

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PETRİ AĞLARI İLE BİYOLOJİK SİSTEMLERİN MODELLENMESİ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Hasan Orkun YENİDÜNYA**

Anabilim Dalı : Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği

Programı : Elektronik Mühendisliği

EYLÜL 2010

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PETRİ AĞLARI İLE BİYOLOJİK SİSTEMLERİN MODELLENMESİ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Hasan Orkun YENİDÜNYA
(504071212)**

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 13 Eylül 2010

Tezin Savunulduğu Tarih : 14 Eylül 2010

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mürvet KIRCI (İTÜ)
Diğer Jüri Üyeleri : Prof. Dr. İnci ÇİLESİZ (İTÜ)
Yrd. Doç. Dr. Mustafa E. KAMAŞAK (İTÜ)**

EYLÜL 2010

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım süresince değerli zamanını ayıran, bilgi ve önerilerini benimle paylaşan sayın hocam Doç. Dr. Mürvet KIRCI'ya ve her zaman yanımda olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Eylül 2010

Hasan Orkun YENİDÜNYA
Elektrik – Elektronik Mühendisi

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
SUMMARY.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. PETRİ AĞLARI.....	3
2.1 Tanım.....	3
2.2 Petri Ağları Temel Bileşenleri	4
2.3 Klasik(Ayrık) Petri Ağı Alt Sınıfları	6
2.3.1 Basit (ordinary) petri ağları	6
2.3.2 Temiz (pure) petri ağları.....	6
2.3.3 İkili (binary) petri ağları	7
2.4 Petri Ağının İşaretlenmesi	7
2.5 Geçiş Aktifliği ve Ateşlenmesi.....	8
2.6 Ateşleme Dizisi.....	8
2.7 Erişilebilir İşaretleme	8
2.8 Petri Ağı Model Karakteristikleri	9
2.8.1 Davranışsal karakteristikler	10
2.8.1.1 Erişilebilirlik	10
2.8.1.2 Sınırlılık	10
2.8.1.3 Canlılık	11
2.8.1.4 Devamlılık	11
2.8.1.5 Kapsanabilirlik	11
2.8.2 Yapısal karakteristikler.....	11
2.8.2.1 Yapısal canlılık	12
2.8.2.2 Yapısal sınırlılık	12
2.8.2.3 Yapısal korunumluluk	12
2.8.2.4 Kontrol edilebilirlik	12
2.8.2.5 Tutarlılık (consistency)	12
2.9 Petri Ağının Analiz Edilmesi.....	12
2.9.1 Kapsanabilirlik ağacı yöntemi.....	13
2.9.2 Koşul - olay matrisi yöntemi	15
3. SÜREKLİ PETRİ AĞLARI.....	19
3.1 Sürekli Petri Ağı Temel Bileşenleri.....	20
3.2 Sürekli Petri Ağında Erişilebilirlik Grafi.....	22
3.3 Ateşleme Dizisi ve Erişilebilirlik Uzayı	25
4. HİBRİT (MELEZ) PETRİ AĞLARI	27

4.1 Hibrit Petri Ağı Temel Bileşenleri.....	28
4.2 Erişilebilirlik ve Erişilebilirlik Grafi.....	31
4.3 Ateşleme Dizisi.....	35
4.4 Hibrit Petri Ağında Çelişkiler (Conflicts).....	37
4.5 Sürekli ve Ayrık Kısımın Birbirleri Üzerindeki Etkileri	39
4.6 Hibrit Fonksiyonel Petri Ağları	40
5. BİYOLOJİK YOLAKLARIN(PATHWAYS) PETRİ AĞLARI İLE MODELLENMESİ.....	47
5.1 Biyolojik Yolaklar	47
5.1.1 Metabolik yolaklar.....	47
5.1.2 Sinyal iletim (signal transduction) yolakları	49
5.1.3 Gen düzenleyici (gene regulatory) yolaklar	49
5.2 Modelleme ve Analiz.....	50
5.2.1 Modelleme çeşitleri	51
5.2.1.1 Nitel modelleme	51
5.2.1.2 Nicel modelleme	51
5.2.2 Geliştirilen program.....	55
5.2.3 Modelleme örnekleri.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	75
EKLER	77

KISALTMALAR

PA	: Petri Ağı
SPA	: Sürekli Petri Ağı
HPA	: Hibrit Petri Ağı
HFPA	: Hibrit Fonksiyonel Petri Ağı
HFPAA	: Hibrit Fonksiyonel Petri Ağları Analiz
ASH	: Antijen Sunan Hücre
DH	: Dendritik Hücre

ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 : Yerler ve geçişlerin mümkün olabilecek anlamları.	4
Çizelge 5.1 : Şekil 5.6'daki modelde yer ve geçişlerin anlamları.....	59
Çizelge 5.2 : Tepkime hız denklemlerindeki kinetik parametre değerleri.	61
Çizelge 5.3 : Şekil 5.8'deki modelde yer ve geçişlerin anlamları.....	62
Çizelge 5.4 : Şekil 5.16'daki modelde yer ve geçişlerin anlamları.....	69
Çizelge A.1 : Modelleme 3'teki metabolit ve enzim adlarının açık yazılımı.	85
Çizelge A.2 : Tepkime hız denklemlerindeki kinetik parametrelerin değerleri.....	88

