout**, $v_6 = 0$). Ποια θα είναι η τιμή του v_5; Τι θα συνέβαινε αν γινόταν απαλοιφή του ενζύμου της αντίδρασης R_4 ($v_4 = 0$);

Άσκηση 1.3 Πολλαπλασιασμός Πινάκων ως Γραμμικοί Συνδυασμοί Μονοπατιών: Έστω $v^{(1)}, v^{(2)} \in \mathbb{R}^6$ δύο γραμμικώς ανεξάρτητοι τρόποι ροής (flux modes) μόνιμης κατάστασης που βρήκατε στην Άσκηση 1.2.

1. Δείξτε ότι κάθε γραμμικός συνδυασμός έγκυρων κατανομών ροών μόνιμης κατάστασης αποτελεί επίσης έγκυρη κατανομή μόνιμης κατάστασης, υπολογίζοντας το $S \cdot \left(\alpha_1 v^{(1)} + \alpha_2 v^{(2)}\right)$ για $\alpha_1, \alpha_2 \in \mathbb{R}^2$.
2. Υποθέστε ότι ένας πειραματιστής μετρά ότι $v_1 = 12$ και $v_6 = 3$. Διατυπώστε και λύστε ένα 2×2 γραμμικό σύστημα για να προσδιορίσετε τα μοναδικά βάρη α_1, α_2 που αναπαράγουν αυτή τη μεταβολική κατάσταση.

Μέρος ΙΙ: Μοντέλα Markov για την Εξέλιξη Ακολουθιών DNA

Η μοριακή εξέλιξη των ακολουθιών DNA συχνά μοντελοποιείται ως μια αλυσίδα Markov διακριτού χρόνου. Ο χώρος καταστάσεων αποτελείται από τα τέσσερα νουκλεοτίδια $\{\mathrm{A}, \mathrm{C}, \mathrm{G}, \mathrm{T}\}$. Σε κάθε χρονικό βήμα (γενιά), ένα νουκλεοτίδιο μεταβαίνει σε ένα άλλο σύμφωνα με έναν πίνακα πιθανοτήτων μετάβασης $P \in \mathbb{R}^{4\times4}$, όπου $P_{i,j} = \Pr(X_{t+1} = j \mid X_t = i)$.

Άσκηση 1.4 Ιδιότητες Στοχαστικών Πινάκων & Το Μοντέλο Jukes-Cantor: Στο μοντέλο Jukes-Cantor (JC69), η πιθανότητα μετάλλαξης μιας βάσης σε οποιαδήποτε από τις υπόλοιπες τρεις βάσεις σε ένα χρονικό βήμα ισούται με $\alpha > 0$, ενώ η πιθανότητα να παραμείνει αμετάβλητη είναι $1 - 3\alpha$.

1. Γράψτε τον 4×4 πίνακα πιθανοτήτων μετάβασης P (όπου οι γραμμές και οι στήλες αντιστοιχούν κατά σειρά στα νουκλεοφίδια $\mathrm{A}, \mathrm{C}, \mathrm{G}, \mathrm{T}$).
2. Ένας πίνακας P ονομάζεται **στοχαστικός κατά γραμμές** (row-stochastic) εάν όλα τα στοιχεία του είναι μη αρνητικά και το άθροισμα των στοιχείων κάθε γραμμής ισούται με 1: $\sum_{j=1}^{n} P_{i,j} = 1$ για κάθε i. Δείξτε ότι αν A και B είναι $n \times n$ στοχαστικοί πίνακες κατά γραμμές, τότε και το γινόμενο AB είναι στοχαστικός πίνακας κατά γραμμές.
3. Εκφράστε τη συνθήκη στοχαστικότητας κατά γραμμές χρησιμοποιώντας πολλαπλασιασμό πίνακα-διανύσματος με το διάνυσμα $\mathbf{1} = (1, 1, ..., 1)^\top \in \mathbb{R}^n$.

