

T.C.
DEVLET MÜHENDİSLİK VE MİMARLIK AKADEMİSİ
ELAZIĞ

ENZİM REAKSİYON SİSTEMLERİNİN OTOMATİK KONTROL VE SİSTEM ANALİZİ YÖNTEMLERİ İLE MODEL VE SİMÜLASYONU

Mustafa POYRAZ
Elk. Yük. Müh.

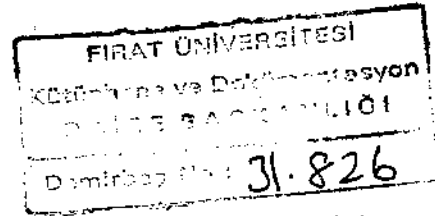
Fırat Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi



0068936

255.07.02.03.00.00/08/0068936

EM D/1



Bu tez Elazığ D.M.M.Akademisi Elektrik Mühendisliği Bölü-
münde "Mühendis Doktor" ünvanını almak için sunulmuş ve 4.6.1981
tarihinde sözlü savunması yapılmıştır.

Doktorayı Yöneten : Doç.Dr.M.Necdet Şen
Jüri Üyesi : Prof.Dr.Burhan Pekin
Jüri Üyesi : Doç.Dr.Doğan Çalikoğlu

1981
ELAZIĞ

ÖZET

Bu tezin amacı topolojik teknikler kullanarak, devre benzeri olan, dinamik sistemlerin modelleme ve bilgisayar simülasyonunu göstermektir. Bir örnek olarak etkileşimli biyolojik (enzim) reaksiyon zinciri alınmış ve sistem incelemesi verilmiştir.

Daha önce bond graf tekniği sistem anolojisi ilkesine bağlı olarak tanımlanmış ve sonra da bir enzim mekanizmasının topolojik modeli bond graf gösterilimi ile bulunmuştur. Bu yol izlenmekle matematik model, durum denklemleri biçiminde geliştirilmiştir.

Ayrıca sistem simülasyonu analog ve dijital bilgisayarlar için yukarıdaki topolojik yol izlenerek geliştirilmiştir. Bir enzim reaksiyonu için blok diyagram tasarımı yapılmıştır.

Böylece, bir metabolik reaksiyon zinciri için elektrik mühendisliği yöntemleri kullanmakla sistem incelenişi yapılabileceğine inanılmaktadır.

S U M M A R Y

The purpose of this thesis is to show the modeling and computer simulation of network like diynamical systems using topological techniques. As an example an interactive biochemical enzyme reaction chain has been taken and a system study has been given.

Once the bond graph technique has been defined depending on system analogy then the topological model of an enzyme mechanism has been found by its bond graph representation. Using this way a mathematical model is developed in state-space form.

Additionally system simulation for both analog and digital computers have been developed by following the above topological way. A block diagram design has been done for an enzymatic reaction.

It is therefore believed that a system study can be done for a metabolic reaction chain using electrical engineering methods.

İ Ç İ N D E K İ L E R

ÖZET	I
SUMMARY	II
1. GİRİŞ	1
1.1 Kapsam ve Ön bilgiler	1
1.2 Enzim ve Enzim Reaksiyonları	2
1.3 Enzim Reaksiyonunun Hızı Üzerine Etki Eden Etkenler	3
2. ENZİM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER	7
2.1 Michaelis-Menten Denklemleriyle Enzim Kinetiğinin İncelenmesi	7
2.2 Sürekli Durumda King ve Altman'ın Geometrik Modeli Üzerine Geliştirilen Matematik Model	10
2.2.1 Topolojik Yöntemler	10
2.3 Cleland Gösterilimi Üzerine Kurulan Matematik Model	12
3. SİSTEM TEORİSİ VE ÇÖZÜM YÖNTEMLERİ	15
3.1 Sistem	15
4. BOND GRAFLAR	19
4.1 Bond Graf	19
4.2 Bond Graf Tekniği	19
4.3 Bond Graf Modelinin Çizilişi	24
4.4 Bond Grafların Çeşitli Sistemlere Uygulanışı	28
4.5 Bond Grafların Fonksiyonel Blok Diyagram Eşdeğerlikleri	32
4.6 Enzim Kinetiğinin Bond Graf'larla İncelenmesi	35
4.7 Tek Kademeli Bir Enzim Reaksiyonunun Bond Graf Modeli	37

4.8 Bir Enzim Reaksiyonu İçin Kurulan Bond Graf Modeli- nininden Elektrik Devresi Eşdeğerinin Bulunması	40
4.9 Çok Kademeli Karmaşık Yapılı Bir Enzim Reaksiyonu- nun Bond Graf Modeli	44
5. MATEMATİK MODEL	48
5.1 Enzim Reaksiyonları İçin Kurulan Bond Graf Modelin- den Durum Denklemleri Biçiminde Matematik Modelin Çıkarılması	48
6. SİMÜLASYON	60
6.1 Dijital Bilgisayar Simülasyonu	60
6.2 Analog Simülasyon	72
6.3 Klasik Yönden Analog Simülasyon	73
7. SONUÇ	76
8. KAYNAKLAR	78
ÖZGEÇMİŞİ	81

1 GİRİŞ

1.1 Kapsam ve Ön bilgiler

Bu çalışmada sistem teorisi (otomatik kontrol ve elektrik devreleri) yöntemleriyle biyokimyasal reaksiyonların (enzim reaksiyonlarının) modellenmesi ve bilgisayar simülasyonu yapılmıştır.

Teknikte geliştirilen tüm ağıtlara ve makinalara olduğu gibi; çevremize, çevremizde meydana gelen olaylara ve hatta en önemlisi insan bünyesine birer sistem gözüyle bakılabilir. Bugün modern bilimde bunların davranışlarının sistem analizi yöntemleri ile incelenebileceği kanıtlanmıştır. Eğer bu insan tarafından geliştirilen bir sistem ise, bunun davranışına ilişkin çözüm yöntemleri önceden geliştirilebilir. Doğada var olan bir olay söz konusu ise, burada meydana gelen davranışların bir kontrol düzenine uyduğu gözlenir. Bunun en canlı örneği de insan bünyesindeki zincirleme olaylardır. İnsan bünyesindeki (memelilerdeki) kontrol mekanizması tam olarak çözülebilir ise, tekniğin bu sonuçlardan alacağı pay da büyük olacaktır.

Bu nedenle memelilerin vücut biyokimyasındaki en önemli olaylardan olan enzim reaksiyonlarının kinetiği, son zamanlarda elektrik mühendisliği problemlerinde geniş bir uygulama alanı bulan "bond grafi" larla modellenmesi, bu modele özgü matematik modeli ile bilgisayar simülasyonu üzerinde durulmuştur.

Bu konuda gerçekte şimdiye kadar birçok mühendislik teknik ve yöntemlerinin uygulanmasıyla çeşitli geometrik ve matematik model ve çözümler önerilmiştir. Enzim reaksiyonlarının kinetiği üzerine sürekli durumlar için 1956 da King-Altman⁽¹⁾ ilk çalışmayı yapmıştır. King-Altman lineer graflar teorisinden yararlanarak topolojik yöntemlerin kullanılabileceğini gösterdik-

ten sonra, diğer araştırmacılar da değişik topolojik yöntemler önermişlerdir. 1966 da Volkenstein-Goldstein⁽²⁾ bir dizi çalışmalarla elektrik devrelerine uygulanan Mason-Zimmerman'ın⁽³⁾ işaret akış diyagramlarını enzim reaksiyonu kinetiğinin çözümüne uygulamışlardır. 1970 de Fromm⁽⁴⁾, King-Altman'ın verdiği yöntemi sistematik olarak ele almıştır. Ayrıca Fisher-Schulz⁽⁵⁾ da matris bir teknik vererek bilgisayar kullanmaya dönük bir yöntem önermişlerdir. Bu düşünce lineer graflar teorisiyle de geliştirilmiş ve Lam-Priest⁽⁶⁾ tarafından (1972) topolojik olarak yeniden ele alınıp, bilgisayar kullanmaya özgü biçimde geliştirilmiştir. Bütün bunların yanında enzim reaksiyonları klasik yönden Michaelis-Menten⁽⁷⁾ denklemleriyle çözüldüğü bilinmektedir. Ayrıca Cleland gösterilimi de çok substratlı enzim reaksiyonlarının çözümünde yararlanılan bir yöntemdir⁽⁷⁻⁸⁾. 1968 de Cheruy⁽⁹⁾ da Cleland gösteriliminden yararlanarak enzim kinetiği problemini çözümü için bir matematik model geliştirmiş ve analog simülasyon problemi üzerine durmuştur.

Bu yöntemler karmaşık yapıllı sistemler için zor uygulanabilen sistemlerdir. Oysa enzim reaksiyonlarının geometrik özelliğinden de yararlanılarak doğrudan bir modellemeye geçilebilir ki bu "bond graf" tekniği ile sağlanabilir⁽¹⁰⁻¹³⁾. Bond graf modeli hem analog ve dijital bilgisayar simülasyonuna uygun hem de matematik bir model vermeye uygundur.

Konunun analizine sistem mühendisliği yöntemleri ile girmeden önce sistemdeki olup biten olayların akışını bilinmesi gerekir. Yani sistemin fiziksel yapısının bilinmesi gerekecektir. Sistem tanınmadan onun modellenmesi olanaksızdır.

1.2 Enzim ve Enzim Reaksiyonları

Enzim, canlı hücre tarafından salgılanan ve etkilerinde canlı hücrenin varlığını gerektirmeyen, biyokimyasal reaksiyonları hızlandıran ve reaksiyon sonunda değişmeksizin açığa çıkan biyo katalizörlerdir.

Canlı hücrede meydana gelen en basit reaksiyon bile, enzimlerle katalize olurlar. Sinirsel impulsların iletimi, kas kasılmaları gibi bir çok metabolik olaylar enzimlerin katalitik etkileri ile oluşurlar. Ayrıca besin sanayiinde de enzim olaylarından yararlanılır.⁽⁷⁾

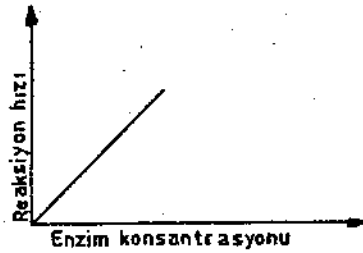
Her hücre kendi enzimini sentez eder. Protein tabiatında olan enzimler her hangi bir özel durum olmadıkça hücre duvarını dışarı geçemezler ve etkinliklerini hücre içerisinde yaparlar. Bu tür enzimlere intrasellüler enzimler veya metabolik enzimler denilir. Kimi enzimler de sentez sonrası serbest duruma geçerler bunlara da ekstrasellüler enzimler adı verilir. Ayrıca bazı enzimler de inaktif durumda sentez edilirler. Bunlara proenzimler veya zymogenler denir. Bu tür enzimler aktif enzim durumuna çeşitli faktörlerin etkisiyle çevrilirler. Enzimler protein özelliğinde olduklarından, zamanla yaşlanarak, yapısal şeklini yitirirler ve inaktif hale geçerler. Bu durumda hücre yenisini üretir.

Enzimler yeterli bir şekilde etki edebilmeleri için bazen aktivatörlere gerek duyarlar. Bu aktivatörler, genellikle inorganik iyonlardır. Nadiren organik şekilde de olabilirler. Bir çok enzimatik reaksiyonlar Mg , Na , K , Ca, gibi metal iyonlarını aktivatör olarak kullanırlar⁽⁷⁾.

1.3 Enzim Reaksiyonunun Hızı Üzerine Etki Eden Etkenler

- 1- Enzim konsantrasyonu
- 2- Substrat konsantrasyonu
- 3- pH (Hidrojen-ion) konsantrasyonu
- 4- Reaksiyonda oluşan ürünlerin durumu
- 5- İyon şiddeti, hidrolik basınç, inhibitör veya aktivatörler
- 6- Isı
- 7- Işık ve diğer fiziksel faktörler
- 8- Zaman

Enzim konsantrasyonu, reaksiyon hızına doğru yönde etki eder. Yani enzim ne kadar fazlaysa, reaksiyon o kadar hızlı olur. Bu şöyle formüle edilmektedir: $V = k.E$ olup, burada k , hız sabiti ve E , enzim konsantrasyonudur. Bu bağıntı reaksiyonun ilk anlarında geçerlidir. Reaksiyon devam ettikçe geçerliliğini zamana bağlı olarak yitirirler. Bu durum enzimin bütünüyle saf olmamasıyla yorumlanır. Enzim konsantrasyonu artırılırsa bile, reaksiyon hızının artışı aynı oranda olmaz. Bu durum da substratın maksimum etkinlik sağlayacak miktarda olmasına bağlıdır. Enzim konsantrasyonu ile reaksiyon hızı arasındaki durum aşağıda Şek. 1.3.1 deki gibidir⁽¹¹⁾.



Şek. 1.3.1 Enzim konsantrasyonu ile reaksiyon hızının değişimi

$$V = \frac{\text{son ürün miktarı}}{\text{Reaksiyon süresi}} = k \times E$$

$$\text{yani } \frac{P}{t} = V = k \cdot E \text{ olur.}$$

Böylece; $P = k \cdot E \cdot t$ şeklini alır.

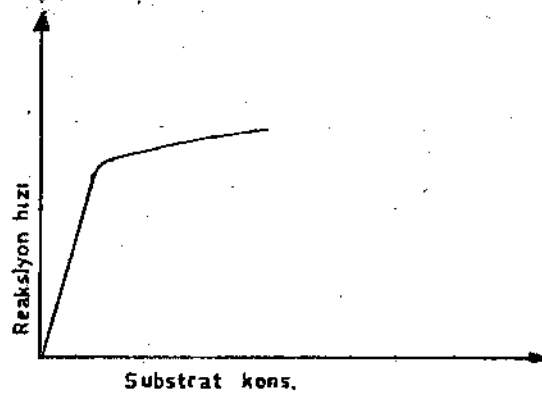
Buradan, $E = \frac{P}{k \cdot t}$ dir. Burada, P ; ürün, t ; zaman, k ; hız sabiti

E ; enzim konsantrasyonudur. Enzim reaksiyon çalışmalarında aynı zaman alınır, $k \cdot t = c$ sabitiyle gösterilebilir. Bu durumda

$$E = \frac{P}{c} \text{ orantısı yazılabilir.}$$

Substrat konsantrasyonunun hız etkisi: Bir reaksiyonda hız, enzim miktarı sabit tutulursa, substrat konsantrasyonuyla

doğru orantılı olarak artar. Bu başlangıçta lineerdir. Daha sonra substrat konsantrasyonu artsa da reaksiyon hızı artmaz, hiperbolik bir hal alır.



Şek. 1.3.2 Substrat konsantrasyonu ile reaksiyon hızının değişimi.

Diyagramdaki eğrinin basık kısmını en sağında olan kısmında reaksiyon hızı maksimuma (V_{max}) yaklaşmaktadır. Bu V_{max} değerinden Michaelis-Menten sabitinin (K_m) belirlenmesinde kullanılan denklemde söz edilecektir.

Reaksiyon sonucu meydana gelen ürünler ortamda çoğalırsa, (ürün konsantrasyonu artarsa) reaksiyonun hızını azaltır. Reaksiyon sonucu meydana gelen ürünler harcanmıyorsa, reaksiyon hızı azalmayla kalmayıp, reaksiyonun ters yöne işleme durumu oluşur⁽¹¹⁾. Reaksiyonun ters yöne oluşmasının başka bir nedeni de reaksiyon ürünlerinin yapı bakımından substrata benzemeleri ve dolayısıyla enzimleri inhibe etmeleridir ki bu durum özel bir durumdur.

Ayrıca reaksiyonun sağa veya sola işlemesi, yani substratın parçalanması için gerekli olan pH derecesi ile, sola gitmesi (substratın yeniden oluşması) için gerekli olan pH derecesi de farklıdır. (ES) kompleksinin geriye bozularak $S + E$ meydana getirmesindeki hız, (ES)'nin oluşmasındaki hızdan daha azdır.

Enzim kinetiğine etki eden yukardaki faktörlerle birlikte bunların bir kısmını da içinde toplayan ve reaksiyonun hangi yöne işliyeceğini, denge durumunu, sistemin dışarıyla ısı veya iş alış-verişini belirleyen termodinamik kurallar da vardır⁽⁷⁾. Bu yasalar genellikle enthalpi, entropi, serbest iç-enerji ve kimyasal potansiyeller cinsinden belirlenmişlerdir⁽⁷⁻¹²⁾.

Bu çalışmada sözü geçen yasalarla uyum içinde olacak şekilde temel etkenleri (kimyasal potansiyel ve konsantrasyon gibi) gözönüne alarak, karmaşık reaksiyonlar için çözüm yöntemi önerilmiştir.

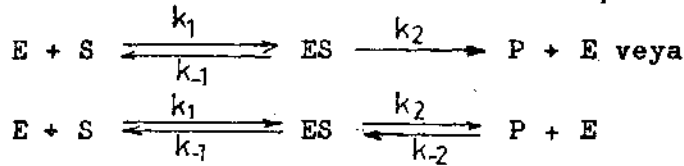
Genel bir kimyasal reaksiyonda kütle transferi, diffüzyon ve ısı transferi vardır. Fakat memelilerde vücut ısısı 37°C de sabit olduğundan, enzim reaksiyonları için izotermik bir ısı ortam olduğu var sayılır. Yani kütle ve ısı transferi gözönüne alınmaz. Ancak, patolojik durumlarda karmaşık durum belirirse de, bu genel durum tezin kapsamı dışında olup, bir ileriki çalışma olarak ele alınabilir.

2. ENZİM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Enzim kinetiğinin incelenmesinde ve reaksiyon hızının bulunmasında en yaygın yöntem; Michaelis-Menten denklemleridir. Bunun yaygınlığının nedeni hem ilk ve temel oluşu, hem de Klinik çalışmalara yönelik oluşudur. Aynı şekilde birden çok reaktantlı enzim reaksiyonlarının Cleland gösterilimiyle çözüm yöntemi de klinik çalışmalara yönelik olup, bunların çözüm yönteminde esas alınan hız sabiteleri ve konsantrasyonlarıdır⁽⁷⁻⁸⁾. Ancak bunların çözümleri zor ve hele reaksiyonun karmaşık bir yapı göstermesi durumunda büsbütün zorlaşması, araştırmacıları klasik çözüm yöntemleri yerine, başka bilim dallarının (sistem teorisi) çözüm yöntemlerinden yararlanma yolunu araştırmaya zorlamıştır. Konuya sistemcilerin girmesiyle tezin başlangıcında da anlatıldığı gibi birçok ilginç sonuçlara varılmıştır. Bu çözüm yöntemlerinden Michaelis-Menten denklemleri ve diğer birkaçı özet olarak aşağıda görülmektedir.

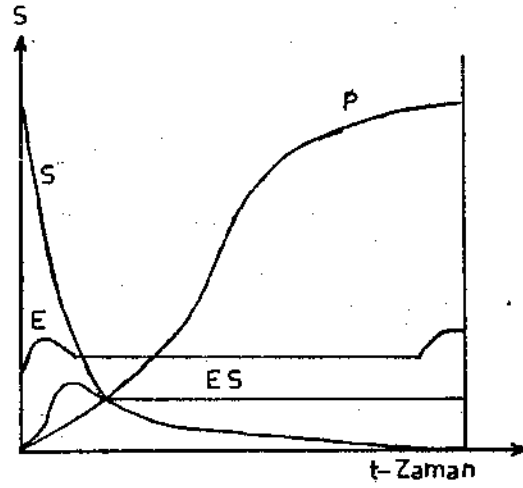
2.1 Michaelis-Menten Denklemleriyle Enzim Kinetiğinin İncelenmesi

Genel olarak tek substratlı bir enzim reaksiyonu aşağıdaki gibidir,



ES'nin iki olasılığı vardır. Ya geri bozulur veya ürün verir. Ancak ürünün bozulması reaksiyonun ilk anlarında olmaz.

Ürünün oluşma hızı, $V = \frac{dP}{dt}$ dir, veya $V = k_2 (ES)$ dir. Öyleyse ürünün oluşma hızı; k_1 , k_2 ve k_{-1} ile değişmektedir. Yani k_1 ve k_2 büyükse, ürünün oluşma hızıda büyük olur. k_1 ve $k_{-1} > k_2$ dir. Yani k_2 genellikle diğerlerine göre küçüktür. Bir enzim reaksiyonunda ES hızla oluşur ve geri bozulur. Arada bir ürün meydana gelir. Enzim, substrat, ürün ve enzim-substrat kompleksi arasındaki termodinamik denge aşağıdaki gibidir.



Şekil 2.1.1. Reaksiyonun termodinamik denge durumu.

Sürekli durumda (ES)'nin zamana bağlı değişimi sıfır kabul edilmektedir. Yani $\frac{d(ES)}{dt} = 0$ kabulüyle Michaelis-Menten bu tür reaksiyonların çözümünü yapmıştır (7).

Reaksiyon başında ortamın total enzim konsantrasyonu (E_t) olsun. Herhangi bir andaki serbes enzim konsantrasyonu (E) ise, enzim substrat kompleksi konsantrasyonu, $(ES) = (E_t) - (E)$ dir.