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Petri ağlarının grafiksel elemanları.....	3
Şekil 2.2 : Başlangıç işaretlemesi atanmış örnek petri ağı.....	5
Şekil 2.3 : Petri ağında öz çevrim.	6
Şekil 2.4 : Petri ağında öz çevrimin kaldırılması.	6
Şekil 2.5 : İşaretlenmiş petri ağı.....	7
Şekil 2.6 : İşaretlenmiş petri ağında ateşleme sonrasında işaret değişimi.	9
Şekil 2.7 : Örnek petri ağı.....	13
Şekil 2.8 : Şekil 2.7'deki petri ağı için kapsanabilirlik ağacı.	15
Şekil 2.9 : Örnek petri ağı.....	17
Şekil 2.10 : Şekil 2.9'daki işaretleme için t_1 geçişi ateşlendikten sonraki yeni işaretleme.....	18
Şekil 3.1 : Sürekli petri ağlarındaki yer ve geçiş bileşeni gösterimi.....	19
Şekil 3.2 : (a) Sürekli petri ağı, (b), (c), (d) makro-işaretlemlerin gösterilmesi.	22
Şekil 3.3 : (a) Sürekli petri ağı. (b) Erişilebilir işaretlemler. (c) Makro- işaretlemlerin gösterimi.....	23
Şekil 3.4 : Şekil 3.3 (a) daki sürekli petri ağı için erişilebilirlik grafi.	24
Şekil 4.1 : Hibrit petri ağındaki yer ve geçiş türleri.....	27
Şekil 4.2 : Ayrık yer – sürekli geçiş çifti için koşul.....	28
Şekil 4.3 : Hibrit petri ağında ayrık bir geçişin izinliliği.	29
Şekil 4.4 : Hibrit petri ağında sürekli bir geçişin izinliliği.	30
Şekil 4.5 : (a) Hibrit petri ağı, (b) Erişilebilirlik grafi.	32
Şekil 4.6 : (a) Hibrit petri ağı, (b) Bu ağa ait kapsanabilirlik ağacı.	34
Şekil 4.7 : Örnek hibrit petri ağı.	35
Şekil 4.8 : Hibrit petri ağlarındaki çelişki örnekleri.	38
Şekil 4.9 : Sürekli ve ayrık kısmın birbirleri üzerindeki etkileri (a ve b) ve ayrık ve sürekli işaretlemlerin birbirlerine dönüşümü(c ve d).	39
Şekil 4.10 : Hibrit fonksiyonel petri ağındaki bileşenler.	41
Şekil 4.11 : Geçiş türüne göre yerlerden geçişlere ve geçişlerden yerlere izin verilen bağlantılar.	42
Şekil 4.12 : HFPA örneği.....	43
Şekil 4.13 : P_1 , P_2 ve P_3 yerlerinin işaretlemesinin zamana bağlı değişimi.....	44
Şekil 5.1 : Metabolik yolaklardaki mevcut tepkime çeşitleri ve petri ağı modelleri.	49
Şekil 5.2 : Metabolik tepkimelerin ayrık petri ağları ile oluşturulan nitel modelleri.	52
Şekil 5.3 : Metabolik tepkimelerin sürekli petri ağları ile oluşturulan modelleri.	53
Şekil 5.4 : Metabolik tepkimelerin HFPA ile oluşturulan modelleri.	54
Şekil 5.5 : Metabolit yoğunluklarının değişimi.	55
Şekil 5.6 : Tümör hücrelerinin oluşumundan yok edilmelerine kadarki adımlardan meydana gelen yolağın ayrık petri ağı modeli.	58
Şekil 5.7 : Dallanma noktası yolağına ait akış şeması.	60
Şekil 5.8 : Dallanma noktası yolağının HFPA modeli.....	61

Şekil 5.9 : Şekil 5.8'deki modelin Cell Illustrator'da çizilmiş görüntüsü.....	63
Şekil 5.10 : Cell Illustrator'da elde edilen analiz sonuçları.	64
Şekil 5.11 : Şekil 5.8'deki modelin JWS Online sitesindeki programda görüntüsü.	64
Şekil 5.12 : JWS Online sitesindeki programda elde edilen analiz sonuçları.	65
Şekil 5.13 : Geliştirilen programda elde edilen analiz sonuçları.	65
Şekil 5.14 : Programlarda elde edilen analiz sonuçlarının toplu gösterimi.....	66
Şekil 5.15 : Plasmodium falciparum'daki glikoliz yolağının akış şeması.	67
Şekil 5.16 : Plasmodium falciparum'daki glikoliz yolağının HFPA modeli.	68
Şekil 5.17 : Şekil 5.16'daki modelin Cell Illustrator'da çizilmiş görüntüsü.....	70
Şekil 5.18 : Şekil 5.16'daki modelin Cell Illustrator'da elde edilen analiz sonuçları.....	71
Şekil 5.19 : Şekil 5.16'daki model için geliştirilen programda elde edilen analiz sonuçları.....	71
Şekil 5.20 : P13 için programlarda elde edilen analiz sonuçlarının toplu gösterimi..	72
Şekil 5.21 : P8 için programlarda elde edilen analiz sonuçlarının toplu gösterimi....	72
Şekil A.1 : Program giriş formu.	78
Şekil A.2 : Programın ana formu.	79
Şekil A.3 : Giriş verilerini içeren örnek metin belgesi.....	82
Şekil A.4 : Programın veriler girilmiş ve analiz yapılmış görüntüsü.....	84

PETRİ AĞLARI İLE BİYOLOJİK SİSTEMLERİN MODELLENMESİ

ÖZET

Son yıllarda biyolojik sistemlerdeki işleyişin anlaşılabilmesi ve canlıların gen haritasının çıkarılabilmesi için birçok araştırma ve deney yapılmaktadır. Biyologlar araştırmalarında biyolojik ağlardan daha az karmaşıklıkta biyolojik yolların incelenmesi üzerine yoğunlaşmışlardır.

