

Θεόδωρος Νικητόπουλος

Περίληψη

Η γεωμετρική δομή των μορίων είναι θεμελιώδης κατά την διαδικασία σχεδιασμού και εύρεσης φαρμακευτικών προϊόντων καθώς και για τον προσδιορισμό των χημικών ιδιοτήτων τους. Η απαρίθμηση όλων των εφικτών μοριακών σχηματισμών στον χώρο προσφέρει μια ακριβή διαδικασία για την εύρεση ενός βέλτιστου πλήθους ή μερικών αποδεκτών γεωμετρικών δομών σε σχέση με την ελαχιστοποίηση της ενέργειας τους. Η είσοδος στον αλγόριθμό μας αποτελείται από ένα σύνολο γεωμετρικών περιορισμών, προερχόμενη από την χημική μοριακή δομή, και η έξοδος είναι ένα σύνολο, συνήθως πλήρες, των εφικτών μοριακών σχηματισμών σε καθορισμένες περιοχές του συνόλου λύσεων. Για μόρια ή υπο-περιοχές μορίων με μερικές δεκάδες βαθμούς ελευθερίας, οι μέθοδοι μας είναι ικανές να απαριθμήσουν πλήρως το πλήθος των λύσεων. Μέθοδοι της αριθμητικής γραμμικής άλγεβρας χρησιμοποιούνται για την επίλυση του προβλήματος της Ευκλείδειας εμβάπτισης, το οποίο είναι NP-πλήρη. Επιπλέον, βασικά εργαλεία αποτελούν, εκτός από την κλασική επαναληπτική βελτιστοποίηση, η γεωμετρία των αποστάσεων και οι διαταραχές πινάκων για την ελαχιστοποίηση των ιδιόμορφων (ή ιδιο-)τιμών πραγματικών συμμετρικών πινάκων. Οι υπολογισμοί είναι κυρίως αριθμητικοί για λόγους ταχύτητας. Ωστόσο, κατά την προσπάθεια εγγύησης των μεθόδων, καταφέραμε να φράξουμε από κάτω τον αριθμό των βαθμών ελευθερίας του αλγεβρικού συνόλου λύσεων. Η υλοποίησή μας με χρήση του περιβάλλοντος MATLAB (ή του SCILAB) παρατίθεται σε παραδείγματα μικρών κυκλικών μορίων καθώς και σε γενικότερα μόρια, ή υπο-περιοχές μεγαλύτερων μορίων, έχοντας μέχρι 20 βαθμούς ελευθερίας. Τα δεδομένα μπορούν να προέρχονται και από πειράματα NMR κυμαινόμενης ακρίβειας. Στην περίπτωση αυτή πιστεύουμε ότι η μέθοδος μας διευκολύνει τον εντοπισμό γειτονικών λύσεων. Αντίστοιχα προβλήματα, βασισμένα στις αποστάσεις ζευγών σημείων, εμφανίζονται στη ρομποτική και στον σχεδιασμό με υπολογιστή (CAD).

Επόπτης Εργασίας: Γεώργιος Γεωργακόπουλος

Τίτλος: Επίκουρος Καθηγητής

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους επιβλέποντες της εργασίας αυτής Γεώργιο Γεωργακόπουλο και Ιωάννη Εμίρη, για την καθοδήγηση τους, καθώς και τον Παναγιώτη Τραχανιά για την στήριξη του κατά την διάρκεια φοίτησης μου στο Τμήμα Επιστήμης Υπολογιστών. Η διεκπεραίωση της εργασίας αυτής δεν θα ήταν δυνατή δίχως την χρηματική υποστήριξη της ΓΓΕΤ και του προγράμματος Ελληνόφωνων επιστημόνων του εξωτερικού. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Gordon Crippen (University of Michigan, Ann Arbor) για την ουσιαστική καθοδήγηση του στα τρέχοντα ερευνητικά προβλήματα της Μοριακής Βιολογίας και τον Timothy Havel (Harvard Medical School & MIT) κατά την διάρκεια μελέτης της Γεωμετρίας των Αποστάσεων.

Περιεχόμενα

1	Μια Σύντομη Εισαγωγή στη Μοριακή Βιολογία	7
1.1	Πρωτεΐνες	7
1.2	Κυκλικά μακρομόρια	9
1.3	Πειραματικές μέθοδοι	10
1.4	Προηγούμενες μελέτες	12
2	Το Πρόβλημα της Γεωμετρίας των Αποστάσεων	16
2.1	Επισκόπηση του προβλήματος	17
2.2	Περιορισμοί βάση αποστάσεων	17
2.3	Η μετρική μέθοδος	19
3	Η Διάσπαση των Ιδιόμορφων Τιμών Πίνακα	24
3.1	Ορθογώνιοι πίνακες	24
3.2	Διάσπαση ιδιόμορφων τιμών	28
3.3	Ο ψευδοαντίστροφος ενός πίνακα	30
4	Οι Ιδιοτιμές και τα Ιδιοδιανύσματα Πίνακα	32
4.1	Σχέσεις ιδιοτιμών και ιδιόμορφων τιμών	34
5	Βελτιστοποίηση συναρτήσεων	37
5.1	Η μέθοδος του Νεύτωνα	37
6	Εμβάπτιση γεωμετρικής δομής στον E_3	40
6.1	Προμετρικοί, ημιμετρικοί και μετρικοί χώροι	40
6.2	Ορίζουσα των Cayley-Menger	43
7	Η μέθοδος των διαταραχών	45
7.1	Συμμετρικοί πίνακες και διαταραχές	45

7.2	Η κατηγορία των κυκλοαλκανίων	50
7.2.1	Κυκλοεξάνιο	50
7.2.2	Κυκλοεπτάνιο	52
7.2.3	Κυκλοοκτάνιο	54
7.3	Υπολογιστικά αποτελέσματα	54
8	Συμπεράσματα και μελλοντική έρευνα	58
A	Υλοποίηση της μεθόδου διαταραχής	60

Κατάλογος Σχημάτων

1-1	Σχηματικό διάγραμμα αμινοξέως και πεπτιδικών δεσμών.	8
1-2	Αναπαράσταση γεωμετρικής δομής πρωτεΐνης στον χώρο.	9
1-3	Το μόριο του κυκλοεξανίου και ένα ισοδύναμο 6R ρομπότ.	13
1-4	Συγκριτικά αποτελέσματα από την μελέτη μορίου 17-ατόμων.	14
2-1	Κάτω και άνω φράγμα της 1-4 απόστασης δύο ατόμων.	18
2-2	Αποθήκευση σε πίνακα των φραγμάτων των αποστάσεων.	19
2-3	Πίνακας συντεταγμένων X και μετρικός πίνακας G τετραγώνου.	21
2-4	Συντεταγμένες ενός τετραγώνου με χρήση των L και V	22
3-1	Απεικόνιση ενός κύκλου του επιπέδου σε μια έλλειψη του χώρου.	29
5-1	Αλγοριθμική δομή των μεθόδων βελτιστοποίησης.	38
7-1	Παραδείγματα γεωμετρικών δομών του κυκλοεξανίου.	51
7-2	Παράδειγμα γεωμετρικής δομής μορίου 15-ατόμων.	55

Κατάλογος Πινάκων

1.1	Συγκριτικά αποτελέσματα από την μελέτη μορίου 17-ατόμων.	15
7.1	Αποτελέσματα από τον υπολογισμό μιας γεωμετρικής δομής.	56
7.2	Βελτιωμένα αποτελέσματα από τον υπολογισμό γεωμετρικής δομής.	57

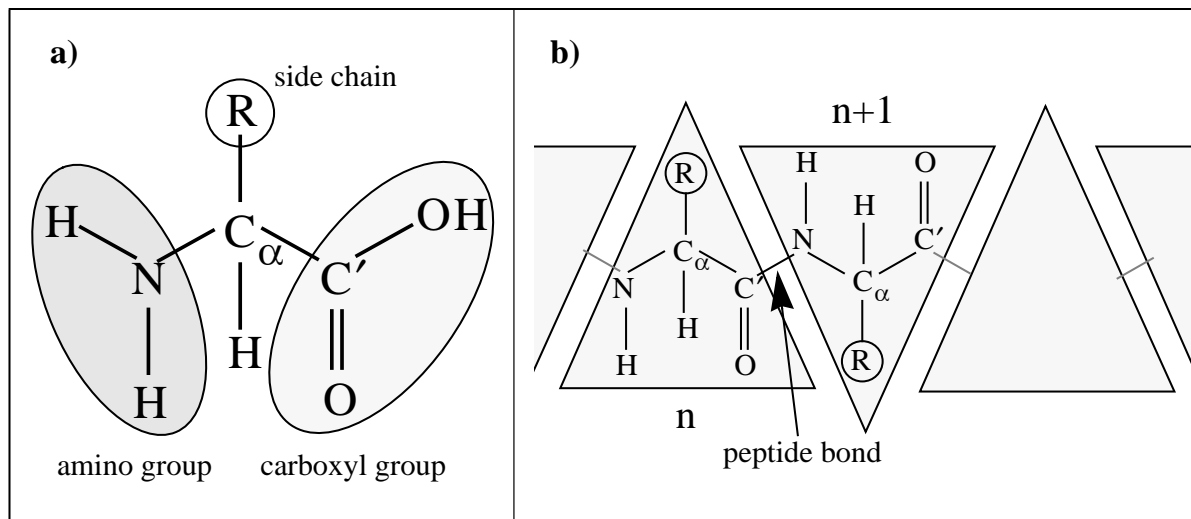
Κεφάλαιο 1

Μια Σύντομη Εισαγωγή στη Μοριακή Βιολογία

Ο δομικός λίθος των ιδιοτήτων που χαρακτηρίζουν ένα βιολογικό οργανισμό είναι οι πρωτεΐνες. Στον ανθρώπινο οργανισμό και μόνο, κάποιος μπορεί να ανιχνεύσει τουλάχιστον εκατό χιλιάδες διαφορετικά είδη πρωτεϊνών. Πολλές από τις πρωτεΐνες αυτές εμφανίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του ανθρώπινου σώματος (π.χ. σε συγκεκριμένα είδη κυττάρων), ενώ οι υπόλοιπες είναι δυνατόν να εμφανίζονται σε οποιαδήποτε περιοχή. Παραδείγματα ιδιοτήτων που χαρακτηρίζουν τους βιολογικούς οργανισμούς και εξαρτώνται ή καθορίζονται από διαφορετικά είδη πρωτεϊνών είναι: η μυϊκή δομή, τα μικρόβια, η μεταφορά οξυγόνου στον οργανισμό κλπ.

1.1 Πρωτεΐνες

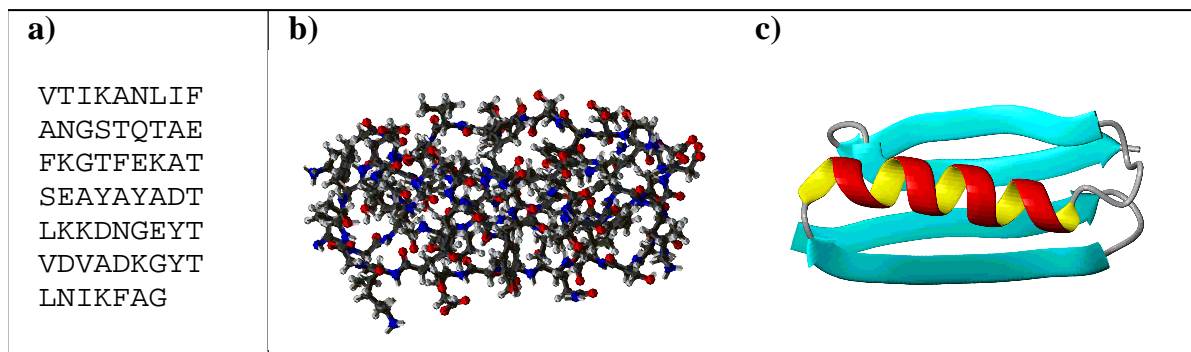
Οι πρωτεΐνες αποτελούνται από μεγάλες αλυσίδες (από 30 ως μερικές χιλιάδες) αμινοξέων. Όλα τα αμινοξέα αποτελούνται από ένα κεντρικό άτομο άνθρακα (C_a) στο οποίο είναι ενσωματωμένα ένα άτομο υδρογόνου, μία αμινομάδα (NH_2) και ένα καρβοξύλιο ($COOH$) (Σχήμα 1-1). Ωστόσο, αυτό που διαφοροποιεί το ένα αμινοξύ από ένα άλλο, είναι η πλευρική αλυσίδα (side chain) που ενσωματώνεται στο άτομο του άνθρακα. Υπάρχουν 20 διαφορετικά είδη πλευρικών αλυσίδων οι οποίες και καθορίζονται από τον γενετικό κώδικα. Αλλά είδη καθορίζονται, σε πιο σπάνιες περιπτώσεις, ως τα προϊόντα ενζυματικών παραλλαγών. Τα αμινοξέα συνδέονται από άκρη σε άκρη, κατά την σύνθεση μιας πρωτεΐνης, με την χρήση πεπτιδικών δεσμών. Το καρβοξύλιο του πρώτου αμινοξέως συνδέεται με την αμινομάδα του



Σχήμα 1-1: Σχηματικό διάγραμμα αμινοξέως και πεπτιδικών δεσμών.

επόμενου αμινοξέως, ώστε να εξαλείφεται το νερό, έχοντας ως αποτέλεσμα την δημιουργία ενός πεπτιδικού δεσμού (Σχήμα 1-1). Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται καθώς η αλυσίδα προεκτείνεται. Ένα αποτέλεσμα του τελευταίου είναι ότι η αμινομάδα του πρώτου αμινοξέως παραμένει ανέπαφη. Η δημιουργία των επαναλαμβανόμενων πεπτιδικών δεσμών παράγει μια κεντρική αλυσίδα (ή στήλη) από την οποία τα διάφορα είδη αλυσίδων προεξέχουν στο περιβάλλοντα χώρο της πρωτεΐνης. Οι πλευρικές αλυσίδες των αμινοξέων έχουν μια ή περισσότερες χαρακτηριστικές ιδιότητες όπως το να είναι υδρόφοβες (δηλ. να αποφεύγουν το νερό), να είναι ηλεκτρικά φορτισμένες, να προκαλούν δυσκαμψία στην κεντρική αλυσίδα της πρωτεΐνης, να έχουν διαφορετικά μεγέθη, κλπ. Για κάθε πρωτεΐνη, τα περιβάλλοντα αμινοξέα είναι πάντα διατεταγμένα με την ίδια σειρά και αυτή η σειρά καθορίζει έμμεσα ή άμεσα τις ιδιότητες των πρωτεϊνών.

Πολλές από τις κύριες ιδιότητες των πρωτεϊνών εξαρτώνται ή επηρεάζονται από την γεωμετρική τους δομή στον τρισδιάστατο χώρο. Αυτή η δομή προκύπτει, διότι κάθε συγκεκριμένη ακολουθία αμινοξέων τυλίγεται με αποτέλεσμα να παράγει μια συγκεκριμένη γεωμετρία της εκάστοτε πρωτεΐνης στον χώρο. Ένα παράδειγμα αυτού του φαινομένου δίνεται στο Σχήμα 1-2. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ακολουθία των αμινοξέων όπου δίδεται στο (a) τυλίγεται δημιουργώντας μια σταθερή και συμπαγή διάταξη των ατόμων στον χώρο (b). Συγκεκριμένες γεωμετρικές δομές έχουν την τάση να εμφανίζονται στις πρωτεΐνες (μια α -έλικα και τέσσερις β -κλώνοι στην συγκεκριμένη περίπτωση), ως αποτέλεσμα της διάταξης των αμινοξέων. Οι εικόνες (b) και (c) είναι διαφορετικές γραφικές αναπαραστάσεις ενός μοναδικού συνόλου συντεταγμένων των ατόμων στον χώρο. Για να καταλάβουμε τη



Σχήμα 1-2: Αναπαράσταση γεωμετρικής δομής πρωτεΐνης στον χώρο.

βιολογική δράση των πρωτεϊνών, θα θέλαμε να μπορούμε να προβλέψουμε την γεωμετρική δομή τους δεδομένου της διάταξης των αμινοξέων τους. Ωστόσο, το τελευταίο δεν είναι ακόμα εφικτό. Παρόλο ότι έχουν γίνει πολλές προσπάθειες, τις τελευταίες δεκαετίες, το πρόβλημα αυτό παραμένει άλυτο. Μια πρακτική λύση θα αποτελούσε ένα από τα σπουδαιότερα επιτεύγματα στον χώρο της μοριακής βιολογίας.

1.2 Κυκλικά μακρομόρια

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η μελέτη των γεωμετρικών σχηματισμών κυκλικών μακρομορίων με 10 ή και περισσότερους χημικούς δεσμούς στον δακτύλιο. Στην φύση εμφανίζονται αρκετές κυκλικές δομές μορίων, οι οποίες έχουν αντίστοιχη βιολογική δραστηριότητα. Για παράδειγμα, μια κλάση κυκλικών μακρομορίων η οποία ονομάζεται *μακρολίδες* χρησιμεύει στην κατασκευή αντιβιοτικών [7]. Αλγόριθμοι για την εύρεση των γεωμετρικών δομών κυκλικών μορίων είναι χρήσιμοι και για την εύρεση των γεωμετρικών σχηματισμών των πρωτεϊνών. Κατά την χρήση μεθόδων ελαχιστοποίησης του ενεργειακού δυναμικού μιας πρωτεΐνης, είναι σύνηθες να επιλέγει κάποιος μια αρχική γεωμετρική δομή και να την αλλάζει σε κάθε βήμα έχοντας στόχο να μειώσει (βήμα-προς-βήμα) το συνολικό ενεργειακό της δυναμικό. Ωστόσο, μια μικρή αλλαγή των εσωτερικών γωνιών, στο μέσο της κεντρικής αλυσίδας της πρωτεΐνης, έχει ως αποτέλεσμα μια δραστική αλλαγή της συνολικής της γεωμετρικής δομής. Το παραπάνω προκαλεί και μια δραματική αλλαγή του ενεργειακού δυναμικού της πρωτεΐνης, φαινόμενο το οποίο είναι ανεπιθύμητο. Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για κυκλικά μόρια δίνουν την δυνατότητα να δοκιμάζουμε τοπικές αλλαγές στην γεωμετρική δομή μιας πρωτεΐνης χωρίς αυτό να μεταβάλλει δραστικά την συνολική γεωμετρία της. Το *κυκλικό πρόβλημα* n ατόμων ορίζεται ως εξής: δεδομένης μιας

αλυσίδας n ατόμων, συνδεδεμένων με σταθερούς δεσμούς και με σταθερές γωνίες μεταξύ των δεσμών αυτών, και δεδομένων των (σταθερών) θέσεων των δύο πρώτων και των δύο τελευταίων ατόμων στον χώρο, να βρεθούν οι πιθανές θέσεις των $n - 4$ ενδιάμεσων ατόμων [39]. Στην συγκεκριμένη εργασία, μελετήσαμε το πρόβλημα εύρεσης των γεωμετρικών δομών κυκλικών μορίων. Όπως αναφέραμε παραπάνω, για το συγκεκριμένο πρόβλημα υπάρχει ερευνητικό ενδιαφέρον τόσο για την μελέτη των κυκλικών μορίων όσο και για την χρήση του για την μελέτη πρωτεϊνών.

1.3 Πειραματικές μέθοδοι

Εξ' αιτίας του ότι η γεωμετρική δομή των πρωτεϊνών δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί πρακτικά, χρησιμοποιούνται πειραματικές μέθοδοι ώστε να υπολογίζονται χρήσιμες πληροφορίες. Παραδείγματα τέτοιων μεθόδων είναι η κρυσταλλογράφιση (X-ray diffraction) και διάφορες παραλλαγές της τεχνικής μαγνητικού προσδιορισμού (Nuclear Magnetic Resonance / NMR). Οι μέθοδοι NMR εφαρμόζονται τις περισσότερες φορές σε μακρομόρια τα οποία θέλουμε να παρατηρήσουμε στην φυσική κατάσταση τους. Παράδειγμα τέτοιων μακρομορίων είναι εκείνες οι πρωτεΐνες που εμφανίζονται στον οργανισμό σε υγρή μορφή. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την μέθοδο της κρυσταλλογράφισης στην οποία επιβάλλεται το μακρομόριο να μετατραπεί πρώτα σε στερεή μορφή ώστε να είναι δυνατή η κρυσταλλοποίηση του. Το τελευταίο απαιτεί επιπλέον χρόνο ενώ μερικές φορές είναι από δύσκολο ως αδύνατο. Ωστόσο, αν και η φύση των μεθόδων NMR είναι πίο κατάλληλη για εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την γεωμετρική δομή των πρωτεϊνών, όπως θα δούμε στην επόμενη παράγραφο, δεν παύουν να έχουν μερικά σημαντικά μειονεκτήματα. Αυτό έχει και ως αποτέλεσμα να στρέφεται το ενδιαφέρον των ερευνητών στην ανάπτυξη και χρήση αλγόριθμων για την ταχύτερη επεξεργασία των σχετικών γεωμετρικών δεδομένων. Η σημαντικότερη κατηγορία αλγόριθμων πηγάζει από την μαθηματική θεωρία της γεωμετρίας των αποστάσεων. Το τελευταίο οφείλεται στο ότι οι μέθοδοι NMR προσφέρουν συνθήκες ή περιορισμούς ως προς τις αποστάσεις, συγκεκριμένων ομάδων ατόμων, ενός εξεταζόμενου μακρομορίου.

