Πανεπιστήμιο Κρήτης
Τμήμα Μαθηματικών
και Εφαρμοσμένων Μαθηματικών

Χειμερινό Εξάμηνο 2026-2027
Θ. Γαρεφαλάκης

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

Λύσεις Φυλλαδίου Ασκήσεων 1

Μέρος Ι: Μεταβολικά Δίκτυα, Στοιχειομετρία & Γραμμικά Συστήματα

Άσκηση 1.1: Στοιχειομετρικός Πίνακας & Δίκτυα Αντιδράσεων

1. **Κατασκευή του στοιχειομετρικού πίνακα $S \in \mathbb{R}^{4\times 6}$:**

   Οι γραμμές αντιστοιχούν στους 4 μεταβολίτες (M_1, M_2, M_3, M_4) και οι στήλες στις 6 αντιδράσεις ($R_1, ..., R_6$):
   - R_1: $\varnothing \to M_1 \Rightarrow \begin{pmatrix}+1 & 0 & 0 & 0\end{pmatrix}^\top$
   - R_2: $M_1 \to M_2 + M_3 \Rightarrow \begin{pmatrix}-1 & +1 & +1 & 0\end{pmatrix}^\top$
   - R_3: $M_2 \to M_4 \Rightarrow \begin{pmatrix}0 & -1 & 0 & +1\end{pmatrix}^\top$
   - R_4: $M_3 \to M_4 \Rightarrow \begin{pmatrix}0 & 0 & -1 & +1\end{pmatrix}^\top$
   - R_5: $M_4 \to \varnothing \Rightarrow \begin{pmatrix}0 & 0 & 0 & -1\end{pmatrix}^\top$
   - R_6: $M_2 \to \varnothing \Rightarrow \begin{pmatrix}0 & -1 & 0 & 0\end{pmatrix}^\top$

   Συνεπώς, ο πίνακας είναι:

$$S = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & -1 & 0 \end{pmatrix}$$

2. **Βιοχημική ερμηνεία γραμμών και στηλών:**
   - **Η j -οστή στήλη:** Περιγράφει τη στοιχειομετρία της αντίδρασης R_j. Τα θετικά στοιχεία δηλώνουν παραγωγή μεταβολίτη, τα αρνητικά κατανάλωση (υπόστρωμα) και το 0 μη συμμετοχή.
   - **Η i -οστή γραμμή:** Περιγράφει το ισοζύγιο μάζας για τον μεταβολίτη M_i. Το γινόμενο της i -οστής γραμμής με το διάνυσμα ροών v δίνει τον καθαρό ρυθμό μεταβολής (συσσώρευσης ή εξάντλησης) της συγκέντρωσης του συγκεκριμένου μεταβολίτη M_i στο κύτταρο:

$$\frac{dc_i}{dt} = \sum_{j=1}^{6} S_{i,j} v_j = (\text{Ρυθμός Παραγωγής του } M_i) - (\text{Ρυθμός Κατανάλωσης του } M_i)$$

   Στη μόνιμη κατάσταση ($\frac{dc_i}{dt} = 0$), ο ρυθμός παραγωγής του M_i ισούται ακριβώς με τον ρυθμό κατανάλωσής του.

3. **Επαλήθευση μόνιμης κατάστασης για $v = (10, 10, 6, 10, 16, 4)^\top$:**

$$Sv = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & -1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 10 \\ 10 \\ 6 \\ 10 \\ 16 \\ 4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1(10) - 1(10) + 0 + 0 + 0 + 0 \\ 0 + 1(10) - 1(6) + 0 + 0 - 1(4) \\ 0 + 1(10) + 0 - 1(10) + 0 + 0 \\ 0 + 0 + 1(6) + 1(10) - 1(16) + 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \mathbf{0}$$

   Επειδή $Sv = \mathbf{0}$, το σύστημα βρίσκεται σε μόνιμη κατάσταση.

Άσκηση 1.2: Απαλοιφή Gauss, Κατανομές Ροών & Γονιδιακές Απαλοιφές

1. **Απαλοιφή Gauss και ανηγμένη κλιμακωτή μορφή (RREF):**

   Ξεκινώντας από τον S:

$$\begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & -1 & 0 \end{pmatrix} \xrightarrow[R_3 \to R_3 - R_2]{} \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & -1 & 0 \end{pmatrix} \xrightarrow[R_4 \to R_4 - R_3]{} \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 2 & -1 & -1 \end{pmatrix}$$

   Διαιρώντας την 4η γραμμή με 2 ($R_4 \to \frac{1}{2} R_4$) και εκτελώντας αναδρομική αντικατάσταση προς τα πάνω:

- $R_3 \to R_3 + R_4$: $\begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 & -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} \end{pmatrix}$
- $R_2 \to R_2 + R_3$: $\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \end{pmatrix}$
- $R_1 \to R_1 + R_2$: $\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \end{pmatrix}$

Καταλήγουμε στην ανηγμένη κλιμακωτή μορφή (RREF):

$$\mathrm{RREF}(S) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \\ 0 & 1 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \\ 0 & 0 & 1 & 0 & -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \end{pmatrix}$$

Ο πίνακας έχει 4 οδηγούς (pivots), συνεπώς η τάξη του είναι $\mathrm{rank}(S) = 4$.