Yollar üzerine yapılan deneysel araştırmalar sonucu elde edilen veriler kurulan çeşitli veritabanlarında depolanmıştır. Elde edilen çok miktarda verinin karmaşık biyolojik işlemler üzerine yeni yorumların yapılabilmesi ve araştırmaya farklı boyutlar kazandırması için sistem, yolak davranışını betimleyen kolay anlaşılır modeller içerisine tümleştirilmesi önem kazanmıştır. Bu tümleştirme işlemi birçok farklı yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemlerden bir tanesi de Carl Adam Petri tarafından doktora tezinde önerilen Petri ağlarıdır.

Bu çalışmada, ayrık olaylı ve eş zamanlı sistemleri modelleme ve analiz etmede kullanılan petri ağları ele alınmıştır. Bu ağların modelleme gücü daha yüksek türleri olan sürekli ve hibrit petri ağları incelenmiştir. Bu petri ağı türlerinden yararlanarak biyolojik sistemler, yollar için örnek modellemeler oluşturulmuş ve geliştirilen bir program aracılığıyla bu modeller üzerinde sayısal analizler gerçekleştirilmiştir.

İkinci bölümde, klasik (ayrık) petri ağlarından bahsedilmiştir. Bu ağlar için matematiksel tanımlar ve temel bileşenler açıklanmıştır. Bu ağların alt sınıfları ve model karakteristikleri verilmiştir. Ayrıca bu ağların analiz edilmesi için kullanılan çeşitli yöntemler anlatılmıştır.

Üçüncü bölümde, sürekli petri ağları ele alınmıştır. Ateşleme miktarı, izinlilik derecesi kavramları açıklanmıştır. Erişilebilirlik grafinin oluşturulması anlatılmıştır. Sürekli petri ağlarını klasik petri ağlarından ayıran bazı özelliklerden söz edilmiştir.

Dördüncü bölümde, ayrık ve sürekli petri ağlarının birleştirilmesiyle elde edilen hibrit petri ağlarından söz edilmiştir. Bu ağlardaki sürekli ve ayrık geçişlere ait izinlilik koşulları anlatılmıştır. Bazı çelişki örnekleri ele alınmıştır.

Beşinci bölümde, organizmalardaki temel biyolojik yolak çeşitlerinden kısaca bahsedilmiş, petri ağları ile biyolojik yollara ait modelleri oluşturma yöntemi tanımlanmıştır. Bu yönteme dayalı örnek biyolojik yolak modellemeleri yapılmıştır. Yolak modellerinin geliştirilen program aracılığıyla sayısal analizleri gerçekleştirilmiştir.

Son bölüm olan altıncı bölümde, yapılan çalışmaların sonuçları ve gelecekte yapılabilecek çalışmalar için önerilerde bulunulmuştur.

MODELING OF BIOLOGICAL SYSTEMS WITH PETRI NETS

SUMMARY

In recent years, many research and experiment have been made so as to understand how biological systems work and to obtain genome sequence of organisms. Biologists have focused on examination of biological pathways which are less complex than biological networks in their studies.

Data obtained from experimental researches on biological pathways is stored various databases established. It has become important to integrate the large amount of data obtained into coherent descriptive models that portray system behaviour so that such models can shed insight into complex biological processes and suggest new directions for research. This integration process is implemented by using many different methods. One of them is Petri nets proposed by Carl Adam Petri in his dissertation.

In this study, petri nets which are used to model and analyze discrete event and concurrent systems are discussed. Its continuous and hybrid types which have more powerful modeling capabilities are examined. Using these petri nets types, illustrative models of biological systems, pathways are constructed and quantitative analyses are performed on these models via a program developed.

In the second section, classical (discrete) petri nets are discussed. For these nets, mathematical definitions and basic components are explained. Subclasses and model properties of these nets are given. Moreover, various methods used to analyse petri nets are expressed.

In the third section, continuous petri nets are addressed. Concepts of firing quantity and enabling degree are explained. Constitution of reachability graph is represented. Some properties distincting continuous petri nets from classical petri nets are explained.

In the fourth section, hybrid petri nets obtained by combining classical and continuous petri nets are discussed. Enabling conditions related to continuous and discrete transitions in hybrid petri nets are explained. Some conflict examples are represented.

In the fifth section, basic biological pathway types in the organisms are briefly discussed, method for construction of the models related to biological pathways with petri nets is described. Based on this method, illustrative biological pathway models are constructed. Quantitative analyses of this pathway models are performed via a program developed.

At the sixth section, which is the last section, results of this study and suggestions for the future studies are given.

1. GİRİŞ

Petri ağları birçok sisteme uygulanabilen grafiksel ve matematiksel modelleme aracıdır. İyi tanımlı bir matematiksel teori ile sistemin dinamik davranışının grafiksel gösterimini birleştirir.

Petri ağlarının grafiksel gösterimi modellenen sistemin durum değişimlerinin görselleştirilmesine olanak tanırken, teorik yönü de sistemin davranışının hassas modellenmesi ve analiz edilmesine izin verir. Bu kombinasyon petri ağlarının bu derece başarılı olmasının ana nedenidir.

Petri ağları teorik olarak 1962’de Carl Adam Petri tarafından “Otomat İle Haberleşme (Communication With Automata)” konulu doktora tezinde ortaya atılmıştır [1]. Daha sonra teorik yapısı ve kavramları genişletilmiş, geliştirilmiş ve büro otomasyonu, iş akışları, gerçek zamanlı sistemler, gömülü sistemler, telekomünikasyon performans ölçümü, savunma sistemleri, biyolojik sistemler gibi alanlarda uygulanmıştır.

Carl Adam Petri tarafından önerilen klasik (ayrık) petri ağlarına yapılan ilavelerle elde edilen modelleme gücü daha üst düzeyde olan petri ağı türleri, zamanlı (timed) petri ağları, sürekli (continuous) petri ağları, hibrit (melez) petri ağları, renkli (colored) petri ağları, aşamalı (hierarchical) petri ağları ve olasılıksal (stochastic) petri ağları şeklinde sınıflandırılabilir.