Στις αρχές του 1980 εμφανίστηκαν οι πρώτες προσπάθειες χρήσης της μεθόδου NMR στις δύο διαστάσεις [27]. Αυτή η τεχνική βασίζεται στο γεγονός ότι τα άτομα υδρογόνου εμφανίζουν μια περιστροφή (spin) η οποία μπορεί να έχει δύο καταστάσεις, είτε “πάνω είτε “κάτω. Εάν ένα άτομο υδρογόνου έρθει σε επαφή με ένα κατάλληλο μήκος κύματος, τότε η περιστροφή του αλλάζει, διαφορετικά παραμένει η ίδια. Συνεπώς, η απορρόφηση φάσματος

για ένα άτομο υδρογόνου, εμφανίζει μια κορυφή στις τιμές της κυματοσυνάρτησης όταν η περιστροφή αλλάζει. Επιπλέον, είναι γνωστό το φαινόμενο της σύζευξης δύο περιστροφών (spin-spin coupling) αποκαλούμενη και ως Nuclear Overhauser effect (NOE). Είναι γνωστό ότι η ακριβής συχνότητα ενός ατόμου μετακινείται ανάλογα με την επίδραση κάποιου διπλανού ατόμου. Άρα και το φάσμα δεδομένου ατόμου θα μετακινείται. Το παραπάνω φαινόμενο είναι δυνατόν να προσδιορισθεί και ποσοτικά: η επίδραση ενός ατόμου υδρογόνου i σε ένα άτομο υδρογόνου j ισούται με c/d_{ij}^6 , όπου d_{ij} είναι η απόσταση μεταξύ των δύο ατόμων και c κάποια σταθερά. Συνεπώς, η παραπάνω επίδραση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να πάρουμε πληροφορία ως προς την σχετική θέση δύο ατόμων υδρογόνου σε μια πρωτεΐνη ή σε ένα μακρομόριο. Το τελευταίο είναι δυνατό με την προϋπόθεση ότι μπορούμε να βρούμε ποια κορυφή του φάσματος αντιστοιχεί στα αντίστοιχα άτομα υδρογόνου. Τα δύο ευρέως γνωστά NMR πειράματα είναι τα εξής:

- COSY: Correlated spectroscopy. Μας δίνει τις κορυφές στο φάσμα μεταξύ δύο ατόμων υδρογόνου τα οποία συσχετίζονται μέσω κάποιου χημικού δεσμού μεταξύ ενός ή δύο άλλων γειτονικών ατόμων. Από αυτό το πείραμα προκύπτει η χαρακτηριστική φόρμα των πλευρικών αλυσίδων.
- NOSY: Nuclear Overhauser spectroscopy. Μας δίνει τις κορυφές στο φάσμα μεταξύ δύο ατόμων υδρογόνου τα οποία είναι κοντά μεταξύ τους στον χώρο ακόμα και στην περίπτωση που απέχουν στην ακολουθία των αμινοξέων.

Ωστόσο, κατά την διάρκεια υπολογισμού των αποστάσεων d_{ij} μεταξύ ατόμων, υπάρχουν και αρκετές πηγές λάθους:

- Η ευαισθησία των πειραμάτων, περιορίζει τον υπολογισμό των αποστάσεων σε τιμές μικρότερες των 5Å.
- Είναι δυνατόν να υπάρξουν λάθη στην μέτρηση των αποτελεσμάτων των πειραμάτων.
- Η σταθερά c στην πραγματικότητα μεταβάλλεται, διότι είναι μια συνάρτηση εξαρτώμενη από πολλές παραμέτρους, χωρίς να είναι όλες απόλυτα γνωστές.
- Οι αποστάσεις d_{ij} δεν είναι βέβαιο ότι παραμένουν σταθερές. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι πρωτεΐνες ή τα μακρομόρια, κατά την διάρκεια του πειράματος, βρίσκονται στον φυσικό τους χώρο (δηλ. σε υγρή μορφή) και όχι σε κρυσταλλική μορφή.

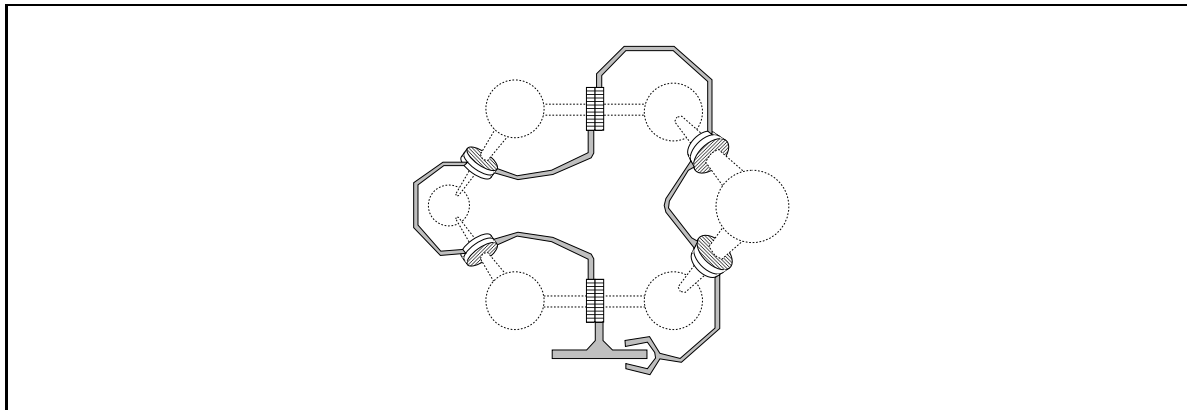
Λόγω των παραπάνω, οι αποστάσεις που προκύπτουν από τα εκάστοτε πειράματα προσδιορίζονται από ένα σύνολο ζευγών (l_{ij}, u_{ij}) τα οποία αποτελούν ένα διάστημα τιμών για κάθε απόσταση d_{ij} . Η ανάπτυξη μιας κατάλληλης μαθηματικής θεωρίας και η επινόηση αποδοτικών σχετικών αλγορίθμων είναι αναγκαία για την περαιτέρω μελέτη των πειραματικών αποτελεσμάτων.

1.4 Προηγούμενες μελέτες

Οι ερευνητικές μελέτες στην περιοχή της δομικής μοντελοποίησης προβάλλουν ποικιλία μεθόδων καθώς καινούργιες τεχνικές αναπτύσσονται διαρκώς. Σε αυτές περιλαμβάνονται η δυναμική και μηχανική μελέτη των μοριακών δομών, η πιθανοθεωρητική μοντελοποίηση, ενώ εφαρμογή βρίσκουν και μέθοδοι γενικής βελτιστοποίησης, βλ. για παράδειγμα [3, 16, 18, 35, 41] και τις παραπομπές τους. Το κεφάλαιο αυτό επικεντρώνεται σε μεθόδους που έχουν άμεση σχέση με την χρήση συμμετρικών πινάκων ή με την θεωρία της γεωμετρίας των αποστάσεων.

Μία μέθοδος με ευρεία χρήση, γνωστή και ως EMBED [24], υπολογίζει ένα τυχαίο δείγμα εφικτών γεωμετρικών δομών. Η κεντρική ιδέα της μεθόδου βασίζεται στην βελτιστοποίηση μιας *συνάρτησης σφάλματος* όπου υπολογίζει (ανά βήμα) το συνολικό σφάλμα της υπό εξέταση γεωμετρικής δομής. Προφανώς, υπάρχουν αρκετοί τρόποι ορισμού μιας τέτοιας συνάρτησης, με αποτέλεσμα η μέθοδος να δίνει καλές λύσεις κατά την εφαρμογή της βελτιστοποίησης. Με αυτή την μέθοδο είναι δυνατόν να υπολογισθεί ένα δείγμα γεωμετρικών δομών για μόρια μέχρι και 100 ατόμων. Ωστόσο, δεν ικανοποιείται η απαίτηση πληρότητας των λύσεων [11]. Ένα πρόβλημα των συγκεκριμένων αλγορίθμων βελτιστοποίησης είναι ότι ορισμένες λύσεις εμφανίζονται σε μεγαλύτερες περιοχές έλξης (attractive regions).

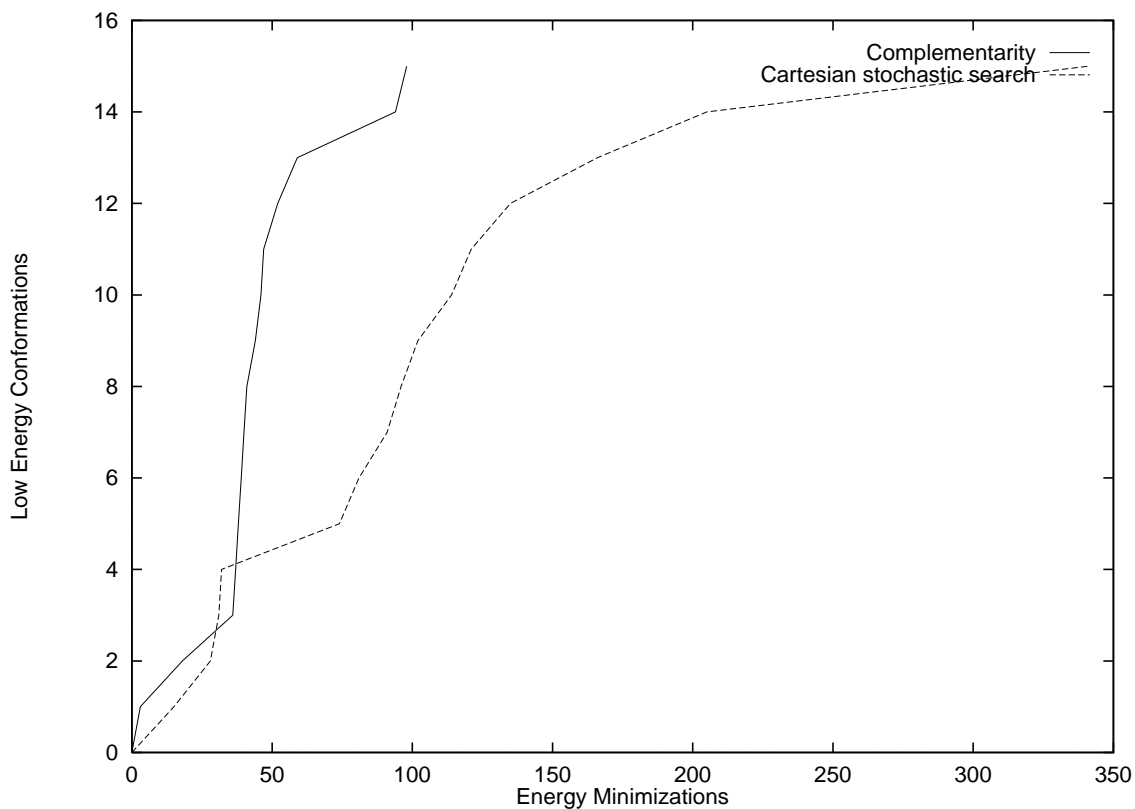
Για να εγγυηθούμε την πληρότητα των αποτελεσμάτων, η μέθοδος της *γραμμικής εμβάπτισης* χρησιμοποιεί τον *μετρικό πίνακα*. Οι τιμές του πίνακα αυτού είναι το αποτέλεσμα των εσωτερικών γινομένων διανυσμάτων τα οποία ορίζονται από εσωτερικά συστήματα συντεταγμένων στο μόριο [11]. Επιπλέον, αναλυτικές μέθοδοι προσφέρουν γεωμετρικούς περιορισμούς στις τιμές αυτές. Η μέθοδος αυτή κατόρθωσε να απαριθμήσει όλες τις γεωμετρικές δομές μικρών κυκλικών μορίων όπως του κυκλοεπτανίου (7 άτομα στην κεντρική αλυσίδα). Ωστόσο, οι γεωμετρικές δομές του κυκλοοκτανίου (8 άτομα στην κεντρική αλυσίδα) αποδείχθηκε ότι ήταν δύσκολο να περιγραφούν με την χρήση των αναλυτικών μεθόδων και ακόμα δυσκολότερο να υπολογισθούν [11].



Σχήμα 1-3: Το μόριο του κυκλοεξανίου και ένα ισοδύναμο 6R ρομπότ.

Μία άλλη μέθοδος χρησιμοποιεί την θεωρία της *γεωμετρικής άλγεβρας* [24]. Ο στόχος είναι να παραχθεί ένα πολωνυμικό σύστημα εξισώσεων οι λύσεις του οποίου περιγράφουν όλες τις δυνατές γεωμετρικές δομές. Βάση αυτής της αρχής, το πρόβλημα της απαλοιφής των άγνωστων τετραγωνικών αποστάσεων του Cayley-Menger πίνακα οδηγεί σε ένα ευκολότερο, ως προς την επίλυση, αλγεβρικό πρόβλημα. Για παράδειγμα, η μονοδιάστατη υπερεπιφάνεια των λύσεων του κυκλοεξανίου, έπεται ως η λύση ενός συστήματος τριωνύμων [23]. Σε αντίθεση, μια παρόμοια παραμετροποίηση του προβλήματος αλλά μη κάνοντας χρήση της γεωμετρικής άλγεβρας, απαιτεί την επίλυση ενός συστήματος τριτοβάθμιων εξισώσεων [12]. Η παραπάνω θεωρία έχει φανεί αρκετά χρήσιμη δίνοντας μια γενική εικόνα και λύσεις κλειστής μορφής (για μόρια μέχρι 7 ατόμων βλ. [23, 25]). Ωστόσο, η περαιτέρω εφαρμογή της είναι προβληματική λόγω της μεγάλης αύξησης της αλγεβρικής πολυπλοκότητας των αλγεβρικών εξισώσεων.

Άλλες επιπλέον τεχνικές, μελέτης μορίων μικρού μεγέθους, έχουν προέλθει από την περιοχή της ρομποτικής χάρη σε μια ισοδυναμία της θεωρίας κίνησης ρομποτικών βραχιόνων (δες Σχήμα 1-3) με το κυκλικό πρόβλημα n ατόμων. Στην περίπτωση αυτή, οι δεσμοί αντιστοιχούν με τους σταθερούς δεσμούς ενώ τα άτομα αντιστοιχούν με τις αρθρώσεις του μηχανισμού [35]. Η μόνη επιτρεπτή κίνηση είναι η περιστροφή γύρω από τους άξονες των δεσμών. Το πρόβλημα εύρεσης μιας εφικτής γεωμετρικής δομής του μορίου ανάγεται, με όρους κινηματικής, στην εύρεση της κατάλληλης πόζας (respective pose). Το κυκλοεξάνιο είναι ισοδύναμο με ένα *σειριακό μηχανισμό* στο οποίο η τελευταία του άρθρωση είναι σε επαφή με την βάση. Το πρόβλημα αυτό είναι ισοδύναμο με την επίλυση ενός συστήματος τριών πολωνύμων τριών αγνώστων [17, 32, 35]. Στην περίπτωση του



Σχήμα 1-4: Συγκριτικά αποτελέσματα από την μελέτη μορίου 17-ατόμων.

κυκλοεπτανίου και κυκλοοκτανίου είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί μια μέθοδος αναζήτησης σε πλέγμα, με την αναγωγή κάθε σημείου στην επίλυση ενός 6-διάστατου υπό-προβλήματος [32]. Ωστόσο, η αλγοριθμική πολυπλοκότητα της μεθόδου είναι εκθετική, ως προς τον αριθμό των ατόμων, και συνεπώς δεν μπορεί να εφαρμοσθεί σε αρκετά μεγαλύτερα μόρια.

Άλλες μέθοδοι λαμβάνουν υπόψη και την δυναμική ενέργεια του μορίου, π.χ. [8, 37, 38]. Οι μέθοδοι αυτές δεν είναι άμεσα εξαρτώμενες με την θεωρία των πινάκων αποστάσεων. Για παράδειγμα, η μέθοδος αναζήτησης σε Καρτεσιανές συντεταγμένες [37] αναπαριστά την γεωμετρική δομή μορίου με την χρήση των Καρτεσιανών συντεταγμένων των ατόμων του. Η διαδικασία εύρεσης νέων γεωμετρικών δομών βασίζεται στην ιδέα της εφαρμογής μικρών, τυχαίων μετατοπίσεων κάθε ατόμου στο μόριο. Μία ανάλογη τεχνική, η μέθοδος αναζήτησης Monte Carlo [8], αναπαριστά μια γεωμετρική δομή χρησιμοποιώντας εσωτερικές παραμέτρους όπως για παράδειγμα τις αποστάσεις και τις γωνίες μεταξύ των δεσμών. Σε κάθε βήμα της μεθόδου εφαρμόζονται μικρές τυχαίες μεταβολές στις γωνίες περιστροφής. Ωστόσο, για την περίπτωση των κυκλικών μορίων, οι δύο παραπάνω μέθοδοι εμφανίζουν το εξής πρόβλημα: μπορεί να παραχθούν γεωμετρικές δομές όπου παραβιάζουν τον γεωμετρικό περιορισμό για την μοριακή αλυσίδα (δηλ. την κλειστότητα). Οι παραπάνω τεχνικές, κατά

Αλγόριθμος	Αριθμός των συναρτήσεων εκτίμησης	Συνολικό χρόνος υπολογισμού σε SPARCstation ELC	Συντελεστής καθυστέρησης συγκριτικά με τον complementary αλγόριθμο
Cartesian Stochastic Search	8672057	6.1 ημέρες	35.6
Goto & Osawa's algorithm	1514372	25.5 ώρες	6.2
Complementarity	243539	4.1 ώρες	

Πίνακας 1.1: Συγκριτικά αποτελέσματα από την μελέτη μορίου 17-ατόμων.

την αναζήτηση αποδεκτών γεωμετρικών δομών, πρέπει να επαναληφθούν πολλές φορές. Αλγόριθμοι για την μελέτη κυκλικών-μορίων, αν και βασίζονται στις παραπάνω τεχνικές, δίνουν καλύτερα αποτελέσματα [38]. Δεδομένης γεωμετρικής δομής, εφαρμόζουν τελεστές ώστε να παραχθούν νέες γεωμετρικές δομές του ίδιου μορίου. Οι τελεστές αυτοί παράγουν γεωμετρικές δομές χαμηλής ενέργειας. Στο Σχήμα 1-4 δίνεται ένα συγκριτικό γράφημα υπολογιστικών αποτελεσμάτων. Στον πίνακα 1.1 δίνονται υπολογιστικά αποτελέσματα κατά την μελέτη εύρεσης των περισσότερων γεωμετρικών δομών, χαμηλής ενέργεια, κυκλικού μορίου 17-ατόμων.

Κεφάλαιο 2

Το Πρόβλημα της Γεωμετρίας των Αποστάσεων

Η γεωμετρία των αποστάσεων (Distance Geometry / DG) έχει τις ρίζες της στον χώρο των μαθηματικών και αναπτύχθηκε από τον Menger την περίοδο του 1920 και αργότερα από τον Blumenthal [5]. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η ανάπτυξη της θεωρίας έλαβε χώρα πολύ νωρίτερα από την περίοδο εφαρμογής της στην περιοχή της μοριακής βιολογίας. Το θεμελιώδες πρόβλημα της γεωμετρίας των αποστάσεων μπορεί να διατυπωθεί ως εξής [12]:

Δεδομένου περιορισμών, ως προς τις αποστάσεις των ατόμων ενός μορίου, να βρεθεί μία ή και περισσότερες γεωμετρικές δομές όπου να ικανοποιούν τους περιορισμούς. Διαφορετικά ναδειχθεί ότι τέτοια γεωμετρική δομή δεν υπάρχει.

Οι μέθοδοι εύρεσης γεωμετρικών δομών μορίων (conformational search) χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις συστηματικές [28] και τις πιθανοκρατικές [30]. Οι συστηματικές μέθοδοι ψάχνουν όλο το φάσμα των μοριακών γεωμετρικών δομών, ενώ οι πιθανοκρατικές κάνουν συχνή χρήση αλγόριθμων Monte Carlo ή ενεργειακών δυναμικών [34]. Η γεωμετρία των αποστάσεων ανήκει στην κατηγορία των πιθανοκρατικών μεθόδων αλλά διαφέρει σημαντικά από τις μεθόδους Monte Carlo και των ενεργειακών δυναμικών. Η γεωμετρία των αποστάσεων βρίσκει άμεσα τις γεωμετρικές δομές που ικανοποιούν τους περιορισμούς σε αντίθεση με άλλες μεθόδους. Ωστόσο, δεν παύει να παραμένει μια πιθανοκρατική μέθοδος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην είναι δυνατόν να εγγυηθεί η εύρεση όλων των εφικτών λύσεων (σε αντίθεση με τις συστηματικές μεθόδους).

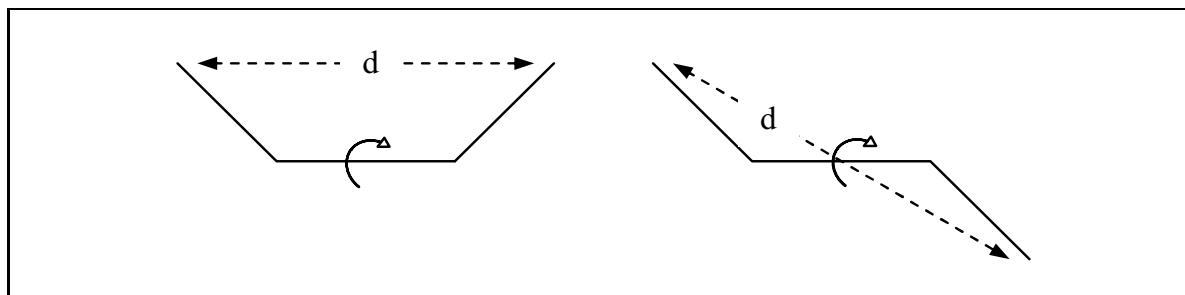
2.1 Επισκόπηση του προβλήματος

Εφαρμογές της θεωρίας της γεωμετρίας των αποστάσεων έχουν εμφανιστεί σε προβλήματα εύρεσης γεωμετρικών δομών [36], κατασκευής μακρομορίων (όπως πρωτεΐνες) βάση τις ακολουθίας των αμινοξέων τους [26] καθώς και στην εύρεση κυκλικών μοριακών δομών [36]. Η γεωμετρία των αποστάσεων είναι ένα θεωρητικό γεωμετρικό μοντέλο για την μελέτη των εφικτών δομών μορίου, βάση γνωστών περιορισμών στις αποστάσεις μεταξύ των ατόμων του. Επιπλέον, η γεωμετρία των αποστάσεων μπορεί να προσδιορίσει την ύπαρξη ή πολλές φορές και την μοναδικότητα ενός γεωμετρικού μοντέλου. Σε πολλά προβλήματα, το ενδιαφέρον μας είναι η ύπαρξη κάποιας γεωμετρικής δομής που ικανοποιεί τους γεωμετρικούς περιορισμούς. Ωστόσο, η γεωμετρία των αποστάσεων αποτελεί το πρώτο επίπεδο εύρεσης μιας γεωμετρικής δομής. Στην πράξη, η γεωμετρία ενός μορίου θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε το (μακρο-)μόριο να ικανοποιεί και κάποιο δυναμικό χαμηλής ενέργειας. Το τελευταίο, αποτελεί την δεύτερη φάση εύρεσης μιας γεωμετρικής δομής. Σε αυτή την φάση πρέπει να χρησιμοποιηθούν και μέθοδοι από την κλασική μηχανική ή και την κβαντομηχανική.

Η γεωμετρία των αποστάσεων [12] αποτελεί μια γενική μέθοδο για την μετατροπή ενός συνόλου αποστάσεων ή φραγμάτων σε σύνολο Καρτεσιανών συντεταγμένων. Η μοριακή δομή περιγράφεται από το σύνολο όλων των αποστάσεων μεταξύ των ατόμων μέσω της χρήσης ενός πίνακα αποστάσεων. Το σύστημα Καρτεσιανών συντεταγμένων, ιστορικά έχει χρησιμοποιηθεί με στόχο είτε την μαθηματική είτε την υπολογιστική ευκολία. Ωστόσο, στον χώρο της μοριακής βιολογίας η χρήση των πινάκων αποστάσεων είναι χρησιμότερη. Η πληροφορία διάφορων μοριακών δομών, περιγράφεται συχνά βάση περιορισμών στις αποστάσεις των ατόμων.