2. **Βασικές μεταβλητές, ελεύθερες μεταβλητές & βαθμοί ελευθερίας:**
   - **Βασικές μεταβλητές (pivot variables):** v_1, v_2, v_3, v_4 (στήλες 1, 2, 3, 4 με οδηγούς).
   - **Ελεύθερες μεταβλητές (free variables):** v_5, v_6 (στήλες 5, 6 χωρίς οδηγούς).
   - **Βαθμοί ελευθερίας:** $\dim(\mathcal{N}(S)) = n - \mathrm{rank}(S) = 6 - 4 = 2$.

3. **Γενική παραμετρική λύση:** Από την RREF εκφράζουμε τις βασικές συναρτήσει των ελεύθερων (v_5, v_6):

$$\begin{cases} v_1 = \frac{1}{2}v_5 + \frac{1}{2}v_6 \\ v_2 = \frac{1}{2}v_5 + \frac{1}{2}v_6 \\ v_3 = \frac{1}{2}v_5 - \frac{1}{2}v_6 \\ v_4 = \frac{1}{2}v_5 + \frac{1}{2}v_6 \end{cases}$$

   Σε διανυσματική μορφή, επιλέγοντας παραμέτρους c_1, c_2:

$$v = c_1 \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 2 \\ 0 \end{pmatrix} + c_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}, \quad c_1, c_2 \in \mathbb{R}$$

   όπου $v^{(1)} = (1,1,1,1,2,0)^\top$ (μονοπάτι πλήρους παραγωγής χωρίς απόβλητα) και $v^{(2)} = (1,1,0,1,1,1)^\top$ (μονοπάτι με διαφυγή παραπροϊόντος).

4. **Περιορισμοί μη αρνητικών ροών με σταθερό $v_1 = 10$:** Αφού $v_1 = v_2 = v_4 = 10$, έχουμε:

$$v_5 = 20 - v_6 \quad \text{και} \quad v_3 = 10 - v_6$$

   Η απαίτηση $v_i \geq 0$ για όλες τις μη αντιστρεπτές ροές δίνει:
   - $v_6 \geq 0$
   - $v_3 = 10 - v_6 \geq 0 \Rightarrow v_6 \leq 10$
   - $v_5 = 20 - v_6 \geq 0 \Rightarrow v_6 \leq 20$

   Άρα το επιτρεπτό εύρος είναι $0 \leq v_6 \leq 10$ και η ροή παραγωγής δίνεται από $v_5 = 20 - v_6$.

5. **Βιολογική εφαρμογή (Gene Knockout):**
   - **Απαλοιφή R_6 ($v_6 = 0$):** Η ροή παραγωγής προϊόντος μεγιστοποιείται: $v_5 = 20 - 0 = 20$ mmol/gDW/h.
   - **Απαλοιφή R_4 ($v_4 = 0$):** Επειδή από τη μόνιμη κατάσταση απαιτείται $v_4 = v_2 = v_1$, αν $v_4 = 0$, τότε αναγκαστικά $v_1 = v_2 = 0$, με αποτέλεσμα να μηδενιστεί πλήρως η λειτουργία του δικτύου ($v_5 = 0$). Η αντίδραση R_4 είναι **απαραίτητη (essential)**.

Άσκηση 1.3: Πολλαπλασιασμός Πινάκων ως Γραμμικοί Συνδυασμοί Μονοπατιών

1. **Γραμμικός συνδυασμός ροών μόνιμης κατάστασης:** Αφού $Sv^{(1)} = \mathbf{0}$ και $Sv^{(2)} = \mathbf{0}$, από τη γραμμικότητα του πολλαπλασιασμού πινάκων έχουμε:

$$S(V\alpha) = S\big(\alpha_1 v^{(1)} + \alpha_2 v^{(2)}\big) = \alpha_1\big(Sv^{(1)}\big) + \alpha_2\big(Sv^{(2)}\big) = \alpha_1\mathbf{0} + \alpha_2\mathbf{0} = \mathbf{0}$$

   Άρα κάθε γραμμικός συνδυασμός $V\alpha$ παραμένει σε μόνιμη κατάσταση.