Bunlara göre sürekli durumda (ES) değişmesi;

$$\frac{d(ES)}{dt} = k_1 (E) (S) - k_{-1} (ES) - k_2 (ES) \text{ dir.}$$

sürekli durumda $\frac{d(ES)}{dt} = 0$ varsayıyla ;

$$k_1 (E) (S) - k_{-1} (ES) - k_2 (ES) = 0 \text{ olur.}$$

$$(E) = (E_t) - (ES) \text{ Yazıp, } (ES) \text{ bulunursa,}$$

$$k_1 (S) (E_t) - k_1 (ES) (S) - k_{-1} (ES) - k_2 (ES) = 0$$

$$k_1 (S) (E_t) = k_1 (S) (ES) + (k_{-1} + k_2) (ES)$$

$$(ES) = \frac{k_1 (S) (E_t)}{k_1 (S) + k_{-1} + k_2} \text{ olur. Ürünün meydana gelme hızı}$$

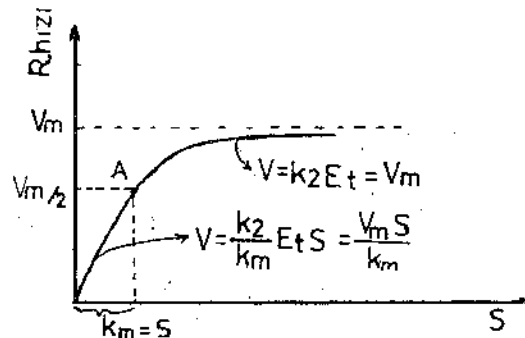
$$V = k_2 (ES) \text{ idi, buradan, } V = k_2 \frac{k_1 (S) (E_t)}{k_1 (S) + k_{-1} + k_2} \text{ durumuna gelir.}$$

$$\text{Pay ve payda } k_1 \text{ ile bölünürse, } V = k_2 \frac{(S) (E_t)}{(S) + \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}} \text{ olur.}$$

$\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = k_m$ ile gösterilirse, reaksiyon hızı şöyle bulunur:

$$V = k_2 \frac{(S) (E_t)}{(S) + k_m}$$

Bu eşitlikler görülen k_m sabitine Michaelis-Menten sabiti adı verilmektedir. Bu son eşitliğe göre hız ile substrat arasındaki durum Şek. 2.1.2. deki gibidir.



Şek. 2.1.2. Reaksiyon hızı ile substrat arasındaki durum.

Bu şekile göre belirli substrat konsantrasyonundan sonra reaksiyon hızı sınır bir değere vararak sabit kalmaktadır. V_m ile gösterilen bu sınır değer enzim reaksiyonunun erişebileceği maksimum hızdır. Substrat konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda $S \gg k_m$ olacağından, son eşitlikte k_m , S 'nin yanında ihmal edilerek bu eşitlikte hız, $V = k_2 E_t$ durumuna gelir.

2.2 Sürekli Durumda King ve Altman'ın Geometrik Modeli Üzerine Geliştirilen Matematik Model

2.2.1 Topolojik Yöntemler

Bu konudaki ilk çalışmaları 1956 da King ve Altman⁽¹⁾, 1966 da Volkenstein-Goldstein⁽²⁾ yapmışlardır. King ve Altman'ın geliştirdiği geometrik (topolojik) model üzerine kimi araştırmacılar akış diyagramlarını⁽¹⁴⁾, kimileri de graf teorisini uygulamışlardır.

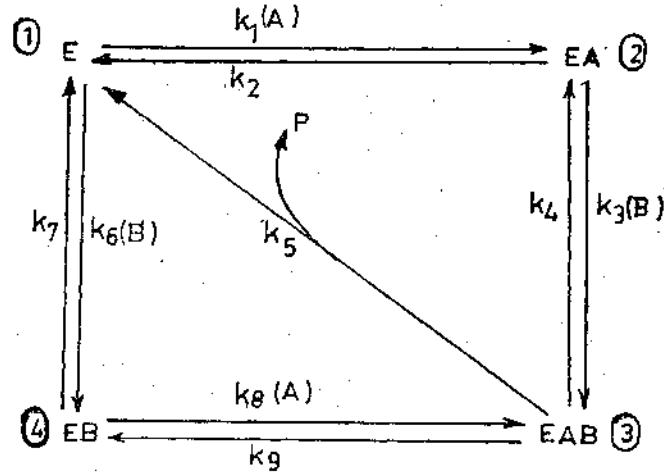
Fromm⁽⁴⁾, King ve Altman'ın geometrik modeli üzerine graf-teorisini uyguluyarak bu yöntemi daha derli toplu bir duruma sokmuştur. Bu metodun diğer şematik yöntemlere göre avantajı basit bir cebirle sonuca varmasıdır. İşlem aşağıdaki gibidir. King ve Altman'ın vermiş olduğu Şek.2.2.1 deki mekanizma alınmış olsun. Bu mekanizmada görüldüğü gibi enzim terimleri köşelerde yer almışlardır. Bu mekanizmada $k_1, k_2, \dots, k_9$ = hız sabitleridir. 1,2,3,4 numaraları her bir enzimi tanımlamaktadır.

1 numaralı düğüme ilişkin hesapları yapmak için, diğer düğümlerden bu düğüme en kısa bir yol seçilir. Bu yollar,

2. düğümden, 1. düğüme k_2

3. düğümden, 1. düğüme k_5

4. düğümden, 1. düğüme k_7 dir.



Şek. 2.2.1 King ve Altman'ın geometrik modeli.

Bundan sonra, 1. düğümle bağlantıları olan diğer düğümlerin bağlantısını sağlayan hız sabitiyle, 1. düğüme bağlantılı diğer düğümlerden yönleri dışarı doğru olan, hız sabitleri çarpımları toplamından 1. düğüme ilişkin denklem ortaya çıkar. Yani,

1. düğüm için bu: ① E = 2→1(3)(4)+3→1(2)(4)+4→1(2)(3) olur. Bu numaralar yerine hız sabitlerini yazarsak,

$$E = k_2(k_4+k_5+k_9)(k_7+k_8(A)) + k_5(k_2+k_3(B))(k_7+k_8(A)) + k_7(k_2+k_3(B))(k_4+k_5+k_9) \text{ olur.}$$

Bu son eşitlikte birtakım kısaltmalar yapılabilir. Kısaltmada, iki kez geçen aynı terimlerden biri ile, bir çarpımda $(EB \xrightleftharpoons[k_8(A)]{k_9} EAB)$ gibi tersine çevrilebilen hız sabitleri yan yana bulunuyorlarsa bunlar denklemden çıkartılır. Bu durum E için;

$$E = k_2k_4k_7 + k_2k_4k_8(A) + k_2k_5k_7 + k_2k_5k_8(A) + k_2k_9k_7 + k_2k_9k_8(A) + k_5k_2k_7 + k_5k_2k_8(A) + k_5k_3(B)k_7 + k_5k_3(B)k_8(A) + k_7k_2k_4 + k_7k_2k_5 + k_7k_9k_2 + k_7k_3(B)k_4 + k_7k_3(B)k_5 + k_7k_3(B)k_9 \text{ olur.}$$

Aynı şekilde EA, EB, EAB için de benzeri denklemler çıkartılırsa,

$$EA = k_1 k_7 (A) k_4 + k_1 k_8 (A)^2 k_4 + k_1 k_5 k_7 (A) + k_1 k_5 k_8 (A)^2 \\ + k_1 k_7 k_9 (A) + k_4 k_6 k_8 (A)(B)$$

$$EAB = k_1 k_3 k_7 (A)(B) + k_1 k_3 k_8 (A)^2 (B) + k_3 k_6 k_8 (A)(B)^2 + k_2 k_6 k_8 (A)(B)$$

$$EB = k_2 k_4 k_6 (B) + k_2 k_5 k_6 (B) + k_2 k_6 k_9 (B) + k_3 k_5 k_6 (B)^2 + k_3 k_6 k_9 (B)^2$$

$$+ k_1 k_3 k_9 (A)(B) \text{ şeklinde bulunur. Bu mekanizma için hız}$$

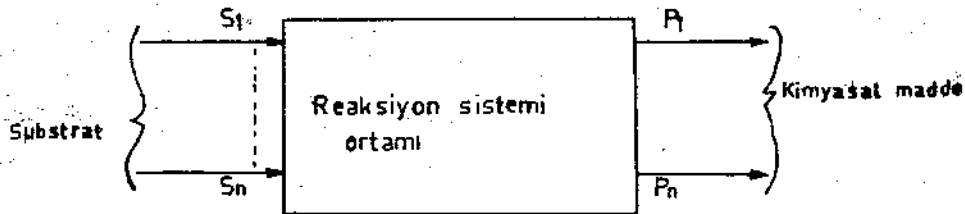
denklemleri aşağıdaki gibidir.

$$V = \frac{E_0 k_5 (EAB)}{E + EA + EB + EAB}$$

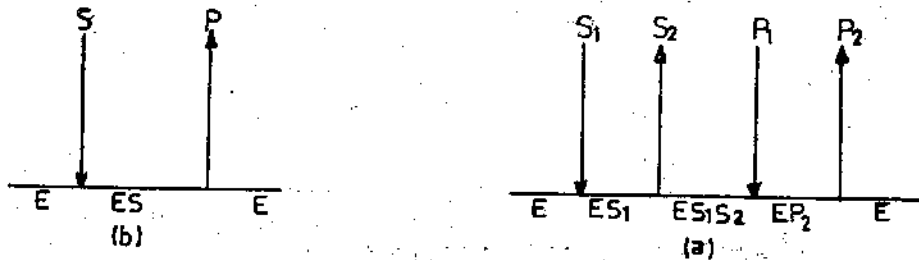
Bu formülde V, hız, E_0 , ortalama enzim ve E, EA, EB, EAB, yukarıda hesaplanan değerler olacaktır.

2.3 Cleland Gösterilimi Üzerine Kurulan Matematik Model

Blok olarak Şek. 2.3.1'deki gibi gösterilen enzim reaksiyonundan Cleland şeması çizilecek olursa, Şek. 2.3.2'deki durum elde edilir.

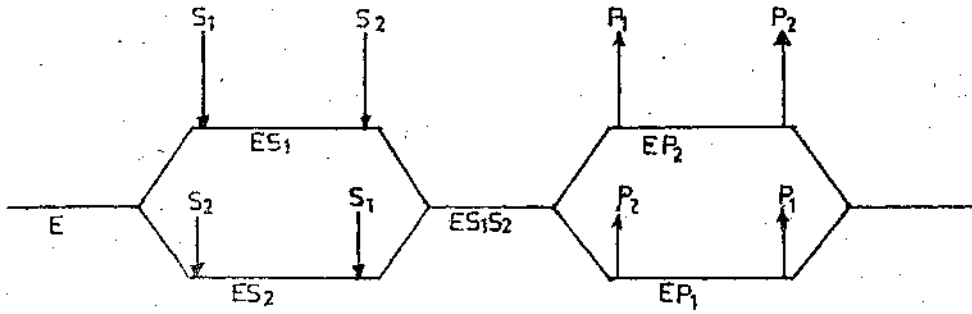


Şek. 2.3.1 Reaksiyon sistemi



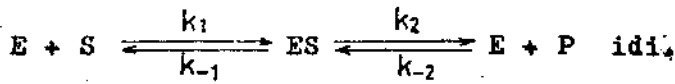
Şek. 2.3.2 Cleland şeması.

Şek. 2.3.2 (a) da bir enzim ve bir substrattan oluşan reaksiyon sistemini göstermektedir. (b) şeklinde ise, bir enzim iki substrattan oluşan enzimle düzenli bir reaksiyona sahip olan sistemi göstermektedir. İki substratlı düzensiz (bayağı) bir enzim reaksiyon mekanizmasının çözümü için ise, Şek.2.3.3 deki Cleland şeması düzenlenir.



Şek. 2.3.3.

Bu şema düzenlendikten sonra kataliz ve kimyasal yasalara uyularak sistemin çözümü yapılır. İlkel bir enzim reaksiyonu;



Burada $\frac{d(ES)}{dt}$ değişimi incelenirse, şöyle olur.

$$\frac{d(ES)}{dt} = k_1(E)(S) - (k_{-1} + k_2)(ES) + k_{-2}(E)(P) \quad (2.3.1)$$

Aynı şekilde substrat değişimi için aşağıdaki bağıntı geçerlidir.

$$\frac{d(S)}{dt} = k_{-1}(ES) - k_1(E)(S) \quad (2.3.2)$$

$$\frac{d(P)}{dt} = k_2(ES) - k_{-2}(E)(P) \quad (2.3.3)$$

Ürün değişimi için denklem 2.3.3 yazılır. Ayrıca total enzim için;

$$E_0 = (E) + (ES) \quad (2.3.4)$$

Denklem (2.3.4) gözönünde bulundurularak (2.3.1) nolu diferansiyel denklemi olayı aydınlatmaya yeterlidir.

Genel olarak reaksiyon esnasında E_i ' yi meydana getiren enzimsel bileşik maddelerin sayısı n olduğundan,

$$\frac{dE_i}{dt} = F_i(E), (S), (B), k \quad \text{şeklindeki enzimsel bir re-}$$

aksiyonun diferansiyel denklemleri de n ile belirtilmiş olacaktır. (E) ; bu bileşik maddelerin bir noktada toplanmasını (enzim), (S) ; bunların kalıntılarına (Substrat), (P) ; kimyasal maddeleri (ürünler) ve k da; hız sabitlerini göstermektedir. (E) ' nin yerine X ve (S) ile (P) ' nin yerine U konulursa, bu n ' li denklemler sistemi "durum denklemleri" yerine yazılabilir. $F_i(E), (S), (P)$ ve kimyasal $(E) (S)$ ile $(E) (P)$ terimlerinin toplamı olan bir fonksiyonudur. O halde,

$$\frac{dX}{dt} = [A] X + \sum_{i=1}^m U_i [B_i] X + [C] U \quad \text{şeklinde bir denklem ge-}$$

liştirilebilir. Bir önceki örnekte,

$$X = (ES) \quad \text{ve} \quad \begin{bmatrix} U_1 \\ U_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S \\ P \end{bmatrix} \quad \text{alınarak,}$$

$$\frac{dX}{dt} = - (k_{-1} + k_2) X + [U_1 k_1 + U_2 k_{-2}] X + [k_1(E_0), k_{-2}(E_0)] \begin{bmatrix} U_1 \\ U_2 \end{bmatrix}$$

şeklini alır. Sistemin çıkış değişkenleri genellikle kimyasal maddelerin teşekkülünün hızlarıdır. Aşağıdaki örnekte,

$$S = \frac{dP}{dt} = k_2 X + k_{-2} U_2 X - k_{-2}(E_0) U_2 \quad \text{dir. } S; \text{ aynı } F_i \text{ ti-}$$

pinden $g(X, U, k)$ nin bir fonksiyonudur⁽⁹⁾.

3. SİSTEM TEORİSİ VE ÇÖZÜM YÖNTEMLERİ

3.1 Sistem

Bir fonksiyonu yerine getiren sonlu sayıda fiziksel ögelerin birlikte bağlı bulundukları sınırlı bir ortamdır. Ya da bir etken büyüklüğe, bir tepken fiziksel büyüklük oluşturan ortam şeklinde tanımlanabilir⁽¹⁵⁾. Sistem tek bir enerji ortamında oluşabildiği gibi, çoğu zaman da birden çok fiziksel ortamın enerji alış verişi yapmak üzere bir fonksiyonu yerine getiren, karmaşık bir enerji ortamında olabilir (elektromekanik, elektrokidro-mekanik gibi). Aynı enerji ortamında olan fiziksel sistemlerin çözümleri daha kolay olup, sistem elamanlarına ilişkin fiziksel yasaların uygulanmasıyla sağlanır (Kirchhoff yasası, Newton yasası vb.). Karmaşık yapıli sistemlerde ise, enerji ve enerjinin birbirine dönüşümü açısından bakılırsa, enerjistik sistemler (elektrik, mekanik, ısı, vb.) ortak karakterdeki fiziksel yasalarla tanımlanırlar. Farklı fiziksel elamanlar için birbirine benzer (analog) bağıntılar tanımlanabildiğinden, bunları oluşturan fiziksel değişkenler de birbirlerine benzer (analog) olurlar. Bu ortak fiziksel özellik sonucu dinamik sistemin türü ne olursa olsun, ortak fiziksel yasa ve ilkelerinin kullanılmasıyla sistemin çözümü elde edilebilir.

Elektrik devrelerinin gelişmiş bir topolojisi vardır. Bu nedenle elektriksel olmayan toplu bileşenli sistemlerin elektrik analogları bulunarak elektrik devreleri teorisinin çözüm yöntemlerinden yararlanılabilir. Ayrıca elektrik devre elamanlarının davranışlarını çözümlenmeye yönelik analog bilgisayarlar yapıldığından, diğer fiziksel ögeler de bu analogi sonucu analog bilgisayar yardımıyla çözüm ve simülasyonu yapılabilir. Toplu bileşenli dinamik sistemlerin genelleştirilmiş sınıflandırması Tablo 3.1.1 de görülmektedir.

Tablo 3.1.1 : Toplu bileşenli dinamik sistemlerin genelleştirilmiş sınıflandırılması.

Enerji domeni	Akış değişkeni	Çaba değişkeni	İntegral akış değişkeni	İntegral çaba değişkeni
Elektrik	Akım i	Gerilim v	Yük	Akı
Mekanik (Öteleme)	Kuvvet F	Hız V	Momentum P	Yer değiştirme X
Mekanik (dönme)	Dönme momenti T	Dönme hızı	Açısal momentum	Açısal yer değiştirme
Akışkan	Debi Q	Basınç P	Hacim V	Basınç momentumu
Isıl	Isı akış hızı q	Temperatür T		
Diffüzyonel	Kütle akışı J (molar akış)	Kimyasal potansiyel	Kütle m_i Mol sayısı n_i	
Kimyasal reaksiyon	Reaksiyon hızı k	Affinlik A	İlerleme	
Konsantrasyonel	Çöküntü hızı	Konsantrasyon C	Çöküntülü miktar (Q)	

Tablo 3.1.2 de birbirine analog olan fiziksel sistemler görülmektedir.

Tablo 3.1.2 : Çeşitli sistem değişkenlerinin benzeşimi
(Sistem analogisi)

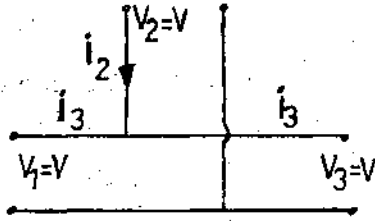
GENEL	ÖTELEMELİ MEKANİK	DÖNMELİ MEKANİK	ELEKTRİK	HİDRO DİNAMİK	ISIL	KONSANT- RASYONAL
Çaba de- ğişkeni	Hız	Açısal hız	Gerilim (akım)	Basınç	Tempera- tür	Konsant- rasyon
Akış de- ğişkeni	Kuvvet	Dönme momenti	Akım (Gerilim)	Debi	Isıl debi	Çözüntü debisi
Kayıp eleman- ları	Sönüm katsa- yısı	Sönüm katsa- yısı	Direnç	Akışkan direnci	Isıl direnç	Çözüntü kondük- tansı
Atalet eleman- ları	Kütle	Atalet	Kapasite- tans	Akışkan kapasite- tans	Isıl ka- pasitans	Dağılım hacmi
Katılık eleman- ları	Yay katılığı	Dönel yay ka- tılığı	İndük- tans	İnertans		

Tablo 3.1.2 de tanımlanan enerji biriktiren ve tüketen pasif fiziksel elemanların dışında sistemde enerji üreten kaynaklar ve enerjiyi bir durumdan başka duruma dönüştüren elemanlar da vardır. Bağımsız kaynakların dışında sistemde elektron tüpleri, transistörler gibi bağımlı kaynaklar da bulunabilir. Sistemdeki enerji dönüştürücüler ideal transformatör ve jiratorlardır. Bunlardan başka sistemin başka noktalarındaki enerjinin değişimine göre dönüşüm yapan modüle dönüştürücüler de sistemde yer alabilirler⁽¹⁶⁾.

Şek. 4.2.1 (a) da A dan B'ye bir gücün aktarıldığını, Şek. 4.2.1 (B) de de B kapısından A kapısına bir gücün aktarıldığını göstermektedir. Bu şekilde "e" çaba değişkeni ve "f" akış değişkenidir. Gücün okunun yönü e ve f'nin yönlerinden bağımsızdır. Şek. 4.2.1 de sol taraftaki gösterilimler ilkel bir gösterilimdir. A ve B kapıları arasındaki nedensellik (kızalite) yani çaba ve akış değişkenlerinin polaritelerinin birlikte gösterilişi, e çaba değişkeninin okunun ucuna dik bir strok çizgisi koymakla belirlenmektedir. Böylece bir bağlaç diyagramı çizildiğinde her bağlaç ögesi için çaba ve akış değişkeninin durumunu polaritece ve birbirlerine göre topolojik durumları ile I-ve O-kapılarına göre belirlenmiş olmaktadır. Bu durum Şek.4.2.1'in sağ tarafında görülmektedir. burada e; uç değişkeni, f de; iç değişkenidir.

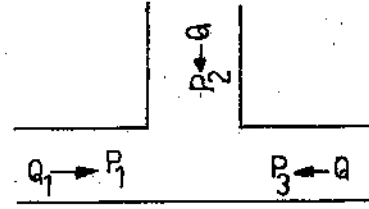
Verilen bir sistemin bond graf modelini kurabilmek için önce o sistemin tüm enerji kapıları belirlenir. Bu kapılar genel olarak üç türdür. Birincisi iki-kapılılar, yani enerji tüketen veya biriktiren bileşenlerdir. ikincisi de seri çok-kapılılardır. Seri çok kapılılar "1" ile gösterilmektedir. Üçüncüsü paralel çok-kapılılardır. Bunlarda "0" ile gösterilmektedir.⁽¹⁹⁾

I- Kapılarında ortak değişken "f" akış değişkenidir. O-kapılarında ortak değişken "e" çaba (uç) değişkenidir. Bu kapıların çeşitli sistemlere göre durumları Şek. 4.2.2 de görülmektedir. Bu şekilde elektrik ve hidrolik devre örneği alınmıştır. Paralel kapıların bond graf gösterilimi ve buna ilişkin güç, akış ve çaba değişkenleri yine aynı şekilde yapılmaktadır. Seri kapılara ilişkin bond graf gösterilimi ve bu kapıya ilişkin çaba ve akış değişkenlerinin durumları da gösterilmiştir.