2.2 Περιορισμοί βάση αποστάσεων

Πολλοί περιορισμοί των αποστάσεων μεταξύ των ατόμων, προέρχονται από πληροφορίες περί της χημικής σύστασης του μορίου και άρα των χημικών δεσμών του. Όπως είδαμε στην σύντομη εισαγωγή στη μοριακή βιολογία, αυτή η πληροφορία είναι γνωστή για τα αμινοξέα που αποτελούν και το θεμελιώδες συστατικό των πρωτεϊνών. Περιορισμοί στις αποστάσεις βάση των χημικών δεσμών θα καλούνται 1-2 αποστάσεις. Όμοιοι περιορισμοί μπορούν να προκύψουν από την παραγόμενη γωνία μεταξύ δύο χημικών δεσμών. Περιορισμοί στην γωνία μεταξύ δύο χημικών δεσμών εισέρχονται ως αντίστοιχες 1-3 αποστάσεις. Τέλος, περιορισμοί σε γωνίες περιστροφής για μη περιστρεφόμενους δεσμούς εισέρχονται με τις αντίστοιχες

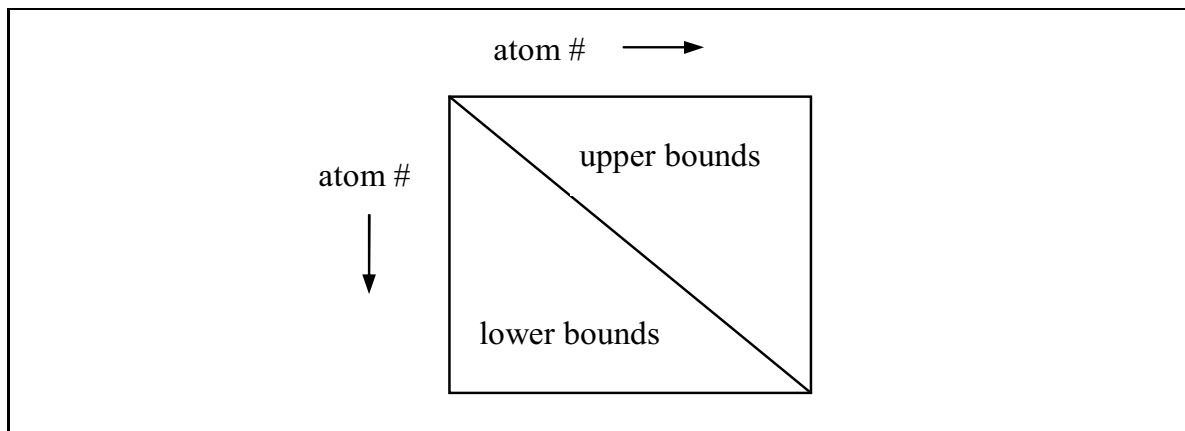


Σχήμα 2-1: Κάτω και άνω φράγμα της 1-4 απόστασης δύο ατόμων.

1-4 αποστάσεις. Για παράδειγμα, περιορισμός σε μια 1-4 απόσταση, σε χημικό δεσμό με περιστροφή, μπορεί να προκύψει υπό την μορφή ενός άνω και κάτω φράγματος. Ένα κάτω φράγμα στην 1-4 απόσταση φαίνεται στο Σχήμα 2-1 με ένα αντίστοιχο άνω φράγμα στο δεύτερο σχέδιο.

Επιπλέον πληροφορία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να περιορισθεί το εύρος των γωνιών περιστροφής με αποτέλεσμα ενός πιο πιθανού φάσματος ενέργειας. Αποστάσεις σε ζευγάρια ατόμων, τα οποία διαχωρίζονται με περισσότερους από τρεις χημικούς δεσμούς, πρέπει συνήθως να καθοριστούν από άνω και κάτω φράγματα. Τα συνήθη άνω φράγματα είναι ίσα με κάποια μεγάλη τιμή (π.χ., 999Å), ενώ τα συνήθη κάτω φράγματα είναι ίσα με το άθροισμα ακτινών van der Waals σε αναλογία με τον τύπο του ατόμου. Τα παραπάνω φράγματα αποστάσεων μπορούν να τροποποιηθούν μετά την εφαρμογή του αλγόριθμου τριγωνικών ανισοτήτων (όπως θα αναλύσουμε παρακάτω) ή μπορεί να αντικατασταθούν με άλλους γεωμετρικούς περιορισμούς. Για παράδειγμα, τα φράγματα των ατόμων ενός φαινυλοδακτυλίου (phenyl ring) και των παραγώγων του μπορούν να τεθούν επακριβώς μιας και είναι εύκολο να υπολογισθούν. Με παρόμοιο τρόπο μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλοι γεωμετρικοί περιορισμοί.

Επιπλέον γνώση ως προς την ενδομοριακή συνδεσμολογία ενός (μακρο-)μορίου μπορεί να μοντελοποιηθεί βάση αποστάσεων μεταξύ των ατόμων του. Συνεπώς, οι πίνακες αποστάσεων είναι δυνατόν να αναπαραστήσουν κάθε τύπου γνωστή πληροφορία, της εκάστοτε ως προς μελέτη μοριακής δομής. Διάφορες υποθέσεις μπορούν να μελετηθούν με την αλλαγή των περιορισμών ως προς τις αποστάσεις. Οι περιορισμοί περιγράφουν με κάθε λεπτομέρεια όλο το δυνατό χώρο πιθανών γεωμετρικών δομών. Αναπαράσταση του πίνακα αποστάσεων δίνεται στο Σχήμα 2-2. Όλες οι πιθανές γεωμετρικές δομές του μορίου βρίσκονται σε αποστάσεις μεταξύ των άνω και κάτω φραγμάτων. Ο ρόλος της γεωμετρίας των αποστάσεων είναι



Σχήμα 2-2: Αποθήκευση σε πίνακα των φραγμάτων των αποστάσεων.

να μετατρέψει ή να “εμβαπτίσει” αυτούς τους περιορισμούς σε ένα ακριβές γεωμετρικό μοντέλο στις τρεις διαστάσεις βάση κάποιων Καρτεσιανών συντεταγμένων. Ο Crippen και ο Havel κατάφεραν να επιλύσουν αυτό το πρόβλημα για την περίπτωση ενός πίνακα αποστάσεων όπου όλες οι αποστάσεις είναι γνωστές. Ωστόσο, είναι πολύ πιο δύσκολο να βρεθούν πρακτικές και εύλογες μέθοδοι που να επιλύουν το γενικότερο πρόβλημα. Δηλαδή, όταν μόνο ένα υποσύνολο όλων των αποστάσεων μεταξύ των ατόμων είναι γνωστό. Το παραπάνω παραμένει ένα δύσκολο πρόβλημα για μεγάλα μόρια με περισσότερα από 1000 άτομα. Παρακάτω, θα περιγράψουμε τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται στην γεωμετρία των αποστάσεων.

2.3 Η μετρική μέθοδος

Η μετρική μέθοδος είναι η αρχική ιδέα για το θεμελιώδες πρόβλημα της γεωμετρίας των αποστάσεων [12]. Ένα δείγμα τυχαίων αποστάσεων επιλέγεται, μεταξύ των άνω και κάτω φραγμάτων, για τον πίνακα αποστάσεων. Ο παραγόμενος πίνακας αποστάσεων μετατρέπεται σε έναν μετρικό πίνακα, ο οποίος περιγράφει μια γεωμετρική δομή στις $N - 1$ διαστάσεις, μεγέθους ίσου με το πλήθος των ατόμων. Στη συνέχεια, αυτή η γεωμετρική δομή προβάλλεται στις τρεις διαστάσεις και χρησιμοποιείται κάποιος αλγόριθμος βελτιστοποίησης ώστε η τελική γεωμετρική δομή να είναι συνεπής με τον αρχικό πίνακα των φραγμάτων των αποστάσεων. Η μετατροπή του πίνακα των αποστάσεων στο σύστημα των Καρτεσιανών συντεταγμένων καλείται εμβάπτιση. Η μετρική μέθοδος χρησιμοποιείται κατά πλειονότητα στις υλοποιήσεις της θεωρίας της γεωμετρίας των αποστάσεων και συνεπώς είναι η μέθοδος

όπου θα επικεντρώσουμε την προσοχή μας.

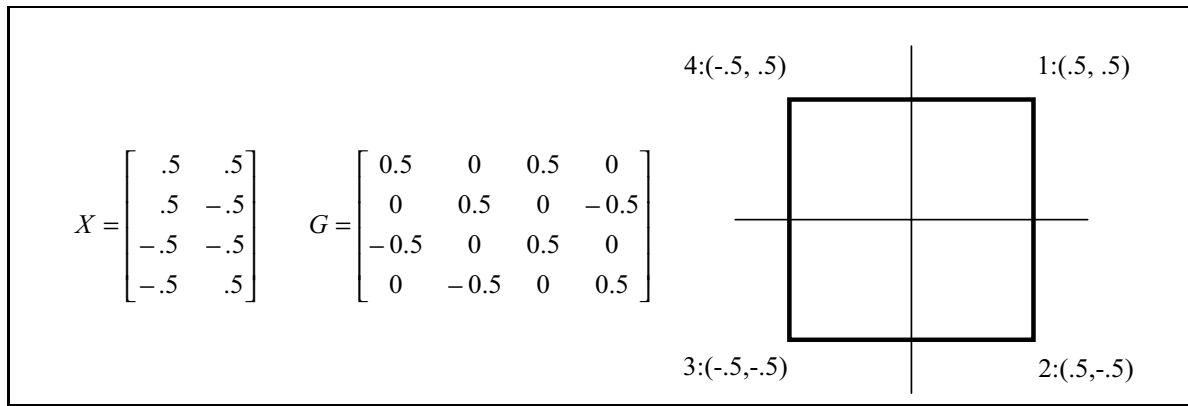
Ο Crispren υλοποίησε πρόσφατα μια νέα μέθοδο γνωστή ως γραμμική εμβάπτιση [10]. Σε αυτή την περίπτωση, κάθε μόριο μετατρέπεται σε μια δένδροειδή δομή περιέχοντας τοπικά όλες τις άκαμπτες ομάδες (π.χ., μήκη δεσμών, γωνίες, αρωματικοί δακτύλιοι). Η δειγματοληψία του χώρου των αποστάσεων γίνεται με επιλογή γεωμετρικών δομών, μεταξύ των παραπάνω άκαμπτων ομάδων, με τον περιορισμό ότι οι αποστάσεις των στοιχείων κάθε ομάδας παραμένουν σταθερές. Ωστόσο, η μέθοδος της γραμμικής εμβάπτισης δεν έγινε ευρέως αποδεκτή. Τέλος, μέθοδοι που χρησιμοποιούν δειγματοληψία στο σύνολο των γωνιών περιστροφής, κάνοντας και χρήση ορισμένων αποστάσεων, έχουν επίσης περιγραφεί ως μέθοδοι της γεωμετρίας των αποστάσεων. Ωστόσο, δεν είναι παρά παραλλαγές μεθόδων αναζήτησης στον χώρο γωνιών περιστροφής μεταξύ των δεσμών. Παράδειγμα υλοποίησης τέτοιων μεθόδων είναι το πρόγραμμα DISMAN [6].

Παρακάτω θα αναλύσουμε, με μεγαλύτερη λεπτομέρεια, την μετρική μέθοδο πίνακα. Για να εξηγήσουμε τα αλγοριθμικά βήματα της μεθόδου, θα αναφερθούμε σε ένα απλό παράδειγμα ώστε να τονίσουμε τα κεντρικά σημεία. Παραλλαγές τις μεθόδου μπορούν να βρεθούν στο βιβλίο [12]. Η μετρική μέθοδος πίνακα για το πρόβλημα της γεωμετρίας των αποστάσεων αναλύεται στα εξής βήματα:

1. Δημιουργία ενός πίνακα φραγμάτων αποστάσεων.
2. Εφαρμογή του αλγόριθμου της τριγωνικής ανισότητας στον πίνακα φραγμάτων.
3. Δημιουργία ενός πίνακα αποστάσεων από τον πίνακα φραγμάτων με τυχαία επιλογή. Προαιρετικά, εξομάλυνση των αποστάσεων (μετρικοποίηση).
4. Μετατροπή του πίνακα αποστάσεων σε έναν μετρικό πίνακα.
5. Εύρεση των τριών μεγαλύτερων ιδιοτιμών του μετρικού πίνακα και των αντίστοιχων ιδιοδιανυσμάτων τους.
6. Δημιουργία συνόλου συντεταγμένων από τις παραπάνω ιδιοτιμές και ιδιοδιανύσματα.
7. Εξομάλυνση των συντεταγμένων με ελαχιστοποίηση μιας συνάρτησης σφάλματος.

Εάν επιθυμούμε να παράγουμε περισσότερες από μια γεωμετρική δομή, τότε η μέθοδος επαναλαμβάνεται ξεκινώντας από το 3ο βήμα.

Το κεντρικό σημείο στην μέθοδο της γεωμετρίας των αποστάσεων είναι ο μετρικός πίνακας G . Κάθε στοιχείο g_{ij} του G μπορεί να υπολογισθεί παίρνοντας το εσωτερικό



Σχήμα 2-3: Πίνακας συντεταγμένων X και μετρικός πίνακας G τετραγώνου.

γινόμενο των διανυσμάτων των συντεταγμένων των ατόμων i και j . Δηλαδή,

$$G = XX^T \quad (2.1)$$

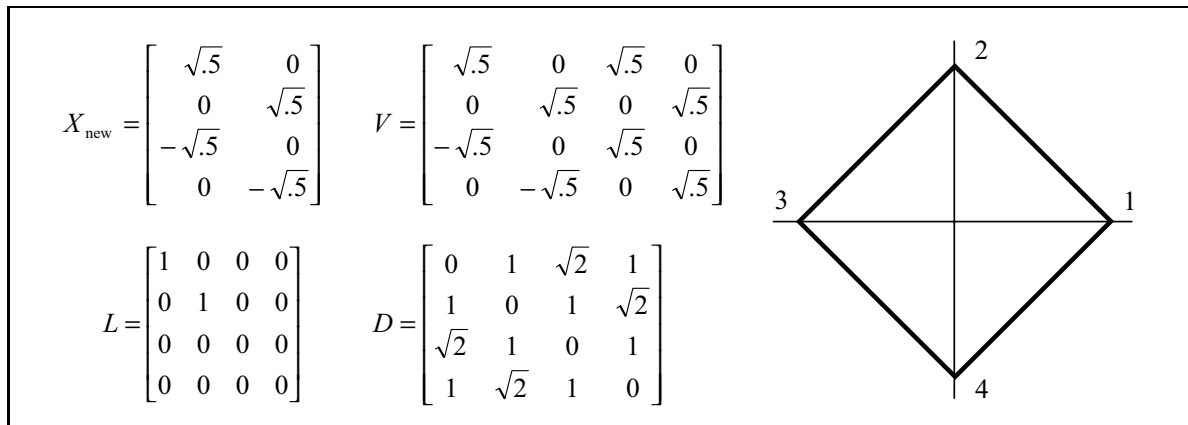
όπου X είναι ο πίνακας συντεταγμένων των ατόμων του μορίου. Ως ένα απλό παράδειγμα, ας υποθέσουμε ότι έχουμε ένα τετράγωνο με μήκη πλευρών όπως στο Σχήμα 2-3. Το γεωμετρικό κέντρο του τετραγώνου το τοποθετούμε στην αρχή των αξόνων. Σε αυτή την περίπτωση, κάθε στοιχείο g_{ij} μπορεί να προκύψει παίρνοντας το εσωτερικό γινόμενο των διανυσμάτων από το κέντρο, ως προς τα άτομα i και j , επειδή οι συντεταγμένες των ατόμων αναπαριστούν το πέρας των σημείων διανυσμάτων από το γεωμετρικό κέντρο. Με αυτό τον τρόπο προκύπτει ότι ο G είναι ένας τετραγωνικός συμμετρικός πίνακας και όπως είδαμε, σε προηγούμενο κεφάλαιο, αυτή η κατηγορία πινάκων μπορεί να διασπαστεί ώστε να έχουμε:

$$G = VL^2V^T \quad (2.2)$$

Οι διαγώνιες τιμές του L^2 είναι οι ιδιοτιμές και οι στήλες του V είναι τα ιδιοδιανύσματα του G . Οπότε από τις εξισώσεις 2.1 και 2.2 έχουμε:

$$X = VL \quad (2.3)$$

αφού ο L είναι διαγώνιος πίνακας. Από την τελευταία σχέση, έπεται ότι οι καρτεσιανές συντεταγμένες μπορούν να υπολογισθούν πολλαπλασιάζοντας τις τετραγωνικές ρίζες των ιδιοτιμών με τα ιδιοδιανύσματα. Στο Σχήμα 2-3, φαίνονται οι ιδιοτιμές και τα ιδιοδιανύσματα



Σχήμα 2-4: Συντεταγμένες ενός τετραγώνου με χρήση των L και V.

του G . Εφαρμόζοντας την σχέση 2.3, υπολογίζουμε τις καρτεσιανές συντεταγμένες που φαίνονται στο Σχήμα 2-4. Είναι εύκολο να παρατηρηθεί ότι έχουμε το ίδιο αρχικό σχήμα, δηλαδή ένα τετράγωνο, εκτός από μια περιστροφή του. Υπάρχουν αρκετά ενδιαφέροντα στοιχεία όσο αφορά το παραπάνω απλό παράδειγμα. Πρώτον, υπάρχουν δύο μόνο μη μηδενικές ιδιοτιμές όπου και υποδεικνύουν ότι το σχήμα ως προς μελέτη (τετράγωνο) είναι δύο διαστάσεων. Ακόμα και εάν είχαμε περιγράψει τις κορυφές του τετραγώνου στις τρεις (ή περισσότερες) διαστάσεις, θα είχε προκύψει ο ίδιος πίνακας G , και το τελικό σχήμα θα είχε προβληθεί στις δύο διαστάσεις ώστε να δοθεί το ίδιο αποτέλεσμα. Ο αναγνώστης με γνώση στατιστικής, θα παρατηρήσει ότι η μέθοδος είναι ανάλογη με αυτή της ανάλυσης των βασικών στοιχείων (Principal Component Analysis). Μέχρι τώρα δείξαμε πως μπορούμε να μετατρέψουμε συντεταγμένες από τις τρεις διαστάσεις, σε έναν μετρικό πίνακα G και να τις επαναφέρουμε στην αρχική τους μορφή. Ωστόσο, ένα από τα βασικά στοιχεία της γεωμετρίας των αποστάσεων είναι ότι ο πίνακας G μπορεί να προκύψει άμεσα από έναν πίνακα αποστάσεων D , στον οποίο κάθε στοιχείο του d_{ij} αντιστοιχεί στην απόσταση μεταξύ των i και j ατόμων. Ο πίνακας D μετατρέπεται πρώτα σε έναν πίνακα D_0 για τον οποίο κάθε στοιχείο του d_{ij} αντιστοιχεί στην απόσταση του ατόμου i και του γεωμετρικού κέντρου 0.

$$d_{i0}^2 = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N d_{ij}^2 - \frac{1}{N^2} \sum_{j=2}^N \sum_{k=1}^{j-1} d_{jk}^2 \quad (2.4)$$

Ο πίνακας G , υπολογίζεται έπειτα με χρήση του νόμου των συνημίτονων όπου: $g_{ij} = (d_{i0}^2 + d_{j0}^2 - d_{ij}^2)/2$. Ο πίνακας των αποστάσεων για το παράδειγμα του τετραγώνου φαίνεται επίσης στο Σχήμα 2-4. Όπως φαίνεται, ο πίνακας είναι συμμετρικός και όλες οι αποστάσεις

μεταξύ των ατόμων είναι πλήρως καθορισμένες.

Στα επόμενα τρία κεφάλαια θα παρουσιάσουμε την απαραίτητη μαθηματική θεωρία για την ανάλυση της θεωρίας της Γεωμετρίας των αποστάσεων, η οποία είναι και αναγκαία για την παρουσίαση του αλγορίθμου που αναπτύχθηκε.

Κεφάλαιο 3

Η Διάσπαση των Ιδιόμορφων Τιμών Πίνακα

Γνωρίζουμε ότι ένας πίνακας απεικονίζει τα διανύσματα του πεδίου ορισμού του σε διανύσματα στο πεδίο τιμών του (χώρο στηλών) και τα διανύσματα του μηδενόχωρου στο μηδενικό διάνυσμα. Ομοίως είναι γνωστό, ότι κάθε μη μηδενικό διάνυσμα δεν απεικονίζεται στον αριστερό μηδενόχωρο του πίνακα. Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναλύσουμε το τελευταίο εξετάζοντας πως τα μονοδιάστατα διανύσματα, στον χώρο γραμμών, μετασχηματίζονται από πίνακες. Για την παραπάνω μελέτη θα χρειαστούμε την έννοια των ορθογώνιων πινάκων και την γεωμετρική τους ερμηνεία ως μετασχηματισμό συστημάτων ορθοκανονικών συντεταγμένων. Έπειτα, θα χρησιμοποιήσουμε τις έννοιες αυτές ώστε να ορίσουμε την διάσπαση των ιδιόμορφων τιμών ενός πίνακα.

3.1 Ορθογώνιοι πίνακες

Ας θεωρήσουμε ένα σημείο P στο \mathbf{R}^n , με συντεταγμένες,

$$\mathbf{p} = \begin{bmatrix} p_1 \\ \vdots \\ p_n \end{bmatrix}$$

στο καρτεσιανό σύστημα αξόνων. Τα παρακάτω ισχύουν για την περίπτωση $n = 3$ ωστόσο μπορούν και να γενικευθούν. Δεδομένης μιας ορθοκανονικής βάσης $\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_n$ στο \mathbf{R}^n , έστω

$$\mathbf{q} = \begin{bmatrix} q_1 \\ \vdots \\ q_n \end{bmatrix}$$

ότι είναι το διάνυσμα των μεταβλητών του σημείου P ως προς την καινούργια βάση. Τότε για κάθε $i = 1, \dots, n$ θα έχουμε:

$$\mathbf{v}_i^T \mathbf{p} = \mathbf{v}_i^T \sum_{j=1}^n q_j \mathbf{v}_j = \sum_{j=1}^n q_j \mathbf{v}_i^T \mathbf{v}_j = q_i$$

αφού τα \mathbf{v}_j είναι ορθοκανονικά.