Artan modelleme gücü ile petri ağlarının son yıllarda biyolojik sistemlerin, yolakların modellenmesinde de kullanımı diğer yöntemlere nazaran daha çok tercih edilmektedir. Literatürde ayrık, renkli, hibrit vb. petri ağı türleriyle gerçekleştirilen biyolojik yolak modelleri mevcuttur. Petri ağlarının birçok çalışmada kendine yer bulmasının nedenleri arasında bu ağlar ile kurulan modelin nitel ve nicel davranışının analiz edilmesini ve doğrulanmasını mümkün kılan güçlü matematik altyapısıyla birlikte grafiksel modelleme gösterimi içermesi, eş zamanlılığı (concurrency) açık bir şekilde tanımlayabilmesi, paralel dağıtılmış sistemlerin modellenmesi ve analizi için

oldukça elverişli olması ve bu ağlar için hazırlanmış birçok aracın (tool) mevcut olması verilebilir.

Bu çalışmada, ayrık petri ağları, sürekli petri ağları, bu iki ağın başarılı bir şekilde birleştirilmesiyle elde edilen hibrit petri ağları ve hibrit petri ağlarına kazandırılan bazı ek özelliklerle elde edilen hibrit fonksiyonel petri ağlarından yararlanarak, organizmalardaki işleyişin anlaşılabilmesine katkı sağlaması açısından, çeşitli biyolojik yollar için modelleme örnekleri oluşturularak incelenecektir.

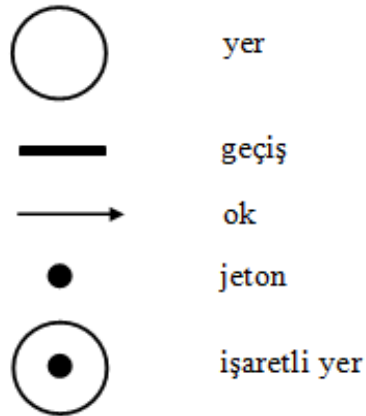
2. PETRİ AĞLARI

2.1 Tanım

Petri ağları, güçlü teorik yapısı ve grafiksel gösterim özelliğiyle eş zamanlı sistemlerin modellenmesi ve analizinde kullanılabilen bir araçtır. Petri ağlarını kullanarak birçok sistemde yer alan bilgi akışı soyut ve biçimsel olarak modellenebilir.

Bir petri ağı, yerler ve geçişler olarak adlandırılan iki farklı düğüm içeren yönlü iki parçalı bir graftır [2]. Yerler sistemin durumlarıyla, geçişlerde olaylarla ilişkilendirilebilir. Ağda belli bir ağırlığa sahip olan yönlü oklar yerlerle geçişler arasındaki bağlantıyı sağlar. Eğer bir yer bir geçişe bağlıysa bu yer o geçiş için *giriş yeridir*, tersine bir geçişten yere bağlantı varsa bu durumda o yer ilgili geçiş için *çıkış yeridir*. Bir yer içerisinde nokta olarak gösterilen *jeton*ları bulundurulur. Jeton sayısı sıfır ya da daha büyük bir tamsayı olabilir (negatif olamaz) [3].

Grafiksel olarak yerler yuvarlaklarla, geçişler çubuklarla, yaylar oklarla ve jetonlarda noktalarla gösterilmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 : Petri ağlarının grafiksel elemanları.

Sistemin durumu jetonların yerler üzerinde dağılımıyla gösterilir ve bir “işaretleme (marking)” olarak adlandırılır. Petri ağının tanımı her bir yere belirli sayıda jeton tahsis eden başlangıç işaretlemesinin belirtilmesini ihtiva eder [3].

Bir geçiş, bu geçiş için her bir giriş yerinde en az geçişe bağlandığı ok ağırlığı kadar jeton varsa izinli durumdadır. İzinli durumdaki bir geçişin ateşlenmesi, giriş yerlerinden jeton tüketimi ve çıkış yerlerinde ise jeton üretimi ile sonuçlanır. Bu jeton değişimleri sistemin dinamik değişimini gösterir.

Modellemede, eğer durumlar ve olaylar ele alınıyorsa, yerler durumlarla geçişler de olaylarla ilişkilendirilebilir. Geçişlerin ve yerlerin farklı şekillerde yapılmış ilişkilendirmeleri Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1 : Yerler ve geçişlerin mümkün olabilecek anlamları.

Giriş Yerleri	Geçiş	Çıkış Yerleri
İlk durumlar	Olay	Sonraki durumlar
Giriş verisi	Hesaplama adımı	Çıkış Verisi
Giriş işaretleri	İşaret işleyici	Çıkış işaretleri
İhtiyaç duyulan kaynaklar	Görev yada İş	Oluşan kaynaklar
Koşullar	Lojik Koşul	Sonuçlar

2.2 Petri Ağları Temel Bileşenleri

Bir petri ağı $PA = (P, T, F, W, M_0)$ şeklinde beş temel bileşenle ifade edilebilir [3].