Elektriksel sistemin paralel kapısı

(a)



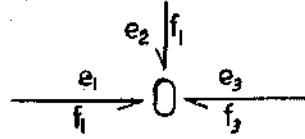
Akışkan sistemin paralel kapısı

(b)

Şek.4.2.2 (a) ve (b)'nin bond graf gösterilimi ve bu kapılara ilişkin akış ve çaba değişkenlerinin durumu aşağıda görülmektedir.

$$\sum_{i=1}^3 f_i = 0$$

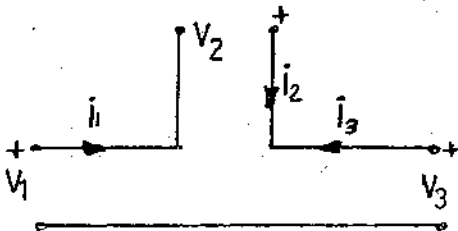
$$e_1 = e_2 = e_3 = 0$$



$$\sum_{i=1}^3 Q_i = 0$$

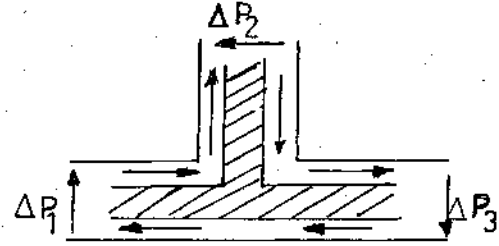
$$P_1 = P_2 = P_3 = P$$

Seri kapılara ilişkin bond graf gösterilimi Şek. 4.2.2 (c) ve (d) de ve bu kapıların akış ve çaba değişkeni aşağıda görülmektedir.



Elektriksel sistemin seri kapısı

(c)

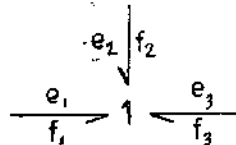


Akışkan sistemin seri kapısı

(d)

$$\sum_{i=1}^3 e_i = 1$$

$$f_1 = f_2 = f_3 = f$$



$$\sum_{i=1}^3 P_i = 0$$

$$Q_1 = Q_2 = Q_3 = Q$$

Şek.4.2.2 Seri ve paralel kapıların bond graf gösterilimi.

4.3 Bond Graf Modelinin Çizilişi

Verilen bir sistemin bond grafını çizmek için önce gözleme dayanarak çizme yoluna gidilir. Yani sistemdeki "1" ve "0" kapıları ile enerji modları arasındaki TR, MTR, JR ve MJR belirlenir. Sistemdeki kaynak elemanları ile diğer elemanların hangi "1" ve "0" kapısına bağlı olması gerekiyorsa oraya yerleştirilir. Böylece polaritesiz gözleme dayanan model kurulmuş olur. Bu model üzerinde kaynak elemanlarının bağlaç çizgisi üzerindeki yarım okların yönü "0" ve "1" kapılarına doğru seçilir. Pasif bileşenlerin (R,L,C) yarım oklarının yönleri ise; "1" ve "0" kapılarından bu bileşenlere doğrudur. Bu aşamadan sonra bağlaç polaritesi Tablo 4.2.1 ile ve diğer açıklamalara göre verilir. Çaba ve akış değişkenleri yönünden bağlaç elemanı üzerinde çeşitli sistemlerin Tablo 4.2.1' e uyarak gösterilimi aşağıdaki gibidir.

$\frac{V}{i} \rightarrow$: Elektriksel sistem

$\frac{F}{V} \rightarrow$: Yer değiştirmeli mekanik sistem

$\frac{\tau}{\omega} \rightarrow$: Dönmeli mekanik sistem

$\frac{P}{Q} \rightarrow$: Hidrolik sistem

$\frac{T}{S} \rightarrow$: Termodinamik sistem

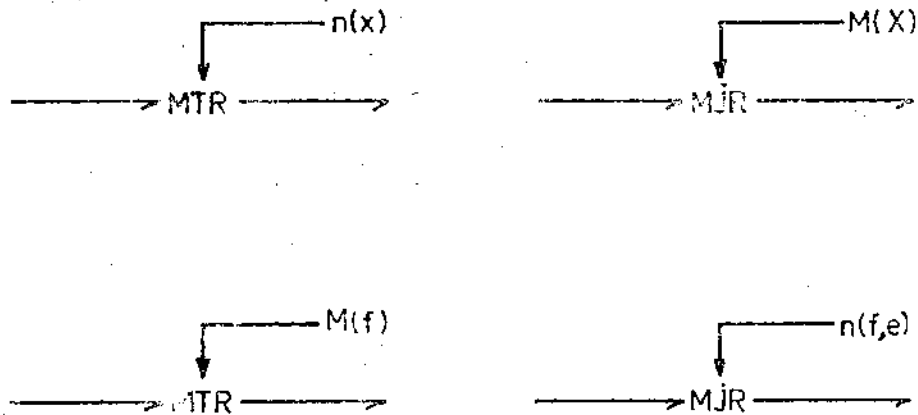
$\frac{A}{\mu} \rightarrow$: Kimyasal sistem

$\frac{C}{Y} \rightarrow$: Konsantrasyonel sistem

"0" ve "1" kapılarının belirlenmesinde elektriksel olmayan sistemler için zorluklar çıkabilir. Bunun için iç-değişkeninin ortak noktaları, 1-kapısı olarak, uç-değişkeninin ortak noktaları da, 0-kapısı olarak belirlenmelidir. Mekanik sistemde hız

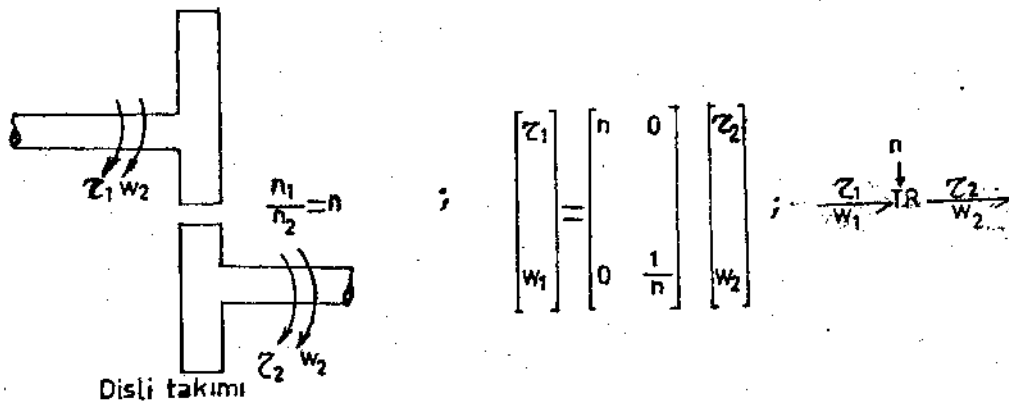
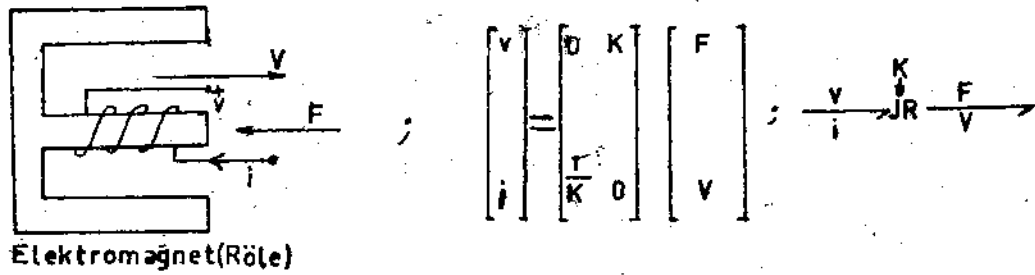
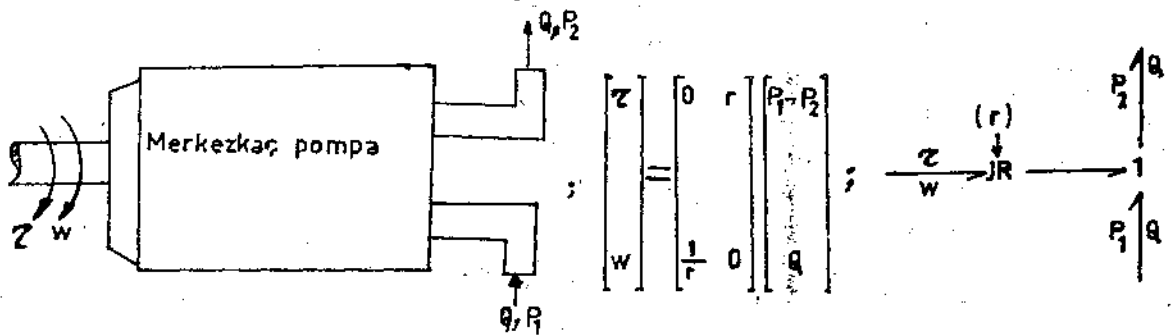
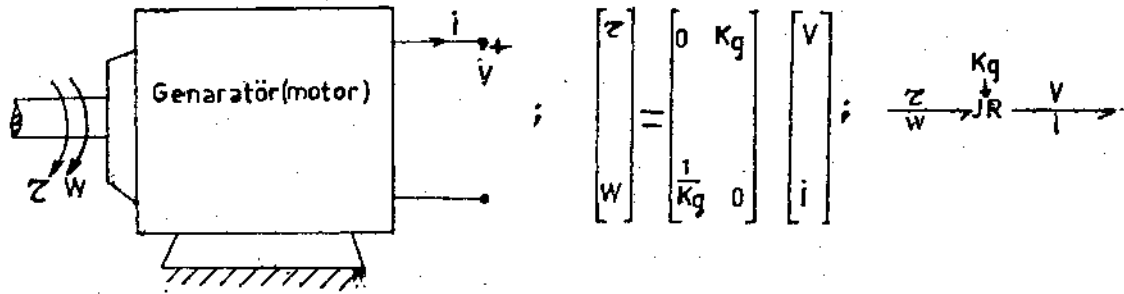
kaynakları 0- kapılarına, kuvvet ve moment kaynakları da 1-kapılarına bağlanır. Elektrik ve hidrolik sistemlerde iç değişkeni tipi kaynaklar 0-kapılarına, uç değişkeni tipi kaynaklar da 1-kapılarına bağlanır. Kurulan bond graf modeli üzerinde; mekanik sistemler için sıfır hız noktaları ile yer hızı sıfır kabul edilerek, bond graftan çıkartılır. Elektrik sistemlerde de yer potansiyeli ile sıfır potansiyel noktaları, hidrolik sistemlerde atmosfer basıncında olan noktalar bond graftan çıkartılır. Ayrıca üzerinde başka eleman bulundurmayan "1" ve "0" kapıları da diyagramdan çıkartılarak basitleştirme yapılır. Böylece sisteme ilişkin bond graf modeli kurulmuş olur. Artık bu model üzerinde 1-kapıları için uygunluk, 0-kapıları için süreklilik denklemleri yazılarak sisteme ilişkin bir matematik model çıkartılabilir. Yine bu modelden analog ve dijital bilgisayar simülasyonuna gidilebilir.

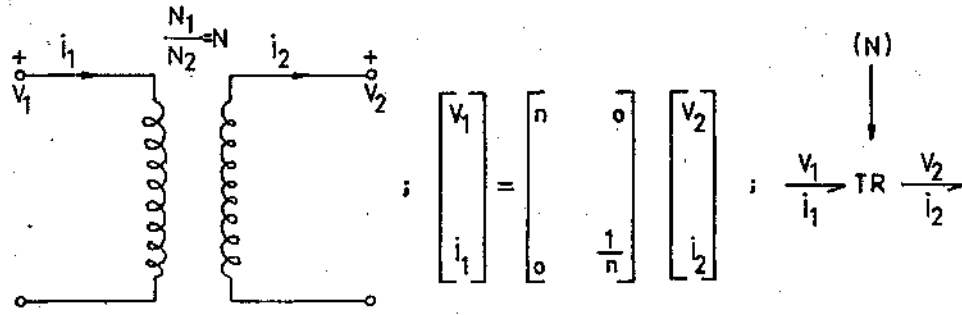
Herhangi bir sisteme ilişkin bond graf modeli kurulurken sistemde yer alan MTR, MJR, TR, JR'lerde gözönüne almak gerekir. Modüle jirator ve transformatörlerin bond graf gösterilimi Şek. 4.3.1 deki gibidir. Fiziksel jiratorlar ve transformatörlerin çeşitli şekilleri ve matematik modeli ile bond graf gösterilimi de Şek.4.3.2 de görüldüğü gibidir.



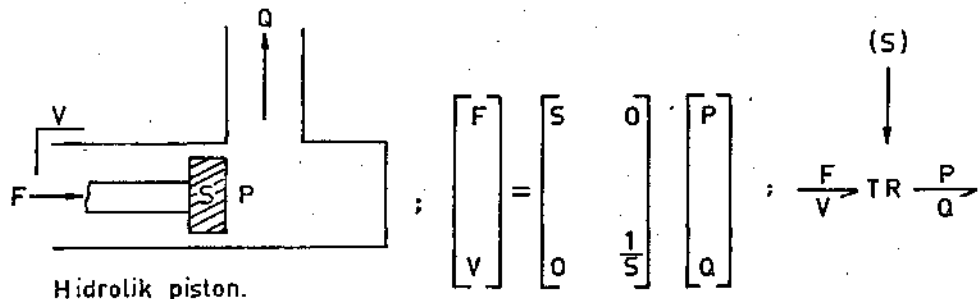
Şek . 4.3.1 Modüle jiratorların bond graf gösterilimi.

Fiziksel transformator ve jiratorların bond graf gösterilimleri.

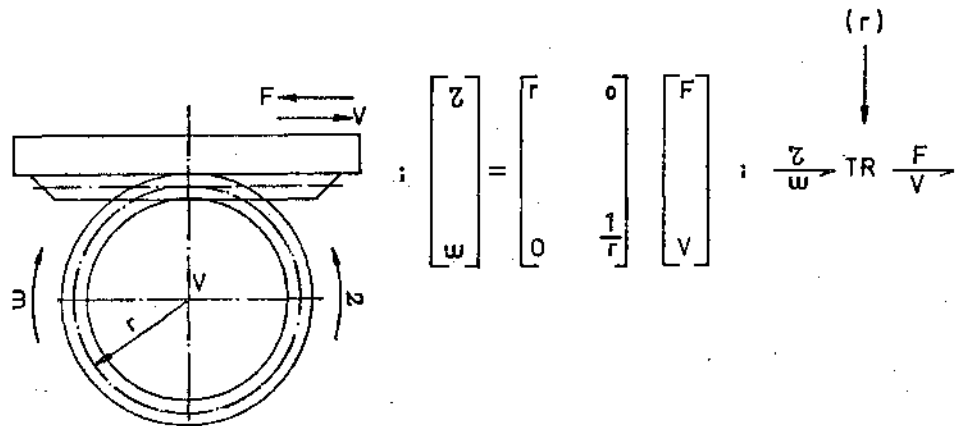




Elektrik transformatörü.



Hidrolik piston.



İki yönlü hareketli tabla.

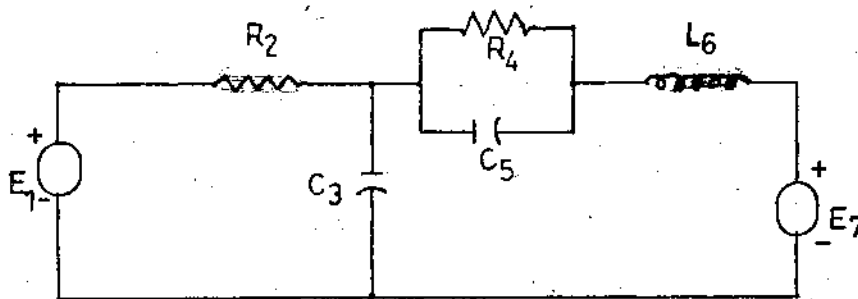
Bond graf tekniğinin elektrik, mekanik, hidrolik ve genel sistemlere uygulanmasında kontrol sistemlerindeki kütle-indüktans (Maxwell-Kelvin) benzeşiminden yararlanılır. Bu benzeşim Tablo 4.3.1 de görülmektedir.

Tablo 4.3.1 Kütle-İndüktans benzeşimi.

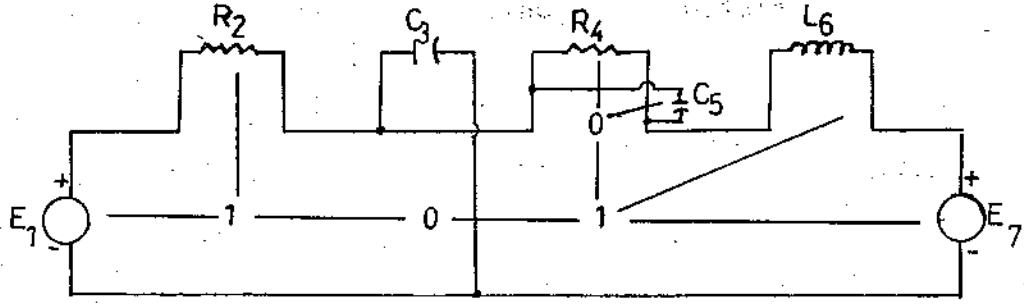
Mekanik sistemler		Elektrik	Hidrolik	Genel sistem
Öteleme hareketi	Dönme hareketi	Gerilim V	Basınç P	Uç değişkeni $\dot{Y}$
Kuvvet F	Dönme Momenti T			
Hız V	Açısal hız	Akım $\dot{I}$	Debi Q	İç değişkeni $\dot{Z}$
Kütle	Döner Kütle I	İndüktans L	Hacim	—
Yay 1/K	Döner yay 1/K	Kapasitans C	İnertans L_b	—

4.4 Bond Grafların Çeşitli Sistemlere Uygulanışı

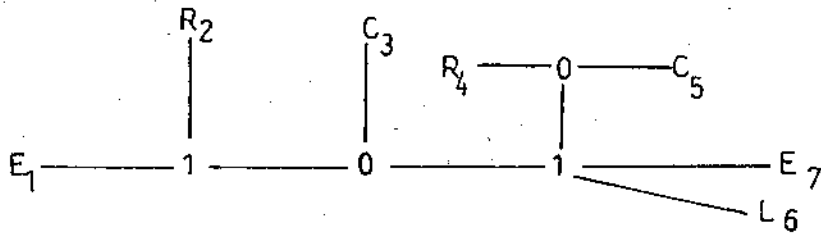
(A) Elektrik Devresine Uygulanışı



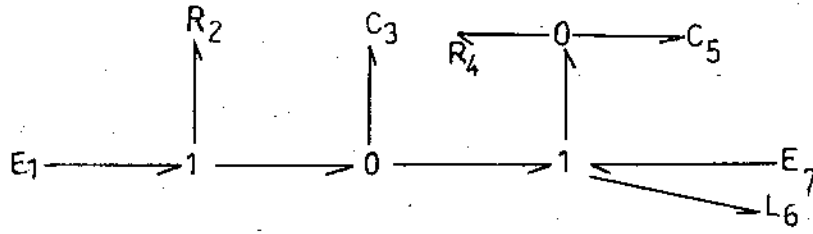
(a) Fiziksel devre



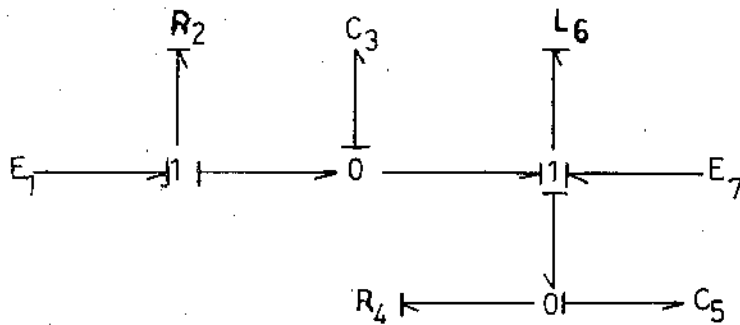
(b) Devrenin fiziksel enerji kaplarına ayrılışı