Εάν τα διανύσματα της βάσεως $\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_n$ είναι ορθοκανονικά, τότε οι συντεταγμένες q_j είναι τα προσημασμένα μήκη των προβολών του διανύσματος \mathbf{p} στα διανύσματα της βάσης:

$$\mathbf{q}_j = \mathbf{v}_j^T \mathbf{p} \quad (3.1)$$

Η εξίσωση 3.1 μπορεί επίσης να γραφεί με ένα πίνακα της μορφής:

$$V = \begin{bmatrix} \mathbf{v}_1 & \dots & \mathbf{v}_n \end{bmatrix}$$

οπότε έχουμε:

$$\mathbf{q} = V^T \mathbf{p} \quad (3.2)$$

Επίσης, μπορούμε να συλλέξουμε το πλήθος εξισώσεων:

$$\mathbf{v}_i^T \mathbf{v}_j = \begin{cases} 1 & \text{εάν } i = j \\ 0 & \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

Στην παρακάτω εξίσωση πινάκων:

$$V^T V = I \quad (3.3)$$

όπου I είναι ο ταυτοτικός $n \times n$ πίνακας. Αφού ο αντίστροφος του τετράγωνου πίνακα V

ορίζεται ως ο V^{-1} πίνακας, τέτοιος ώστε

$$V^{-1}V = I \quad (3.4)$$

μια σύγκριση με την εξίσωση 3.3 δείχνει ότι ο αντίστροφος ενός ορθογώνιου πίνακα V ορίζεται και είναι ίσος με τον ανάστροφο πίνακα του V . Φυσικά, τα παραπάνω προϋποθέτουν ότι ο πίνακας V είναι πλήρους τάξης ώστε η λύση V^{-1} της εξίσωσης 3.4 να είναι μοναδική. Ωστόσο, ο V είναι σίγουρα πλήρους τάξης, αφού παράγεται από ένα σύνολο ορθοκανονικών στηλών.

Όταν ο V είναι διαστάσεων $m \times n$ με $m > n$ και επιπλέον οι στήλες του είναι ορθοκανονικές το προηγούμενο αποτέλεσμα ισχύει ακόμα, αφού η εξίσωση 3.3 ικανοποιείται. Ωστόσο, η εξίσωση 3.4 ορίζει τον αριστερό αντίστροφο του V . Συγκεκριμένα, η εξίσωση $VV^{-1} = I$ δεν είναι δυνατόν να έχει λύση όταν $m > n$, επειδή ο ταυτοτικός πίνακας έχει m γραμμικά ανεξάρτητες στήλες, ενώ οι στήλες του VV^{-1} είναι γραμμικοί συνδυασμοί των n στηλών του V , οπότε ο πίνακας VV^{-1} μπορεί να έχει n το πολύ γραμμικά ανεξάρτητες στήλες.

Για τετράγωνους πίνακες πλήρους τάξης ($r = m = n$), η διάκριση μεταξύ αριστερού και δεξιού αντιστρόφου δεν λαμβάνει χώρα. Συγκεκριμένα, ας υποθέσουμε ότι υπάρχουν πίνακες B και C τέτοιοι ώστε $BV = I$ και $VC = I$. Τότε $B = B(VC) = (BV)C = C$, οπότε ο αριστερός και δεξιός αντίστροφος είναι ίδιοι. Μπορούμε να συνοψίσουμε τα παραπάνω ως εξής:

Θεώρημα 3.1.1 *Ο αριστερός αντίστροφος ενός ορθογώνιου $m \times n$ πίνακα V με $m \geq n$ υπάρχει και ισούται με τον ανάστροφο του V :*

$$V^{-1}V = V^T V = I$$

Σε περίπτωση όπου $m = n$, ο πίνακας $V^{-1} = V^T$ είναι επίσης ο αριστερός αντίστροφος του V :

$$V \text{ τετραγωνικός} \Rightarrow V^{-1}V = V^T V = VV^{-1} = VV^T = I$$

□

Μερικές φορές, η γεωμετρική ερμηνεία της εξίσωσης 3.2 προκαλεί σύγχυση διότι υπάρχουν δύο διαφορετικές ερμηνείες. Στην ερμηνεία που δόθηκε παραπάνω, το σημείο P παραμένει το ίδιο και το σημείο αναφοράς αλλάζει από τα στοιχειώδη διανύσματα

\mathbf{e}_j (δηλ., από τις στήλες του I) προς τα διανύσματα \mathbf{v}_j (δηλ., προς τις στήλες του V). Εναλλακτικά, η εξίσωση 3.2 (2.2) μπορεί να παρασταθεί ως έναν μετασχηματισμό, σε σταθερό σύστημα αναφοράς, του σημείου P με συντεταγμένες \mathbf{p} σε ένα διαφορετικό σημείο Q με συντεταγμένες \mathbf{q} . Το τελευταίο ωστόσο δεν έχει κάποια διαφορά από την αρχική ερμηνεία. Συνεπώς, ανεξάρτητα από την γεωμετρική ερμηνεία που χρησιμοποιούμε, έχουμε:

Θεώρημα 3.1.2 Η νόρμα ενός διανύσματος \mathbf{x} δεν αλλάζει με τον πολλαπλασιασμό του με κάποιον ορθογώνιο πίνακα V :

$$\|V\mathbf{x}\| = \|\mathbf{x}\|$$

Απόδειξη: Έχουμε ότι $\|V\mathbf{x}\|^2 = \mathbf{x}^T V^T V \mathbf{x} = \mathbf{x}^T \mathbf{x} = \|\mathbf{x}\|^2$. □

Θα κλείσουμε αυτό το κεφάλαιο με κάποια προφανή αλλά χρήσιμα συμπεράσματα για την ιδιότητα της ορθογωνιότητας. Γνωρίζουμε ότι η προβολή \mathbf{p} ενός διανύσματος \mathbf{b} σε ένα άλλο διάνυσμα \mathbf{c} είναι ένα σημείο της διερχόμενης ευθείας από το \mathbf{c} που είναι πλησιέστερο στο \mathbf{b} . Η ιδέα της προβολής διανυσμάτων μπορεί να επεκταθεί για τους διανυσματικούς χώρους με τον εξής ορισμό: Η προβολή \mathbf{p} ενός σημείου $\mathbf{b} \in \mathbf{R}^n$ σε έναν υπόχωρο C είναι ένα σημείο στο C όπου είναι πλησιέστερα στο \mathbf{b} . Επίσης, για μοναδιαίο διάνυσμα \mathbf{c} , ο πίνακας προβολής είναι ο $\mathbf{c}\mathbf{c}^T$, και το διάνυσμα $\mathbf{b} - \mathbf{p}$ είναι ορθογώνιο στο \mathbf{c} . Όπως δείχνει το επόμενο θεώρημα, ένα ανάλογο αποτέλεσμα ισχύει για την προβολή σε υπόχωρους.

Θεώρημα 3.1.3 Έστω U ένας ορθογώνιος πίνακας. Τότε ο πίνακας UU^T προβάλλει ένα διάνυσμα \mathbf{b} στο χώρο στηλών του U , που συμβολίζεται $R(U)$. Επιπλέον, η διαφορά μεταξύ των διανυσμάτων \mathbf{b} και της προβολής \mathbf{p} στο $R(U)$ είναι ένα διάνυσμα ορθογώνιο στο $R(U)$:

Απόδειξη: Ένα σημείο \mathbf{p} στο $R(U)$ είναι ένας γραμμικός συνδυασμός των στηλών του:

$$\mathbf{p} = U\mathbf{x}$$

όπου \mathbf{x} το διάνυσμα των συντεταγμένων (πλήθους όσες και οι στήλες του U). Το τετράγωνο της απόστασης των \mathbf{b} και \mathbf{p} είναι:

$$\|\mathbf{b} - \mathbf{p}\|^2 = (\mathbf{b} - \mathbf{p})^T (\mathbf{b} - \mathbf{p}) = \mathbf{b}^T \mathbf{b} + \mathbf{x}^T U^T U \mathbf{x} - 2\mathbf{b}^T U \mathbf{x}$$

Η παράγωγος του τετραγώνου της απόστασης ως προς το διάνυσμα είναι το διάνυσμα \mathbf{x} είναι το διάνυσμα

$$2\mathbf{x} - 2U^T \mathbf{b}$$

όπου είναι μηδέν εάν και μόνο εάν:

$$\mathbf{x} = U^T \mathbf{b}$$

και ισχύει αν:

$$\mathbf{p} = U\mathbf{x} = UU^T \mathbf{b}$$

Για την τιμή του διανύσματος \mathbf{p} το διάνυσμα της διαφοράς $\mathbf{b}-\mathbf{p}$ είναι κάθετο στο $R(U)$, υπό την έννοια ότι:

$$U^T(\mathbf{b} - \mathbf{p}) = U^T(\mathbf{b} - UU^T \mathbf{b}) = U^T \mathbf{b} - U^T \mathbf{b} = \mathbf{0}$$

3.2 Διάσπαση ιδιόμορφων τιμών

Για την ερμηνεία της διάσπασης των ιδιόμορφων τιμών ενός πίνακα θα χρησιμοποιήσουμε μια γεωμετρική ερμηνεία. Η κεντρική ιδέα είναι η παρακάτω:

Ένας $m \times n$ πίνακας A τάξης r απεικονίζει μια μοναδιαία υπερσφαίρα διάστασης r του χώρου γραμμών $R(A)$ σε μια υπερέλλειψη διάστασης r του χώρου του πεδίου τιμών του A .

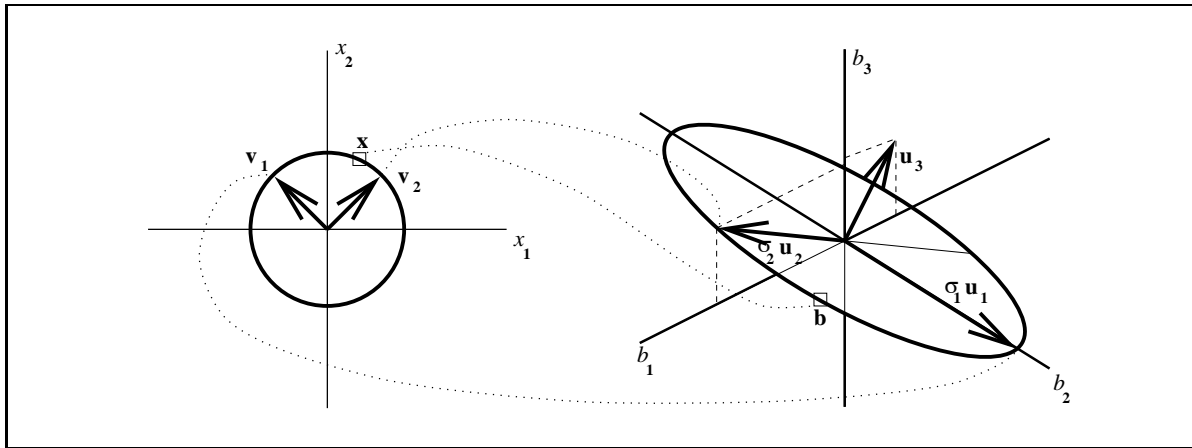
Το προηγούμενο είναι ισχυρότερο από το να θεωρήσουμε ότι ο πίνακας A απεικονίζει τον χώρο γραμμών στον χώρο του πεδίου τιμών του, αφού επιπλέον περιγράφει τι ακριβώς συμβαίνει με τα μήκη των διανυσμάτων: Μια υπερσφαίρα εκτείνεται ή συμπιέζεται σε μια υπερέλλειψη. Μια υπερέλλειψη αποτελεί μια δευτεροβάθμια υπερεπιφάνεια η οποία και αποτελεί γενίκευση της έννοιας της έλλειψης σε οποιοδήποτε αριθμό διαστάσεων. Στις τρεις διαστάσεις, η υπερέλλειψη είναι ένα ελλειψοειδές, ενώ σε μία διάσταση μπορεί να θεωρηθεί ένα ζευγάρι σημείων. Σε όλες τις περιπτώσεις, μια υπερέλλειψη θα βρίσκεται στο κέντρο του σημείου αναφοράς.

Για παράδειγμα, ο τάξης δύο πίνακας

$$A = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{bmatrix} \sqrt{3} & \sqrt{3} \\ -3 & 3 \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.5)$$

μετασχηματίζει τον μοναδιαίο κύκλο του επιπέδου σε μια έλλειψη στις τρεις διαστάσεις. Το Σχήμα 3-1 δείχνει την απεικόνιση

$$\mathbf{b} = A\mathbf{x}$$



Σχήμα 3-1: Απεικόνιση ενός κύκλου του επιπέδου σε μια έλλειψη του χώρου.

Δύο εκ διαμέτρου αντίθετα σημεία στον μοναδιαίο κύκλο απεικονίζονται στα δύο ακραία σημεία του κεντρικού άξονα της έλλειψης και δύο άλλα εκ διαμέτρου αντίθετα σημεία στον μοναδιαίο κύκλο απεικονίζονται στα δύο ακραία σημεία του μη κεντρικού άξονα της έλλειψης. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να γενικευθεί για οποιονδήποτε $m \times n$ πίνακα. Ωστόσο η απόδειξη για την ύπαρξη διάσπασης των ιδιόμορφων τιμών οποιουδήποτε πίνακα χρειάζεται αλγεβρικά μέσα. Παρακάτω συνοψίζουμε το θεώρημα ύπαρξης παραπέμποντας τον αναγνώστη για την απόδειξη στο βιβλίο γραμμικής άλγεβρας [21].

Θεώρημα 3.2.1 *Εάν A είναι ένας $m \times n$ πίνακας πραγματικών αριθμών, τότε υπάρχουν ορθογώνιοι πίνακες*

$$U = [\mathbf{u}_1 \dots \mathbf{u}_m] \in \mathbf{R}^{m \times m}$$

$$V = [\mathbf{v}_1 \dots \mathbf{v}_n] \in \mathbf{R}^{n \times n}$$

τέτοιοι ώστε

$$U^T A V = \Sigma = \text{diag}(\sigma_1, \dots, \sigma_\rho) \in \mathbf{R}^{m \times n}$$

όπου $\rho = \min(m, n)$ και $\sigma_1 \geq \dots \geq \sigma_\rho \geq 0$. Ισοδύναμα έχουμε

$$A = U \Sigma V^T$$

□

Η διάσπαση των ιδιόμορφων τιμών δίνει ωστόσο χρήσιμες πληροφορίες και για την δομή

ενός πίνακα. Εάν ορίσουμε το r ως

$$\sigma_1 \geq \dots \geq \sigma_r \geq \sigma_{r+1} = \dots = 0$$

δηλαδή, εάν θεωρήσουμε ότι η σ_r είναι η μικρότερη μη μηδενική ιδιόμορφη τιμή του πίνακα A , τότε:

$$\text{rank}(A) = r$$

$$\text{null}(A) = \text{span}\{\mathbf{v}_{r+1}, \dots, \mathbf{v}_n\}$$

$$\text{range}(A) = \text{span}\{\mathbf{u}_1, \dots, \mathbf{u}_r\}$$

Τα μεγέθη των πινάκων της διάσπασης ιδιόμορφων τιμών έχουν ως εξής: ο U είναι $m \times m$, ο Σ είναι $m \times n$ και ο V είναι $n \times n$. Δηλαδή ο Σ έχει το ίδιο μέγεθος με αυτό του A καθώς οι U και V είναι τετραγωνικοί πίνακες.

3.3 Ο ψευδοαντίστροφος ενός πίνακα

Μία από τις σημαντικές εφαρμογές της διάσπασης ιδιόμορφων τιμών είναι και το ακόλουθο αποτέλεσμα.

Θεώρημα 3.3.1 Η λύση των ελαχίστων τετραγώνων ενός γραμμικού συστήματος της μορφής $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$, δηλαδή το διάνυσμα \mathbf{x} που ελαχιστοποιεί το

$$\min_x \|A\mathbf{x} - \mathbf{b}\|$$

είναι το διάνυσμα

$$\mathbf{x} = V\Sigma^+U^T\mathbf{b}$$

όπου ο

$$\Sigma^+ = \begin{bmatrix} 1/\sigma_1 & & & & 0 & \dots & 0 \\ & \ddots & & & & & \\ & & 1/\sigma_r & & & & \\ & & & 0 & & \vdots & \vdots \\ & & & & \ddots & & \\ & & & & & 0 & \\ & & & & & & 0 \dots 0 \end{bmatrix}$$

είναι ένας $n \times m$ διαγώνιος πίνακας.

□

Ο πίνακας $A^+ = V\Sigma^+U^T$ καλείται ο ψευδοαντίστροφος του A . Για την απόδειξη του θεωρήματος ο αναγνώστης παραπέμπεται στο βιβλίο [21].

Κεφάλαιο 4

Οι Ιδιοτιμές και τα Ιδιοδιανύσματα Πίνακα

Δεδομένου ενός γραμμικού μετασχηματισμού,

$$\mathbf{b} = A\mathbf{x}$$

η διάσπαση ιδιόμορφων τιμών $A = U\Sigma V^T$ του A μετασχηματίζει το πεδίο ορισμού μέσω του πίνακα V^T και το πεδίο τιμών μέσω του πίνακα U^T ώστε το μετασχηματισμένο σύστημα να είναι διαγώνιο. Επίσης, η εξίσωση $\mathbf{b} = U\Sigma V^T \mathbf{x}$ μπορεί να γραφτεί ως εξής:

$$U^T \mathbf{b} = \Sigma V^T \mathbf{x}$$

και έχουμε:

$$\mathbf{c} = \Sigma \mathbf{y},$$

όπου:

$$\mathbf{y} = V^T \mathbf{x} \quad \text{και} \quad \mathbf{c} = U^T \mathbf{b},$$

και όπου ο Σ είναι διαγώνιος. Αυτός είναι ο θεμελιώδης μετασχηματισμός στην περίπτωση όπου τα πεδία ορισμού και τιμών του A είναι διαφορετικά. Συχνά, ωστόσο, το πεδίο ορισμού και τιμών θέλουμε να είναι άρτια εξαρτημένα μεταξύ τους και πολλές φορές ανεξάρτητα από τον μετασχηματισμό A . Ένα παράδειγμα του παραπάνω είναι η περίπτωση όπου έχουμε

ένα σύστημα συνήθων διαφορικών εξισώσεων, της μορφής:

$$\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x}$$

όπου ο A είναι διαστάσεων $n \times n$. Σε αυτή την εξίσωση δεν είναι τυχαίο ότι ο πίνακας A είναι τετραγωνικός. Συγκεκριμένα, το διάνυσμα \mathbf{x} είναι μια συνάρτηση κάποιας πραγματικής μεταβλητής t (η μεταβλητή του χρόνου) και το διάνυσμα $\dot{\mathbf{x}}$ είναι η παράγωγος του \mathbf{x} συνάρτηση του χρόνου t :

$$\dot{\mathbf{x}} = \frac{d\mathbf{x}}{dt}$$

Δηλαδή, υπάρχει μια αλληλεξάρτηση μεταξύ των διανυσμάτων \mathbf{x} και $\dot{\mathbf{x}}$ οπότε δεν μπορούμε να αλλάξουμε τις συντεταγμένες του διανύσματος \mathbf{x} χωρίς να αλλάξουμε και αυτές του $\dot{\mathbf{x}}$. Συγκεκριμένα, εάν ο V είναι ορθογώνιος πίνακας και ορίσουμε

$$\mathbf{y} = V^T \mathbf{x}$$

τότε ο ορισμός του διανύσματος $\dot{\mathbf{x}}$ μας αναγκάζει επίσης να το μετασχηματίσουμε με το V^T :

$$\frac{dV^T \mathbf{x}}{dt} = V^T \frac{d\mathbf{x}}{dt} = V^T \dot{\mathbf{x}}.$$

Εν συντομία, η διάσπαση ιδιόμορφων τιμών δεν είναι χρήσιμη σε συστήματα συνήθη διαφορικών εξισώσεων, επειδή διαγωνοποιεί τον A με δύο διαφορετικούς μετασχηματισμούς, έναν για το πεδίο ορισμού και έναν για το πεδίο τιμών, ενώ στα συστήματα αυτά χρειαζόμαστε έναν μοναδικό μετασχηματισμό. Θα θέλαμε λοιπόν να βρούμε έναν ορθογώνιο πίνακα S και έναν διαγώνιο πίνακα Λ τέτοιους ώστε:

$$A = S\Lambda S^T \tag{4.1}$$

Ωστόσο, το να γράψουμε τον A στην μορφή 4.1 δεν είναι συχνά εφικτό. Αυτό οφείλεται, επειδή τώρα έχουμε περισσότερους περιορισμούς όσον αφορά την διάσπαση του πίνακα. Θα ήταν σαν να εφαρμόζουμε την διάσπαση ιδιόμορφων τιμών με τον επιπλέον περιορισμό $U = V$. Συνεπώς, για την διαγωνιοποίηση ενός τετραγωνικού πίνακα A , παραγόμενο από ένα σύστημα γραμμικών διαφορικών εξισώσεων θα ορίσουμε μια διάσπαση της μορφής:

$$A = Q\Lambda Q^{-1} \tag{4.2}$$

με τον πίνακα Q να είναι αντιστρέψιμος (αντί για ορθογώνιος) και τον Λ διαγώνιο. Οπότε, η εξίσωση $A = Q\Lambda Q^{-1}$ μπορεί να γραφεί:

$$AQ = Q\Lambda$$

ή γράφοντας την κάθε στήλη του Q ξεχωριστά, ως εξής:

$$A\mathbf{q}_i = \lambda_i \mathbf{q}_i \quad (4.3)$$

όπου

$$Q = [q_1 \cdots q_n] \quad \text{και} \quad \Lambda = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)$$

Οι στήλες \mathbf{q}_i του Q και οι διαγώνιες τιμές του Λ είναι λύσεις της εξίσωσης των ιδιοτιμών και ιδιοδιανυσμάτων:

$$A\mathbf{x} = \lambda\mathbf{x} \quad (4.4)$$

όπου είναι και ο συνήθης τρόπος ορισμού. Ωστόσο, όπως είδαμε, η εξίσωση αυτή μπορεί να παραχθεί και από την διαγωνιοποίηση ενός πίνακα με τον μετασχηματισμό ομοιότητας. Οι στήλες του Q ονομάζονται *ιδιοδιανύσματα* και οι διαγώνιες τιμές του Λ ονομάζονται *ιδιοτιμές*. Οι τιμές τους μπορεί να είναι και μιγαδικές.

4.1 Σχέσεις ιδιοτιμών και ιδιόμορφων τιμών

Όπως είδαμε υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο μορφών διάσπασης Πίνακα. Ωστόσο, υπάρχουν και ομοιότητες. Αυτές οι ομοιότητες θα φανούν σημαντικές στην εργασία αυτή.

Θεώρημα 4.1.1 Ένας Ερμιτιανός πίνακας έχει πάντα πραγματικές ιδιοτιμές.