Burada;

$P = \{ P_1, P_2, \dots, P_m \}$ sonlu sayıda yerler kümesi,

$T = \{ t_1, t_2, \dots, t_n \}$ sonlu sayıda geçişler kümesi,

F , oklar kümesi $(P \times T) \cup (T \times P)$,

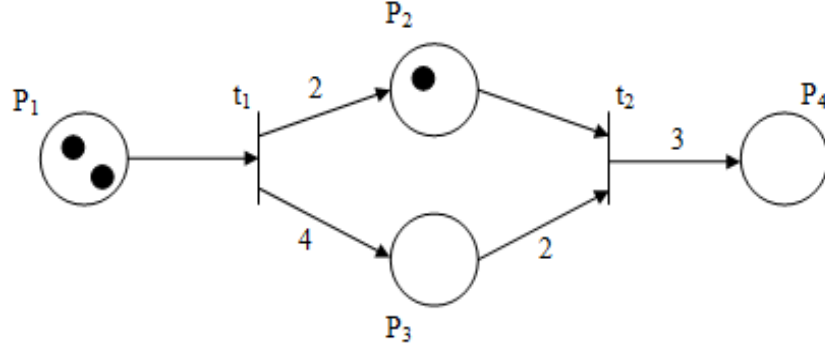
$W: F \rightarrow \{1,2,3,\dots\}$ ağırlık fonksiyonu,

$M_0: P \rightarrow \{0,1,2,3,\dots\}$ başlangıç işaretlemesidir.

$(P \times T)$ yerlerden geçişlere doğru olan okları, $(T \times P)$ ise geçişlerden yerlere olan okları temsil eder. Petri ağında her ok bir ağırlığa sahiptir, bu ağırlık ok üzerine yazılan rakam ile belirlenir (ağırlığı 1 ise boş bırakılır).

Bu ağırlık etiketleri yere eklenen veya yerden eksilen jeton sayısını gösterir. Yerden geçişe yönelmiş bir okun ağırlığı $w(p, t)$ ile, geçişten yere yönelmiş okun ağırlığı ise $w(t, p)$ ile ifade edilir.

Şekil 2.2’de örnek olması açısından bir petri ağı gösterilmiştir.



Şekil 2.2 : Başlangıç işaretlemesi atanmış örnek petri ağı.

Örnek için;

$$P = \{P_1, P_2, P_3, P_4\}$$

$$T = \{t_1, t_2\}$$

$$M_0 = \begin{bmatrix} 2 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$F = \{(p_1, t_1), (t_1, p_2), (t_1, p_3), (p_2, t_2), (p_3, t_2), (t_2, p_4)\}$$

$$\begin{aligned} w(p_1, t_1) &= 1, w(p_2, t_1) = 0, w(p_3, t_1) = 0, w(p_4, t_1) = 0, w(p_1, t_2) = 0, w(p_2, t_2) = 1, \\ w(p_3, t_2) &= 2, w(p_4, t_2) = 0, w(t_1, p_1) = 0, w(t_1, p_2) = 2, w(t_1, p_3) = 4, w(t_1, p_4) = 0, \\ w(t_2, p_1) &= 0, w(t_2, p_2) = 0, w(t_2, p_3) = 0, w(t_2, p_4) = 3 \end{aligned}$$

olarak yazılabilir.

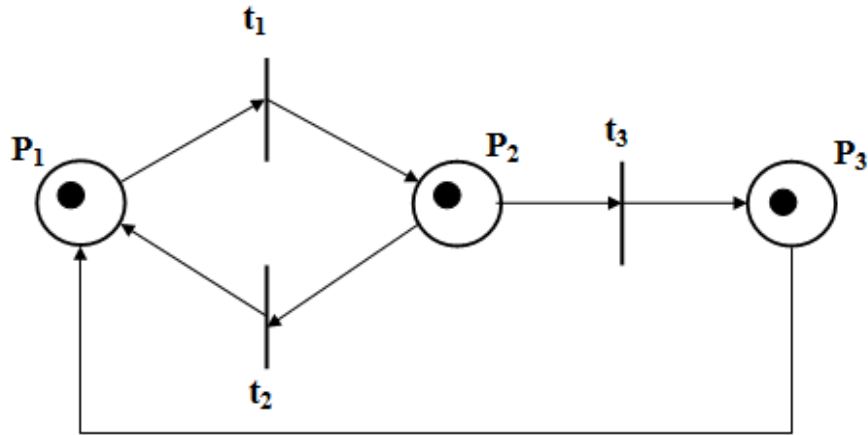
2.3.3 İkili (binary) petri ağları

Bir PA = (P, T, F, W, M₀) tanımlı olsun. Herhangi bir anda, herhangi bir ateşleme sonrası petri ağında tüm yerlerden sadece bir yerde bir jeton bulunabilen yada bulunabilecek şekilde işaretlenmiş ağa *binary petri ağı* denir [4].

2.4 Petri Ağının İşaretlenmesi

Bir petri ağında işaretleme, yerlere jeton sayılarının atanması ile gerçekleştirilir. Herhangi bir ateşlenmeden önce yapılan ilk işaretleme başlangıç işaretlemesi olarak adlandırılır ve M₀ ile gösterilir. Geçişlerin ateşlenip bazı yerlerden jetonlar eksilirken bazı yerlerde artmasıyla petri ağı statik halden çıkıp dinamik bir hale dönüşmüş olur.

P yerler kümesine sahip bir petri ağında herhangi bir M işaretlemesi $M = [m_1 \ m_2 \ \dots \ m_n]^T$ (veya $M = (m_1, m_2, \dots, m_n)$) şeklinde n boyutlu bir sütun matrisidir. Burada $n=|P|$ dir. M işaretlemesinde, p_i'nci yer için jeton sayısı (işaretleme) m_i veya M(p_i) ile gösterilir.



Şekil 2.5 : İşaretlenmiş petri ağı.

Şekil 2.5'teki petri ağı herhangi bir geçişin ateşlenmediği ilk halde olsun. Bu durumda başlangıç işaretlemesi M₀ = (1, 1, 1) dir.

2.5 Geçiş Aktifliği ve Ateşlenmesi

Birçok sistemin davranışı, durumları ve bu durumların değişimi ile tanımlanabilir. Bu sistemin dinamik davranışının benzetimini yapmak için, petri ağındaki bir durum veya işaretleme aşağıda belirtilen geçiş (ateşleme) kuralına göre değiştirilir:

1) t geçişi için her giriş yerinde en az $w(p,t)$ kadar jeton varsa ateşlenebilir denir. (burada $w(p,t)$ p yerinden t geçişine olan okun ağırlığıdır.)