(c) Fiziksel devreden kurulan ilkel bond graf modeli

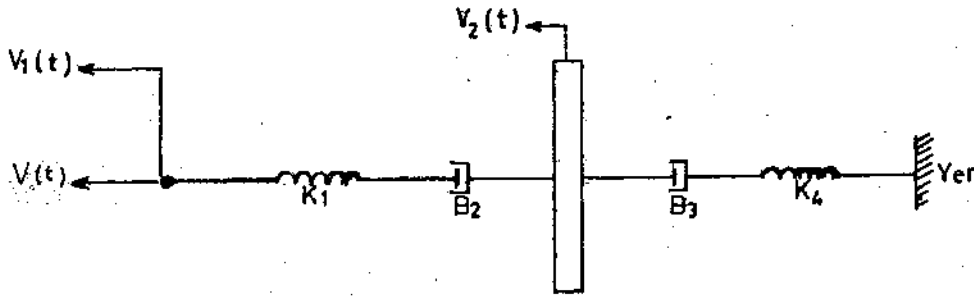


(d) Güç polaritelerinin verilişi

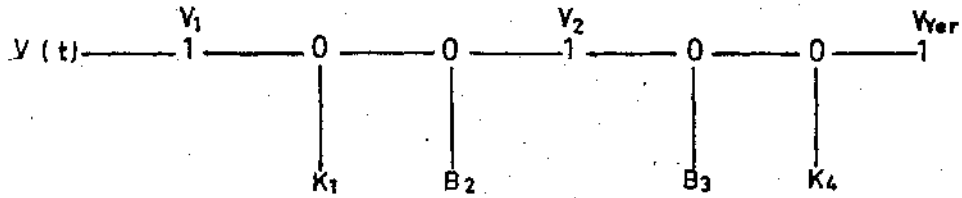


(e) Bağlaç polaritesi verilen bond graf modeli

(B) Mekanik sistem: uygulaması

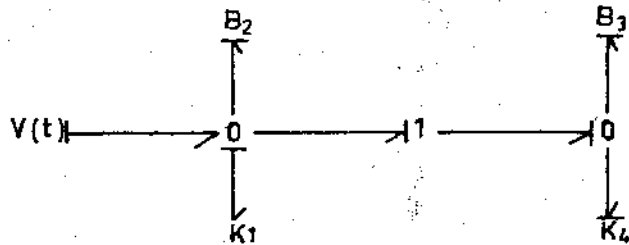
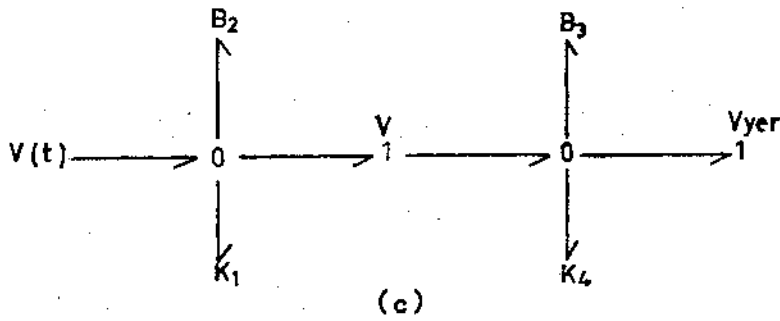


(a) Fiziksel sistem



(b) Enerji kapılarına ayrılışı

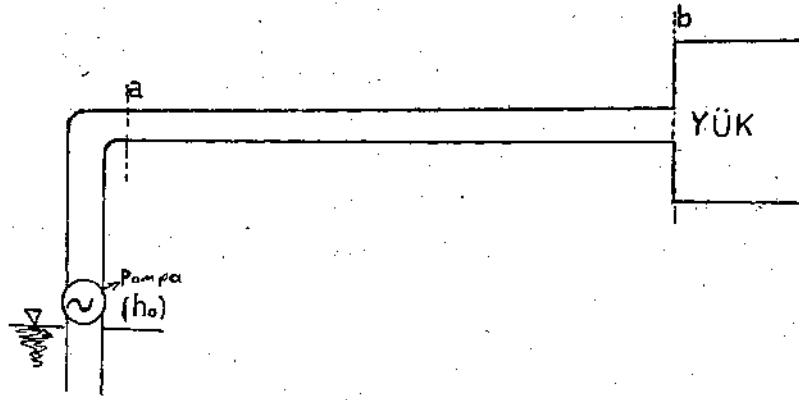
Ard arda olan sıfır noktaları birleştirilerek, güç polaritesi verilirse (c) deki durum elde edilir.



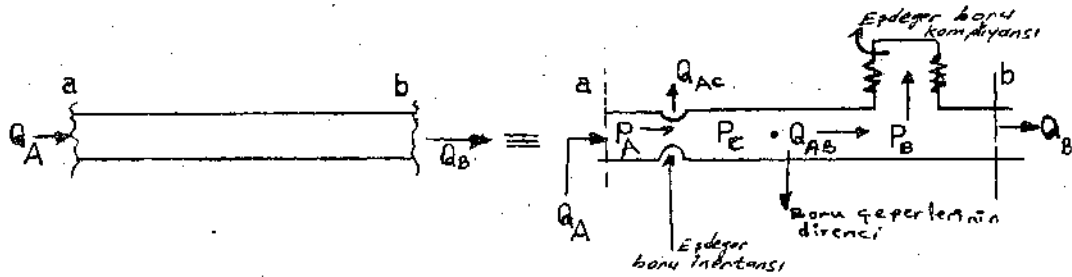
(d) İndirgenmiş ve bağlaç polaritesi verilmiş durum

Şek. 4.4.2 Mekanik sistemin bond graf modeli.

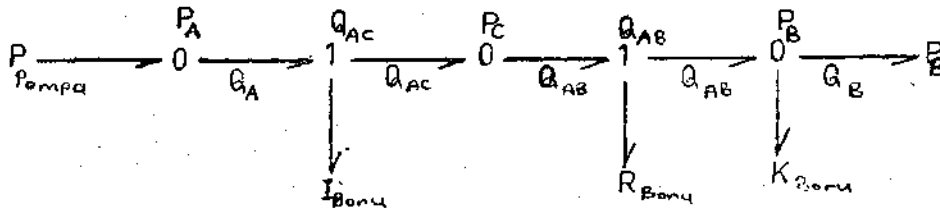
(C) Bir hidrolik sistemin bond graf modeli



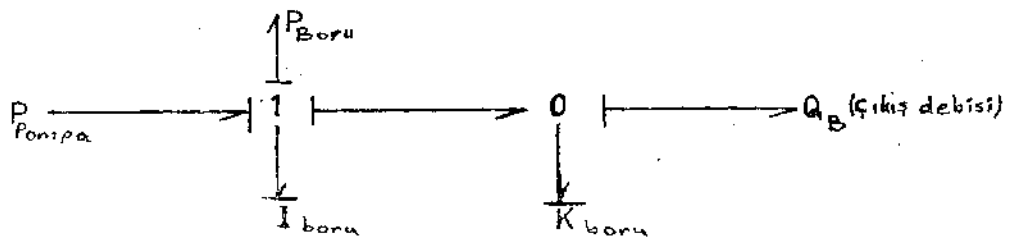
(a) Fiziksel sistem



(b) Boru eşdeğerleri : Değişkenleri ve parametresi

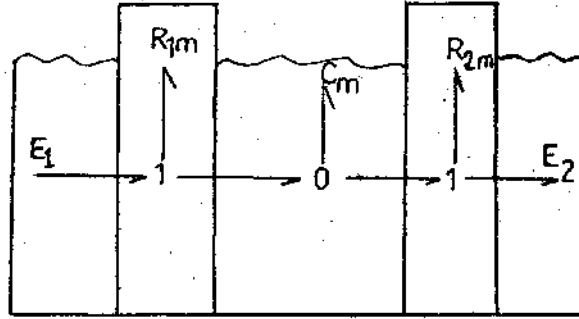


(c) Boru devresinin bağlaç diyagramı ve güç polaritesi



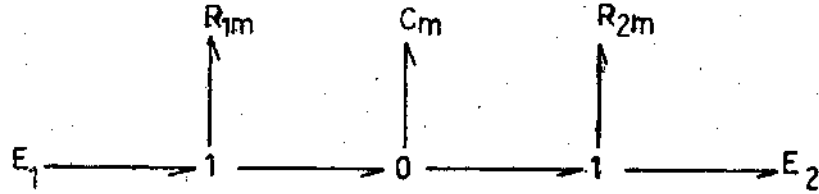
(d) Bağlaç polaritesi verilen bond graf modeli

(D) Bir membran sistemin bond graf modeli

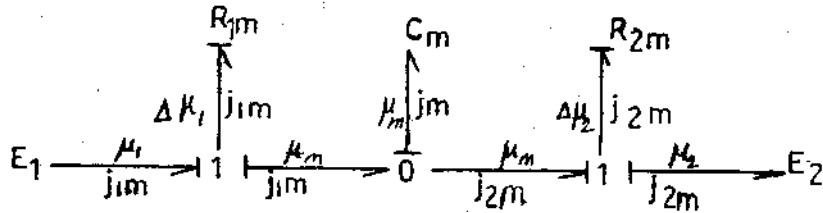


(a) Sistemin enerji kaplarına ayrılışı

Burada R_{1m} , R_{2m} membran rezistansı, J_{1m} ve J_{2m} akış değişkeni ve C_m membran kapasitesidir. E_1 ve E_2 sistemin kaynaklarıdır. Buna göre bond graf ve güç polaritesi aşağıdaki gibidir.



(b) Sistemin güç polaritesinin verililişi



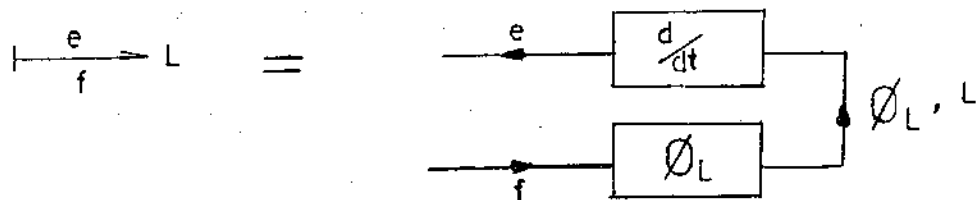
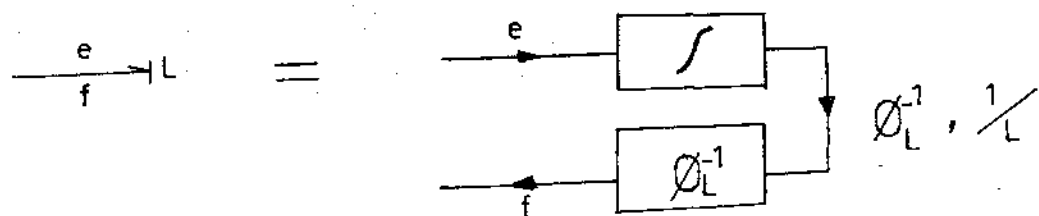
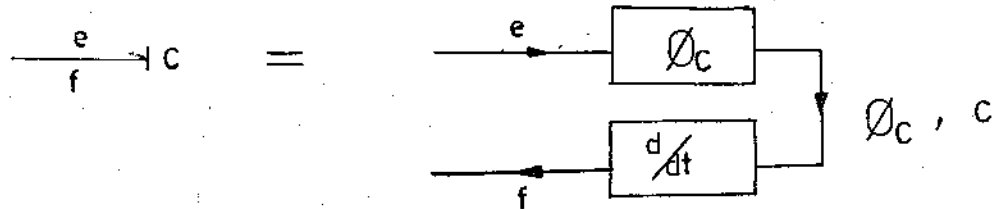
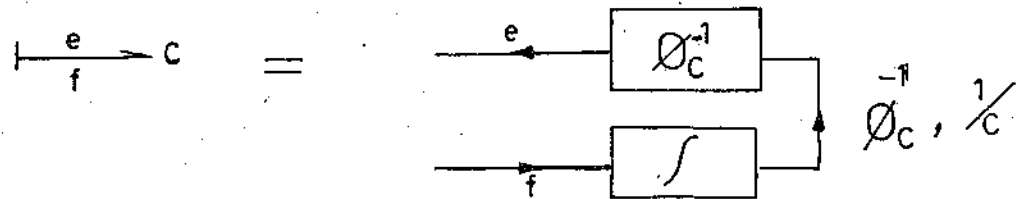
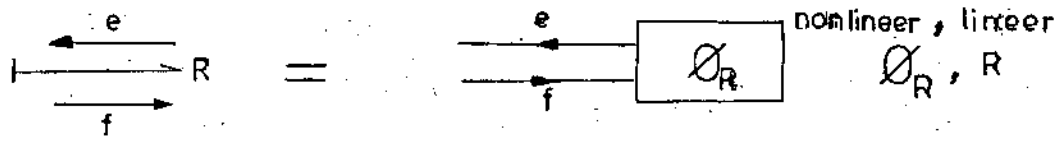
(c) Sistemin bond graf modeli

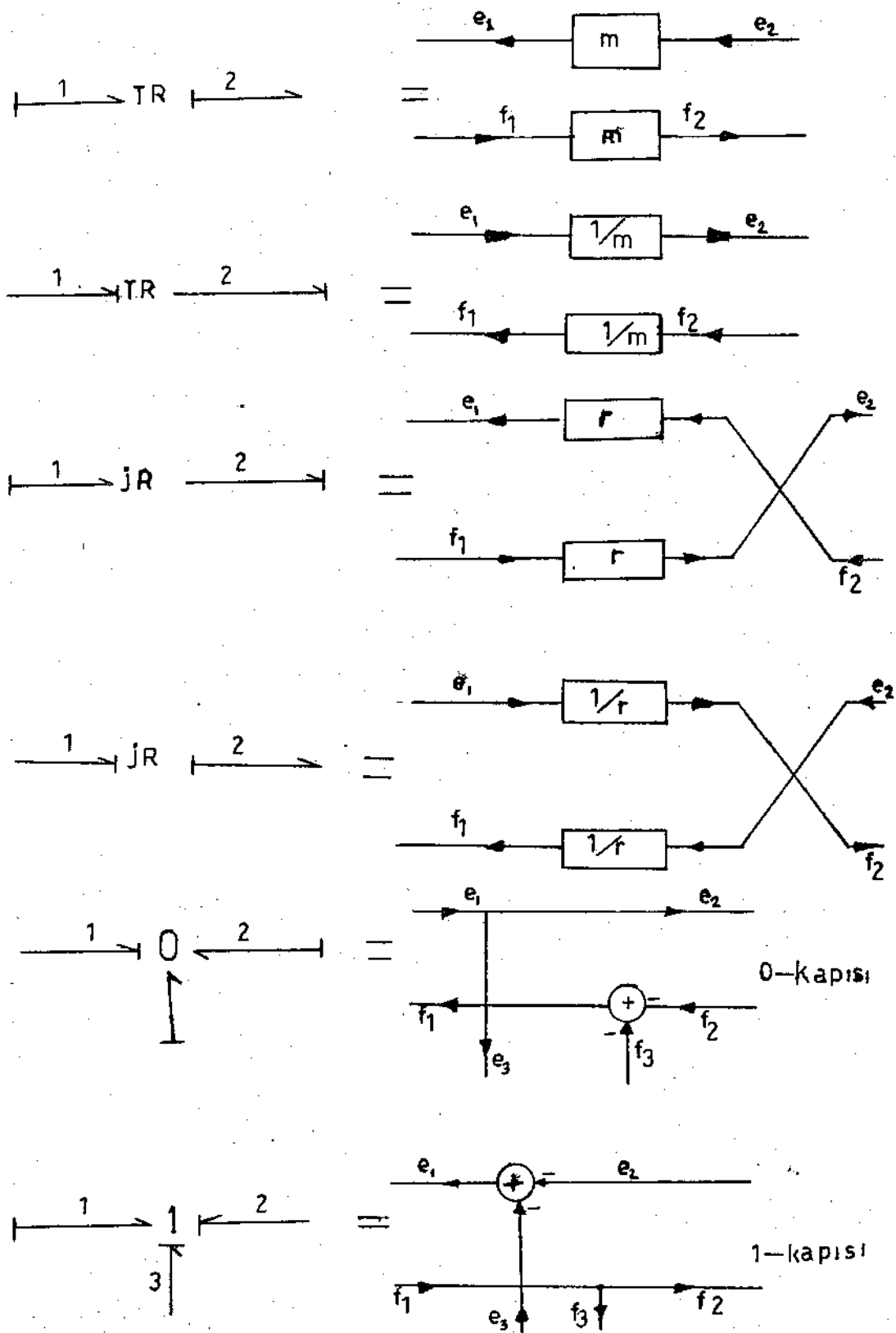
Şek. 4.4.4

4.5 Bond Grafların Fonksiyonel Blok Diyagram Eşdeğerlikleri

Yedi tür bond graf ögesinin bond graf-blok diyagram

eşdeğerlikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir. Bu eşdeğerlik özelliği, bond graflarla simülasyon donanımı diyagramlarının elde edilmesinde yararlıdır⁽²⁶⁾.





Tablo 4.5.1

4.6 Enzim Kinetiğinin Bond Graf'larla İncelenmesi

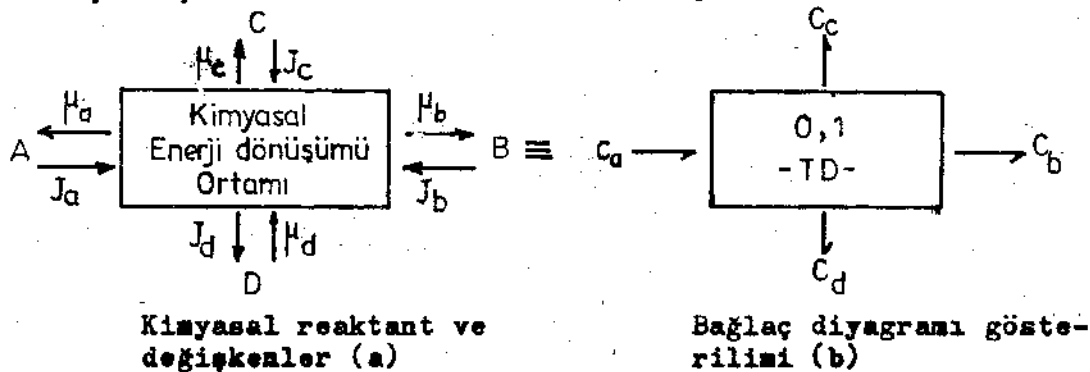
Bu çalışmada metabolik reaksiyon üzerinden seçilen izler (pathways) üzerine bir teori kurmaya çalışılmıştır. Özel bir metabolik iz yerine, bunların genelini veren bir model kurup, bu model üzerinde çalışmalar genelleştirilmiştir. Başlangıçta tek kademeli bir enzim reaksiyonunun bond graf modeli çıkartılarak daha sonra karmaşık reaksiyonlar için genel modele uygulanmıştır.

Enzim reaksiyonlarında bilindiği gibi üç ana etken vardır. Bunlar; enzim, substrat ve üründür. Bu üç ana unsur arasında, yani substratın ürüne dönüşmesi yolu boyunca bir işlem izi, yada bağlantı elamanları vardır. Bağlantı elamanları aynı zamanda bazı bilgileri de üzerlerinde taşırlar. Substratın enzim yardımıyla ürüne dönüşmesi aslında biyokimyasal enerjinin yer değiştirmesi yada başka bir biyokimyasal enerji şekline dönüşmesidir. Bu olay elektrik devrelerinin bir kolunda bulunan akım ve gerilimin başka bir kolda yeni bir akım ve gerilim yaratması gibi düşünülebilir. Nasıl elektrik devreleri ve diğer dinamik sistemler bond graf'larla modellenabiliyorsa, enzimatik olayda aynı şekilde modellenenebilir. Yani bağlantı yolları gözönüne alınarak sisteme ilişkin bir topoloji kurulabilir. Çünkü sistem dokusunda da çeşitli tür enerji kapıları (birbirine bağlı ürün ve substrat ağı nedeni ile) bulunmaktadır. Bu reaktantlar arasında bulunan bağlantı elamanı, reaksiyonun akış yönünü, yani güç akış yönünü, kimyasal potansiyelleri ve akış değişkenlerinin yönünü de belirtmelidir. Bu aranan nitelikteki bir model bond graf'larla açık bir biçimde yapılabilir. Burada elektrik devrelerini esas aldığımızdan (bu durum benzeri fiziksel sistemler içinde aynıdır) iki temel değişken tanımlamak zorundayız. Bu değişkenler bölüm 4 de sözü edildiği gibi çaba ve akış değişkenleridir. Bilindiği gibi bunlar elektrik devrelerinde gerilim ve akım değişkenidir. Aynı değişkenler, hidrolik, mekanik termik ve diğerleri için nedensellik (kozalite) ilkesi gözönüne alınarak bond graf tekniği ile tanımlanmıştır. Akış değişkeni olarak, birim zamanda çözünen veya substrat tara-

fından ürün tarafına akan substratın veya ürünün molekül sayısı alınabilir. Buna ürün tarafına akan molekül hızı da denilebilir. Bu hız genel kimyasal olaylardaki notasyonlara bağlı kalınarak "J" ile gösterilir.

Elektrik devrelerinde çaba değişkeni olarak, bir kapıdan başka bir enerji kapısına enerji aktarılmasını sağlayan, yani akımın akmasını zorlayan etken olarak iki enerji kapısı arasındaki potansiyel farkı alınmıştır. Kimyasal ve biyokimyasal olayda da reaksiyonun hangi yöne işliyeceğine ve reaksiyon hızına kumanda eden, serbest iç enerjiler ve konsantrasyonlardır. Öyleyse bu çaba değişkenini de " μ " bir vektörel büyüklük olmak üzere kimyasal potansiyel şeklinde tanımlayabiliriz. Böylece iki kimyasal enerji kapısındaki güç; $P = \mu \cdot J$ ile tanımlanabilir. Bu durumda, ürünün oluşma hızına kumanda eden direkt olarak akış değişkenleri, akış değişkenlerine de kumanda eden substrat ve ürünün konsantrasyonları ile serbest iç enerjileridir.

Kimyasal ve biyokimyasal reaksiyonlarda dengeli veya dengeye çok yakın durumlarda reaksiyona giren reaktantların kimyasal potansiyelleriyle $\mu_i(t)$ ve mol sayısı hızları $J_i(t)$ arasında nedensellik ilkesini sağlayan fiziksel olaylar gelişmektedir. Şekil 4.6.1. de görüldüğü gibi bir reaksiyon, bir kapalı-kutu ile çok-uçlu olarak modellendirilebilir.