Απόδειξη: Ένας πίνακας A λέγεται Ερμιτιανός αν $A = A^H$. Έστω λ και \mathbf{x} μια ιδιοτιμή και το αντίστοιχο ιδιοδιάνυσμα του A :

$$A\mathbf{x} = \lambda\mathbf{x} \quad (4.5)$$

Παίρνοντας την Ερμιτιανή έχουμε:

$$\mathbf{x}^H A^H = \lambda^* \mathbf{x}^H$$

Αφού $A = A^H$, η τελευταία εξίσωση γράφεται ισοδύναμα ως:

$$\mathbf{x}^H A = \lambda^* \mathbf{x}^H \quad (4.6)$$

Εάν πολλαπλασιάσουμε την εξίσωση 4.5 από αριστερά με το \mathbf{x}^H και την εξίσωση 4.6 από δεξιά με το \mathbf{x} , παίρνουμε:

$$\begin{aligned} \mathbf{x}^H A^H \mathbf{x} &= \lambda \mathbf{x}^H \mathbf{x} \\ \mathbf{x}^H A^H \mathbf{x} &= \lambda^* \mathbf{x}^H \mathbf{x} \end{aligned}$$

από τις οποίες προκύπτει ότι:

$$\lambda \mathbf{x}^H \mathbf{x} = \lambda^* \mathbf{x}^H \mathbf{x}$$

Αφού το \mathbf{x} είναι ιδιοδιάνυσμα, η τιμή $\mathbf{x}^H \mathbf{x}$ είναι μη μηδενική, οπότε έχουμε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Δηλαδή $\lambda = \lambda^*$. □

Λήμμα 4.1.1 Ένας συμμετρικός πίνακας πραγματικών αριθμών έχει πραγματικές ιδιοτιμές.

Απόδειξη: Ένας συμμετρικός πίνακας πραγματικών αριθμών είναι Ερμιτιανός πίνακας. □

Δηλαδή, ένας Ερμιτιανός πίνακας, έχει πραγματικές ιδιοτιμές και n ορθοκανονικά ιδιοδιανύσματα. Εάν επιπλέον ο πίνακας είναι πραγματικών τιμών, το ίδιο ισχύει και για τα ιδιοδιανύσματα του. Υπενθυμίζουμε ότι ένας πίνακας πραγματικών τιμών A , όπου για κάθε μη μηδενικό διάνυσμα \mathbf{x} ισχύει $\mathbf{x}^T A \mathbf{x} > 0$, λέγεται *θετικά ορισμένος*. Θα λέγεται *θετικά ημιορισμένος* εάν για κάθε μη μηδενικό διάνυσμα \mathbf{x} ισχύει $\mathbf{x}^T A \mathbf{x} \geq 0$. Προφανώς ένας θετικά ορισμένος πίνακας είναι και θετικά ημιορισμένος. Θετικά ορισμένοι ή ημιορισμένοι πίνακες προκύπτουν κατά την επίλυση υπερ-προσδιορισμένων γραμμικών συστημάτων, επειδή ο $A^T A$ είναι θετικά ημιορισμένος για κάθε πίνακα A . Εμφανίζονται επίσης στην γεωμετρία μέσω της εξίσωσης ενός ελλειψοειδούς,

$$\mathbf{x}^T Q \mathbf{x} = 1$$

στο οποίο ο Q είναι θετικά ορισμένος. Τα παρακάτω αποτελέσματα συσχετίζουν τις ιδιοτιμές με τις ιδιόμορφες τιμές για θετικά ημιορισμένους πίνακες.

Θεώρημα 4.1.2 *Οι ιδιοτιμές ενός συμμετρικού, θετικά ημιορισμένου πίνακα πραγματικών αριθμών, ισούνται με τις ιδιόμορφες τιμές του. Τα ιδιοδιανύσματα του A είναι επίσης και ιδιόμορφα διανύσματα και από τις δύο πλευρές.*

Απόδειξη: Από το θεώρημα φάσματος [21] γνωρίζουμε ότι $A = S\Lambda S^T$, όπου οι πίνακες Λ και S να είναι πραγματικών αριθμών. Επιπλέον, οι τιμές του πίνακα Λ είναι μη αρνητικές. Επίσης από την σχέση

$$A\mathbf{s}_i = \lambda\mathbf{s}_i$$

έχουμε ότι:

$$\mathbf{s}_i^T A\mathbf{s}_i = \mathbf{s}_i^T \lambda\mathbf{s}_i = \lambda\mathbf{s}_i^T \mathbf{s}_i = \lambda\|\mathbf{s}_i\|^2 = \lambda$$

Εάν ο A είναι θετικά ημιορισμένος, τότε $\mathbf{x}^T A\mathbf{x} \geq 0$ για κάθε μη μηδενικό διάνυσμα \mathbf{x} , και επίσης $\mathbf{s}_i^T A\mathbf{s}_i \geq 0$, ώστε $\lambda \geq 0$. □

Κεφάλαιο 5

Βελτιστοποίηση συναρτήσεων

Με τον όρο *βελτιστοποίηση* θα εννοούμε είτε το πρόβλημα εύρεσης ελαχίστου είτε εύρεσης μεγίστου μιας συνάρτησης. Ωστόσο, το πρόβλημα της εύρεσης μεγίστου μιας συνάρτησης $f(\mathbf{x})$ είναι ισοδύναμο με το πρόβλημα εύρεσης ελαχίστου της συνάρτησης $-f(\mathbf{x})$. Συνεπώς, θα θεωρούμε τα προβλήματα της βελτιστοποίησης και εύρεσης ελαχίστων μιας συνάρτησης ως ισοδύναμα. Πολλές φορές μας ενδιαφέρει η εύρεση των ολικών ελαχίστων. Δυστυχώς, η επίλυση του τελευταίου προβλήματος δεν είναι απλή μιας και σχετίζονται με την εύρεση μιας καθολικής τιμής: \mathbf{x}^* είναι ολικό ελάχιστο της f αν και μόνο εάν για κάθε άλλη τιμή \mathbf{x} έχουμε $f(\mathbf{x}) \geq f(\mathbf{x}^*)$. Παράδειγμα μεθόδου για εύρεση καθολικών ελαχίστων είναι η *simulated annealing*. Ωστόσο, το ποσοστό σύγκλιση αυτών των μεθόδων είναι συχνά άμεσα εξαρτώμενο με την φύση του προβλήματος βελτιστοποίησης. Σε αυτό το κεφάλαιο θα ασχοληθούμε με το πρόβλημα της εύρεσης τοπικών ελαχίστων: επιλέγουμε μια (αρχική) κατά προσέγγιση λύση \mathbf{x}_0 , και στην συνέχεια υπολογίζουμε μια ακολουθία τιμών που δίνουν και μια καλύτερη εκτίμηση του τοπικού ελαχίστου. Η παραπάνω μέθοδος βελτιστοποίησης είναι κατάλληλη στην περίπτωση που υπάρχει δυνατότητα επιλογής μιας αρχικής τιμής \mathbf{x}_0 κοντά στο τοπικό ελάχιστο $f(\mathbf{x}^*)$. Όπως θα δούμε στα επόμενα κεφάλαια, ο αλγόριθμος για την εύρεση των γεωμετρικών δομών μορίων, μας δίνει εύκολα την δυνατότητα επιλογής της αρχικής τιμής (προσέγγισης). Παρακάτω, παρουσιάζουμε την μέθοδο του Νεύτωνα.

5.1 Η μέθοδος του Νεύτωνα

Έστω ότι θέλουμε να βρούμε ένα τοπικό ελάχιστο της συνάρτησης f . Οι περισσότεροι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης ακολουθούν την εξής δομή:

```

k = 0
while  $\mathbf{x}_k$  is not a minimum
  compute step direction  $\mathbf{p}_k$  with  $\|\mathbf{p}_k\| = 1$ 
  compute step size  $a_k$ 
   $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + a_k \mathbf{p}_k$ 
   $k = k + 1$ 
end.

```

Σχήμα 5-1: Αλγοριθμική δομή των μεθόδων βελτιστοποίησης.

Είναι ξεκάθαρο ότι η επιλογή του βήματος a_k αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Η επιλογή μικρού βήματος θα οδηγούσε σε αργή σύγκλιση ή ακόμα και στη μη σύγκλιση του αλγόριθμου. Όμοια, η επιλογή μεγάλου βήματος θα οδηγούσε στο να μη ευρεθεί το τοπικό ελάχιστο της συνάρτησης. Ένα από τα προβλήματα της τελευταίας περίπτωσης είναι να βγούμε από την περιοχή έλξης (attractie region) ή να εμφανιστεί το σύμπτωμα ταλάντευσης του αλγόριθμου. Η μέθοδος του Νεύτωνα δίνεται παρακάτω. Έστω ότι:

$$f(\mathbf{x}_k + \Delta \mathbf{x}) = f(\mathbf{x}) + g_k^T \Delta \mathbf{x} + \frac{1}{2} \Delta \mathbf{x}^T Q_k \Delta \mathbf{x}_k \quad (5.1)$$

είναι οι πρώτοι όροι της σειράς Taylor για την συνάρτηση f γύρω από το σημείο \mathbf{x}_k , όπου

$$g_k = g(\mathbf{x}_k) = \left. \frac{\partial f}{\partial \mathbf{x}} \right|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_k} \quad (5.2)$$

και

$$Q_k = Q(\mathbf{x}_k) = \left. \frac{\partial^2 f}{\partial \mathbf{x} \partial \mathbf{x}^T} \right|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_k} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 f}{\partial x_1^2} & \cdots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 \partial x_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_n \partial x_1} & \cdots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n^2} \end{bmatrix}_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_k}$$

είναι το διαφορικό (gradient) και η Hessian της συνάρτησης f στο σημείο \mathbf{x}_k . Στην πραγματικότητα, τα \mathbf{a} και Q είναι οι συντελεστές της σειράς Taylor της f γύρω από το σημείο $\mathbf{x} = 0$, καθώς τα g_k και Q_k είναι οι συντελεστές της σειράς Taylor της f γύρω από το σημείο \mathbf{x}_k .

Στο βαθμό που η σχέση 5.1 ικανοποιείται, μπορούμε να θέσουμε τις παραγώγους της $f(\mathbf{x}_k + \Delta \mathbf{x})$ με την $\Delta \mathbf{x}$ κοντά στο μηδέν, και να οδηγηθούμε στο γραμμικό σύστημα:

$$Q_k \Delta \mathbf{x} = -\mathbf{g}_k, \quad (5.3)$$

για το οποίο η επίλυση του $\Delta \mathbf{x} = a_k \mathbf{p}_k$ οδηγεί στην επιλογή κατεύθυνσης $\mathbf{p}_k = \Delta \mathbf{x}_k / \|\Delta \mathbf{x}_k\|$ και με επιλογή βήματος $a_k = \|\Delta \mathbf{x}_k\|$. Προφανώς, η επιλογή της κατεύθυνσης δεν θα μπορεί να ορισθεί στην περίπτωση όπου έχει ευρεθεί ένα τοπικό ελάχιστο. Δηλαδή στην περίπτωση όπου $a_k = 0$.

Ένας αλγόριθμος βελτιστοποίησης για τον οποίο η επιλογή κατεύθυνσης \mathbf{p}_k και τιμής a_k ορίζονται όμοια με τα παραπάνω θα καλείται *μέθοδος του Νεύτωνα*. Κατά αντιστοιχία, το διάνυσμα \mathbf{p}_k θα καλείται *διεύθυνση του Νεύτωνα* και η τιμή a_k *βήμα του Νεύτωνα*.

Κεφάλαιο 6

Εμβάπτιση γεωμετρικής δομής στον E_3

Σε αυτό το κεφάλαιο, κάνουμε μια ανασκόπηση του προβλήματος της γεωμετρίας αποστάσεων και προτείνουμε ικανές και αναγκαίες συνθήκες για την εμβάπτιση μιας γεωμετρικής δομής στον Ευκλείδειο χώρο. Μια γεωμετρική δομή, για παράδειγμα ένα μόριο, θα αναπαριστάται με ένα σύνολο σημείων (δηλ. σύνολο ατόμων) για τα οποία θα πρέπει να ικανοποιούνται ορισμένοι περιορισμοί αποστάσεων. Η ανασκόπηση που παρουσιάζουμε βασίζεται στον σκελετό της θεωρίας του Leonard Blumenthal [5].

6.1 Προμετρικοί, ημιμετρικοί και μετρικοί χώροι

Έστω A ένα σύνολο σημείων, και $e : A \rightarrow \mathbf{R}^n$ μια απεικόνιση¹ η οποία αντιστοιχεί σε κάθε $a \in A$ τις Καρτεσιανές συντεταγμένες του στην περίπτωση συγκεκριμένης γεωμετρικής δομής. Εξ' ορισμού, η παραπάνω απεικόνιση είναι ένα-προς-ένα και θα αναφερόμαστε σε αυτήν χρησιμοποιώντας τον όρο *εμβάπτιση*.

Ορίζουμε με $E \subset (\mathbf{R}^n)^A$ το σύνολο όλων των *εφικτών εμβαπτίσεων* όπου και περιγράφει όλες τις δυνατές γεωμετρικές δομές (conformations) της υπό εξέταση δομής (π.χ. μόριο). Για κάθε $e \in E$, ορίζουμε την απεικόνιση $d_e : A \times A \rightarrow \mathbf{R}$, η οποία για κάθε $a, b \in A$ ικανοποιεί την σχέση:

$$d_e(a, b) = |e(a) - e(b)| \quad (6.1)$$

όπου $|\mathbf{x}| = \sqrt{\mathbf{x} \cdot \mathbf{x}}$ είναι η συνήθης νόρμα του διανυσματικού χώρου \mathbf{R}^n .

¹Αρχικά θα θεωρήσουμε την γενική περίπτωση, αν και ο Ευκλείδειος χώρος που μας ενδιαφέρει είναι πάντα διάστασης τρία.

Ορισμός 6.1.1 Η απεικόνιση $d_e : A \times A \rightarrow \mathbf{R}$ καλείται η n -διάστατη Ευκλείδεια συνάρτηση απόστασης.

Το επόμενο λήμμα δίνει κάποιες από τις στοιχειώδεις ιδιότητες των Ευκλείδειων συναρτήσεων απόστασης.

Λήμμα 6.1.1 Εάν d_e είναι μια Ευκλείδεια συνάρτηση απόστασης και $D_e = d_e^2$, τότε έχουμε:

1. $\forall a, b \in A : D_e(a, b) = D_e(b, a)$
2. $\forall a, b \in A : D_e(a, b) = 0 \iff a = b$
3. $\forall a, b \in A : D_e(a, b) \geq 0$
4. $\forall a, b, c \in A : d_e(a, b) \leq d_e(a, c) + d_e(b, c)$

Δίνουμε παρακάτω την ορολογία για τις συναρτήσεις D , πραγματικών τιμών, ορισμένες στο $A \times A$ για τις οποίες ικανοποιούνται οι παραπάνω στοιχειώδεις ιδιότητες:

Ορισμός 6.1.2 Ένας προμετρικός χώρος \mathbf{S} καλείται ένα ζευγάρι (A, D) το οποίο αποτελείται από ένα σύνολο A και μια συνάρτηση $D : A \times A \rightarrow \mathbf{R}$ όπου ικανοποιεί τις ιδιότητες (1) και (2) του λήμματος 6.1.1. Εάν επιπλέον η συνάρτηση D ικανοποιεί την ιδιότητα (3), ο \mathbf{S} καλείται ένας ημιμετρικός χώρος, και εάν επιπρόσθετα η συνάρτηση $d = \sqrt{D}$ ικανοποιεί την τριγωνική ανισότητα (4), τότε ο \mathbf{S} ονομάζεται μετρικός χώρος.

Αντίστοιχα, καλούμε την συνάρτηση D ως προμετρική, καθώς και την συνάρτηση d ως ημιμετρική ή μετρική, ανά περίπτωση. Οι τιμές $d(a, b)$ της d καλούνται αποστάσεις, καθώς και οι τιμές $D(a, b)$ καλούνται τετραγωνικές αποστάσεις. Επιπλέον, εάν το μέγεθος $|A|$ του συνόλου A είναι m και εάν διατάξουμε τα στοιχεία στην μορφή $\underline{A} = [a_1, \dots, a_m]$, τότε ο παραπάνω χώρος μπορεί να παρασταθεί από έναν συμμετρικό πίνακα της μορφής:

$$\underline{\mathbf{M}}_D(\underline{A}) = \begin{bmatrix} 0 & D(a_1, a_2) & \dots & D(a_1, a_m) \\ D(a_1, a_2) & 0 & \dots & D(a_2, a_m) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ D(a_1, a_m) & D(a_2, a_m) & \dots & 0 \end{bmatrix}$$

Συνεπώς, ένας πεπερασμένος προμετρικός χώρος μπορεί να καθορισθεί και από το σύνολο όλων των πινάκων που παράγονται από τον πίνακα $\underline{\mathbf{M}}_D(\underline{A})$ κάνοντας χρήση μεταθέσεων ως προς τις γραμμές/στήλες του. Όμοια οι ημιμετρικοί και μετρικοί χώροι, μπορούν να θεωρηθούν ουσιαστικά ως ένας συγκεκριμένος πίνακας.

Ορισμός 6.1.3 Ένας προμετρικός χώρος $\mathbf{S} = (A, D)$ καλείται Ευκλείδειος εάν υπάρχει μια εμβάπτιση $e : A \rightarrow \mathbf{R}^n$ τέτοια ώστε $D_e = d_e^2$, δηλαδή εάν ισούται με το τετράγωνο της συνηθισμένης Ευκλείδειας απόστασης. Μπορούμε να περιγράψουμε το παραπάνω λέγοντας επίσης ότι ο \mathbf{S} είναι εμβαπτίσιμος σε κάποιον n -διάστατο Ευκλείδειο χώρο.

Προφανώς, ένας Ευκλείδειος προμετρικός χώρος εξ' ορισμού είναι και μετρικός χώρος. Ωστόσο, υπάρχουν μετρικοί χώροι (A, D) που ενώ ικανοποιούν την τριγωνική ανισότητα, δεν είναι Ευκλείδειοι. Θα βρούμε μια κατάλληλη αλγεβρική αναπαράσταση, η οποία να μπορεί να εφαρμοστεί σε κάθε προμετρικό χώρο.

Ορισμός 6.1.4 Ένας προμετρικός χώρος $\mathbf{S} = (A, D)$ καλείται να είναι εμβαπτίσιμος σε έναν διγραμμικό (bilinear) αφηνικό χώρο \mathbf{A}_B με δευτεροβάθμια μορφή (quadratic form) Q_B εάν υπάρχει μια εμβάπτιση $e : A \rightarrow \mathbf{A}_B$ τέτοια ώστε $D(a, b) = Q_B(e(a) - e(b))$ για κάθε σημείο $a, b \in A$. Η ίδια η εμβάπτιση e θα καλείται ισομετρική εμβάπτιση του \mathbf{S} στον \mathbf{A}_B . Εάν μια τέτοια εμβάπτιση υπάρχει, τότε η διάσταση $\dim(\mathbf{S})$ του \mathbf{S} είναι η ελάχιστη διάσταση από κάθε διγραμμικό αφηνικό χώρο, στον οποίο μπορεί να εμβαπτιστεί.

Θεώρημα 6.1.1 Κάθε προμετρικός χώρος $\mathbf{S} = (A, D)$ μπορεί να εμβαπτιστεί σε έναν διγραμμικό αφηνικό χώρο, διάστασης $|A| - 1$ τέτοιον ώστε η εικόνα του A να παράγει τον χώρο. Αυτή η εμβάπτιση είναι μοναδική σε επίπεδο ισομετρίας.

Απόδειξη: Κατασκευάζουμε αυτό τον χώρο, χρησιμοποιώντας βαρυκεντρικές (barycentric) συντεταγμένες. Επεκτείνουμε το σύνολο A σε ένα σύνολο $\tilde{\mathbf{R}}[A]$ όπου περιέχει όλα τα δυνατά αθροίσματα $\sum \kappa_i a_i$ των στοιχείων του A με $\sum \kappa_i = 1$. Ορίζουμε τώρα έναν διανυσματικό χώρο $\hat{\mathbf{R}}[A]$ όπου όλα τα στοιχεία του είναι αθροίσματα τέτοια ώστε $\sum \lambda_i = 0$. Η πρόσθεση και ο πολλαπλασιασμός (με κάποια πραγματική τιμή) διανυσμάτων, ορίζεται ως:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^m \lambda_i a_i + \sum_{i=1}^m \lambda'_i a_i &= \sum_{i=1}^m (\lambda_i + \lambda'_i) a_i \\ \mu \cdot \sum_{i=1}^m \lambda_i a_i &= \sum_{i=1}^m (\mu \lambda_i) a_i \end{aligned} \quad (6.2)$$

όπου $m = |A|$. Λόγω του περιορισμού $\sum \lambda_i = 0$, η διάσταση του $\hat{\mathbf{R}}[A]$ θα ισούται με $|A| - 1$. Επιπλέον, εάν ορίσουμε μια απεικόνιση από τον $\tilde{\mathbf{R}}[A] \times \hat{\mathbf{R}}[A]$ στον $\tilde{\mathbf{R}}[A]$ βάση του κανόνα:

$$\left(\sum_{i=1}^m \kappa_i a_i, \sum_{i=1}^m \lambda_i a_i \right) \mapsto \sum_{i=1}^m (\kappa_i + \lambda_i) a_i \quad (6.3)$$

μπορεί να ελεγχθεί ότι ο $\mathbf{A}[A] = (\tilde{\mathbf{R}}[A], \hat{\mathbf{R}}[A])$, μαζί με την παραπάνω απεικόνιση, ικανοποιεί όλα τα αναγκαία αξιώματα ενός αφηνικού χώρου. Η συνάρτηση που απεικονίζει το $\sum \kappa_i a_i$ στο $\sum \kappa'_i a_i$ δημιουργείται αφαιρώντας τις κατάλληλες μεταβλητές ώστε να πάρουμε την σχέση $\sum \lambda_i a_i$ with $\sum \lambda_i = \sum (\kappa_i - \kappa'_i) = 0$. Ονομάζουμε το $\mathbf{A}[A]$ ως τον χώρο συγχώνευσης (amalgamation space) του A . Ορίζουμε τώρα την διγραμμική μορφή στον $\hat{\mathbf{R}}[A]$ σύμφωνα με την εξίσωση:

$$B_D \left(\sum \lambda_i a_i, \sum \lambda'_j a_j \right) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m D(a_i, a_j) \lambda_i \lambda'_j \quad (6.4)$$

Η τριγωνική μορφή $Q_D : \hat{\mathbf{R}}[A] \rightarrow \mathbf{R}$ είναι γνωστή και ως τριγωνική μορφή του Schoenberg, και ο διγραμμικός διανυσματικός χώρος $(\hat{\mathbf{R}}[A], B_D)$ θα συμβολίζεται ως $\hat{\mathbf{R}}_D[A]$. Εάν ορίσουμε την εμβάπτιση $e : A \rightarrow \hat{\mathbf{R}}[A]$ ως $e(a_j) = \sum \delta_{ij} a_i$, όπου δ_{ij} είναι η συνάρτηση του Dirac, τότε έχουμε:

$$Q_D(e(a_i) - e(a_j)) = D(a_i, a_j) \quad (6.5)$$

Συνεπώς η e είναι η επιθυμητή ισομετρική εμβάπτιση του A στον διγραμμικό αφηνικό χώρο $\mathbf{A}_D[A] = (\tilde{\mathbf{R}}[A], \hat{\mathbf{R}}[A], B_D)$. Καλούμε την e ως κανονική εμβάπτιση στον $\mathbf{A}_D[A]$. Εύκολα αποδεικνύεται ότι αυτή η εμβάπτιση είναι μοναδική σε επίπεδο ισομορφισμού. \square

Πόρισμα 6.1.1 Ένας προμετρικός χώρος $\mathbf{S} = (A, D)$ είναι διάστασης n εάν και μόνο εάν η τριωνυμική μορφή του Schoenberg Q_D είναι τάξης n στον $\hat{\mathbf{R}}[A]$. Επιπρόσθετα, ένας προμετρικός χώρος είναι Ευκλείδειος εάν και μόνο εάν η φόρμα είναι θετικά ημιορισμένη.