2) Ateşlenebilir t geçişi olayın olup olmamasına bağlı olarak ateşlenir veya ateşlenmez.

3) t geçişi ateşlendiğinde her giriş yerinden $w(p,t)$ jeton silinir ve $w(t,p)$ kadar jeton t nin çıkışında bulunan her yere eklenir. (burada $w(t,p)$ t geçişinden p geçişine olan okun ağırlığıdır.)

2.6 Ateşleme Dizisi

Petri ağının ateşleme dizisi (olay dizisi) sonlu sayıda geçişten oluşan bir kümedir $(\{t_1, t_2, t_3, \dots, t_n\}, n>0)$ öyle ki $M_1, \dots, M_{n+1}$ işaretlemeleri için $M_i[t_i > M_{i+1} \forall i=1 \dots n$. $\sigma = \{t_1, t_2, t_3, \dots, t_n\}$ ateşleme dizisi için M_i işaretlemesinden elde edilen en son işaretleme kısaca $M_i[\sigma > M_{n+1}$ ile gösterilir. $R(M_0)$, başlangıç işaretlemesinden erişilebilen tüm işaretlemeler kümesini ifade etmek için kullanılır.

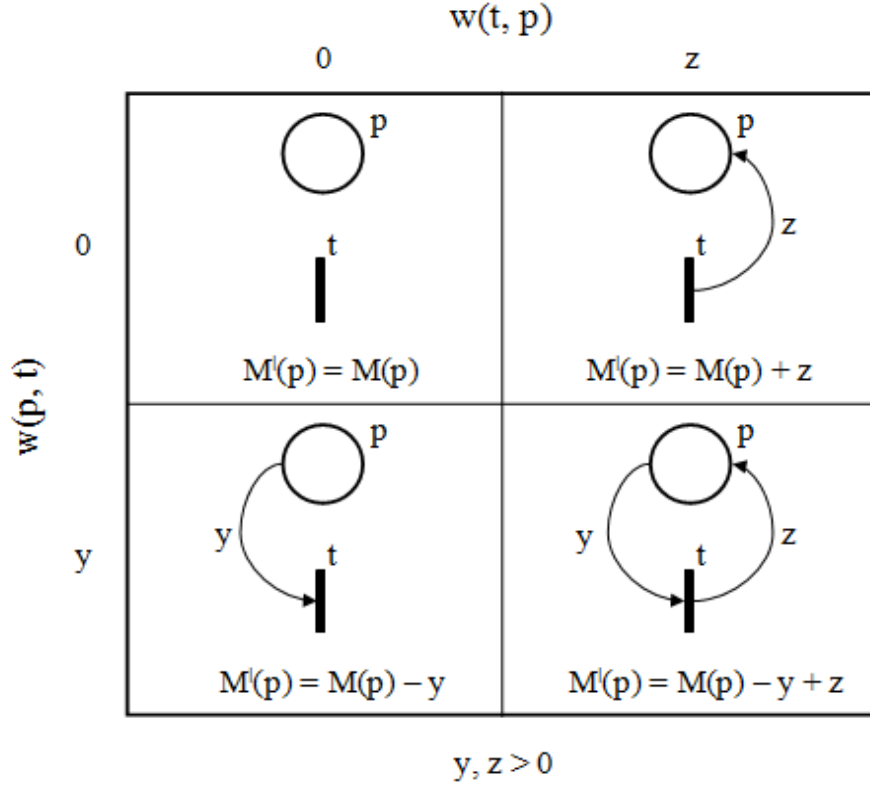
2.7 Erişilebilir İşaretleme

$t \in T$ geçişi M işaretlemesi altında ateşlenirse yeni bir işaretleme oluşur, M^1 .

Bu yeni işaretleme;

$$M^1(p) = M(p) - w(p,t) + w(t,p), \forall p \in P \quad (2.1)$$

şeklinde bulunur ve $M[t > M^1$ şeklinde gösterilir. M^1 işaretlemesi M işaretlemesinde erişilebilirdir. Erişilebilir olduğunu göstermek üzere $M \rightarrow M^1$ yazılır.



Şekil 2.6 : İşaretlenmiş petri ağında ateşleme sonrasında işaret değişimi.

Şekil 2.6’da petri ağındaki bir geçiş - yer çifti için geçişin ateşlenmesi durumunda o yerde oluşacak işaretleme değişimleri gösterilmektedir (p yerinde t geçişinin ateşlenmesi için yeterli sayıda jeton olduğu varsayılmıştır).

2.8 Petri Ağı Model Karakteristikleri

Sistemleri petri ağları ile modelledikten sonra, akla “peki bu modelle ne yapabilir?” sorusu gelecektir. Petri ağının başlıca gücü, paralel sistemlerle ilgili çok sayıda karakteristiğin ve problemlerin analizine destek vermesidir. Bir petri ağı modelinde iki tip karakteristik üzerine çalışılabilir. Bunlar *Davranışsal karakteristikler* (başlangıç işaretlemesine bağlı karakteristikler) ve *Yapısal karakteristikler* (başlangıç işaretlemesinden bağımsız) dir.

2.8.1 Davranışsal karakteristikler

2.8.1.1 Erişilebilirlik

M_0 işaretlemesini M_n gibi diğer bir işaretlemeye çevirecek bir ateşleme dizisi (tek bir ateşlemede olabilir) varsa bu durumda M_n , M_0 işaretlemesinden *erişilebilir* olarak söylenir. ($\sigma = t_1, t_2, \dots, t_n$ ateşleme dizisi)

M_0 'dan erişilebilecek tüm mümkün işaretlemeler seti $R(N, M_0)$ veya $R(M_0)$ ile gösterilir. M_0 'dan tüm mümkün ateşleme dizileri ise $L(N, M_0)$ veya $L(M_0)$ ile gösterilir.