Şekil 4.6.1 Sistem notasyonu ile kimyasal reaksiyonlar ve değişkenlerin retikülasyonu.

A,B,C ve D gibi reaktantların etkileşimi sonucu oluşan bir reaksiyonu düşünelim. Nedensellik ilkesini, kimyasal potansiyelleri " μ " ve mol sayısı hızlarını gözönünde bulundurarak Şek. 4.6.1.a daki gibi iki işaretli ve Şek.4.6.1.b deki gibi tek işaretli olarak bağlaç diyagramları ile modellendirilebilir⁽²¹⁾. A,B,C,D reaktantları arasında bir enerji dönüşümü ortamı vardır. Bu ortamdaki güç retikülasyonunun her bir bağlacı $P_i = \mu_i \cdot J_i$ ile tanımlanan kimyasal güç büyüklüğü ile gösterilebilir. " μ " çaba değişkeni ile "J" akış değişkenleri arasında elektrik devrelerindeki benzerlikten hareketle aşağıdaki bağıntı yazılabilir.

$$J_i = \frac{dn_i}{dt} = \frac{dn_i}{d\mu_i} \cdot \frac{d\mu_i}{dt} = C_i \cdot \frac{d\mu_i}{dt}$$

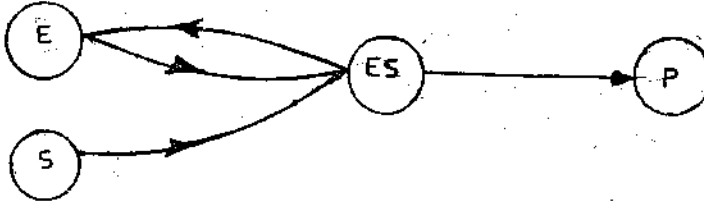
Bu bağıntıda C_i kimyasal kapasitanstır. C_i kimyasal kapasitansının, c_i kimyasal konsantrasyonu ile ideal bir karışım için

$$C_i = \frac{dn_i}{d\mu_i} = \frac{n_i}{RT} = \frac{c_i \cdot V}{RT}$$

bağıntısı vardır. Burada V elamanı hacim R; reaksiyonda ısı şeklinde yiten enerjiyi gösteren dirençtir. Bu benzeşimlere göre bir kimyasal reaksiyonun bir elektrik (fiziksel) devreye benzer olduğu ortaya çıkar. Ancak kimyasal bir reaksiyonda genel anlamda birkaç fiziksel olay aynı anda oluşuyorsa da enzimatik olayda izotermik bir durum vardır. Bu çalışmada stokiometrik katsayılar ve kimyasal reaksiyon-devre parametreleri gözönüne alınarak sistem modellemesi yapılmıştır.

4.7. Tek Kademeli Bir Enzim Reaksiyonunun Bond Graf Modeli

Şek.4.7.1 de görüldüğü gibi basit bir enzimatik reaksiyon sistemini gözönüne alalım. Bu sisteme ilişkin klasik sistem denklemini yazalım.

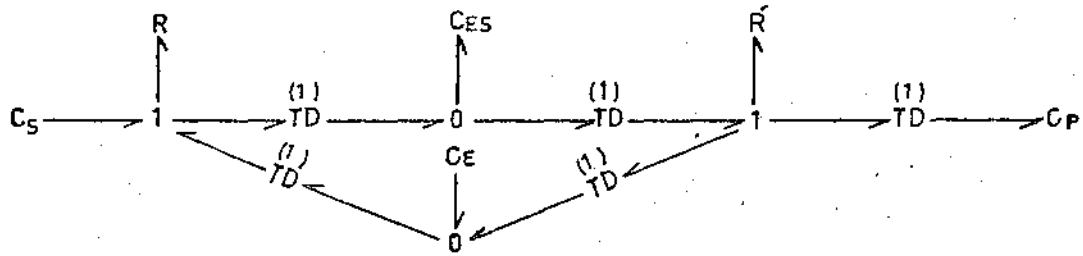


Şek. 4.7.1 Tek kademeli bir enzimatik reaksiyonun biyokimyasal akış diyagramı

Buna ilişkin reaksiyon zinciri $S + E \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} ES \xrightleftharpoons[k_{-2}]{k_2} E + P$ olup, burada k_1 , k_{-1} , k_2 , k_{-2} reaksiyonunun hız katsayıları, S; substrat, E; enzim ve P; reaksiyon sonucu ortaya çıkan ürün olduğu daha önce de tanımlanmıştı. Bu denklemlerden de görüldüğü gibi enzim reaksiyon sonucu bir değişikliğe uğramadan tekrar ortaya çıkmakta ve biyokimyasal akışım diyagramından görülmekte olduğu gibi bir geribesleme reaksiyonu olmaktadır. Substrat ürüne dönüşerek sonuçta yine bir başka kimyasal enerji görünümünde ortaya çıkmaktadır. Ancak bu kimyasal enerjinin substrat durumu ile ürün durumu arasındaki oran ve etkileri farklıdır. Bu dönüşüm bir enerji dönüştürücü elemanı notasyonu (bond graf transformatörü -TD- ile) modellenirilebilir. Reaksiyonun ilk akışına neden olan substratı da kaynak elemanı gibi düşünmek gerekir. Ayrıca reaksiyonun her kademesinde S, ES, E ve P'nin bir reaksiyona girebilme yada iş yapabilme kapasiteleri olacağından bunları da; C_S , C_{ES} , C_E ve C_P ile gösterebiliriz. Bu kimyasal kapasitanslar elektrik devrelerindeki kapasitelerin aynı davranışını gösterirler. Bu davranışlar gerek geçici, gerek sürekli durumda olsun fiziksel kapasitelerinki ile aynı özelliği taşırlar. Ayrıca reaksiyon sırasında, yani S ve E'nin birleşmesi ve ES kompleksinin P ve E olarak ayrışması sırasında bir kayıp enerjisi olacaktır. Burada enerji ya sistemden dışarıya enerji vermesi şeklinde veya dışarıdan enerji alınması şeklindedir. Bu kayıp enerjileri daha önce de sözü edildiği gibi (R) direnç elemanı ile gösterilecektir. ES kompleksinin k_2 hız sabitiyle ürün ve tekrar enzim şekline dönüşmesini, yani reaksiyon sonunda tekrar E'nin ortaya çıkarak yeni substratları ürüne dönüştürecek hale gelmesi bir geribesle-

meyle modellendirilebilir. Ancak enzimlerin de ömürlerinin sınırlı oluşu, zamanla aktivitelerinin kayıp olması ve reaksiyon sırasında sürekli olarak enzimlerin de kayıp vereceği esastan hareketle bond graf modelinde geri besleme yolu boyunca bu özelliği C_E kaynağı ile gösterebiliriz. Gerçekte bünyede ömrü dolan enzimlerin yerine hücrede bu modeli sağlayacak sürekli bir enzim üretimi oluşmaktadır.

Örnek olarak tek kademeli bir enzimatik reaksiyonun bond graf modelini çizersek, aşağıdaki gibi bir model ortaya çıkar.

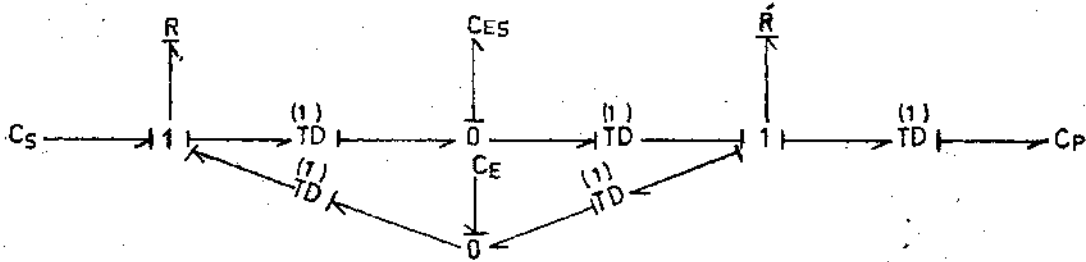


Şek. 4.7.2 Tek kademeli bir enzimatik reaksiyonun polaritelendirilmemiş bond graf modeli.

Bu model daha önce de belirtildiği gibi $E + S \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} ES \xrightarrow{k_2} E + P$ reaksiyonuna ilişkindir. Bond grafta bağlaç elemanlarının yönleri, reaksiyon olayının akış yönüne göre olmak üzere Şek. 4.7.2 de görüldüğü gibidir. Ancak ES'nin tekrar bozulması durumunda "1" ile C_{ES} ve C_E arasındaki ok yönleri ters alınmalıdır. Fakat bu model karmaşık (zincirleme) reaksiyonlara uygun olduğundan esas yönleri (güç polaritesi yönleri) ürünü oluşturacak yönler olarak seçiyoruz. Zira karmaşık bir reaksiyonda önemli olan ürünün oluşma hızıdır. Bu nedenle ürünü pozitif yönde etkileyen yönler esas alınmıştır. Buna göre bağlaç polaritesi ve güç polaritesi verilen tek kademeli bir enzimatik reaksiyonun bond graf modeli Şek. 4.7.3 deki gibidir.

Şek.4.7.3 te substratın bozulmasını, yani elektrik diliyile çıkışa güç vermesini zorlayan etkene çaba değişkeni olarak

" μ " diyebiliriz. Bütün O- ve l- kapılarının bir " μ " çaba değişkeni bulunacağı açıktır. Bu " μ " lerin farklılığı ürünün oluşma hızını etkiler. Yalnız l- kapılarında $\sum_{n=1}^n \mu_n = 0$ olmalıdır. Yani bir çevre boyunca çaba değişkenleri toplamı sıfırdır. O- kapılarında da $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots = \mu_n$ dir. Yani paralel elemanların bulunduğu noktada da her bir elemana ait çaba değişkenleri birbirine eşittir.



Şek.4.7.3 Bağlaç polaritesi verilmiş tek kademeli enzimatik reaksiyonun bond graf modeli.

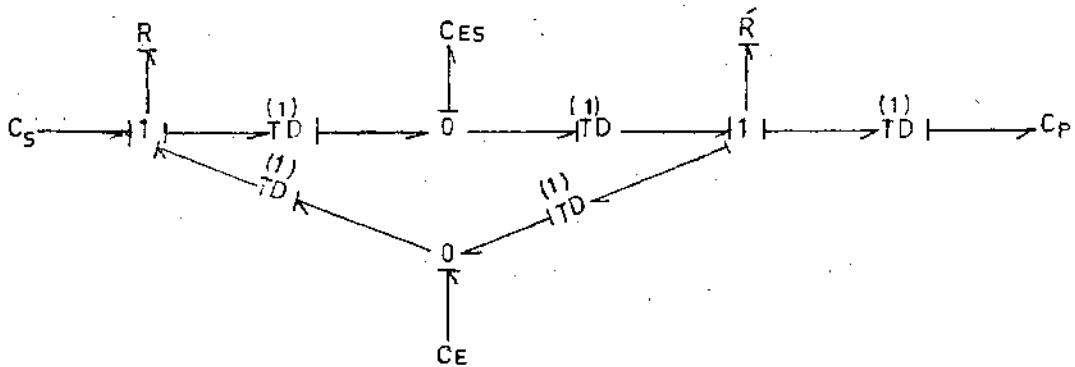
l- ve O- kapıları için aynı durumu akış değişkenleri " J " ler için de yazarsak, seri elemanların yani l- kapılarına bağlı olan devre elemanları için, $J_1 = J_2 = \dots = J_n$ dir. Paralel elemanların yani O- kapılarında da $\sum_{i=1}^n J_i = 0$ ve dir.

Bond graf modelinde -TD- lerin stokiometrik katsayılarına göre -TD- çıkışlarında J ve μ değerleri değişmektedir.

4.8 Bir Enzim Reaksiyonu İçin Kurulan Bond Graf Modelinden Elektrik Devresi Eşdeğerinin Bulunması

Sistemler arasındaki analogiden hareket ederek karmaşık yapıları bir sistemin tek bir tür sistemmiş gibi incelenebileceği bond graflar kısmında görülmüştü. Öyleyse enzimatik reaksiyona ilişkin bond graf modelini çıkardıktan sonra bu modelden de tekrar sistem analogisini gözönünde bulundurarak bir elektrik devresi modeline geçilebilir. Bu da bize elektrik devreleri teorisinin bir takım pratik değer taşıyan cihaz tasarımı olanaklarını sağlar. Bond graf modelinden elektrik devresi modeline geçişte

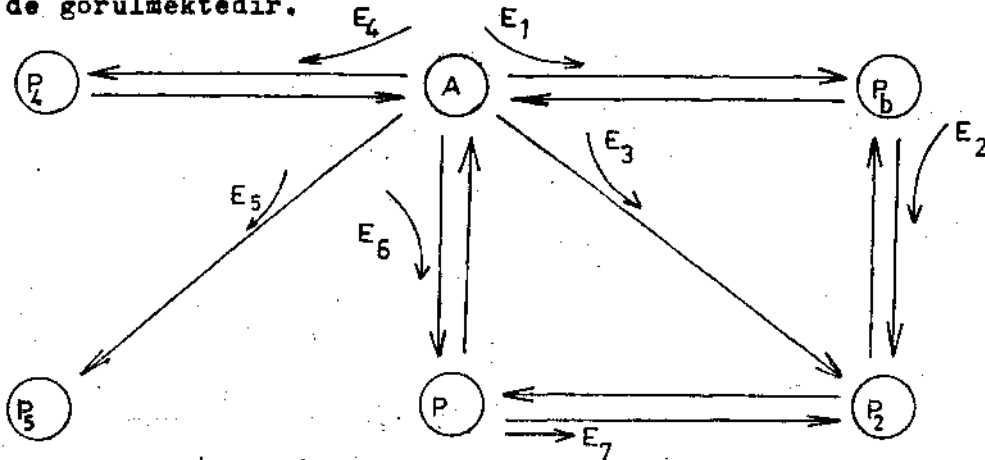
Önce bond grafdaki 1- ve 0- kapıları belirlenir. Kaç tane 1- ve 0- kapısı varsa, o kadar çevre ve düğüm çifti var demektir. Sonra 1- kapıları için, "1" çevresine bağlı olan diğer elemanları belirleyip çevredeki yerlerine yerleştirilir. Bu elemanlar C ve L gibi enerji biriktiren elemanlar olabildiği gibi R tipinden enerji tüketen veya -TR- ve -JR- gibi enerji dönüştüren elemanlar da olabilir. Ayrıca kaynak türünden bir aktif elemanın olması da mümkündür. 1- kapısında olduğu gibi 0- kapılarına ilişkin elemanlar da ilgili düğüme yerleştirilip, düğümler ve çevre elemanları verilen modele göre kendi aralarında uygun şekilde yerleştirilerek bond graf modelinden "elektrik devresi modeli" kurulmuş olur. Bu işlemler yapılırken bir biyokimyasal sistem için aşağıdaki Tablo 4.8.1 gözönünde bulundurulur. Bu tabloda üzerinde durulması gereken bir durum, kayıp elemanı R'nin iki uçlu lineer bir eleman gibi gösterilişi yanında, üç uçlu lineer olmayan bir eleman olarak da gösterilişidir. Bunun sebebi, bazı kimyasal reaksiyonlarda kayıp elemanının lineer olmayan bir özellik göstermesindendir. Tablo 4.8.1 den görüleceği gibi lineer-olmayan kayıp elemanlarına ilişkin dirençler bir transistör ile modellendirilmektedir. Burada çok düşük frekansda çalışan sembolik bir transistör söz konusu olup, R direnci transistörün transfer direnci olmaktadır⁽²²⁾. Lineer durumlar için devre modelimiz ilk açıklamalara bağlı kalınarak yapılacaktır. Kayıp elemanının iki uçlu lineer bir eleman gibi davranması durumunda bond graf modelinden yararlanarak elektrik devresi eşdeğeri aşağıda Şek. 4.8.1 deki gibidir.



Şek. 4.8.1 (a) Bond graf modeli.

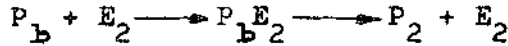
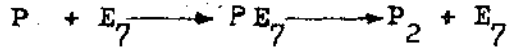
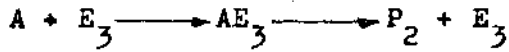
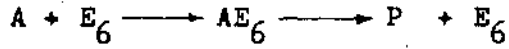
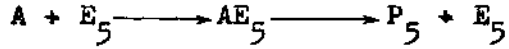
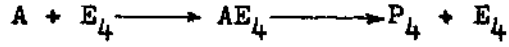
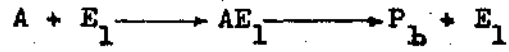
4.9 Çok Kademeli Karmaşık Yapılı Bir Enzim Reaksiyonunun Bond Graf Modeli

Metabolik iz (pathways) incelendiğinde enzim reaksiyonlarının tek kademeli olmadığı, meydana gelen ürünün başka bir enzim için substrat olarak kullanıldığı ve bu durumun zincirleme devam ettiği görülür. Bazen öyle karmaşık bir yapı kazanır ki bir substrata birden fazla enzim etki edebildiği gibi bazen bu enzimlerin birkaçı ortaklaşa çalışmazsa substrat parçalanamaz. Bazı durumlarda da köken aynı substrat olmak kaydıyla elde edilen ürünlerin bir kısmı direkt olarak tek kademede, bir kısmı da dolaylı olarak birden fazla reaksiyon kademeleri sonucu meydana geldiği görülür. Bu tip bir karmaşık yapı Şek.4.9.1 de görülmektedir. Şek.4.9.1 deki modelde A substratına beş değişik enzim etki etmekte ve P_b , P_2 , P , P_4 ve P_5 ürünleri elde edilmektedir. Bunlardan P_b , P , P_4 ve P_5 ilk kademede elde edilmektedir. P_2 ürünü ise, E_3 enziminin etkisi ile bir miktar doğrudan elde edilebildiği gibi aynı zamanda P_b substratına E_2 'nin etkisi ile P ürününe (substratına), E_7 'nin etkisiyle dolaylı olarak elde edilmektedir. Sözü edilen bu karmaşık yapının akışı Şek.4.9.1 de görülmektedir.



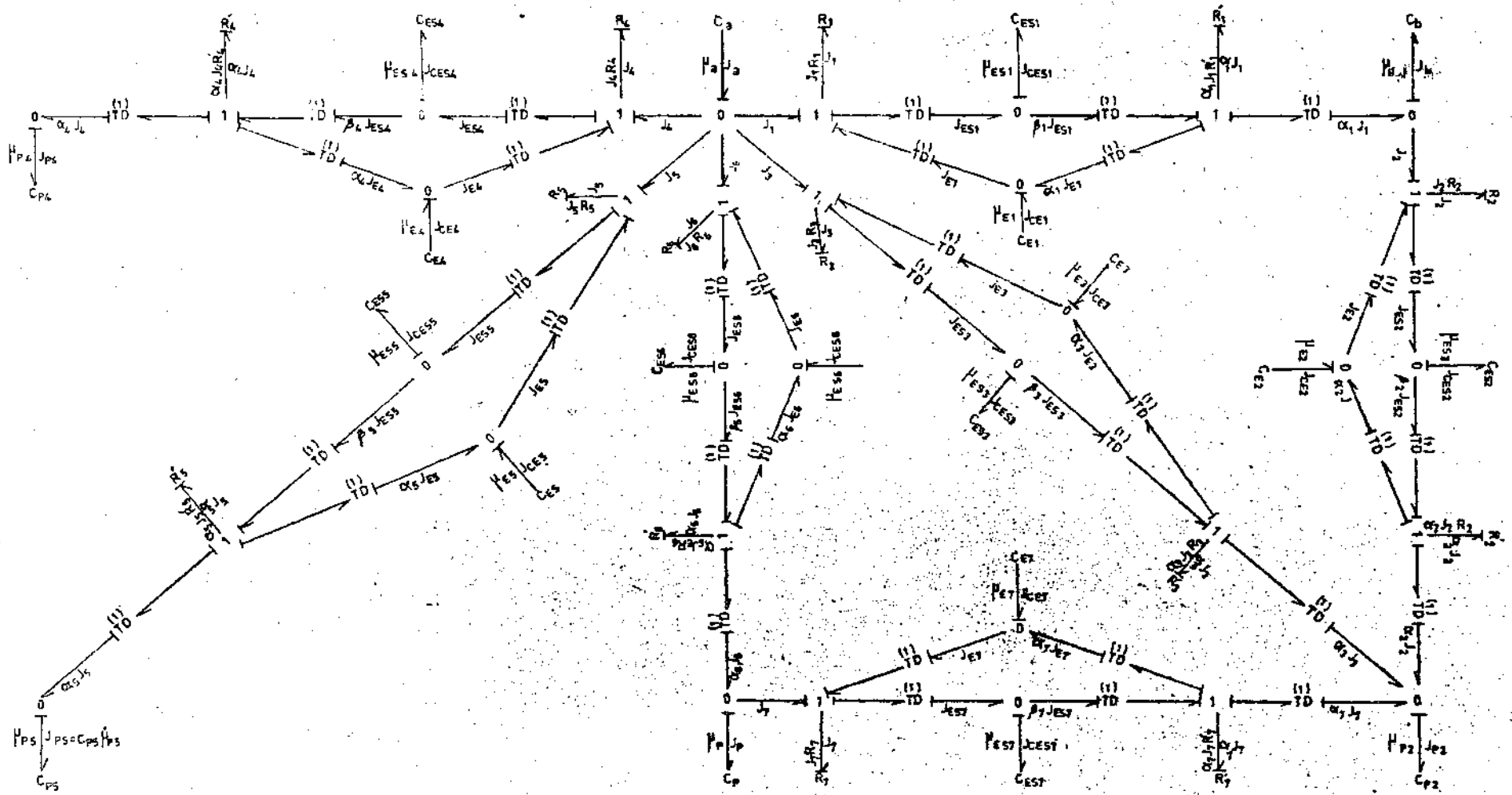
Şek.4.9.1 Karmaşık yapıları bir enzim reaksiyonu için genelleştirilmiş metabolik iz.