6.2 Ορίζουσα των Cayley-Menger

Το προηγούμενο πόρισμα μας δίνει μια ικανή και αναγκαία συνθήκη ώστε ένας προμετρικός χώρος, να είναι Ευκλείδειος διάστασης n . Ωστόσο, θα θέλαμε και μια συνθήκη η οποία να εξαρτάται κυρίως από τις εκάστοτε τετραγωνικές αποστάσεις $D(a, b)$ του προμετρικού χώρου.

Ορισμός 6.2.1 Η ορίζουσα των Cayley-Menger ενός προμετρικού χώρου (A, D) , με $|A| = m$, ορίζεται ως: $D(\underline{A}) = 2(-1/2)^m \cdot \det(\tilde{\mathbf{M}}_D(\underline{A}))$, όπου $\tilde{\mathbf{M}}_D(\underline{A})$ είναι πίνακας της μορφής:

$$\tilde{\mathbf{M}}_D(\underline{A}) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 1 & \dots & 1 \\ 1 & 0 & D(a_1, a_2) & \dots & D(a_1, a_m) \\ 1 & D(a_1, a_2) & 0 & \dots & D(a_2, a_m) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & D(a_1, a_m) & D(a_2, a_m) & \dots & 0 \end{bmatrix}$$

Προφανώς, η παραπάνω ορίζουσα είναι ανεξάρτητη του τρόπου διάταξης των σημείων του προμετρικού χώρου και για αυτό θα αναφερόμαστε στην ορίζουσα του χώρου δίχως κάποια ασάφεια. Στην περίπτωση που ο προμετρικός χώρος είναι καλά ορισμένος, θα μπορούμε να αναφερόμαστε και στην $D(\underline{A}) = D(A)$ ως την Cayley-Menger ορίζουσα των σημείων του A .

Θεώρημα 6.2.1 Ένας προμετρικός χώρος $\mathbf{S} = (A, D)$ είναι Ευκλείδειος χώρος, διάστασης $\dim(\mathbf{S}) = n > 0$ εάν και μόνο εάν για κάθε $B \subseteq A$ με $n + 1 \geq |B| > 1$ έχουμε ότι $D(B) \geq 0$, καθώς $D(B) = 0$ για όλα τα $B \subseteq A$ με $|B| > n + 1$, και n ο μικρότερος θετικός ακέραιος με αυτή την ιδιότητα.

Έπεται ότι οι μη-αρνητικές τιμές των δύο-, τριών- και τεσσάρων-σημείων Cayley-Menger οριζουσών, και επιπλέον οι μηδενικές τιμές των μεγαλύτερων οριζουσών είναι μια ικανή συνθήκη ώστε ένας προμετρικός χώρος να είναι εμβαπτίσιμος σε Ευκλείδειο χώρο τριών διαστάσεων. Επιπλέον, θεωρώντας ότι καμία μη-διαγώνια τιμή του πίνακα δεν είναι μηδενική, μια άλλη ικανή συνθήκη είναι να μηδενίζεται οποιαδήποτε Cayley-Menger ορίζουσα πέντε σημείων με μοναδική εξαίρεση ενός αντιπαραδείγματος έξι σημείων [13]. Αυτό μας οδηγεί να υποθέσουμε ότι ένας προμετρικός χώρος θα είναι σχεδόν πάντα Ευκλείδειος. Στα επόμενα κεφάλαια δεν θα αναφερθούμε σε θετικά ημιορισμένους πίνακες.

Κεφάλαιο 7

Η μέθοδος των διαταραχών

Σε αυτή την εργασία προτείνουμε αριθμητικές μεθόδους της γραμμικής άλγεβρας για τον υπολογισμό γεωμετρικών δομών μορίων. Θα διατυπώσουμε το πρόβλημα της εμβάπτισης σε Ευκλείδειο χώρο ως το πρόβλημα της δομημένης βελτιστοποίησης των ιδιοτιμών ενός συμμετρικού πίνακα. Αν και ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί αριθμητικές μεθόδους, για λόγους ταχύτητας, δεν εμφανίζει προβλήματα αστάθειας κατά την στρογγυλοποίηση των αριθμητικών υπολογισμών. Το Κεφ. 7.1 παρουσιάζει γνωστή θεωρία για συμμετρικούς πίνακες, την θεωρητική μας προσφορά και παρουσιάζει τον αλγόριθμο. Τέλος τα Κεφ. 7.2 και 7.3 δίνουν πειραματικά αποτελέσματα σε προβλήματα τάξεως μέχρι και 20 ατόμων.

7.1 Συμμετρικοί πίνακες και διαταραχές

Έστω G ένας μη πλήρης, μη κατευθυνόμενος γράφος με βάρη, N κορυφών (δηλ. ατόμων). Ορίζουμε τον παρακείμενο πίνακα $A = (a_{ij})$ του γράφου G , να είναι ένας μη πλήρης συμμετρικός πίνακας εφόσον κάποιες από τις τιμές του είναι καλώς ορισμένες, ενώ οι υπόλοιπες τιμές του θα πρέπει να επιλεγθούν από κατάλληλες πραγματικές τιμές. Θεωρούμε τις τιμές a_{11}, \dots, a_{NN} ίσες με μηδέν. Μια συμπλήρωση του γράφου G θα καλούμε να είναι η επιλογή τιμών για τις μη προσδιορισμένες τιμές του A . Η επιλογή των τιμών αυτών παράγουν έναν συμμετρικό Cayley-Menger πίνακα $D = (d_{ij})$ με μηδενική διαγώνιο. Συνεπώς, η απεικόνιση των κορυφών του γράφου G σε σημεία στον Ευκλείδειο χώρο E_3 , είναι δυνατόν να μετασχηματισθεί σε ένα πρόβλημα επιλογής κατάλληλων τιμών του πίνακα D . Ο παραγόμενος πίνακας θα καλείται πίνακας συμπλήρωσης και θα περιέχει όλα τα τετράγωνα των αποστάσεων μεταξύ των ατόμων του μορίου και επιπλέον μια γραμμή και στήλη (όπως φαίνεται και παρακάτω). Στην πράξη, οι μη ορισμένες τιμές του πίνακα θα είναι γνωστές

δίνοντας μια κατά προσέγγιση εμβάπτιση στον E_3 .

Θεώρημα 7.1.1 [5] Έστω d_{ij} η απόσταση μεταξύ των ατόμων i, j . Εάν ορίσουμε με $D(1, \dots, k)$ ή D να είναι ο συμπληρωμένος πίνακας των αποστάσεων d_{ij} , $1 \leq i, j \leq k$, και $\Delta(1, \dots, k)$ η ορίζουσα:

$$\Delta(1, \dots, k) = \det D(1, \dots, k) = \det \begin{bmatrix} 0 & d_{12}^2 & \dots & d_{1k}^2 & 1 \\ d_{12}^2 & 0 & \dots & d_{2k}^2 & 1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ d_{1k}^2 & d_{2k}^2 & \dots & 0 & 1 \\ 1 & 1 & \dots & 1 & 0 \end{bmatrix}.$$

Μία ικανή και αναγκαία συνθήκη, ώστε η συμπλήρωση του γράφου G , $N + 1$ κορυφών να αντιστοιχεί σε μια εμβάπτιση στον E_3 , είναι ότι για κάποια διάταξη των κορυφών να ισχύει: (i) $\text{sgn} \Delta(1, \dots, k+1) = (-1)^{k+1}$ για κάθε $k = 1, \dots, m \leq 3$, και (ii) για κάθε άλλες κορυφές u και v , $m+1 \leq u, v \leq N+1$, $\Delta(1, \dots, m+1, u) = \Delta(1, \dots, m+1, v) = \Delta(1, \dots, m+1, u, v) = 0$.

Η συνθήκη (i) για $k = 2$ και $m \geq 2$ είναι ισοδύναμη με το να θεωρήσουμε ότι οι $N + 1$ πλήθος κορυφές, δεν ανήκουν στην ίδια ευθεία και ότι οι αποστάσεις μεταξύ οποιονδήποτε τριών κορυφών ικανοποιεί την τριγωνική ανισότητα $d_{i_1 i_2} + d_{i_2 i_3} \geq d_{i_1 i_3}$. Το παραπάνω μας δίνει ένα άνω και κάτω φράγμα για κάθε μη προσδιορισμένη απόσταση. Το πρόβλημα εύρεσης αυτών των φραγμάτων είναι ισοδύναμο με το πρόβλημα του συντομότερου μονοπατιού σε γράφο και υπάρχουν αλγόριθμοι πολυωνυμικής πολυπλοκότητας για την επίλυση του [15].

Η συνθήκη (ii) ικανοποιείται εάν ο πίνακας $D(1, \dots, N + 1)$ είναι τάξης $m + 2$. Ποιο συγκεκριμένα, για $N + 1 > 4$ κορυφές (μη επίπεδες) πρέπει η $\text{rank}(D)$ να είναι 5. Ο υπολογισμός της τάξης ενός πίνακα μπορεί να βασιστεί στον αλγόριθμο διάσπασης ιδιόμορφων τιμών. Επιπλέον, ο D είναι συμμετρικός πίνακας, άρα οι ιδιοτιμές του είναι πραγματικές ενώ οι ιδιοτιμές του ορίζουν μια ορθοκανονική βάση. Η διάσπαση των ιδιοτιμών συμμετρικού πίνακα ορίζεται ως το γινόμενο πινάκων $D = Q\Lambda Q^T$, με τον Λ να είναι ο πίνακας των ιδιοτιμών. Οι απόλυτες τιμές των ιδιοτιμών αντιστοιχούν στις ιδιόμορφες τιμές του πίνακα D [21]. Για να έχουμε ότι η τάξη $\text{rank}(D)$ είναι φραγμένη από το 5, θα μετράμε τον αριθμό των μη μηδενικών ιδιοτιμών.

Έστω u and v διανύσματα πραγματικών αριθμών με $u^T v \neq 0$. Τότε $(u^T D v) / (u^T v)$ είναι το *πηλίκιο Rayleigh*. Εάν είτε το διάνυσμα u , είτε το διάνυσμα v ισούται με (κατά προσέγγιση) το αντίστοιχο ιδιοδιάνυσμα μιας ιδιοτιμής λ του D , τότε το πηλίκιο του

Rayleigh αναπαράγει (προσεγγίζει) αυτή την ιδιοτιμή. Στους αλγόριθμους διάσπασης των ιδιοτιμών ενός συμμετρικού πίνακα (π.χ., η μέθοδος δυνάμεων), το πηλίκο του Rayleigh προσεγγίζει σταδιακά την ιδιοτιμή λ . Θα γενικεύσουμε το πηλίκο του Rayleigh ώστε να παράγουμε μια μέθοδο για την δομημένη διαταραχή πίνακα για ελαχιστοποίηση της τάξης, όπου και εμφανίστηκε αρχικά ως ιδέα στο [40]. Το σκεπτικό της μεθόδου είναι να βρεθούν κατευθύνσεις όπου θα ελαχιστοποιούνται οι απόλυτες τιμές των ιδιοτιμών ενός πίνακα, χρησιμοποιώντας διαταραχή των τιμών του. Ορίζουμε R_{ij} να είναι ένας πίνακας διαταραχής του D εάν έχει ίδιες διαστάσεις με τον πίνακα D και μηδενικά σε όλες τις τιμές του εκτός των τιμών (i, j) and (j, i) όπου έχει μονάδες.

Θεώρημα 7.1.2 Εάν $\lambda_n(M)$ συμβολίζει την n -οστή ιδιοτιμή του M , $n \leq \dim M$, i, j και D πίνακας όπως παραπάνω, τότε η συνάρτηση

$$f(\xi) \triangleq |\lambda_n(D - \xi R_{ij})|, \quad \xi \in \mathbf{R}, \quad (7.1)$$

είναι διαφορίσιμη ως προς το ξ , σε περίπτωση όπου η n -οστή ιδιοτιμή είναι διαφορετική από τις υπόλοιπες ιδιοτιμές και μη μηδενική.

Απόδειξη: Το θεώρημα εμφανίστηκε στο [40] αναφέροντας μόνο την μικρότερη απόλυτη ιδιοτιμή ενός πίνακα, αλλά μπορεί να γενικευθεί για κάθε ιδιοτιμή. Η παράγωγος της (7.1) ισούται με $-u^T R_{ij} v$, όπου u είναι το ιδιοδιάνυσμα της $\lambda_n(D - \xi R_{ij})$ ιδιοτιμής και $v = \text{sgn}(\lambda_n(D - \xi R_{ij}))u$. □

Πόρισμα 7.1.1 [40] Εάν εφαρμόσουμε την μέθοδο του Νεύτωνα στην συνάρτηση $f(\xi)$ μπορούμε να υπολογίσουμε μια ακολουθία τιμών $\xi_1, \xi_2, \dots \in \mathbf{R}$ τέτοιες ώστε:

$$\begin{aligned} \xi_{k+1} &= \xi_k + [u_k^T (D - \xi_k R_{ij}) v_k] / (u_k^T R_{ij} v_k) \\ &= (u_k^T D v_k) / (u_k^T R_{ij} v_k), \end{aligned} \quad (7.2)$$

όπου u_k, v_k είναι διανύσματα συσχετιζόμενα με την ιδιοτιμή $\lambda_n(D - \xi_k R_{ij})$. Η τελευταία εξίσωση θα καλείται το γενικευμένο πηλίκο Rayleigh ως προς τον πίνακα D .

Για να χρησιμοποιήσουμε το Πορ. 7.1.1 για την ελαχιστοποίηση όλων των ιδιοτιμών εκτός των 5 πρώτων, θα χρειαστεί να διαταράξουμε περισσότερες από μια τιμή στον πίνακα. Έστω \mathbf{R} ο υπόχωρος των συμμετρικών πινάκων που παράγεται από όλους τους πίνακες R_{ij}

διαταραχών. Εάν p συμβολίζει τον αριθμό των μη προσδιορισμένων τιμών του πίνακα D , τότε

$$R \in \mathbf{R} \Rightarrow \mathbf{R} = \sum_{k=1}^p \xi_k \mathbf{R}_{i_k j_k}, \quad \exists \xi = [\xi_1, \dots, \xi_p] \in \mathbf{R}^p. \quad (7.3)$$

Εάν ο \mathbf{R} είναι μια διάστασης, τότε $R = \xi R_{ij}$.

Πόρισμα 7.1.2 Υποθέτουμε ότι ο $N \times N$ πίνακας D είναι αρκετά κοντά ώστε να είναι εμβαπτισημος στον Ευκλείδειο χώρο E_3 . Στο βήμα k της μεθόδου του Νεύτωνα για να ελαχιστοποιήσουμε την n -οστή ιδιοτιμή, υποθέτοντας ότι η ιδιοτιμή αυτή είναι διαφορετική και $n \leq N$, αρκεί να υπολογίσουμε τον πίνακα $\Delta R_k \in \mathbf{R}$ για τον οποίο ισχύει $u_k^T (\Delta R_k) v_k = u_k^T (D - R_k) v_k$ και να θέσουμε ως πίνακα διαταραχής τον $R_{k+1} = R_k + \Delta R_k \in \mathbf{R}$, όπου τα διανύσματα u_k, v_k συσχετίζονται με την ιδιοτιμή $\lambda_n(D - R_k)$.

Ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της μεθόδου στην πράξη, σχετίζεται με τον περιορισμό της διαφοράς μιας ιδιοτιμής από όλες τις υπόλοιπες. Ωστόσο, στην διάρκεια της εφαρμογής της μεθόδου ελαχιστοποίησης και καθώς προσεγγίζεται μια επίλυση, αρκετές ιδιοτιμές πλησιάζουν την μηδενική τιμή ταυτόχρονα. Για αυτό το πρόβλημα, χρησιμοποιούμε την ακραία ιδιότητα των πηλίκων του Rayleigh [21]: Έστω τα λ_j, v_j συμβολίζουν τις αντίστοιχες διατεταγμένες ίδιο τιμές και ιδιοδιανύσματα του πίνακα D . Τότε ισχύει ότι: $\lambda_n = \min_{|x|_2=1} x^T D x, x \in \mathbf{R}^N$, δεδομένου $x^T v_j = 0$ για κάθε $n + 1 \leq j \leq N$. Μπορούμε τώρα να διατυπώσουμε το βασικό βήμα του αλγόριθμου.

Πρόταση 7.1.1 Κατά την εφαρμογή της μεθόδου του Νεύτωνα, για να ελαχιστοποιήσουμε την n -οστή απόλυτη ιδιοτιμή ενός $N \times N$ πίνακα συμπλήρωσης D , αρκεί να υπολογίσουμε τον πίνακα διαταραχής $\Delta R_k \in \mathbf{R}$ για τον οποίο

$$u_k^T (\Delta R_k) [v_j]_k = \delta_{nj} u_k^T (D - R_k) [v_j]_k, \quad n \leq j \leq N, \quad (7.4)$$

και να θέσουμε στο επόμενο βήμα $R_{k+1} = R_k + \Delta R_k$. Το διάνυσμα u_k , όπου συμβολίζεται και ως $[u_n]_k$, συσχετίζεται με την ιδιοτιμή $\lambda_n(D - R_k)$ και είναι δ_{nj} η συνάρτηση του Dirac.

Για να βρούμε μια γεωμετρική δομή στον Ευκλείδειο χώρο, όλες οι ιδιοτιμές που ακολουθούν την λ_n πρέπει να είναι μηδενικές (δηλ. κοντά στο μηδέν). Οπότε η σχέση (7.4) πρέπει να ισχύει για κάθε $[u_i]_k, n \leq i \leq N$. Το τελευταίο οδηγεί στην επίλυση ενός (πυκνού) γραμμικού συστήματος με $\sum_{l=n}^N (N + 1 - l)$ το πλήθος γραμμών, για $N \geq n$.

Στην περίπτωση όπου το γραμμικό σύστημα είναι τετραγωνικό, τότε θα χρησιμοποιείται η LU μέθοδος. Κάποιες φορές το σύστημα εξισώσεων είναι υπερπροσδιορισμένο. Τότε θα χρησιμοποιείται η μέθοδος του *ψευδοαντίστροφου* M^+ ενός πίνακα M , όπου μπορεί να υπολογισθεί με τον SVD αλγόριθμο [21]. Σε αυτή την περίπτωση παράγεται η παρακάτω εξίσωση, όπου είναι και βέλτιστη υπό την έννοια των *ελάχιστων τετραγώνων*:

$$\xi = E_k^+ F_k = \begin{bmatrix} \vdots & \vdots \\ [v_j]_k^T R_{i_1 j_1} [u_i]_k, \dots, [v_j]_k^T R_{i_p j_p} [u_i]_k \\ \vdots & \vdots \end{bmatrix}^+ \begin{bmatrix} \vdots \\ \delta_{ij} [u_i]_k^T (D - R_k) [v_j]_k \\ \vdots \end{bmatrix},$$

όπου κάθε $n \leq i \leq j \leq N$ αντιστοιχεί σε μια γραμμή του πίνακα E_k και του διανύσματος F_k .

Ας υποθέσουμε τώρα ότι ο αρχικός πίνακας συμπλήρωσης βρίσκεται κοντά σε έναν κατάλληλο (δηλ. τάξης 5) Cayley-Menger πίνακα. Ακολουθεί το παρακάτω ενδιαφέρον ερώτημα. Είναι δυνατόν να προσδιορίσουμε εάν η συμπλήρωση των τιμών του πίνακα είναι μοναδική; Με λίγα λόγια, μπορούμε να προσδιορίσουμε εάν υπάρχουν μοναδικές τιμές, των μη προσδιορισμένων τιμών, ώστε να έχουμε έναν εμβαπτίσιμο γράφο στον Ευκλείδειο χώρο E_3 ;

Θεώρημα 7.1.3 *Εάν κάποιος Cayley-Menger πίνακας είναι αρκετά κοντά (υπό την έννοια της μεθόδου του Νεύτωνα) σε έναν πίνακα συμπλήρωσης D , τότε είναι μοναδικός αν και μόνο αν η επίλυση της (7.4) στην Προτ. 7.1.1 είναι μοναδική.*

Απόδειξη: Δεδομένου ότι η μέθοδος του Νεύτωνα συγκλίνει, ο πίνακας ΔR_k θα πρέπει να υπάρχει. Ο πίνακας αυτός αναπαριστά την κατεύθυνση κατά την οποία πλησιάζει η μέθοδος τον εμβαπτίσιμο πίνακα. Συνεπώς, η μοναδικότητα της κατεύθυνσης, κατά την σύγκλιση, είναι ισοδύναμη με την ύπαρξη μοναδικής συμπλήρωσης του πίνακα. \square

Η μοναδικότητα αυτής της λύσης εξαρτάται με τη διάσταση του πίνακα E_k . Ο αριθμός των γραμμών του E_k ισούται με την τιμή $\sum_{i=6}^N (N - i + 1)$, $N \geq 6$, για $n = 6$. Ο αριθμός των στηλών του E_k εξαρτάται από τον αριθμό των πινάκων διαταραχής. Εφόσον αναζητούμε μια μοναδική λύση, ο αριθμός των στηλών αυτών θα πρέπει να είναι το πολύ ίσος με τον αριθμό των γραμμών. Η πιο συνηθισμένη περίπτωση είναι ο αριθμός των στηλών του E_k να είναι ακριβώς ίσος με τον αριθμό των γραμμών του, το οποίο έπεται από το γεγονός ότι ένα γραμμικό σύστημα εξισώσεων με μοναδική λύση είναι συνήθως τετραγωνικό. Βέβαια, είναι πιθανό να έχουμε μοναδικότητα λύσης και με ένα υπερπροσδιορισμένο σύστημα εξισώσεων.