Άσκηση 1.5 Εξέλιξη Πολλαπλών Βημάτων, Δυνάμεις Πινάκων & Ισορροπία: Έστω $p(t) = (p_{\mathrm{A}}(t), p_{\mathrm{C}}(t), p_{\mathrm{G}}(t), p_{\mathrm{T}}(t))$ το διάνυσμα γραμμής των συχνοτήτων των νουκλεοτιδίων τη χρονική στιγμή t. Η κατανομή τη χρονική στιγμή $t+1$ δίνεται από $p(t+1) = p(t)P$.

1. Με μαθηματική επαγωγή, δείξτε ότι $p(t) = p(0)P^t$ για κάθε ακέραιο $t \geq 1$.
2. Για τον πίνακα Jukes-Cantor P, υπολογίστε αναλυτικά τον P^2 και εκφράστε τα διαγώνια και μη διαγώνια στοιχεία του ως συνάρτηση του α.
3. Ένα διάνυσμα πιθανότητας π ονομάζεται **στάσιμη κατανομή (κατανομή ισορροπίας)** εάν $\pi P = \pi$.
   - Επαληθεύστε ότι το $\pi = \left(\frac{1}{4}, \frac{1}{4}, \frac{1}{4}, \frac{1}{4}\right)$ αποτελεί στάσιμη κατανομή για το μοντέλο JC69.
   - Εξηγήστε βιολογικά και μαθηματικά γιατί η σύνθεση βάσεων συγκλίνει σε ίσες συχνότητες υπό αυτό το μοντέλο.

Άσκηση 1.6 Μοντέλο 2 Παραμέτρων Kimura (Μεταπτώσεις vs. Μεταστροφές): Στις βιολογικές ακολουθίες, οι μεταπτώσεις (transitions: $\mathrm{A} \leftrightarrow \mathrm{G}$, πουρίνη σε πουρίνη, και $\mathrm{C} \leftrightarrow \mathrm{T}$, πυριμιδίνη σε πυριμιδίνη) συμβαίνουν με μεγαλύτερη συχνότητα από τις μεταστροφές (transversions: πουρίνη $\leftrightarrow$ πυριμιδίνη). Το μοντέλο 2 Παραμέτρων του Kimura (K2P) ορίζει πιθανότητα α για μεταπτώσεις και β για μεταστροφές, με $\alpha > \beta$.

1. Γράψτε τον 4×4 πίνακα μετάβασης K για το μοντέλο K2P με διατεταγμένη βάση $(\mathrm{A}, \mathrm{G}, \mathrm{C}, \mathrm{T})$.
2. Ομαδοποιήστε τη βάση σε πουρίνες $R = \{\mathrm{A}, \mathrm{G}\}$ και πυριμιδίνες $Y = \{\mathrm{C}, \mathrm{T}\}$. Εκφράστε τον K ως έναν 2×2 κατά μπλοκ (block) πίνακα:

$$K = \begin{pmatrix} K_{RR} & K_{RY} \\ K_{YR} & K_{YY} \end{pmatrix}$$

   όπου κάθε μπλοκ είναι ένας 2×2 πίνακας.
3. Δείξτε ότι κάθε μπλοκ K_{RR} και K_{YY} είναι συμμετρικός πίνακας και ότι $K_{RY} = K_{YR}$. Τι αντικατοπτρίζει αυτή η συμμετρία σχετικά με τους εξελικτικούς ρυθμούς μεταξύ πουρινών και πυριμιδινών;

Υπολογιστική Επαλήθευση (Προαιρετικό - Julia / Python):

Julia:

```julia
using LinearAlgebra
nullspace(S) # Μηδενόχωρος S
P^10         # Δυνάμεις
```

Python:

```python
import numpy as np, scipy.linalg as la
la.null_space(S)           # Μηδενόχωρος S
np.linalg.matrix_power(P, 10)
```