Bu diyagram üzerinde klasik biyokimyasal reaksiyon sistem zinciri aşağıdaki gibidir.



Böylesi karmaşık yapıllı enzim reaksiyon sisteminin çözümünü ve incelenmesini yapabilmek için önce onu uygun bir biçimde modellemek gerekir. Enzim kinetiği ve sistem açısından önemli olan, kurulan geometrik modelin her hangi bir koldaki ürün akışının nelere bağlı olduğunu gösterebilmesi ve ürünün meydana gelme hızını veren sağlıklı bir çözüme götürmesidir.

Şek.4.9.1 deki genel yapının bond graf modeli, tek kademe-
li enzim reaksiyonunun bond graf modeline benzer olarak genelleştirilebilir. Yani her bir reaksiyonun bond graf modeli tek kademelilerinki gibi ayrı ayrı çıkartılıp, aralarındaki ilişkiye göre uygun bağlantı yapılır. Bu durum Şek.4.9.2 de görülmektedir. Şek.4.9.3 de de bağlaç polariteleri (nedensellikleri) belirtilmiş durum görülmektedir. Genel durum için çıkarılan bu uygulama benzeri karmaşık yapıllı diğer özel sistemler için de uygulanabilir.



Şek. 4.9.3 Şek. 4.9.2' nin bağlaç polaritesi verilmiş durumdaki bond graf modeli.

5. MATEMATİK MODEL

5.1 Enzim Reaksiyonları İçin Kurulan Bond Graf Modelinden Durum Denklemleri Biçiminde Matematik Modelin Çıkarılması.

Bond graf modeli üzerine bir matematik model kurarken, graf üzerindeki 1- ve 0- bağlaşımları belirlenir. Her 1- ve 0- bağlaşımlarının alabileceği çaba ve akış değişkenleri uygun notasyonlarla belirtilir. Sistem yapısına göre bağımlı 1- veya 0- noktaları gözönüne alınmıyarak diğer 1- ve 0- noktaları için uygunluk ve süreklilik denklemleri yazılır. Böylece çaba ve akış değişkenleri ile reaksiyonu topluca formüle eden uygun bir denklem (durum denklemleri biçiminde) takımı elde edilir.

Şek.4.9.3 deki karmaşık yapıları reaksiyonun bond graf modeli üzerinde aşağıdaki gibi 1- ve 0- bağlaşımları için sistem denklemleri yazılır.

1- Bağlaşımı için P_4 ürününü oluşturan reaksiyon yolu için bu denklemi yazacak olursak, (5.1.1) denklemi bulunur.

$$\mu_{P4} + \mu_{R4} + \mu_{E4} = \mu_{ES4} \quad (5.1.1)$$

Bu denklem R_4 'nın bulunduğu 1- bağlaşımı içindir. Aynı şekilde R_4 'ün bulunduğu 1- bağlaşımı için (5.1.2) denklemi yazılır.

$$\mu_a + \mu_{E4} = \mu_{R4} + \mu_{ES4} \quad (5.1.2)$$

Burada tek bir reaksiyon izi boyundaki 1- bağlaşımları için yazılan (5.1.1) ve (5.1.2) denklemlerinde ortak olan elemanlar vardır. Denklem (5.1.2) deki μ_{ES4} yerine denklem (5.1.1) deki μ_{ES4} 'ün değeri yerine yazılırsa; (5.1.3) denklemi bulunur.

$$\mu_a + \mu_{E4} = \mu_{R4} + \mu_{P4} + \mu'_{R4} + \mu_{E4}$$

$$\mu_{P4} = \mu_a - \mu_{R4} - \mu'_{R4} \quad (5.1.3)$$

(5.1.3) denkleminde $\mu_{R4} = J_4 \cdot R_4$ ve $\mu'_{R4} = J_4 \alpha_4 R_4$ yazılabilir. Böylece denklem,

$$\mu_{P4} = \mu_a - J_4 \cdot R_4 - J_4 \alpha_4 R_4 \quad (5.1.4)$$

durumuna gelir. Bu da düzenlenirse,

$$\mu_{P4} = \mu_a - J_4 (R_4 + \alpha_4 R_4) \quad (5.1.5)$$

denklemini elde edilir. Görüldüğü gibi P_4 ürünü için kaynak (μ_a) çaba değişkeni ile ürün çaba değişkeni (μ_{P4}) arasında ürün akış değişkeni ve kayıp enerjileri cinsinden bir bağıntı elde edilmiştir.

Aynı düşünceden hareketle P_5 ürününü oluşturan yol boyunca yazılan denklem aşağıdaki gibi olur.

$$\mu_{P5} = \mu_a - \mu_{R5} - \mu'_{R5} \quad (5.1.6)$$

$\mu_{R5} = J_5 \cdot R_5$ ve $\mu'_{R5} = J_5 \alpha_5 R_5$ değerleri denklem (5.1.6) da yerlerine yazılarak,

$$\mu_{P5} = \mu_a - J_5 (R_5 + \alpha_5 R_5) \quad (5.1.7)$$

durumuna gelir.

Aynı uygulama P_6 ürününü oluşturan iz boyunca yapılırsa,

$$\mu_P = \mu_a - J_6 (R_6 + \alpha_6 R_6) \quad (5.1.8)$$

olur.

Bu uygunluk denklemleri benzer şekilde (μ_b) ürününü oluşturan reaksiyon izi boyunca yapılırsa, (5.1.9) denklemini bulunur.

$$\mu_b = \mu_a - J_1 (R_1 + \alpha_1 R'_1) \quad (5.1.9)$$

P_2 Ürünü için de aynı şekilde denklemler yazılır. Ancak P_2 ürünü üç değişik iz boyunca oluştuğundan P_2 için üç ayrı denklem takımı yazılarak Şek. 4.9.3' ün bütün 1-bağlaşımları için denklemler yazılmış olur. Bu üç denklem de,

$$\mu_{p2} = \mu_a - J_3 (R_3 + \alpha_3 R'_3) \quad (5.1.10)$$

$$\mu_{p2} = \mu_b - J_2 (R_2 + \alpha_2 R'_2) \quad (5.1.11)$$

$$\mu_{p2} = \mu_p - J_7 (R_7 + \alpha_7 R'_7) \quad (5.1.12)$$

şeklinde yazılır. Şek. 4.9.3 deki bond graf modelinin 0-bağlaşımlarına (düğümlerine) ilişkin süreklilik denklemleri de yazılarak tüm sisteme ilişkin matematik model kurulur. Bu denklemler aşağıda görülmektedir. Bu modele göre kaynak durumunda olan A substratının bulunduğu düğüm için denklem şöyledir,

$$J_a = J_1 + J_3 + J_4 + J_5 + J_6 \quad (5.1.13)$$

Bölüm 4-9 da açıklandığı gibi kimyasal ve biyokimyasal reaksiyonlarda gerek substrat, gerek ürün ve gerekse enzim - substrat kompleksinin hepsinin birer kapasitansları olduğunu bu kimyasal ve biyokimyasal kapasitansların, bulunduğu ürün veya substratın iş yapabilme (enerjisi) özelliğini ortaya koyduğundan, özellikleri bakımından elektriksel kapasitans ile aynı özellikte olduğu belirtilmişti. Şek. 4.9.3 deki bond graf modeli üzerindeki 0- bağlaşımlarına ilişkin kapasitanslar aşağıdaki gibidir. $C_a, C_b, C_{p2}, C_{p4}, C_{p5}, C_p$ ile bunların çeşitli komplekslerine

(ES) ilişkin kapasitanslar; $C_{ES1}, C_{ES2}, C_{ES3}, C_{ES4}, C_{ES5}, C_{ES6}$ ve

C_{ES7} ile enzimlere ilişkin kapasitanslar da; $C_{E1}, C_{E2}, C_{E3}, C_{E4}, C_{E5}, C_{E6}, C_{E7}$ ile belirtilmiştir. Buna göre denklem (5.1.13) de J_a akış değişkeni bu kapasitans ve bu bağlaşımdaki μ_a (çaba değişkeni) cinsinden ifade edilebilir. Böylece,

$J_a = C_a \frac{d\mu_a}{dt}$ yazılabilir. Bu durumda (5.1.13) denklemini aşağıdaki şekli alır.

$$\dot{\mu}_a \cdot C_a = J_1 + J_3 + J_4 + J_5 + J_6 \quad (5.1.14)$$

Aynı şekilde P ürünündeki O-bağlaşımı için aşağıdaki denklemler yazılıp, gerekli düzenlemeler yapılarak (5.1.15) denklemi bulunur.

$J_p = \alpha_6 J_6 - J_7$ yazılıp, $J_p = C_p \frac{d\mu_p}{dt}$ değeri yerine konarak aşağıdaki durum bulunur.

$$\dot{\mu}_p \cdot C_p = \alpha_6 J_6 - J_7 \quad (5.1.15)$$

Diğer O-kapıları için de aynı düşünceden hareketle şu denklemler elde edilir.

$$\dot{\mu}_b \cdot C_b = \alpha_1 J_1 - J_2 \quad (5.1.16)$$

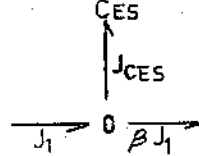
$$\dot{\mu}_{P2} \cdot C_{P2} = \alpha_2 J_2 + \alpha_3 J_3 + \alpha_7 J_7 \quad (5.1.17)$$

$$\dot{\mu}_{P4} \cdot C_{P4} = \alpha_4 J_4 \quad (5.1.18)$$

$$\dot{\mu}_{P5} \cdot C_{P5} = \alpha_5 J_{P5} \quad (5.1.19)$$

denklemleri yazılarak Şek.4.9.3 deki bond graf modeli için O-bağlaşımlarındaki temel denklemler bulunmuş olur. Bu denklemlere bağımsız denklemler gözüyle bakılabilir. Bunlardan başka geri besleme çevrimi boyunca bulunan O-bağlaşımları için de sisteme ilişkin yardımcı denklemler yazılabilirse de; bu denklemler

bağımlı denklem takımları olduğundan sistem çözümünde kullanılmazlar. Sürekli-durumlarda ES kompleksinin konsantrasyonu sabittir. Yani $\frac{dES}{dt} = 0$ dir⁽⁷⁾. Bu sonuç sürekli durumlarda geribesleme çevrimi üzerindeki ES'nin bağlı olduğu O-bağlaşımında çaba değişkeni değeri için de $\frac{d\mu_{ES}}{dt} = 0$ sonucunu verir. Bu O-bağlaşımını aşağıya çizersek,



Bu şekil için süreklilik denklemi aşağıdaki gibidir.

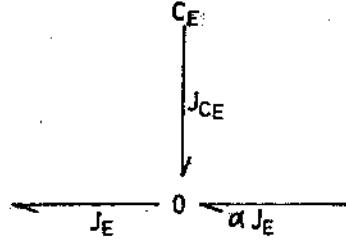
$$J_1 = \beta J_1 + J_{CES} \text{ bu denklemden } J_{CES} \text{ 'yi çekersek,}$$

$$J_{CES} = J_1 - \beta J_1 \text{ olur. Öte yandan,}$$

$$J_{CES} = C_{ES} \cdot \frac{d\mu_{ES}}{dt} \text{ yazılabileceğinden sürekli durumlar}$$

$$\text{ için } \frac{d\mu_{ES}}{dt} = 0 \text{ olacağından, } C_{ES} \frac{d\mu_{ES}}{dt} = J_1 - \beta J_1 \text{ ve } J_1 = \beta J_1$$

elde edilir. Buradan sürekli durumlarda O-bağlaşımaları için yazılan denklemlerin bağımsız olmadığı sonucu ortaya çıkar. Bu nedenle geribesleme çevrimi boyunca ES komplekslerinin bulunduğu O-bağlaşımaları için denklem yazılmasına gerek duyulmaz. Yine geribesleme çevrimi boyunca enzimlerin bağlı olduğu C_E 'lere ilişkin O-bağlaşımaları vardır. Buradaki durum C_{ES} 'lerden farklıdır. Çıkışa ürün verdikten sonra geriye dönen enzim mol sayısı hızı $\propto J_E$ 'lerle gösterilmiştir. Burada $\alpha < 1$ olup, $(1-\alpha)$ reaksiyon sırasında aktivitesini yitiren veya ömrü dolan enzimleri belirtmektedir. C_E okunun yönü O-bağlaşımına doğru alınarak hücrenin bir kaynak durumunu belirtir. Dolayısıyla tekrar substratla birleşmeye gidecek enzim moleküllerinin bir kısmı yeni üretilen, diğeri de reaksiyon sonunda geriye dönen enzim şeklinde düşünülebilir. Bu O-bağlaşımı çizilecek olursa bu durum daha açık görülür. Bu tür O-bağlaşımına ilişkin şekil ve süreklilik denklemi aşağıdaki gibidir.



$J_E = J_{CE} + \alpha J_E$ Bu denklemden J_{CE} çekilip kapasitansı ve çaba değişkeni cinsinden yerine yazılıp denklem düzenlenirse, $C_E \cdot \frac{d\mu_E}{dt} = J_E (1 - \alpha)$ olur. Bu denklem daha az yer tutacak şekilde yazılırsa, $\mu_E \cdot C_E = J_E (1 - \alpha)$ şeklinde olur. Buna benzer yardımcı denklemler bütün C_E noktaları için yazılabilir. Eğer J_E 'lerin çözümüne gerek duyulursa bu denklem takımlarından yararlanılır. Ancak reaksiyondaki ürünlerin oluşumu ile ilgili denklemlerde bu J_E lere gerek duyulmaz.

Bond grafdaki 0-ve 1-bağlaşımalarına ilişkin denklemler böylece yazıldıktan sonra geribesleme çevrimi boyundaki 0-bağlaşımaları dışındaki bağımsız denklemleri düzenliyerek aşağıdaki bağlantıları buluruz. Denklem (5.1.5) den J_4 , denklem (5.1.7) den J_5 , denklem (5.1.8) den J_6 , denklem (5.1.9) dan J_1 , denklem (5.1.10) dan J_3 çekilip (5.1.13) denkleminde yerine yazılırsa aşağıdaki denklemler elde edilir.

$$J_4, \text{ çekildiğinde, } J_4 = \frac{\mu_a - \mu_{P4}}{R_4 + \alpha_4 R_4} \quad (5.1.20)$$

$$J_5, \text{ çekildiğinde, } J_5 = \frac{\mu_a - \mu_{P5}}{R_5 + \alpha_5 R_5} \quad (5.1.21)$$

$$J_6, \text{ çekildiğinde, } J_6 = \frac{\mu_a - \mu_P}{R_6 + \alpha_6 R_6} \quad (5.1.22)$$

$$J_1, \text{ çekildiğinde, } J_1 = \frac{\mu_a - \mu_b}{R_1 + \alpha_1 R_1} \quad (5.1.23)$$

$$J_3 \text{ çekildiğinde, } J_3 = \frac{\mu_a - \mu_{p2}}{R_3 + \alpha_3 R_3} \quad (5.1.24)$$

Bu denklemler (5.1.14) denkleminde çaba değişkenleri cinsinden ve kayıp elemanları cinsinden yerine yazılırsa aşağıdaki durum elde edilir.

$$\begin{aligned} \dot{\mu}_a C_a = & \frac{\mu_a - \mu_{p4}}{R_4 + \alpha_4 R_4} + \frac{\mu_a - \mu_{p5}}{R_5 + \alpha_5 R_5} + \frac{\mu_a - \mu_p}{R_6 + \alpha_6 R_6} \\ & + \frac{\mu_a - \mu_b}{R_1 + \alpha_1 R_1} + \frac{\mu_a - \mu_{p2}}{R_3 + \alpha_3 R_3} \end{aligned} \quad (5.1.25)$$

Aynı şekilde (5.1.15) denkleminde akış değişkenleri yerine çaba değişkenleri ve kayıp elemanları cinsinden yazabilmek için J_6 ve J_7 'yi (5.1.8) ve (5.1.12) denklemlerinden çekip yerine yazılırsa aşağıdaki gibi olur.

$$J_6 \text{ çekildiğinde, } J_6 = \frac{\mu_a - \mu_p}{R_6 + \alpha_6 R_6} \quad (5.1.22)$$

$$J_7 \text{ çekildiğinde, } J_7 = \frac{\mu_p - \mu_{p2}}{R_7 + \alpha_7 R_7} \quad (5.1.26)$$

$$\dot{\mu}_p \cdot C_p = \alpha_6 \frac{\mu_a - \mu_p}{R_6 + \alpha_6 R_6} - \frac{\mu_p - \mu_{p2}}{R_7 + \alpha_7 R_7} \quad (5.1.27)$$

Denklem (5.1.16) için benzer bağıntıyı J_1 , J_2 yi denklem (5.1.9) ve (5.1.11) den çekip yerine yazarak elde edilir.

$$\dot{\mu}_b C_b = \alpha_1 \frac{\mu_a - \mu_b}{R_1 + \alpha_1 R_1} - \frac{\mu_b - \mu_{p2}}{R_2 + \alpha_2 R_2} \quad (5.1.28)$$

Benzer uygulamaları (5.1.17) denklemini için yapılırsa ,

$$\dot{\mu}_{p2} C_{p2} = \alpha_2 \frac{\mu_b - \mu_{p2}}{R_2 + \alpha_2 R_2} + \alpha_3 \frac{\mu_a - \mu_{p2}}{R_3 + \alpha_3 R_3} + \alpha_7 \frac{\mu_p - \mu_{p2}}{R_7 + \alpha_7 R_7} \quad (5.1.29)$$

Aynı uygulamaları denklem (5.1.18) ve (5.1.19) için yaparak aşağıdaki denklem takımları yine çaba değişkeni ve kayıp

elemanları cinsinden bulunur.

$$\dot{\mu}_{p4} \cdot C_{p4} = \alpha_4 \frac{\mu_a - \mu_{p4}}{R_4 + \alpha_4 R_4'} \quad (5.1.30)$$

$$\dot{\mu}_{p5} \cdot C_{p5} = \alpha_5 \frac{\mu_a - \mu_{p5}}{R_5 + \alpha_5 R_5'} \quad (5.1.31)$$

Bu son altı denklem daha da düzenlenerek aşağıdaki duruma getirilebilir. Denklem (5.1.25) düzenlenirse,

$$\begin{aligned} \dot{\mu}_a = & \frac{1}{C_a} \left(\frac{1}{R_1 + \alpha_1 R_1'} + \frac{1}{R_3 + \alpha_3 R_3'} + \frac{1}{R_4 + \alpha_4 R_4'} + \frac{1}{R_5 + \alpha_5 R_5'} + \frac{1}{R_6 + \alpha_6 R_6'} \right) \mu_a \\ & - \frac{1}{C_a (R_1 + \alpha_1 R_1')} \mu_b - \frac{1}{C_a (R_3 + \alpha_3 R_3')} \mu_{p2} - \frac{1}{C_a (R_4 + \alpha_4 R_4')} \mu_{p4} \\ & - \frac{1}{C_a (R_5 + \alpha_5 R_5')} \mu_{p5} - \frac{1}{C_a (R_6 + \alpha_6 R_6')} \mu_p \quad (5.1.32) \end{aligned}$$

olur. Denklem (5.1.27) düzenlenirse,

$$\begin{aligned} \dot{\mu}_p = & \frac{\alpha_6}{C_p (R_6 + \alpha_6 R_6')} \mu_a - \left(\frac{\alpha_6}{C_p (R_6 + \alpha_6 R_6')} + \frac{1}{C_p (R_7 + \alpha_7 R_7')} \right) \mu_p \\ & + \frac{1}{C_p (R_7 + \alpha_7 R_7')} \mu_{p2} \quad (5.1.33) \end{aligned}$$

Denklem (5.1.28) düzenlenirse,

$$\begin{aligned} \dot{\mu}_b = & \frac{\alpha_1}{C_b (R_1 + \alpha_1 R_1')} \mu_a - \left(\frac{\alpha_1}{C_b (R_1 + \alpha_1 R_1')} + \frac{1}{C_b (R_2 + \alpha_2 R_2')} \right) \mu_b \\ & + \frac{1}{C_b (R_2 + \alpha_2 R_2')} \mu_{p2} \quad (5.1.34) \end{aligned}$$

olur. Denklem (5.1.29) düzenlenirse aşağıdaki duruma dönüşür.

$$\begin{aligned} \mu_{p2} = & \frac{\alpha_3}{c_{p2}(R_3 + \alpha_3 R'_3)} \mu_a + \frac{\alpha_2}{c_{p2}(R_2 + \alpha_2 R'_2)} \mu_b + \frac{\alpha_7}{c_{p2}(R_7 + \alpha_7 R'_7)} \mu_p \\ & - \frac{1}{c_{p2}} \left(\frac{\alpha_2}{R_2 + \alpha_2 R'_2} + \frac{\alpha_3}{R_3 + \alpha_3 R'_3} + \frac{\alpha_7}{R_7 + \alpha_7 R'_7} \right) \mu_{p2} \quad (5.1.35) \end{aligned}$$