2. **Επίλυση για πειραματικές μετρήσεις $v_1 = 12, v_6 = 3$:** Χρησιμοποιώντας τα διανύσματα βάσης $v^{(1)} = (1,1,1,1,2,0)^\top$ και $v^{(2)} = (1,1,0,1,1,1)^\top$:

$$\begin{cases} v_1 = 1\alpha_1 + 1\alpha_2 = 12 \\ v_6 = 0\alpha_1 + 1\alpha_2 = 3 \end{cases}$$

Από τη 2η εξίσωση $\alpha_2 = 3$. Αντικαθιστώντας στην 1η: $\alpha_1 = 12 - 3 = 9$. Το πλήρες διάνυσμα ροών είναι:

$$v = 9v^{(1)} + 3v^{(2)} = (12, 12, 9, 12, 21, 3)^\top$$

Μέρος ΙΙ: Μοντέλα Markov για την Εξέλιξη Ακολουθιών DNA

Άσκηση 1.4: Ιδιότητες Στοχαστικών Πινάκων & Το Μοντέλο Jukes-Cantor

1. **Πίνακας μετάβασης Jukes-Cantor (JC69):** Με διάταξη βάσεων $(\mathrm{A}, \mathrm{C}, \mathrm{G}, \mathrm{T})$:

$$P = \begin{pmatrix} 1-3\alpha & \alpha & \alpha & \alpha \\ \alpha & 1-3\alpha & \alpha & \alpha \\ \alpha & \alpha & 1-3\alpha & \alpha \\ \alpha & \alpha & \alpha & 1-3\alpha \end{pmatrix}$$

2. **Απόδειξη ότι το γινόμενο στοχαστικών πινάκων είναι στοχαστικός πίνακας:** Έστω $A, B \in \mathbb{R}^{n \times n}$ στοχαστικοί κατά γραμμές ($A_{i,k} \geq 0, B_{k,j} \geq 0, \sum_{k=1}^{n} A_{i,k} = 1, \sum_{j=1}^{n} B_{k,j} = 1$).
   - **Μη αρνητικότητα:** $(AB)_{i,j} = \sum_{k=1}^{n} A_{i,k} B_{k,j} \geq 0$, ως άθροισμα γινομένων μη αρνητικών όρων.
   - **Άθροισμα γραμμής:** Για κάθε γραμμή i:

$$\sum_{j=1}^{n} (AB)_{i,j} = \sum_{j=1}^{n} \sum_{k=1}^{n} A_{i,k} B_{k,j} = \sum_{k=1}^{n} A_{i,k} \underbrace{\left(\sum_{j=1}^{n} B_{k,j} \right)}_{=1} = \sum_{k=1}^{n} A_{i,k} = 1$$

   Άρα ο AB είναι στοχαστικός κατά γραμμές.

3. **Έκφραση με το διάνυσμα $\mathbf{1} = (1, 1, ..., 1)^\top$:** Η i -οστή συνιστώσα του $P\mathbf{1}$ ισούται με $\sum_{j=1}^{n} P_{i,j} \cdot 1 = \sum_{j=1}^{n} P_{i,j}$. Επομένως, η συνθήκη γράφεται συμπαγώς:

$$P\mathbf{1} = \mathbf{1}$$

   (δηλαδή το $\mathbf{1}$ είναι ιδιοδιάνυσμα του P με ιδιοτιμή $\lambda = 1$).

Άσκηση 1.5: Εξέλιξη Πολλαπλών Βημάτων, Δυνάμεις Πινάκων & Ισορροπία

1. **Μαθηματική επαγωγή για $p(t) = p(0)P^t$:**
   - **Βάση επαγωγής ($t = 1$):** Εξ ορισμού, $p(1) = p(0)P = p(0)P^1$. Ισχύει.
   - **Επαγωγικό βήμα:** Υποθέτουμε ότι $p(k) = p(0)P^k$ για κάποιο $k \geq 1$. Τότε:

$$p(k+1) = p(k)P = \big(p(0)P^k\big)P = p(0)\big(P^k P\big) = p(0)P^{k+1}$$

   Κατά συνέπεια, $p(t) = p(0)P^t$ για κάθε $t \geq 1$.