2.8.1.2 Sınırlılık

Her bir yerdeki jetonların sayısı, M_0 dan erişilebilir olan işaretlemeler için sonlu bir k sayısını aşmıyorsa bu petri ağına *k-sınırlı* ya da basitçe *sınırlı* denir. 1-sınırlı olan petri ağlarına güvenli denir.

Sınırlı bir petri ağı donanımsal olarak gerçekleştirilebilir iken, sınırsız bir petri ağı donanımsal olarak gerçekleştirilemezdir. Sınırsız petri ağlarına yardımcı yerler ilave edilerek sınırlı hale getirilebilir [5]. Sınırsız bir (C, M) petri ağından sınırlı (C', M') ağını elde etmek için kullanılan yardımcı yerler yöntemi aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır;

1. adım: Her p_i yeri için yardımcı bir p_i' yeri eklenir. p_i' 'nin ilk işaretlemesi

$$M_0'(p_i') = K(p_i) - M_0(p_i) \quad (2.2)$$

denklemleri ile bulunur. (2.2) denkleminde yer alan $K(p_i)$, p_i yerinin sınırır.

2. adım: p_i' yerleri ile p_i 'nin giriş ve çıkış olduğu geçişler arasında $w(t, p_i') = w(p_i, t)$ ağırlıklı (t, p_i') dalı, $w(p_i', t) = w(t, p_i)$ ağırlıklı (p_i', t) dalı tanımlanır.

Bu durumda p_i ve p_i' yer çiftlerinde ateşlemelerden sonraki ve önceki jeton sayıları hep aynı kalacak ve $K(p_i)$ 'ye eşit olacaktır.

2.8.1.3 Canlılık

Petri ağında M_0 başlangıç işaretlemesinden sonra, her yeni ateşleme ve bu yeni işaretlemeden sonra en az bir veya daha fazla bir geçiş ateşlenebilir durumda oluyorsa yani ölü kilitlenmeler yoksa petri ağı *canlı*dır denir.

Daha sonraki yıllarda canlılık için farklı seviyeler tanımlanmıştır [2]. Bunlar;

Seviye 0: t_i geçişi herhangi ateşleme dizisinde asla ateşlenemezse 0. seviyede canlıdır denir.

Seviye 1: t_i bir ateşleme dizisinde en az bir kez ateşlenebiliyorsa 1. seviyede canlıdır.

Seviye 2: t_i belli bir ateşleme dizisinde m defa ateşlenebiliyorsa 2. seviyede canlıdır.

Seviye 3: t_i bir ateşleme dizisinde sonsuz defa ateşlenebiliyorsa 3. seviyede canlıdır.

Seviye 4: Her $M \in R(M_0)$ işaretlemesi için t_i yi ateşlenebilir yapan bir σ ateşleme dizisi varsa t_i geçişi 4. seviyede canlıdır.

Bir ağdaki her geçiş i . seviyede canlı ise o petri ağı da i . seviyede canlıdır.

2.8.1.4 Devamlılık

Bir petri ağında herhangi iki ateşlenebilir geçiş için, bir geçişin ateşlenmesi diğerinin ateşlenebilirliğini bozmuyorsa ağ *devamlı*dır denir.

2.8.1.5 Kapsanabilirlik

Petri ağındaki her p yeri için $M'(p) \geq M(p)$ yi sağlayan $R(M_0)$ da bir M' işaretlemesi mevcutsa M işaretlemesi *kapsanabilir*dir denir.

2.8.2 Yapısal karakteristikler

Bir önceki kısımda petri ağlarının davranışsal karakteristiklerinden bahsedildi ve bu karakteristiklerin M_0 başlangıç işaretlemesine bağlı olduğunu söylendi. Bu kısımda ise petri ağlarının en temel yapısal karakteristiklerinden kısaca bahsedilecek.

Yapısal bir karakteristik başlangıç işaretlemesine bağlı değildir. Bu durumda petri ağı yapısı $PA=(P, T, F, W)$ şeklinde belirtilebilir. Belli başlı yapısal karakteristikler şunlardır:

2.8.2.1 Yapısal canlılık

Petri ağı, bu ağın canlı olduğu bir M_0 başlangıç işaretlemesi varsa yapısal olarak canlıdır denir.

2.8.2.2 Yapısal sınırlılık

Verilen herhangi bir M_0 başlangıç işaretlemesi için petri ağı sınırlı ise bu durumda ağın yapısal olarak sınırlı olduğu söylenir.

2.8.2.3 Yapısal korunumluluk

Herhangi bir başlangıç işaretlemesi için petri ağı bir v_i vektörüne göre korunumlu ise bu ağ yapısal olarak korunumludur.

2.8.2.4 Kontrol edilebilirlik

Bir petri ağı, bir işaretlemeye başka herhangi bir işaretlemeden erişilebiliyorsa tamamen kontrol edilebilirdir.

2.8.2.5 Tutarlılık (consistency)

Her geçişin yada bazı geçişlerin en az bir kere olduğu M_0 dan tekrar M_0 işaretlemesine dönülen bir σ ateşleme dizisi mevcutsa petri ağı tutarlıdır denir.

2.9 Petri Ağının Analiz Edilmesi

Önceki bölümlerde anlatılan kısımları göz önünde bulundurarak herhangi bir sisteme ilişkin bir model oluşturulduysa ve eldeki bu modelin gerçek sistemin özelliklerini birebir yansıtıp yansıtmadığı merak ediliyorsa sonraki adım analiz adıdır. Bu adımda modelde oluşabilecek tüm durumlar test edilir. Bu işlem yapılırken birkaç analiz yöntemi kullanılabilir. Bunlardan kapsanabilirlik ağacı ve koşul-olay matrisi yöntemleri incelenecektir.