Denklem (5.1.30) düzenlenirse,

$$\mu_{p4} = \frac{\alpha_4}{c_{p4}(R_4 + \alpha_4 R'_4)} \mu_a + \frac{\alpha_4}{c_{p4}(R_4 + \alpha_4 R'_4)} \mu_{p4} \quad (5.1.36)$$

Denklem (5.1.31) düzenlenirse aşağıdaki duruma gelir.

$$\mu_{p5} = \frac{\alpha_5}{c_{p5}(R_5 + \alpha_5 R'_5)} \mu_a + \frac{\alpha_5}{c_{p5}(R_5 + \alpha_5 R'_5)} \mu_{p5} \quad (5.1.37)$$

Bu denklemlerin sade bir görünüm kazanmaları için,

$$\alpha_2 R'_2 + R_2 = r_2, \alpha_3 R'_3 + R_3 = r_3, \alpha_4 R'_4 + R_4 = r_4, \alpha_5 R'_5 + R_5 = r_5, \alpha_1 R'_1 + R_1 = r_1$$

$R_6 + \alpha_6 R'_6 = r_6, R_7 + \alpha_7 R'_7 = r_7$ yazabiliriz. Buna göre yeni denklemler aşağıdaki gibidir.

$$\begin{aligned} \mu_a = & \frac{1}{c_a} \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_3} + \frac{1}{r_4} + \frac{1}{r_5} + \frac{1}{r_6} \right) \mu_a - \frac{1}{c_a r_1} \mu_b \\ & - \frac{1}{c_a r_3} \mu_{p2} - \frac{1}{c_a r_4} \mu_{p4} - \frac{1}{c_a r_5} \mu_{p5} - \frac{1}{c_a r_6} \mu_p \quad (5.1.38) \end{aligned}$$

$$\mu_p = \frac{\alpha_6}{c_p r_6} \mu_a - \left(\frac{\alpha_6}{c_p r_6} + \frac{1}{c_p r_7} \right) \mu_p - \frac{1}{c_p r_7} \mu_{p2} \quad (5.1.39)$$

$$\mu_b = \frac{\alpha_1}{c_b r_1} \mu_a - \left(\frac{\alpha_1}{c_b r_1} + \frac{1}{c_b r_2} \right) \mu_b + \frac{1}{c_b r_2} \mu_{p2} \quad (5.1.40)$$

$$\begin{aligned} \mu_{p2} = & \frac{\alpha_3}{c_{p2} r_3} \mu_a + \frac{\alpha_2}{c_{p2} r_2} \mu_b + \frac{\alpha_7}{c_{p2} r_7} \mu_p - \frac{1}{c_{p2}} \left(\frac{\alpha_2}{r_2} + \frac{\alpha_3}{r_3} \right. \\ & \left. + \frac{\alpha_7}{r_7} \right) \mu_{p2} \quad (5.1.41) \end{aligned}$$

$$\dot{\mu}_{p5} = \frac{\alpha_5}{c_{p5} r_5} \mu_a - \frac{\alpha_5}{c_{p5} r_5} \mu_{p5} \quad (5.1.42)$$

$$\dot{\mu}_{p4} = \frac{\alpha_4}{c_{p4} r_4} \mu_a - \frac{\alpha_4}{c_{p4} r_4} \mu_{p4} \quad (5.1.43)$$

Böylece Şek.4.9.3 deki karmaşık yapıllı enzim reaksiyon sisteminin bond grafi üzerindeki O-bağlaşımları için, yani kaynak ve ürün çaba değişkenlerinin kayıp elemanları ve diğer çaba değişkenleri arasındaki bağıntı bulunmuş olmaktadır. Çaba değişkenlerinin değişmesi haliyle sistem iç enerjileri ve kimyasal potansiyeller gibi bir vektörel büyüklüğün değişmesi demek olduğundan, bu denklem takımı reaksiyonun kinetiği konusunda yani ürünün oluşma hızı hakkında bilgi verecektir.

Bu denklem takımı matris biçiminde yazılırsa, $\mu_b, \mu_{p2},$

$\mu_p, \mu_{p4}, \mu_{p5}$ ürünleri için denklem (5.1.44) yazılır. Ayrıca μ_a (kaynak) çaba değişimini de incelemek istersek (5.1.32) denkleminden yararlanabiliriz.

$$\begin{bmatrix} \dot{\mu}_b \\ \dot{\mu}_p \\ \dot{\mu}_{p2} \\ \dot{\mu}_{p4} \\ \dot{\mu}_{p5} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\left(\frac{\alpha_1}{c_{br1}} + \frac{1}{c_{br2}}\right) & 0 & \frac{1}{c_{br2}} & 0 & 0 \\ 0 & -\left(\frac{\alpha_6}{c_{pr6}} + \frac{1}{c_{pr7}}\right) & -\frac{1}{c_{pr7}} & 0 & 0 \\ \frac{\alpha_2}{c_{p2r2}} & \frac{\alpha_7}{c_{p2r7}} & -\frac{1}{c_{p2}} \left(\frac{\alpha_2}{r_2} + \frac{\alpha_3}{r_3} + \frac{\alpha_7}{r_7}\right) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\alpha_4}{c_{p4r4}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{\alpha_5}{c_{p5r5}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_b \\ \mu_p \\ \mu_{p2} \\ \mu_{p4} \\ \mu_{p5} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\alpha_1}{c_{br1}} \\ \frac{\alpha_6}{c_{pr6}} \\ \frac{\alpha_3}{c_{p2r3}} \\ \frac{\alpha_4}{c_{p4r4}} \\ \frac{\alpha_5}{c_{p5r5}} \end{bmatrix} \mu_a$$

Denk. (5.1.44)

Denklem (5.1.44) de görüldüğü gibi $\dot{\underline{X}} = \underline{A} \underline{X} + \underline{B} \underline{U}$ şeklinde durum denklemleri kurulmuş olmaktadır. Bu denklemde çaba değişkenlerine bağlı değişimler doğrudan ürünün oluşma hızı ile ilgili olmaktadır. Bu denklem takımı çıkartılırken -TD- lerin dönüşüm katsayıları "1" alınmıştır. α 'lar substratın çözünme hızı ile, ürünün oluşma hızı arasındaki bir katsayıdır. Yani $\dot{J}_s = \alpha J_p$ denirse, $\alpha = \frac{J_s}{J_p}$ olup, burada ($\alpha < 1$) dir.

Denklemdeki $\underline{A}$ matrisine bakılırsa, bu matrisin aşağıdaki gibi bir köşegen matris olduğu görülür. Bu bir pasiflik özelliğidir. Yani sistemin lineer ve bağımlı kaynak içermediğini göstermektedir.

$$\dot{\underline{J}} = \begin{bmatrix} \underline{A}_{11} & \underline{0} \\ \underline{0} & \underline{A}_{22} \end{bmatrix} \underline{J} + \underline{B} \underline{S} \quad (5.1.45)$$

Burada,

$$\underline{A}_{11} = \begin{bmatrix} -\left(\frac{\alpha_1}{C_{br1}} + \frac{1}{C_{br2}}\right) & 0 & \frac{1}{C_{br2}} \\ 0 & -\left(\frac{\alpha_6}{C_{pr6}} + \frac{1}{C_{pr7}}\right) & -\frac{1}{C_{pr7}} \\ \frac{\alpha_2}{C_{p2r2}} & \frac{\alpha_7}{C_{p2r7}} & -\frac{1}{C_{p2}} \left(\frac{\alpha_2}{r_2} + \frac{\alpha_3}{r_3} + \frac{\alpha_7}{r_7}\right) \end{bmatrix}$$

$$\underline{A}_{22} = \begin{bmatrix} \frac{\alpha_4}{C_{p4r4}} & 0 \\ 0 & \frac{\alpha_5}{C_{p5r5}} \end{bmatrix} \quad \text{dir.}$$

6. SIMULASYON

Bond graf tekniği kullanmanın en büyük yararlarından biri de kuşkusuz otomatik bilgisayar programlaması yapılabilmede verdiği çabukluktur. Bond graf modelinden yararlanarak hem analog hem de dijital bilgisayar simülasyonu doğrudan doğruya sisteme bakarak gözlem yolu ile sistematik olarak yapılabilmektedir.

6.1 Dijital Bilgisayar Simülasyonu

Bond graflarla ilk simülasyon IBM makinaları üzerinde ENPORT programlaması ile yapılmıştır ⁽²³⁾. Ancak bu programlama lineer sistemler için uygun olup, ayrıca bir yığın kart delgi işlemleri gibi uzun ve zaman alıcı, dikkat gerektiren özellikleri vardır. Oysa günümüzde minibilgisayarları kullanmakla "gerçek zaman" (real time) programlama yapmak olanağı vardır. PDP-11 serisi minibilgisayarlar kullanmağa özgü geliştirilmiş olan THTSIM programlaması ^(24,25) yine bond grafları giriş verisi olarak kabul eden ve çok pratik bir simülasyon için uygundur. THTSIM programı topolojik karakteri olan giriş çıkış bağıntıları tablosundan (yapı tablosu) yararlanarak yazılır. Yapı tablosunun hazırlanması için önce bağımsız bağlaç elemanları topolojik olarak sistem bond grafi üzerinde ayıklanır. Daha sonra ayıklanan bağımsız değişkenler cinsinden sisteme ilişkin 0- ve 1- kapılarının denklemleri yazılır. Bundan sonra durum değişkenleri cinsinden sistem denklemlerinin düzenlenmesi yapılabilir. Böylece sisteme ilişkin matematik model "durum modeli" olarak bulunmuş olur. Şek. 4.9.3'ün bağımsız değişkenlerinin ayıklanmış durumu Şek. 6.1.1'deki gibidir. Şek. 6.1.1'e göre elde edilen yapı tablosu aşağıda görülmektedir.

Y a p ı T a b l o s u

Çıkış değişkenleri	Bileşenler	Giriş değişkenleri
μ_a	C_a	$J_1 + J_3 + J_4 + J_5 + J_6$
μ_{ES1}	C_{ES1}	$J_{ES1} - \beta_1 J_{ES1}$
μ_{E1}	C_{E1}	$J_{E1} - \alpha_1 J_{E1}$
μ_b	C_b	$\alpha_1 J_1 - J_2$
J_1	G_1	$\mu_a + \mu_{E1} - \mu_{ES1}$
$\alpha_1 J_1$	G'_1	$\mu_{ES1} - \mu_{E1} - \mu_b$
J_4	G_4	$\mu_a + \mu_{E4} - \mu_{ES4}$
$\alpha_4 J_4$	G'_4	$\mu_{ES4} - \mu_{P4} - \mu_{E4}$
μ_{ES4}	C_{ES4}	$J_{ES4} - \beta_4 J_{ES4}$
μ_{E4}	C_{E4}	$J_{E4} - \alpha_4 J_{E4}$
μ_{P4}	C_{P4}	$\alpha_4 J_4$
J_5	G_5	$\mu_a + \mu_{E5} - \mu_{ES5}$
$\alpha_5 J_5$	G'_5	$\mu_{ES5} - \mu_{P5} - \mu_{E5}$
μ_{ES5}	C_{ES5}	$J_{ES5} - \beta_5 J_{ES5}$
μ_{E5}	C_{E5}	$J_{E5} - \alpha_5 J_{E5}$
μ_{P5}	C_{P5}	$\alpha_5 J_5$

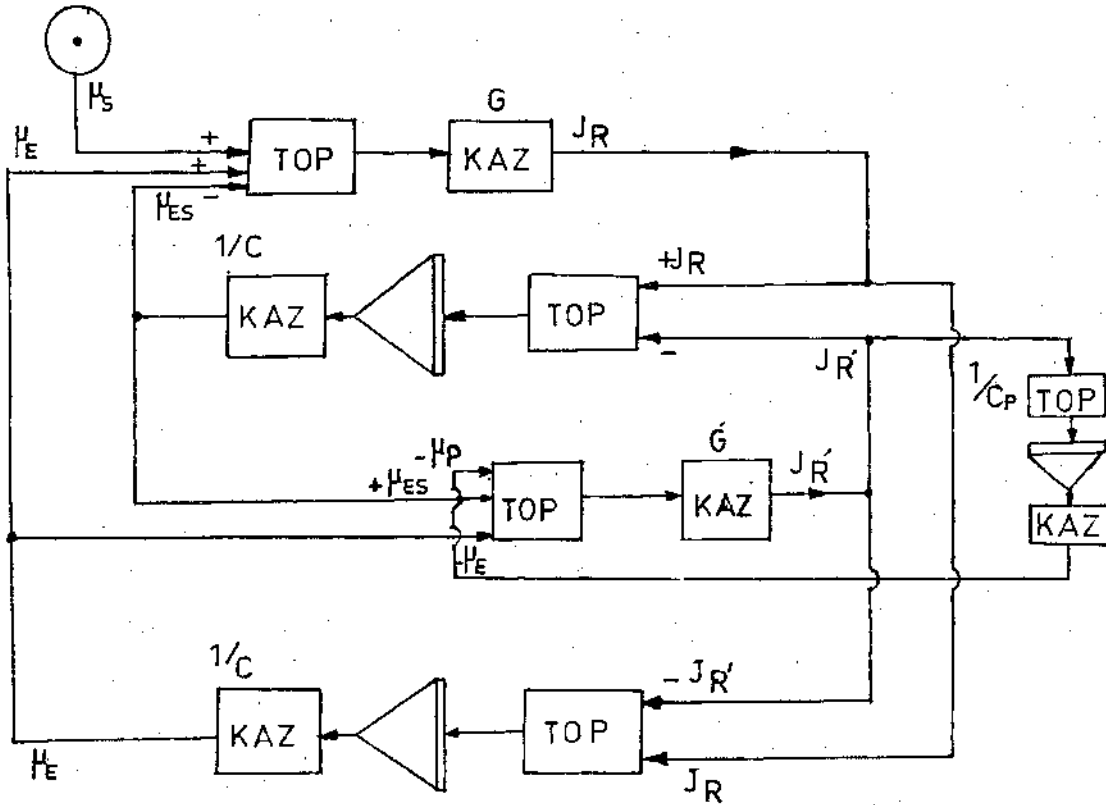
$J_6,$	$G_6,$	$\mu_a + \mu_{E6} - \mu_{ES6}$
$\alpha_6^J J_6,$	$G_6,$	$\mu_{ES6} - \mu_P - \mu_{E6}$
$\mu_{ES6},$	$C_{ES6},$	$J_{ES6} - \beta_6^J J_{ES6}$
$\mu_{E6},$	$C_{E6},$	$J_{E6} - \alpha_6^J J_{E6}$
$\mu_P,$	$C_P,$	$-J_7 + \alpha_6^J J_6$
$J_7,$	$G_7,$	$\mu_P + \mu_{E7} - \mu_{ES7}$
$\alpha_7^J J_7,$	$G_7,$	$\mu_{ES7} - \mu_{P2} - \mu_{E7}$
$\mu_{ES7},$	$C_{ES7},$	$J_{ES7} - \beta_7^J J_{ES7}$
$\mu_{E7},$	$C_{E7},$	$J_{E7} - \alpha_7^J J_{E7}$
$\mu_{P2},$	$C_{P2},$	$\alpha_7^J J_7 + \alpha_2^J J_2 + \alpha_3^J J_3$
$J_3,$	$G_3,$	$\mu_a + \mu_{E3} - \mu_{ES3}$
$\alpha_3^J J_3,$	$G_3,$	$\mu_{ES3} - \mu_{E3} - \mu_{P2}$
$\mu_{ES3},$	$C_{ES3},$	$J_{ES3} - \beta_3^J J_{ES3}$
$\mu_{E3},$	$C_{E3},$	$J_{E3} - \alpha_3^J J_{E3}$
$\mu_{P2},$	$C_{P2},$	$\alpha_7^J J_7 + \alpha_2^J J_2 + \alpha_3^J J_3$
$J_2,$	$G_2,$	$\mu_b + \mu_{E2} - \mu_{ES2}$
$\alpha_2^J J_2,$	$G_2,$	$\mu_{ES2} - \mu_{P2} - \mu_{E2}$
$\mu_{ES2},$	$C_{ES2},$	$J_{ES2} - \beta_2^J J_{ES2}$

Tablo 6.1.1 Bağlaç, blok ve fonksiyon blok diyagramı.

Bond graf	Blok diyagram	Fonksiyon blok
		Türev nedensellik
		" "

THTSIM programına ve cihazlandırma diyagramına temel olacak Şek. 6.1.2. nin yapı tablosu aşağıda görülmektedir.

Çıkış değişkenleri	Bileşenler	Giriş değişkenleri
J_R	G	$\mu_S + \mu_E - \mu_{ES}$
μ_{ES}	C_{ES}	$J_R - J_R'$
J_R'	G	$\mu_{ES} - \mu_E - \mu_P$
μ_E	C_E	$-J_R' + J_R$
μ_P	C_P	J_R'



Şek. 6.1.3 Blok diyagram öğeleri ile simülasyon donanımı (cihazlandırma diyagramı)

Şek. 6.1.2.nin yapı tablosuna göre elde edilen THTSIM programı aşağıdaki gibidir.

THTSIM programı

$$J_R, KAZ, \mu_S, \mu_E, -\mu_{ES}$$

$$\mu_{ES}, TOP, x_1, \mu_{ES}(0)$$

$$x_1, ZAY, y_1,$$

$$y_1, INT, J_R, -J_R'$$

$$J_R', KAZ, \mu_{ES}, -\mu_E, -\mu_P$$

$$\mu_E, TOP, x_2, \mu_E(0)$$

$$x_2, ZAY, y_2,$$

$$y_2, INT, J_R', -J_R'$$

$$\mu_P, TOP, x_3, \mu_P(0)$$

$$x_3, ZAY, y_3$$

$$y_3, INT, + J_R'$$

Şek. 6.1.2.nin yapı tablosundan yararlanılarak "durum denklemleri modeli" aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$J_R = G(\mu_S + \mu_E - \mu_{ES})$$

$$C_{ES} \mu_{ES} = J_R - J_R'$$

$$J_R' = \tilde{G}(\mu_{ES} - \mu_P - \mu_E)$$

$$C_E \dot{\mu}_E = J_R - J_R'$$

$$C_P \dot{\mu}_P = J_R'$$

Şimdi bu denklemlerden ikinci, dördüncü ve beşincisi gözönüne alınıp yazılırsa ve J_R , J_R' değişkenleri yok edilirse aşağıdaki matris model elde edilir.

$$C_{ES} \dot{\mu}_{ES} = G (\mu_S + \mu_E - \mu_{ES}) + G' (\mu_{ES} - \mu_P - \mu_E)$$

$$C_E \dot{\mu}_E = G (\mu_S + \mu_E - \mu_{ES}) - G' (\mu_{ES} - \mu_P - \mu_E)$$

$$C_P \dot{\mu}_P = G' (\mu_{ES} - \mu_P - \mu_E)$$

elde edilir. Ancak burada dikkat edildiğinde ilk iki denklemin sağ yanları aynıdır. Böylece C_{ES} veya C_E konsantrasyonlarına ilişkin kapasitelerinden birisi durum değişkeni olmaktadır. Böylece fiziksel düşüncelerle C_E 'nin bir kaynak enzim substratı gibi davrandığı topolojik olarak görülmektedir. Buna göre μ_S ve μ_E kaynak olmaktadır.

$$\begin{bmatrix} C_{ES} & 0 \\ 0 & C_P \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{\mu}_{ES} \\ \dot{\mu}_P \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (G+G') & -G' \\ G' & G' \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_{ES} \\ \mu_P \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} G & (G-G') \\ 0 & G' \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_S \\ \mu_E \end{bmatrix}$$

Buradan durum modeli,

$$\begin{bmatrix} \dot{\mu}_{ES} \\ \dot{\mu}_P \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{C_{ES}} & 0 \\ 0 & \frac{1}{C_P} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} (G+G') & -G' \\ G' & G' \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_{ES} \\ \mu_P \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{C_{ES}} & 0 \\ 0 & \frac{1}{C_P} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} G & (G-G') \\ 0 & G' \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_S \\ \mu_E \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} \dot{\mu}_{ES} \\ \dot{\mu}_P \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{G + G'}{C_{ES}} & \frac{G'}{C_{ES}} \\ \frac{G'}{C_P} & \frac{G'}{C_P} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_{ES} \\ \mu_P \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{G}{C_{ES}} & \frac{(G - G')}{C_{ES}} \\ 0 & \frac{G'}{C_P} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_S \\ \mu_E \end{bmatrix}$$

olarak elde edilir. Bu $\underline{X} = \underline{A} \underline{X} + \underline{B} \underline{U}$ durum modeli biçiminde olup, burada

durum değişkenleri vektörü : $\underline{X} = \begin{bmatrix} \mu_{ES} \\ \mu_P \end{bmatrix}$

A katsayılar matrisi : $\underline{A} = \begin{bmatrix} \frac{G + G'}{C_{ES}} & \frac{G'}{C_{ES}} \\ \frac{G'}{C_P} & \frac{G'}{C_P} \end{bmatrix}$

$\underline{B}$ kaynak - katsayı matrisi : $\underline{B} = \begin{bmatrix} \frac{G}{C_{ES}} & \frac{G - G'}{C_{ES}} \\ 0 & \frac{G'}{C_P} \end{bmatrix}$

Kaynaklar matrisi : $\underline{U} = \begin{bmatrix} \mu_S \\ \mu_E \end{bmatrix}$ olmaktadır.

Buradan görüleceği gibi, herhangi bir metabolik iz (pathway) eğer bond graf ile modellenilebiliyorsa, önce onun bond graf modeli bulunur. Sonra topolojik olarak "çevreleme" işlemleri ile bağımsız değişkenleri ayıklanır ve oradan da yukardaki yolun izlenmesi ile durum modeli elde edilebilir. Öte yandan durum modeli ile de verilen metabolik olayın analizi ve simülasyonu yapılabilir.