2. **Υπολογισμός του P^2 :** Θέτοντας $d = 1 - 3\alpha$:
   - **Διαγώνια στοιχεία:**

$$\left(P^2\right)_{i,i} = d^2 + 3\alpha^2 = (1-3\alpha)^2 + 3\alpha^2 = 1 - 6\alpha + 9\alpha^2 + 3\alpha^2 = 1 - 6\alpha + 12\alpha^2$$

   - **Μη διαγώνια στοιχεία ($i \neq j$):**

$$\left(P^2\right)_{i,j} = d\alpha + \alpha d + 2\alpha^2 = 2\alpha(1-3\alpha) + 2\alpha^2 = 2\alpha - 6\alpha^2 + 2\alpha^2 = 2\alpha - 4\alpha^2$$

3. **Στάσιμη κατανομή $\pi = \left(\frac{1}{4}, \frac{1}{4}, \frac{1}{4}, \frac{1}{4}\right)$:**
   - **Επαλήθευση:** Για κάθε στήλη j:

$$(\pi P)_j = \frac{1}{4}(1-3\alpha) + \frac{1}{4}\alpha + \frac{1}{4}\alpha + \frac{1}{4}\alpha = \frac{1}{4}(1 - 3\alpha + 3\alpha) = \frac{1}{4}$$

     Συνεπώς $\pi P = \pi$.
   - **Ερμηνεία:**
     - **Μαθηματικά:** Ο P είναι διπλά στοχαστικός και συμμετρικός. Για κάθε συμμετρικό, εργοδικό πίνακα πιθανοτήτων μετάβασης, η ομοιόμορφη κατανομή είναι η μοναδική στάσιμη κατανομή.

- **Βιολογικά:** Στο μοντέλο JC69, όλες οι μεταλλάξεις μεταξύ οποιουδήποτε ζεύγους βάσεων συμβαίνουν με τον ίδιο ρυθμό (α). Λόγω της πλήρους απουσίας μεροληψίας (mutation bias), μακροπρόθεσμα οι 4 βάσεις εξισορροπούνται σε ίσες συχνότητες (25% η καθεμία).

Άσκηση 1.6: Μοντέλο 2 Παραμέτρων Kimura (Μεταπτώσεις vs. Μεταστροφές)

1. **Πίνακας μετάβασης Kimura (K2P):** Με διάταξη βάσεων $(\mathrm{A}, \mathrm{G}, \mathrm{C}, \mathrm{T})$:
   - Μεταπτώσεις: $\mathrm{A} \leftrightarrow \mathrm{G}$ (πιθανότητα α), $\mathrm{C} \leftrightarrow \mathrm{T}$ (πιθανότητα α).
   - Μεταστροφές: $\mathrm{A}, \mathrm{G} \leftrightarrow \mathrm{C}, \mathrm{T}$ (πιθανότητα β).
   - Διαγώνιο στοιχείο: $1-\alpha-2\beta$.

$$K = \begin{pmatrix} 1-\alpha-2\beta & \alpha & \beta & \beta \\ \alpha & 1-\alpha-2\beta & \beta & \beta \\ \beta & \beta & 1-\alpha-2\beta & \alpha \\ \beta & \beta & \alpha & 1-\alpha-2\beta \end{pmatrix}$$

2. **Μορφή 2×2 κατά μπλοκ πίνακα:** Ομαδοποιώντας σε πουρίνες $R = \{\mathrm{A}, \mathrm{G}\}$ και πυριμιδίνες $Y = \{\mathrm{C}, \mathrm{T}\}$:

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

   όπου:

$$K_{RR} = K_{YY} = \begin{pmatrix} 1-\alpha-2\beta & \alpha \\ \alpha & 1-\alpha-2\beta \end{pmatrix}, \quad K_{RY} = K_{YR} = \begin{pmatrix} \beta & \beta \\ \beta & \beta \end{pmatrix}$$

3. **Συμμετρίες και βιολογική σημασία:**
   - Η συμμετρία $K_{RR} = K_{RR}^{\top}$ και $K_{YY} = K_{YY}^{\top}$ αντικατοπτρίζει ότι εντός της ίδιας χημικής οικογένειας (πουρίνες ή πυριμιδίνες), ο ευθύς και ο αντίστροφος ρυθμός μετάπτωσης είναι ίσοι ($\mathrm{A} \to \mathrm{G}$ έχει τον ίδιο ρυθμό με $\mathrm{G} \to \mathrm{A}$).
   - Η ισότητα $K_{RY} = K_{YR}$ δηλώνει ότι ο ρυθμός μετάλλαξης από πουρίνη σε πυριμιδίνη είναι πανομοιότυπος με τον ρυθμό από πυριμιδίνη σε πουρίνη (β).
   - Αυτό εκφράζει τη φυσικοχημική δομική συμμετρία του DNA (δίκυκλος δακτύλιος πουρινών έναντι μονόκυκλου πυριμιδινών) και το γεγονός ότι η αντικατάσταση πουρίνης από πυριμιδίνη υφίσταται παρόμοιο εξελικτικό κόστος/πίεση.