Το τελευταίο ισχύει όπως θα δούμε στην περίπτωση του μορίου του κυκλοεξανίου.

Πόρισμα 7.1.3 *Εάν ο πίνακας συμπλήρωσης D οδηγεί σε έναν εμβαπτίσιμο πίνακα στον E_3 είναι ακούντως κοντά στον D , και p είναι ο αριθμός των μη προσδιορισμένων τιμών του D , τότε τουλάχιστον τόσες όσο*

$$\max\{p - \sum_{l=6}^N (N - l + 1), 0\}, \quad N \geq 6,$$

από αυτές τις τιμές μπορούν να διαταραχθούν ελεύθερα ενώ οι υπόλοιπες τιμές είναι άμεσα προσδιορίσιμες. Επιπλέον, ο αριθμός αυτός αποτελεί ένα άνω φράγμα της διάστασης (δηλ. βαθμών ελευθερίας) της υπερεπιφάνειας των γεωμετρικών δομών.

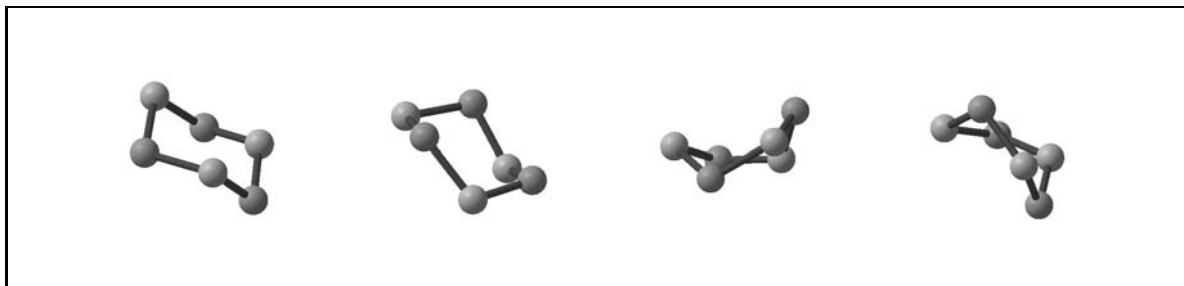
Αυτό το αποτέλεσμα σχετίζεται με ένα πιο γενικευμένο, αλλά λιγότερο αυστηρό, άνω φράγμα [4].

7.2 Η κατηγορία των κυκλοαλκανίων

Ο αλγόριθμος που παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο και οι διαπιστώσεις που θα ακολουθήσουν δεν κάνουν κάποια διάκριση ως προς την γεωμετρία των μοριακών αλυσίδων. Ωστόσο, επικεντρώνουμε την προσοχή μας στην περίπτωση των κυκλοαλκανίων εφόσον είναι ένα γεωμετρικό πρόβλημα με μεγάλο πλήθος περιορισμών ως προς τις αποστάσεις των ατόμων. Επιπλέον, έχει μελετηθεί σε μεγάλο βάθος. Παραδείγματα προηγούμενης μελέτης για το πρόβλημα αυτό δόθηκαν στο Κεφ. 1.4. Ποιο συγκεκριμένα, μελετήσαμε μόρια με 6 ως 8 ατόμων στην αλυσίδα (συνήθως είναι άτομα άνθρακα) και δίνουμε αποτελέσματα της υλοποίησης του αλγόριθμου μετά από μια σειρά πειραμάτων σε μοριακές δομές από 6 ως 12 άτομα στην αλυσίδα. Τα πειράματα αυτά είναι δυνατόν να εφαρμοστούν σε οποιαδήποτε κατηγορία κυκλικών μοριακών δομών καθώς και για την επίλυση του κυκλικού προβλήματος κατά την μελέτη μεγαλύτερων μορίων όπως για παράδειγμα οι πρωτεΐνες.

7.2.1 Κυκλοεξάνιο

Είναι γνωστό ότι το κυκλοεξάνιο έχει ένα άπειρο αριθμό δυνατών γεωμετρικών δομών στον Ευκλείδειο χώρο λόγω της συμμετρίας των περιορισμών ως προς τις αποστάσεις των ατόμων του. Εκτός των δύο διακριτών γεωμετρικών δομών καρέκλας, μπορεί να αναπαρασταθεί επιπλέον με μια μονοδιάστατη κλειστή υπερεπιφάνεια όπου αντιστοιχεί σε δομές κορώνας.



Σχήμα 7-1: Παραδείγματα γεωμετρικών δομών του κυκλοεξανίου.

Ο Cayley-Menger πίνακας είναι:

$$D = \begin{bmatrix} 0 & b & c & u_1 & c & b & 1 \\ b & 0 & b & c & u_2 & c & 1 \\ c & b & 0 & b & c & u_3 & 1 \\ u_1 & c & b & 0 & b & c & 1 \\ c & u_2 & c & b & 0 & b & 1 \\ b & c & u_3 & c & b & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \end{bmatrix},$$

με τις αποστάσεις των δεσμών $b = 1.54^2\text{\AA}$, η γωνία μεταξύ δύο δεσμών να παραμένει σταθερή στις 109.47° (και συνεπώς, με χρήση του νόμου των συνημίτονων, $c = 2.51^2\text{\AA}$) και με u_1, u_2, u_3 να αναπαριστούν τις άγνωστες τιμές. Μόλις καθορισθούν οι άγνωστες (μη προσδιορισμένες) τιμές μπορούμε να βρούμε την γεωμετρία του μορίου με χρήση των βαρυκεντρικών συντεταγμένων. Συνεπώς, το πρώτο βήμα του αλγόριθμου είναι να προσδιορίσουμε τους πίνακες διαταραχής του D . Στην περίπτωση του κυκλοεξανίου, ο υπόχωρος των συμμετρικών πινάκων \mathbf{R} έχει ως βάση τους πίνακες διαταραχής R_{14}, R_{25}, R_{36} . Θεωρούμε ότι γνωρίζουμε είδη μια γεωμετρική δομή του κυκλοεξανίου ως προς την δομή κορώνας. Αυτές οι γεωμετρικές δομές αντιστοιχούν σε ένα μοναδικό σύνολο τιμών u_1, u_2, u_3 . Οι τιμές των u_2 και u_3 εξαρτώνται από την τιμή u_1 . Συνεπώς, αφαιρώντας από το \mathbf{R} τον πίνακα διαταραχής R_{14} , μπορούμε να βρούμε τον νέο μοναδικό Cayley-Menger πίνακα κάνοντας χρήση του αλγόριθμου. Στην περίπτωση του κυκλοεξανίου, χρησιμοποιήσαμε μια σταθερή τιμή βήματος, της τάξης των 0.05\AA , ώστε να εξερευνήσουμε ολόκληρη την υπερεπιφάνεια των γεωμετρικών δομών. Φυσικά, κατά την εφαρμογή του αλγόριθμου, θα μπορούσαμε να αφαιρέσουμε κάποιον από τους άλλους δύο πίνακες διαταραχής. Στην περίπτωση αυτή θα

εξερευνούσαμε τις συμμετρικές λύσεις του κυκλοεξανίου.

Εκτός του υπολογισμού όλων των γεωμετρικών δομών, δεδομένης γνωστής γεωμετρικής δομής, ο αλγόριθμος εφαρμόστηκε ώστε να ευρεθούν και όλες οι διακριτές γεωμετρικές δομές. Στην περίπτωση του κυκλοεξανίου, οι πιθανές γεωμετρικές δομές είναι αυτές της κορώνας και καρέκλας. Αλλάζοντας μόνο τις γωνίες περιστροφής δεν είναι δυνατόν να περάσουμε από τον ένα τύπο γεωμετρικής δομής στον άλλο. Αντίθετα, αλλάζοντας μερικές γωνίες μεταξύ των δεσμών, το παραπάνω μπορεί να επιτευχθεί. Εφαρμόσαμε μια μικρή διαταραχή στις αποστάσεις των ατόμων, τέτοια ώστε να μην ισχύει η γεωμετρική συμμετρία του κυκλοεξανίου. Το τελευταίο είχε ως αποτέλεσμα να υπολογίσουμε ένα πεπερασμένο αριθμό γεωμετρικών δομών. Συνεπώς, βρίσκοντας αυτές τις γεωμετρικές δομές, μπορούμε να έχουμε και μια εποπτεία του συνολικότερου χώρου γεωμετρικών δομών του μορίου. Πιο συγκεκριμένα, ο αριθμός αυτών των λύσεων αποτελεί ένα άνω φράγμα των γεωμετρικών λύσεων, δεδομένου ότι η διαταραχή των αποστάσεων είναι τυχαία. Η μέθοδος μας έδωσε αποτελέσματα τουλάχιστον τόσο καλά όσο αυτών των πλήρως αλγεβρικών μεθόδων. Βρήκαμε 4 διαφορετικές λύσεις όπως και σε προηγούμενες μελέτες [17, 20, 32]. Στους περιορισμούς ως προς τα μήκη δεσμών και γωνιών, εφαρμόστηκε μια διαταραχή το πολύ της τάξεως του 10%. Οι 4 διακριτές λύσεις αντιστοιχούν σε 2 γεωμετρικές δομές καρέκλας και σε 2 γεωμετρικές δομές κορώνας. Η παραπάνω διαδικασία, δεν είναι τόσο εύκολο να εφαρμοστεί σε άλλες περιπτώσεις. Στην περίπτωση των μορίων του κυκλοεπτανίου και του κυκλοοκτανίου, είναι δυσκολότερο να εγγυηθούμε την διακριτότητα των λύσεων.

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση για τον πίνακα E_k και το διάνυσμα F_k του προηγούμενου κεφαλαίου δίνεται παρακάτω: Εφόσον ο πίνακας διαταραχής R_{14} αφαιρείται, οι διαστάσεις τους είναι 3×2 και 3×1 αντιστοίχως. ρα, η βελτιστοποίηση σχετίζεται με την επίλυση ενός υπερπροσδιορισμένου συστήματος γραμμικών εξισώσεων. Μετά από τρία βήματα (εκτελέσεις) του αλγόριθμου, ισχύει για την νόρμα ότι $|E_k \xi - F_k|_2 < 10^{-15}$, όπου είναι μηδέν υπό την ακρίβεια υπολογισμών κινητής υποδιαστολής 16 ψηφίων.

7.2.2 Κυκλοεπτάνιο

Ο Cayley-Menger πίνακας είναι:

$$D = \begin{bmatrix} 0 & b & c & u_1 & u_2 & c & b & 1 \\ b & 0 & b & c & u_3 & u_4 & c & 1 \\ c & b & 0 & b & c & u_5 & u_6 & 1 \\ u_1 & c & b & 0 & b & c & u_7 & 1 \\ u_2 & u_3 & c & b & 0 & b & c & 1 \\ c & u_4 & u_5 & c & b & 0 & b & 1 \\ b & c & u_6 & u_7 & c & b & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \end{bmatrix},$$

με τους πίνακες διαταραχής R_{14} , R_{15} , R_{25} , R_{26} , R_{36} , R_{37} , R_{47} να ορίζουν μια βάση για τον \mathbf{R} υπόχωρο. Ο Cayley-Menger πίνακας έχει 7 άγνωστες (μη προσδιορισμένες) τιμές και υπάρχουν δύο διαφορετικές μονοδιάστατες υπερεπιφάνειες [11]. Δεδομένου μιας γεωμετρικής δομής του μορίου αφαιρούμε έναν πίνακα διαταραχής, όπως για παράδειγμα τον R_{14} , και εφαρμόζουμε τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης. Σε αυτή την περίπτωση οι πίνακες E_k και F_k ορίζουν ένα 6×6 σύστημα. Καταφέραμε να εξερευνήσουμε πλήρως τις δύο μονοδιάστατες υπερεπιφάνειες με βήμα διαταραχής της τάξεως των 0.05\AA . Ποιο συγκεκριμένα, βρήκαμε περισσότερες από 50 γεωμετρικές δομές με την τιμή u_1 , του πίνακα των τετραγώνων των αποστάσεων, να παίρνει τιμές στο διάστημα $[8.586, 11.290]$.

Κατά την αφαίρεση ενός επιπλέον πίνακα διαταραχής, δεν μπορέσαμε να βρούμε άλλες λύσεις. Συνεπώς, η διάσταση των υπερεπιφανειών γεωμετρικών δομών δεν μπορεί να είναι μεγαλύτερη της μονάδας. Αυτό επιβεβαιώνει ότι είναι γνωστό για το μόριο του κυκλοεπτανίου. Ένα τελικό σχόλιο για την περίπτωση μη συμβατών περιορισμών στις αποστάσεις: Για παράδειγμα, καθώς εξερευνήσαμε την μονοδιάστατη υπερεπιφάνεια, θα έπρεπε να ισχύει ότι $u_1 < 11.29\text{\AA}$. Ωστόσο, εάν η τιμή u_1 αυξηθεί περαιτέρω τότε η σχέση (7.4) δεν θα πρέπει να ικανοποιείται. Υπάρχει κάποιο χαρακτηριστικό κατά την διάρκεια εκτέλεσης του αλγόριθμου ώστε να μας υποδεικνύει το παραπάνω γεγονός; Πράγματι, μετά από μερικά βήματα ο πίνακας E_k γίνεται ιδιόμορφος, όπου και επάγει ότι δεν υπάρχει δυνατό διάνυσμα λύσης ξ .

7.2.3 Κυκλοοκτάνιο

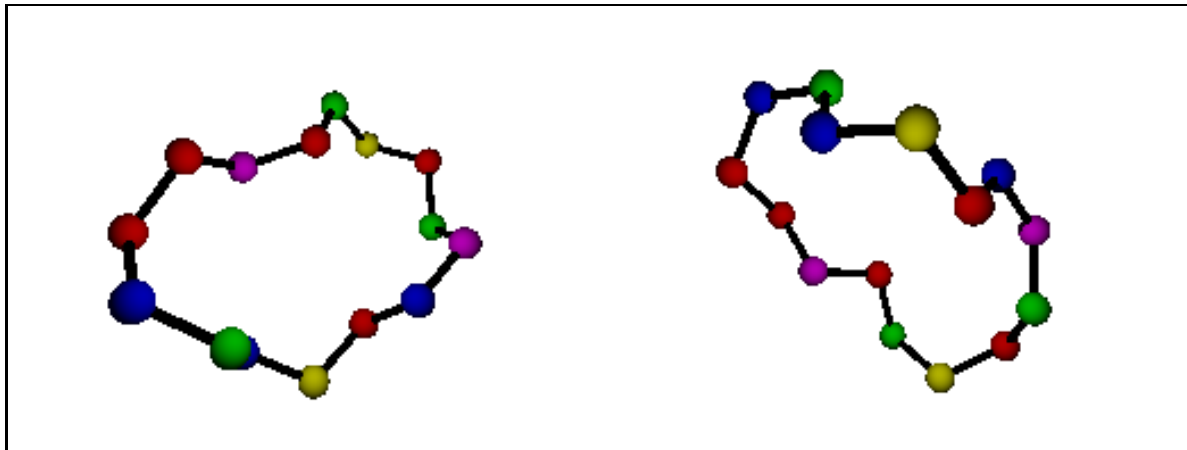
Ο πίνακας Cayley-Menger έχει 12 άγνωστες τιμές.

$$D = \begin{bmatrix} 0 & b & c & u_1 & u_2 & u_3 & c & b & 1 \\ b & 0 & b & c & u_4 & u_5 & u_6 & c & 1 \\ c & b & 0 & b & c & u_7 & u_8 & u_9 & 1 \\ u_1 & c & b & 0 & b & c & u_{10} & u_{11} & 1 \\ u_2 & u_4 & c & b & 0 & b & c & u_{12} & 1 \\ u_3 & u_5 & u_7 & c & b & 0 & b & c & 1 \\ c & u_6 & u_8 & u_{10} & c & b & 0 & b & 1 \\ b & c & u_9 & u_{11} & u_{12} & c & b & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (7.5)$$

Ένα άμεσο συμπέρασμα του Λημ. 7.1.3 δίνει ένα άνω φράγμα, της διάστασης της υπερεπιφάνειας λύσεων, ίσο με $12 - 10 = 2$. Αφαιρώντας οποιονδήποτε πίνακα διαταραχής, όπως και στην περίπτωση του κυκλοεπτανίου, μπορέσαμε να βρούμε και ένα κάτω φράγμα, της διάστασης της υπερεπιφάνειας, ίσο με δύο. Συνεπώς, η διάσταση ισούται ακριβώς με δύο. Ωστόσο, δεν επιλύσαμε πλήρως κάποιο σύστημα διαταραγμένων περιορισμών ως προς τις αποστάσεις. Το πλήθος ενός πεπερασμένου πλήθους λύσεων θα έφραζε τον αριθμό των υπερεπιφανειών εκ των άνω. Η εύρεση ενός τέτοιου πλήθους λύσεων αποτελεί σήμερα ένα από τα ενδιαφέροντα ερευνητικά προβλήματα. Πιστεύεται ότι υπάρχουν δύο ή τρεις διαφορετικές υπερεπιφάνειες [11] αλλά δεν υπάρχει απόδειξη για το τελευταίο.

7.3 Υπολογιστικά αποτελέσματα

Η απόδοση του αλγόριθμου μας δίνεται παρακάτω, δείχνοντας τις αρχικές και τελικές τιμές της 6ης απόλυτης ιδιοτιμής του Cayley-Menger πίνακα. Προφανώς, οι ιδιοτιμές που ακολουθούν της 6ης είναι επίσης μικρότερες και άρα κοντά στο μηδέν. Διαταράσσουμε μια γνωστή γεωμετρική δομή ώστε να δημιουργήσουμε τα δεδομένα για την μέθοδο μας, στην συνέχεια υπολογίζουμε την κοντινότερη γεωμετρική δομή σύμφωνα με τους νέους γεωμετρικούς περιορισμούς. Η αρχική διαταραχή είναι περιορισμένη μιας και ο αλγόριθμος μας βασίζεται σε τοπική πληροφορία (χρήση της παραγώγου) για την επίτευξη της βελτιστοποίησης. Ποιο συγκεκριμένα, η 6η απόλυτη ιδιοτιμή είναι αρχικά μικρότερη του 1. Το βήμα της διαταραχής, κατά την εκτέλεση των πειραμάτων, κυμαίνεται στο εύρος των



Σχήμα 7-2: Παράδειγμα γεωμετρικής δομής μορίου 15-ατόμων.

0.05Å. Στο Σχήμα 7-2 δίνεται παράδειγμα γεωμετρικής δομής κυκλικού μορίου 15-ατόμων.

Molecule	Atoms	Init. eigval	Final eigval	Iterations	Time [sec.]	KFlop
Cyclohexane	6	1.56e-01	3.72e-08	3	0.02	26
Cycloheptane	7	1.45e-01	1.31e-08	3	0.03	38
Cyclooctane	8	1.11e-01	4.65e-07	3	0.05	54
Cyclononane	9	1.24e-01	3.31e-08	3	0.08	80
Cyclodecane	10	1.64e-01	6.86e-07	3	0.12	119
Cycloendecane	11	2.10e-01	1.43e-06	3	0.18	183
Cyclododecane	12	1.32e-01	7.41e-08	5	0.27	281

Πίνακας 7.1: Αποτελέσματα από τον υπολογισμό μιας γεωμετρικής δομής.

Ο Πίνακας 7.1 δίνει τα μέσα αποτελέσματα κατά την εκτέλεση του αλγόριθμου σε υπολογιστή αρχιτεκτονικής 500MHz PENTIUM-II, με χρήση του πακέτου MATLAB[9] και του SCILAB[22] (οι υλοποιήσεις είναι ευρέως διαθέσιμες στο αναγνωστικό κοινό). Τα πλεονεκτήματα του τελευταίου επιστημονικού πακέτου είναι η ευελιξία του, κατά την δημιουργία κώδικα, και το γεγονός ότι είναι διαθέσιμο δωρεάν και εύκολο στην εγκατάσταση του-και τα δύο συστήματα ακολουθούν παρόμοια σύνταξη για τον προγραμματισμό τους. Επιπλέον χρησιμοποιήσαμε το MATLAB για την δημιουργία C κώδικα ο οποίος, μετά την μεταγλώττιση, δίνει καλύτερα αποτελέσματα εκτέλεσης τα οποία δίνονται και στους δύο πίνακες. Θεωρούμε ότι η μέθοδος είναι εφικτή για την επίλυση προβλημάτων μοριακών δομών- μερικών δεκάδων ατόμων στην αλυσίδα τους. Το υπολογιστικό φόρτος του αλγόριθμου μας προέρχεται από την ανάγκη επίλυσης (πυκνών) γραμμικών συστημάτων εξισώσεων.

Atoms	Init. eigval	Final eigval	Iterations	Time [sec.]	KFlop
7	2.98e-02	6.64e-14	3	0.01	36
8	2.57e-02	4.43e-12	3	0.05	49
9	2.10e-02	6.29e-11	3	0.05	73
10	2.38e-02	2.95e-13	3	0.11	109
11	3.16e-02	2.60e-12	3	0.16	165
12	8.13e-02	1.20e-07	3	0.22	282
13	8.09e-02	8.49e-08	3	0.30	450
14	3.72e-02	6.04e-13	3	0.49	606
15	3.53e-02	2.02e-14	3	0.77	940
16	3.78e-02	1.72e-12	3	1.15	1404
17	3.83e-02	1.70e-13	3	1.54	2082
18	3.53e-02	3.93e-13	3	2.14	3039
19	3.80e-02	4.59e-14	3	2.91	4344
20	4.00e-02	7.09e-13	3	3.79	6136

Πίνακας 7.2: Βελτιωμένα αποτελέσματα από τον υπολογισμό γεωμετρικής δομής.

Ο πίνακας 7.2 δίνει αποτελέσματα για προβλήματα μεγαλύτερων βαθμών ελευθερίας (ατόμων στην αλυσίδα), κάνοντας χρήση μιας ποιο πρόσφατης υλοποίησης, ώστε να δείξουμε την δυνατότητα εφαρμογής της θεωρίας και σε μεγαλύτερα μόρια.

Κεφάλαιο 8

Συμπεράσματα και μελλοντική έρευνα

Προτείνουμε μια συστηματική μέθοδο για την τοπική εξερεύνηση των γεωμετρικών δομών κυκλικών μορίων και για την επίλυση του κυκλικού προβλήματος. Η μέθοδος εφαρμόζει, σε κάθε βήμα, μια διάσπαση των ιδιόμορφων διανυσμάτων και ιδιοτιμών, ενός συμμετρικού πίνακα, καθώς και την επίλυση ενός συστήματος γραμμικών εξισώσεων. Ο τρόπος επιλογής των άγνωστων τιμών του πίνακα αποστάσεων, αν και χρησιμοποιεί μεθόδους της αριθμητικής ανάλυσης, δεν εμφανίζει τα συνήθη προβλήματα των αριθμητικών μεθόδων.