Yapı tablosundan yararlanılarak CSMP - III programı da

yapılabilir. Şek. 6.1.1. in yapı tablosuna göre CSMP - III programı aşağıdaki gibi olur.

CSMP-III programı

$$MU_a = (1/C_a) * \text{integral} (0, J_1 + J_3 + J_4 + J_6 + J_5)$$

$$MU_{ES1} = (1/C_{ES1}) * \text{integral} (0, J_{ES1} - \beta_1 J_{ES1})$$

$$MU_{E1} = (1/C_{E1}) * \text{integral} (0, J_{E1} - \alpha_1 J_{E1})$$

$$MU_b = (1/C_b) * \text{integral} (0, -J_2 + \alpha_1 J_1)$$

$$J_1 = (G_1) * (MU_a + MU_{E1} - MU_{ES1})$$

$$\alpha_1 J_1 = (\dot{G}_1) * (MU_{ES1} - MU_{E1} - MU_b)$$

$$J_4 = (G_4) * (MU_a + MU_{E4} - MU_{ES4})$$

$$\alpha_4 J_4 = (\dot{G}_4) * (MU_{ES4} - MU_{P4} - MU_{E4})$$

$$MU_{ES4} = (1/C_{ES4}) * \text{integral} (0, J_{ES4} - \beta_4 J_{ES4})$$

$$MU_{E4} = (1/C_{E4}) * \text{integral} (0, J_{E4} - \alpha_4 J_{E4})$$

$$MU_{P4} = (1/C_{P4}) * \text{integral} (0, \alpha_4 J_4)$$

$$J_5 = (G_5) * (MU_a + MU_{E5} - MU_{ES5})$$

$$\alpha_1 J_5 = (\dot{G}_5) * (MU_{ES5} - MU_{P5} - MU_{E5})$$

$$MU_{ES5} = (1/C_{ES5}) * \text{integral} (0, J_{ES5} - \beta_5 J_{ES5})$$

$$MU_{E5} = (1/C_{E5}) * \text{integral} (0, J_{E5} - \alpha_5 J_{E5})$$

$$MU_{P5} = (1/C_{P5}) * \text{integral} (0, \alpha_5 J_5)$$

$$J_6 = (G_6) * (MU_a + MU_{E6} - MU_{ES6})$$

$$\alpha_6 J_6 = (G_6') * (MU_{ES6} - MU_P - MU_{E6})$$

$$MU_{ES6} = (1/C_{ES6}) * \text{Integral} (0, J_{ES6} - \beta_6 J_{ES6})$$

$$MU_{E6} = (1/C_{E6}) * \text{Integral} (0, J_{E6} - \alpha_6 J_{E6})$$

$$MU_P = (1/C_P) * \text{Integral} (0, J_7 + \alpha_6 J_6)$$

$$J_7 = (G_7) * (MU_P + MU_{E7} - MU_{ES7})$$

$$\alpha_7 J_7 = (G_7') * (MU_{ES7} - MU_{P2} - MU_{E7})$$

$$MU_{ES7} = (1/C_{ES7}) * \text{Integral} (0, J_{ES7} - \beta_7 J_{ES7})$$

$$MU_{E7} = (1/C_{E7}) * \text{Integral} (0, J_{E7} - \alpha_7 J_{E7})$$

$$MU_{P2} = (1/C_{P2}) * \text{Integral} (0, \alpha_7 J_7 + \alpha_2 J_2 + \alpha_3 J_3)$$

$$J_3 = (G_3) * (MU_a + MU_{E3} - MU_{ES3})$$

$$\alpha_3 J_3 = (G_3') * (MU_{ES3} - MU_{E3} - MU_{P2})$$

$$MU_{ES3} = (1/C_{ES3}) * \text{Integral} (0, J_{ES3} - \beta_3 J_{ES3})$$

$$MU_{E3} = (1/C_{E3}) * \text{Integral} (0, J_{E3} - \alpha_3 J_{E3})$$

$$MU_{P2} = (1/C_{P2}) * \text{Integral} (0, \alpha_7 J_7 + \alpha_2 J_2 + \alpha_3 J_3)$$

$$J_2 = (G_2) * (MU_b + MU_{E2} - MU_{ES2})$$

$$\alpha_2 J_2 = (G_2') * (MU_{ES2} - MU_{P2} - MU_{E2})$$

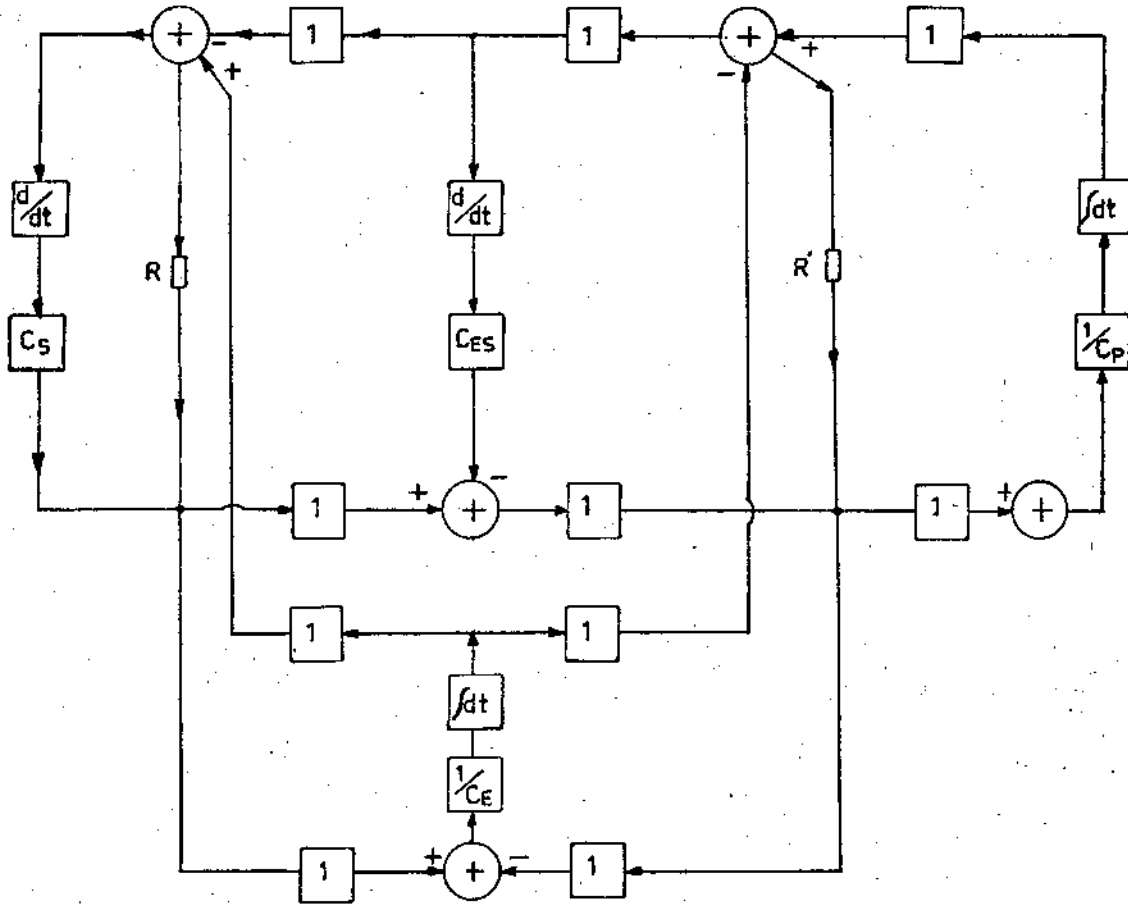
$$MU_{ES2} = (1/C_{ES2}) * \text{Integral} (0, J_{ES2} - \beta_2 J_{ES2})$$

$$MU_{E2} = (1/C_{E2}) * \text{Integral} (0, J_{E2} - \alpha_2 J_{E2})$$

$$MU_{P2} = (1/C_{P2}) * \text{Integral} (0, \alpha_2 J_2 + \alpha_3 J_3 + \alpha_7 J_7)$$

6.2 Analog Simülasyon⁽²⁶⁾

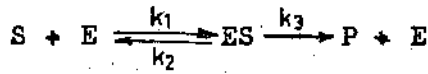
Bond graf yardımı ile doğrudan doğruya sistemin blok diyagram modeli kurulabilir. Bu diyagram aynı zamanda analog bilgisayar simülasyonu olup, Bölüm 4.5. Tablo 4.5.1 deki eşdeğerlikler yardımı ile bu simülasyon diyagramı çizilebilir. Bond graf üzerindeki 0-noktaları akımların toplama ve 1-noktaları da gerilimlerin toplama noktaları olup, blok diyagram üzerine taşınarak bir akım ve bir gerilim hattı üzerinde bond graf kurulur. Bu işi Şek. 6.1.2 deki örneğimiz için yaparsak Şek. 6.2.1 deki analog simülasyon blok diyagramı elde edilir.



Şek. 6.2.1. Şek. 6.1.2 deki bond grafın analog simülasyon blok diyagramı.

6.3 Klasik Yönden Analog Simülasyon

Klasik teoriden yararlanarak bir reaksiyonun kinetik denklemleri konsantrasyon ve hız katsayıları ile aşağıdaki gibi modelendirilebilir. Söz gelimi reaksiyon sistemi,



olsun, burada S reaktant, E katalist, P ürün, ES ara ürün, k_1, k_2, k_3 reaksiyon hız katsayılarıdır. Bu sistemin kinetik denklemleri,

$$-\frac{d}{dt} C_S = k_1 C_S C_E - k_2 C_{ES}$$

$$\frac{d}{dt} C_{ES} = k_1 C_E C_S - (k_2 + k_3) C_{ES}$$

$$\frac{d}{dt} C_E = (k_2 + k_3) C_{ES} - k_1 C_E C_S$$

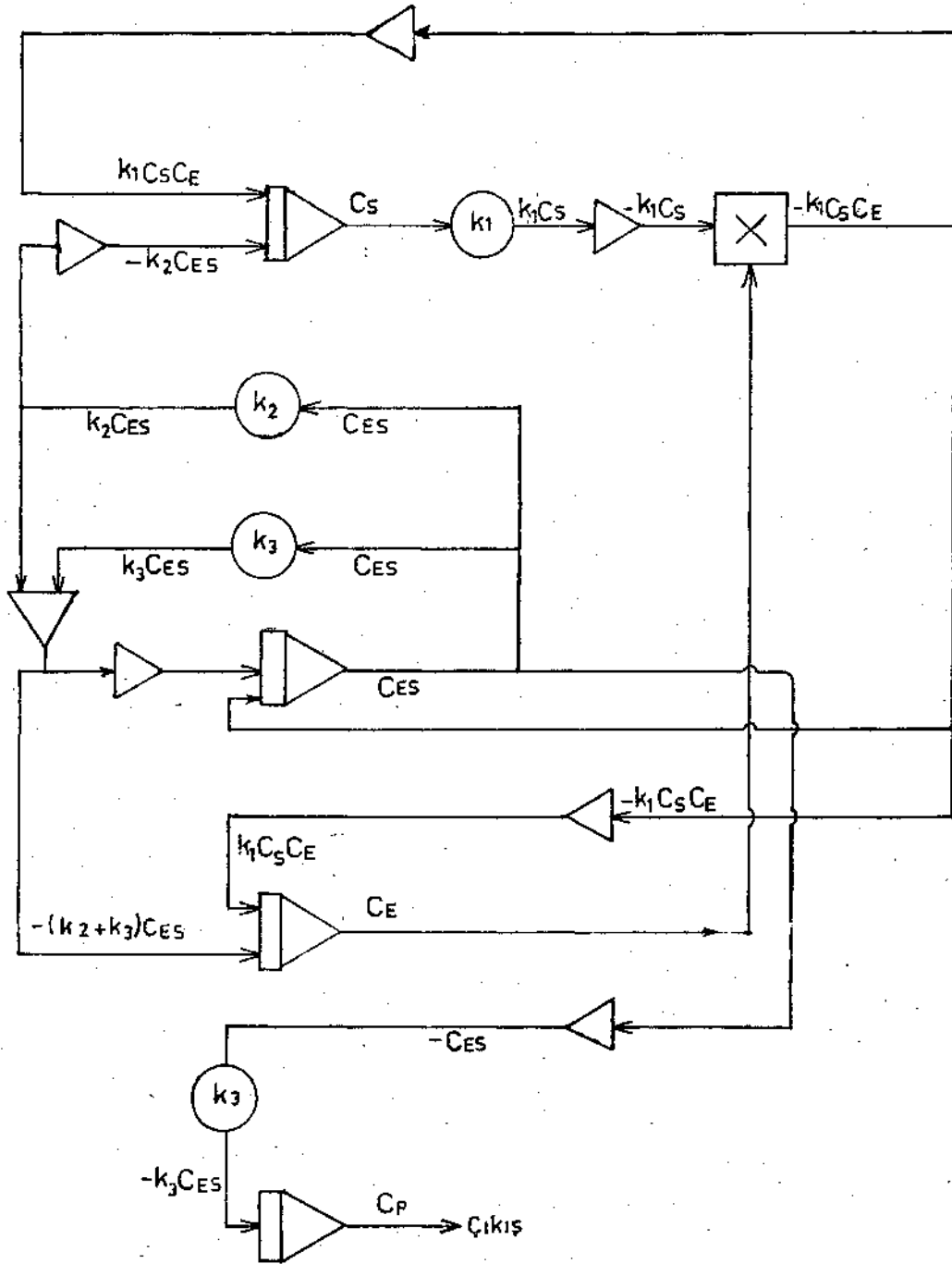
$$\frac{d}{dt} C_P = k_3 C_{ES}$$

yada matris biçimde,

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} C_S \\ C_{ES} \\ C_E \\ C_P \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_1 C_E & +k_2 & 0 & 0 \\ k_1 C_E & -(k_2 + k_3) & 0 & 0 \\ -k_1 C_E & (k_2 + k_3) & 0 & 0 \\ 0 & k_3 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_S \\ C_{ES} \\ C_E \\ C_P \end{bmatrix}$$

yazılabilir. Buradan görüldüğü gibi sistem lineer değildir.

($\dot{X} = A(X) X$ lineer olmayan kanonik biçim). Böylece bir sistemin analog bilgisayar simülasyonu Şek. 6.3.1 de görüldüğü gibi bu matris denkleme bakılarak doğrudan doğruya gözlemle yapılabilir.



Şek. 6.3.1 $S + E \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} ES \xrightarrow{k_3} P + E$ reaksiyonunun analog simülasyonu.

Şek. 6.3.1'deki analog simülasyon diyagramında C_S , C_{ES} , C_E , C_P konsantrasyon ve k_1 , k_2 , k_3 , hız katsayıları cinsinden bir prog-

ramlama yapılmıştır. Oysa reaksiyonun stokiometrisi gözönüne alınarak bond graf ile Şek. 6.1.2 deki gibi modellendirilmişti. Şek. 6.1.2 deki bond graf modelinin analog bilgisayar simülasyonu ise Şek. 6.2.1 deki gibi olur. Buradan görüldüğü gibi Şek. 6.3.1 deki diyagrama göre daha kolay ve elde edilişinin daha sistematik olduğu açıktır. Bu da Şek. 6.2.1 de verilen yeni tekniğin Şek. 6.3.1 deki klasik yönteme olan üstünlüğünü göstermektedir.

7. SONUÇ

Bu çalışmada, sistem analizi ve otomatik kontrol sistem teknikleri kullanılarak dinamik sistemlerin analizi (modellemesi) ve Simülasyonuna ilişkin genel bir teknik verilmiş olup, çözümlenmesi istenen sistem olarak da biyokimyasal bir reaksiyon sistemi ele alınmıştır. Bu amaçla izotermal bir biyokimyasal etkileşimli reaksiyon zinciri, örneğin bir enzim devresi ele alınarak bir elektriksel sistem imiş gibi modellenmiş ve yine aynı düşüncenin ışığı altında bilgisayar programlaması için bir takım özel topolojik yöntemler uygulanarak simüle edilişi anlatılmıştır. Ele alınan sistemin bond graf (bağlaç diyagramı) modelinden gidilerek topolojik biçimde modellenmesi ve bu topolojik modelin Durum Denklemleri biçimindeki modelleri araştırılarak bond graf modelinden yararlanmakla topolojik olarak simülasyonu geliştirilmiştir. Gerek IBM makinalarına uygulanabilen CSMP III programı ve gerek PDP -11 serisi minibilgisayarı kullanmağa yönelik THTSIM programlaması ile topolojik simülasyon örnekleri tipik bir enzimatik reaksiyon devresi için geliştirilmiştir. Ayrıca sistemin bond grafının topolojisi yardımı ile cihaz donanımının nasıl olacağı örnekleri gösterilmiştir.

Böylece, verilen biyolojik bir reaksiyonun, örneğin bir metabolik olayın elektrik mühendisliği yöntemleri ile nasıl model ve simüle edileceği anlatılarak biyomühendislik, biyomedisin, sistemler teorisi ve otomatik kontrol sistemlerinin analizinde yararlı olacak bir teknik özel bir problemin çözümü örneği ile gösterilmiştir.

İleri problem olarak daha karmaşık ve hatta tek bir enerji modu (kimyasal) değil ve fakat üçlü (kütle transferi, diffüz-

yon ve kimyasal denge) fazın eş-zaman olduğu bir genel reaksiyon sistemi için yukarıdaki yaklaşımın kullanılabileceği düşüncesi ileri sürülebilir.

Problemin bir başka önemli uygulama alanı da kuşkusuz insan fizyolojisi ve metabolizması ile ilgili farmakolojisidir. Fakat en ilginç yanının elektrik mühendisliği sistemleri teorisinin bu bilimin dışındaki ve özellikle canlı sistemlere uygulanabilirliğini vurgulamak olduğu açıkça görölmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. King, E.L.- Altman, C.: A Schematic method of deriving the rate laws for enzyme catalized reactions, J.Phys. chem. 60,1375 - 1378, 1956.
2. Volkenstein, M.V.-Goldstein, B.N.: A new method for solving the problems of the stationary kinetics of enzymological reactions, Biochim. Biophys. Acta, 115, 471 - 477, 1966.
3. Mason, S.- Zimmerman, G.: Electronic circuits, signal and systems, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1960.
4. Fromm, H. J.: A simplified schematic method for deriving steady-state rate equations using a modification of the "theory of graphs" procedure, Biochemical and biophysical Research communications Vol. 40, No: 3, 692 - 697, 1970.
5. Fisher, D.D. and Schulz, A. R.: Computer-based derivation of rate equations for enzyme-catalyzed reactions. Canad. J. Biochem, vol 47, 889 - 894, 1969.
6. Lam, C. F - Priest, D. G.: Enzyme Kinetics systematic generation of Valid King - Altman Patterns, Biophysical Journal Vol. 12. 1972
7. Pekin, B.: Biyokimya Mühendisliği kısım I, 1979.
8. Cleland, W, W : The kinetics of enzyme - catalyzed reactions With two or more substrates or products, Biochim. Biophys. Acta, 67, 104 - 137, 1963.

9. Chérny, A.: Modèle Mathématique d'une réaction enzymatique. Thèse de docteur-ingénieur, Faculté des Sciences Grenoble, 1968.
10. Paynter, H.M.: Analysis and Design of Engineering Systems, MIT press, Cambridge, mass, 1961.
11. Atasagungil, M.: Enzimler, 1965.
12. Berkem A. R.: Fizikokimya, 1968.
13. Şen.N.: Dinamik sistemlerin birleştirilmiş analizinde bağlaç diyagramları (bond graf) tekniğinin kullanılması. İ.T.Ü. dergisi, cilt 35, sayı 5, sayfa 27- 35, 1977.
14. Seshadri, N.: Chart method for the analysis of enzyme kinetic reactions, J. Theor. Biol. 34, 469 - 486, 1972.
15. Şen, N.: Dinamik sistemler ders notları, 1978.
16. Van Dixhoorn, J, J.: Technisch - Fysisch Systeemler, I, II, III, Hollanda, 1977.
17. Doebelin, E.O.: System Dynamics: Modeling and Response, Charles E. Merrill Pub. Co., Columbus, Ohio, 1972.
18. Koenig, H.E.-Tokad, Y.-Kesavan, H.K.: Analysis of Discrete Physical Systems, Mc Graw - Hill, N.Y., 1967.
19. Şen, N.: Bond graph technique in engineering and biomedical systems, seminar, Northwestern University, Evanston, Illinois, 1977.
20. Swisher, G. M.: Introduction to Linear Systems Analysis, matrix Pub. Inc., Champaign, Illinois, 1976.

ÖZGEÇMİŞİ

Mustafa POYRAZ 1953 yılında Darende'de doğmuştur. İlk ve ortaokulu Darende'de bitirdikten sonra, 1969 yılında Malatya Tü-
ran Emeksiz Lisesini bitirmiştir. Aynı yıl K.T.Ü. Makina ve Elek-
trik Fakültesi Elektrik bölümüne başlamış, 1974 yılında Elek. Yük.
Müh. olarak mezun olmuştur. Kısa bir süre D.S.İ. Genel Müdürlüğün-
de çalıştıktan sonra askere gitmiştir. Yedek subaylığını 1975-1976
öğretim yılında Kara Harp okulunda Elektronik derslerini okutarak
tamamladıktan sonra, 1976-1977 öğretim yılı başında Elazığ D.M.M.
Akademisi Elektrik bölümüne asistan olarak girmiştir. Halen aynı
yerde asistan olarak çalışmaktadır.