Μία τυχαία επιλογή λύσεων (random sampling) πιθανών γεωμετρικών δομών, μπορεί να μην είναι βέλτιστη λόγω της ύπαρξης περιοχών έλξης στον χώρο των αρχικών παραμέτρων, ενώ μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και δομές φράκταλ μεταξύ των περιοχών έλξης [41]. Το πρόβλημα της εύρεσης γεωμετρικών δομών απαιτεί και την χρήση μεθόδων ολικής βελτιστοποίησης. Συνεπώς, εφαρμόσαμε και μεθόδους ανάλυσης διαστημάτων με στόχο να εξαιρέσουμε περιοχές που δεν εμφανίζουν λύσεις. Το τελευταίο είναι χρήσιμο ώστε να μας δώσει και κατάλληλες περιοχές αναζήτησης κάνοντας χρήση των μεθόδων τοπικής βελτιστοποίησης. Επιπλέον, μια αλγεβρική μέθοδος, για την μελέτη του χώρου εφικτών γεωμετρικών δομών, μπορεί να βασιστεί στην θεωρία των πινάκων αποστάσεων [2, 19, 31]. Το παρακάτω αποτέλεσμα μπορεί να είναι ιδιαίτερο χρήσιμο για μια αλγεβρική μελέτη.

Θεώρημα 8.0.1 [33] Έστω $e^T = [1, \dots, 1]$ ότι είναι το μοναδιαίο διάνυσμα. Για κάθε διάνυσμα $s : s^T e = 1$ και κάθε τετραγωνικό πίνακα M , ορίζουμε την νόρμα $|M|_s = \|(I - es^T)M(I - es^T)^T\|$, όπου I είναι ο ταυτοτικός πίνακας ίδιας διάστασης με αυτής του M . Δεδομένου ενός πίνακα αποστάσεων D και ενός διανύσματος s όπως παραπάνω, μπορούμε να κατασκευάσουμε έναν νέο πίνακα αποστάσεων D' , εμβαπτίσιμο στον E_3 , τέτοιον ώστε το σφάλμα $|D - D'|$ να είναι ελάχιστο.

Η παραπάνω κατασκευή βασίζεται στην διάσπαση ενός πίνακα ως προς τις ιδιόμορφες τιμές του και συνεπώς ο υπολογισμός της είναι ιδιαίτερα γρήγορος. Το μειονέκτημα της κατασκευής αυτής είναι ότι η συγκεκριμένη εμβάπτιση δεν λαμβάνει υπόψη της οποιαδήποτε είδους πληροφορία ή περιορισμό των τιμών του D .

Ο αλγόριθμος μας κάνει χρήση αριθμητικών υπολογισμών για λόγους ταχύτητας. Ο πυρήνας του MATLAB είναι η βιβλιοθήκη υπολογισμών πινάκων LAPACK [1]. Πρόσφατες μελέτες της συνάρτησης DSTEIN, κατά τον υπολογισμό των ιδιοτιμών ή ιδιοδιανυσμάτων συμμετρικού πίνακα, έδειξαν ότι καταναλώνει το 90% του συνολικού χρόνου υπολογισμού. Κάποιες βελτιώσεις του αλγόριθμου μας θα μπορούσαν να υπάρξουν με την χρήση του αλγόριθμου [14] Berkeley. Επιπλέον δεν μελετήσαμε ιδιαίτερα την δομή που (πιθανόν) εμφανίζουν τα συστήματα γραμμικών εξισώσεων. Το τελευταίο, κατά την εφαρμογή της μεθόδου, θα μπορούσε να επιταχύνει τον αλγόριθμο αλλά και να βελτιώσει την ακρίβεια των αριθμητικών υπολογισμών.

Επιπλέον, η περιοχή της υπολογιστικής άλγεβρας θα μπορούσε να βελτιώσει τον αλγόριθμο μας. Για παράδειγμα, υπάρχουν μέθοδοι και υλοποιήσεις σε υπολογιστική άλγεβρα όπου ακολουθούν τις ιδιοτιμές/ιδιοδιανύσματα ενός πίνακα κατά την εφαρμογή διαταραχών των τιμών του [29].

Παράρτημα Α

Υλοποίηση της μεθόδου διαταραχής

```
% explore cyclooctane's conformation space
function molconf8

load 'molstruc8.mat' D; % the contents are stored in matrix D
step = -0.05;
solutions = 3;
prec = 10e-6;
B = bounds8;
B2 = sqrt(B);
R = permat(B, 0, 99);
B2 = triangle(B2,R);
B = B2 .* B2;
N = size(R,1);
ro = R(1,:); % we extract two perturbation matrices
ro = [ro; R(2,:)]; % R(1,) and R(2,) ..
R1 = R; l = 0;
R = npermat(R,ro);
totaltime = 0;
D1 = D; % keep the initial conf. for reference

fprintf('-> No. Init Eigval(6th) Final Eigval(6th)
        Iterations Time (sec) Total flops\n');
for k=1:solutions
    D = distmat(D,D1,ro,step);
    s = svd(D); sinit = s(6);

    t0 = clock;
    flops(0);
    [D, s, itall, retry] = svred(D, R, prec);
    ff = flops;
    time = etime(clock,t0);
    if ( s > prec)
        break;
    else
        f = checkbounds(B, D, R1);
        if ( f == 1)
            fprintf('-> %2d %2.4e %2.4e [%3d %3d ]
                    %3.2f %7d\n',k ,sinit, s, itall, retry, time, ff);
```

```

        totaltime = totaltime + time;
        end
    end % {if}
                                        40

    l = k;
end % {for}

if (l ~= 0 )
    fprintf('\nNumber of solutions: %2d',l);
    fprintf('\nTotal mean time = %5.2f sec\n',totaltime/l);
end
                                        50

%
% Cayley–Menger matrix of the cyclooctane molecule
%
function B = bounds8
b = (1.5)^2;
c = (2.5)^2;
x = (2.01)^2;
y = 66;

B = [ 0  1  1  1  1  1  1  1  1;
      1  0  b  c  y  y  y  c  b;
      1  b  0  b  c  y  y  y  c;
      1  c  b  0  b  c  y  y  y;
      1  x  c  b  0  b  c  y  y;
      1  x  x  c  b  0  b  c  y;
      1  x  x  x  c  b  0  b  c;
      1  c  x  x  x  c  b  0  b;
      1  b  c  x  x  x  c  b  0];
                                        60

%
function R = permat(boundmat,cond1,cond2)
                                        70

N = size(boundmat,1);
R = [];

for i=1:N
    for j=i+1:N
        val = boundmat(i,j) - boundmat(j,i);
        if ( (val > cond1 ) & ( val <= cond2) )
            R = [R; i, j];
        end
    end
end

%
function B = triangle(B, P)
                                        90

Natom = size(B,1);
Nunkn = size(P,1);

% fix the Upper and Lower parts of B
Upper = zeros(Natom,Natom);
Lower = zeros(Natom,Natom);

```

```

for i=1:Natom
    for j=i+1:Natom
        Upper(i,j) = B(i,j);
        Upper(j,i) = B(i,j);
        Lower(i,j) = B(j,i);
        Lower(j,i) = B(j,i);
    end
end

% Start a variation of Floyd's algorithm
for l=1:Nunkn
    i = P(l,1);
    j = P(l,2);
    for k=2:Natom

% path lengths in left-hand network
        if Upper(i,j) > Upper(i,k) + Upper(k,j)
            Upper(i,j) = Upper(i,k) + Upper(k,j);
            Upper(j,i) = Upper(i,j);
        end

% path lengths from left to right-hand network
        if Lower(i,j) < Lower(i,k) - Upper(k,j)
            Lower(i,j) = Lower(i,k) - Upper(k,j);
            Lower(j,i) = Lower(i,j);
        elseif Lower(i,j) < Lower(j,k) - Upper(k,i)
            Lower(i,j) = Lower(j,k) - Upper(k,i);
            Lower(j,i) = Lower(i,j);
        end

% check for triangle inequality violations
        if Lower(i,j) > Upper(i,j)
            fprintf(' Erroneous bounds\n');
        end
    end

% construct the new boundary matrix B
B = zeros(Natom,Natom);
for i=1:Natom
    for j=i+1:Natom
        B(i,j) = Upper(i,j);
        B(j,i) = Lower(i,j);
    end
end

%
function D = distmat(D,D1,ro,step)

    N = size(ro,1);
    x = ro(1,1); y = ro(1,2);
    D(x,y) = D(x,y) + step;
    D(y,x) = D(x,y);
for i=2:N
    x = ro(i,1); y = ro(i,2);
    D(x,y) = D1(x,y);
    D(y,x) = D(x,y);
end

```

```

%
function R1 = npermat(R,ro)
N = size(ro,1);
Nr = size(R,1);
T = Nr-N;
R1 = zeros(T,2);
step = 0;

for i = 1:Nr
    flag = 1;
    for j = 1:N
        if (R(i,1) ~= ro(j,1) | R(i,2) ~= ro(j,2) )
            flag = flag* 1;
        else
            flag = flag*0;
        end;
    end
    if (flag == 1)
        step = step + 1;
        R1(step,1) = R(i,1);
        R1(step,2) = R(i,2);
    end
end

%
% generate a random distance matrix satisfying
% the triangle inequalities ..
%
function D = metrize(B, R)

Np = size(R,1);
D = B;
i = 1;
while ( i < Np)
    x = R(1,1); y = R(1,2);
    tmp = B(x,y) - B(y,x);
    tmp = B(y,x) + tmp*rand(1);
    D(x,y) = tmp; D(y,x) = tmp;
    B(x,y) = tmp; B(y,x) = tmp;
    R = R(2:Np+1-i, :);
    B = triangle(B, R);
    i = i+1;
end

x = R(1,1); y = R(1,2);
tmp = B(x,y) - B(y,x);
tmp = B(y,x) + tmp*rand(1);
D(x,y) = tmp; D(y,x) = tmp;

D = D .* D;
% B = B .* B;

%
function f = checkbounds(B,D,R);
Np = size(R,1);
f = 1;

```

```

for i=1:Np
    x = R(i,1); y = R(i,2);
    if ( ( B(x,y) < D(x,y) ) | ( B(y,x) > D(y,x) ) )
        f = 0;
        break;
    end
end
end

%
function [M_k, sval, count, retry] = svred(M, R, prec)
%
% INITIALIZATION SECTION
%
iterate = 32 ;           % Iterate number should be >= 2 (optimum 22?)
done = 0; count = 0;    % Initialize flags for program termination.
nm_1 = R(1); nm_2 = R(2);
Nm = size(M,1); g_k = 0;
Np = size(R,1); svold = 666;
sigma = 0; a_k = 0;
sv_k = 6; retry = 0;    % Minimize the 6th sing. val.
R_k = zeros(Nm,Nm);
DR_k = zeros(Nm,Nm);

%
% ITERATION SECTION
%
while ( count < iterate )
    count = count + 1;

%
% Step 1. Compute SVD of M_k - a_k * P to get u_k, v_k, sigma_k and f'(a)
%
R_k = R_k + DR_k;
M_k = M - R_k;
[U S V] = svd(M_k);
sigma_k = S(sv_k,sv_k);

if (svold < sigma_k )
    retry = retry + 1;
end

if (count == 1)           % Keep the initial sig. val. for reference
    sigma = sigma_k;
end

%
% Step 2. Test for exit
%
tol = prec;           % we don't need a _high_ precision
if ( sigma_k <= tol )
    sval = sigma_k;
    break;
end

```



```

end

%
% Step 3. Define DR_k such that  $u_k'(DR_k)v_k = u_k'(M - R_k)v_k$ 
%
E_k = [];
for i = sv_k:Nm
    for j = i:Nm
        TE = [];
        v_k = V(:,j);
        u_k = U(:,i);
        for k=1:Np
            x = R(k,1); y = R(k,2);
            TE = [ TE, v_k(x)*u_k(y) + v_k(y)*u_k(x)];
        end
        E_k = [E_k ; TE];
    end
end
end

F_k = [];
for i=sv_k:Nm
    for j=i:Nm
        v_k = V(:,j);
        u_k = U(:,i);
        if ( i ~= j)
            F_k = [F_k ; 0];
        else
            F_k = [F_k; v_k' *M_k * u_k];
        end
    end
end
end

j = E_k \ F_k;

for i=1:Np
    x = R(i,1); y = R(i,2);
    DR_k(x,y) = j(i);
    DR_k(y,x) = j(i);
end
end

svold = sigma_k;

end

count = count - 1;

%
% Step 5. If the method doesn't perform well, give as output the
%
if (sigma_k > tol)
    M_k = M;
    sval = sigma;
end

function G = metric(D)

```

```

%METRIC Metric matrix.
% METRIC(D) finds the metric matrix G of a Cayley–Menger matrix D. 320
% It's calculated by computing the squared distances to the center
% of mass from the squared distances among the points.
%
% See also EMBED, ERRORF.

N = size(D,1);
D = sqrt(D);
D = D(2:N,2:N);
N = N-1;

for i = 1:N
    tmp1 = 0;
    for j = 1:N
        tmp1 = tmp1 + D(i,j)*D(i,j);
    end
    tmp1 = tmp1/N;
    tmp2 = 0;
    for j = 2:N
        for k = 1:j-1
            tmp2 = tmp2 + D(j,k)*D(j,k);
        end
    end
    tmp2 = tmp2/(N*N);
    Do(i) = tmp1 - tmp2;
end

for i = 1:N
    for j = 1:N
        G(i,j) = ( Do(i) + Do(j) - D(i,j)*D(i,j) ) / 2;
    end
end

function X = embed(G)
%EMBED Embed from N-1 dimensions three dimensions.
% EMBED(G) generates the Cartesian coordinates, of the metric
% matrix G, which it reflects the overall shape of the initial
% structure.
% EMBED(G) is the best result in a sense of the Frobenius norm.
%
% See also METRIC, ERRORF. 360
%
% Copyright (c) 1998-99 by Theodoros Nikitopoulos

[U S V] = svd(G);

x = sqrt(S(1,1))*U(:,1);
y = sqrt(S(2,2))*U(:,2);
z = sqrt(S(3,3))*U(:,3);

X = [x, y, z];

%
function err = errorf(X, B)

```

```
% exclude the [1,0,...,0] vector
```

```
N = size(B,1);
```

```
B = sqrt(B);
```

```
B = B(2:N,2:N);
```

```
N = N-1;
```

380

```
err = 0;
```

```
for i=1:N
```

```
    for j=i+1:N
```

```
        v = X(i,:); u = X(j,:);
```

```
        if ( B(i,j) == B(j,i) )
```

```
            tmp = abs(veclen(v,u) - B(i,j));
```

```
            if (tmp > err)
```

```
                err = tmp;
```

```
            end
```

```
        end %{if}
```

```
    end
```

```
end %{for}
```

390

```
%
```

```
function vecl = veclen(v,u)
```

```
N = length(v);
```

```
vecl = 0;
```

400

```
for i=1:N
```

```
    vecl = vecl + (v(i) - u(i))^2;
```

```
end
```

```
vecl = sqrt(vecl);
```

Βιβλιογραφία

- [1] E. Anderson, Z. Bai, C. Bischof, J. Demmel, J. Dongarra, J. Du. Croz, A. Greenbaum, S. Hammarling, A. McKenney, S. Ostrouchov, and D. Sorensen. *LAPACK Users' Guide*. SIAM, Philadelphia, second edition, 1995.
- [2] M. Bakonyi and C. R. Johnson. The euclidean distance matrix completion problem. *SIAM J. Matrix Anal. and Appl.*, 16(2):646--654, 1995.
- [3] L.M. Balbes, S.W. Mascarella, and D.B. Boyd. A perspective of modern methods in computer-aided drug design. In K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd, editors, *Reviews in Computational Chemistry*, volume 5, pages 337--379. VCH Publishers, New York, 1994.
- [4] A. I. Barvinok. Problems of distance geometry and convex properties of quadratic maps. *Discr. and Comput. Geometry*, 13:189--202, 1995.
- [5] L. M. Blumenthal. *Theory and Applications of Distance Geometry*, volume 15. Chelsea Publishing Company, Bronx, NY, 1970.
- [6] W. Braun and N. Gö. Calculation of protein conformations by proton-proton distance constraints. a new efficient algorithm. *J. Mol. Biol.*, pages 611--626, 1985.
- [7] A. J. Bryskier, J.-P. Butzler, H. C. Neu, and P. M. Tulkens. *Macrolides. Chemistry, pharmacology and clinical issues*. Arnette Blackwell, Paris, France, 1993.
- [8] G. Chang, W.E. Guida, and W.C. Still. An internal coordinate Monte Carlo method for searching conformational space. *J. American Chemical Soc.*, 111:4379--4386, 1989.
- [9] T. Coleman, M. A. Branch, and A. Grace. *Optimization Toolbox for Use with MATLAB: User's Guide*. The Math-Works Inc., 1999.

- [10] G. M. Crippen. Linearized embedding: A new metric matrix algorithm for calculating molecular conformations subject to geometric constraints. *J. Comp. Chem.*, 10(7):896--902, 1989.
- [11] G. M. Crippen. Exploring the conformation space of cycloalkanes by linearized embedding. *J. Comp. Chem.*, 13:351--361, 1992.
- [12] G. M. Crippen and T. F. Havel. *Distance Geometry and Molecular Conformation*. Research Studies Press, Taunton, England, 1988.
- [13] G. M. Crippen and T. F. Havel. *Distance Geometry and Molecular Conformation*. Research Studies Press, Taunton, 1988.
- [14] I. Dhillon, G. Fann, and B. Parlett. Application of a new algorithm for the symmetric eigenproblem to computational quantum chemistry. In *Proc. 8th SIAM Conf. on Parallel Proces. for Scient. Comp.*, pages 383--389, 1997.
- [15] A. W. Dress and T. F. Havel. Shortest path problems and molecular conformation. *Discrete Appl. Math.*, 19(3):129--144, 1988.
- [16] M. Dudek, K. Ramnarayan, and J. W. Ponder. Protein structure prediction using a combination of sequence homology and global energy minimization, ii: Energy functions. *J. Comput. Chem*, 19:548--573, 1998.
- [17] I. Z. Emiris and B. Mourrain. Computer algebra methods for studying and computing molecular conformations. *Algorithmica, Special Issue on Algorithms for Computational Biology*, 25:372--402, 1999.
- [18] P.W. Finn, L.E. Kavraki, J.-C. Latombe, R. Motwani, C. Shelton, S. Venkatasubramanian, and A. Yao. RAPID: Randomized pharmacophore identification for drug design. In *Proc. ACM Symp. on Computational Geometry*, pages 324--333, Nice, 1997.
- [19] W. Glunt, T. L. Hayden, S. Hong, and J. Wells. An alternating projection algorithm for computing the nearest euclidean distance matrix. *SIAM J. Matrix Anal. and Appl.*, 11(4):589--600, 1990.
- [20] N. Gō and H. A. Scheraga. Ring closure and local conformational deformations of chain molecules. *Macromolecules*, 3(2):178--187, 1970.

- [21] G. H. Golub and C. F. Van Loan. *Matrix Computations*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, third edition, 1996.
- [22] C. Gomez. *Engineering and Scientific Computing with Scilab*. Birkhäuser, Boston, 1999.
- [23] T. F. Havel. Computational synthetic geometry with Clifford algebra. In *Automated deduction in geometry*, volume 1360 of *LNCS*, pages 102--114. Springer, 1997.
- [24] T. F. Havel. Distance geometry: Theory, algorithms, and chemical applications. In *Encyclopedia of Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, 1998.
- [25] T. F. Havel and I. Najfeld. A new system of equations, based on geometric algebra, for ring closure in cyclic molecules. In *Applications of Computer Algebra in Science and Engineering*, pages 243--259. World Scientific, Singapore, 1995.
- [26] T. F. Havel and M. Snow. A new method for building protein conformations from sequence alignments with homologues of known structure. *J. Mol. Biol.*, 217:1--7, 1991.
- [27] T. F. Havel and K. Wüthrich. A distance geometry program for determining the structures of small proteins and other macromolecules from NMR measurements of $^1H - ^1H$ proximities in solution. *Bull. Math. Biol.*, 46:673--698, 1984.
- [28] A. E. Howard and P. A. Kollman. An analysis of current methodologies for conformational searching of complex molecules. *J. Med. Chem.*, pages 1669--1675, 1988.
- [29] C.-P. Jeannerod. An algorithm for the eigenvalue perturbation problem: Reduction of a κ -matrix to a lidskii matrix. In *Proc. ACM Intern. Symp. on Symbolic and Algebraic Computation*. ACM, New York, 2000.
- [30] A. R. Leach. A survey of methods for searching the conformational space of small and medium-sized molecules. In *Reviews in Computational Chemistry*, volume 2, pages 1--55. VCH Publishers, New York, 1991.
- [31] S. LeGrand, A. Elofsson, and D. Eisenberg. The effect of distance-cutoff on the performance of the distance matrix error when used as a potential function to drive conformational search. In *Protein Folds: A Distance Based Approach*, pages 105--113. CRC Press, Inc., 1996.
- [32] D. Manocha, Y. Zhu, and W. Wright. Conformational analysis of molecular chains using nano-kinematics. *Computer Applications of Biological Sciences*, 11(1):71--86, 1995.

- [33] R. Mathar. The best euclidean fit to a given distance matrix in prescribed dimension. *Linear Algebra Appl.*, 67:1--6, 1985.
- [34] J. A. McCammon and S. C. Harvey. *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*. Cambridge University Press, Cambridge, 1987.
- [35] D. Parsons and J. Canny. Geometric problems in molecular biology and robotics. In *Proc. 2nd Intern. Conf. on Intelligent Systems for Molecular Biology*, pages 322--330, Palo Alto, CA, August 1994.
- [36] C. E. Peishoff and J. S. Dixon. Improvements to the distance geometry algorithm for conformational sampling of cyclic structures. *J. Comput. Chem.*, 13:565--569, 1992.
- [37] M. Saunders. Stochastic exploration of molecular mechanics energy surfaces, hunting for the global minimum. *J. American Chemical Soc.*, 109:3150--3152, 1987.
- [38] C.-S. Wang. An efficient algorithm for conformational search of macrocyclic molecules. *J. Comp. Chem.*, 18(2):277--289, 1997.
- [39] W. J. Wedemeyer and H. A. Scheraga. Exact analytical loop closure in proteins using polynomial equations. *J. Comp. Chem.*, 20(8):819--844, 1999.
- [40] M. A. Wicks and R. A. Decarlo. Computing most nearly rank-reducing structured matrix perturbations. *SIAM J. Matrix Anal. and Appl.*, 16(1):123--137, 1995.
- [41] Y. Z. Xu, Q. Ouyang, J. G. Wu, J. A. Yorke, G. X. Xu, D. F. Xu, R. D. Soloway, and J. Q. Ren. Using fractals to solve the multiple minima problem in molecular mechanics calculation. *J. Comp. Chem.*, 21:1101--1108, 2000.