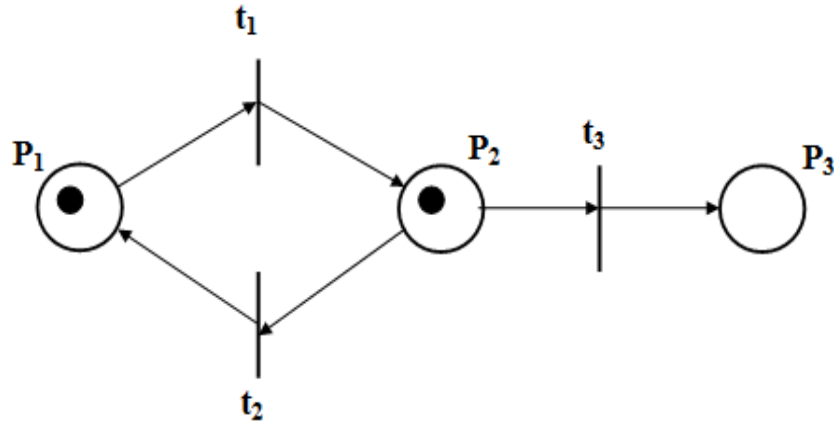
2.9.1 Kapsanabilirlik ağacı yöntemi

Bu yöntem temel olarak tüm erişilebilir işaretlemeleri veya bunların kapsanabilir işaretlemelerinin bulunmasına dayanır.

Pratikte petri ağlarının tüm sınıflarına uygulanabilir fakat durum uzayı artışından kaynaklanan karmaşıklıktan dolayı küçük çaptaki ağlarla sınırlıdır.

Petri ağında, izinli geçişlere bağlı olarak M_0 başlangıç işaretlemesinden birçok yeni işaretleme elde edilebilir. Bunun sonucunda ateşlenen geçişleri ve elde edilen işaretlemeleri görmek amacıyla bunlar bir ağaç yapısı üzerine aktarılabilir. Bu ağaç yapısında oklar ateşlenen geçişleri, düğümler ise M_0 dan elde edilen işaretlemeleri ve daha sonra bunlardan ulaşılan yeni işaretlemeleri gösterir. Ağaç yapısı, petri ağı sınırsız bir ağ ise sonsuz büyüklüğe ulaşabilir. Bu durumda ağacı sonlu hale getirmek için, görüldüğünde sonsuzluk durumunu çağrıştıracak özel bir ω sembolü kullanılır.

Kapsanabilirlik ağacı yönteminin daha iyi anlaşılabilmesi açısından yöntem Şekil 2.7 deki örnek petri ağı üzerine uygulanmıştır.



Şekil 2.7 : Örnek petri ağı.

Başlangıç işaretlemesi $M_0 = [1 \ 1 \ 0]^T$ olsun. Örnek için tüm olası erişilebilecek işaretlemeler yöntem gereği bulunacak ve en son bir ağaç yapısı üzerinde gösterilecektir.

Daha önceki kısımlarda açıklanan ateşleme kuralına göre ilk olarak hangi geçişlerin aktif durumda olduğuna bakılsın. Burada tüm geçişler aktif durumdadır ve herhangi biri ateşlenebilir.

İlk olarak t_1 geçişinin ateşlendiği varsayalım. Bu varsayım altında P_1 den bir jeton eksilecek ve P_2 ye bir jeton ilave edilecek. M_0 dan erişilen yeni işaretleme ise $M_1 = [0 \ 2 \ 0]^T$ olacak.

t_1 yerine t_2 nin ateşlendiği düşünülürse, M_0 dan erişilen yeni işaretleme $M_2 = [2 \ 0 \ 0]^T$ dir.

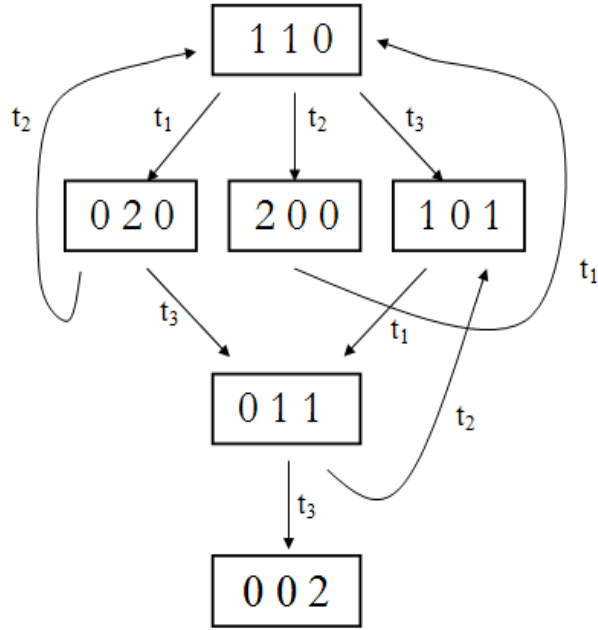
t_1 veya t_2 değil de t_3 ün ateşlendiği durum ele alınırsa M_0 dan erişilen yeni işaretleme $M_3 = [1 \ 0 \ 1]^T$ dir.

Bulunan üç yeni işaretle kullanılarak yeni işaretlemeler elde edilebiliyor mu kontrol edilsin. İlk olarak M_1 ele alınsın. Bu işaretleme altında t_2 ve t_3 ateşlenebilir durumdadır. t_2 ateşlenirse M_1 den ulaşılabilecek yeni işaretleme $M_4 = M_0 = [1 \ 1 \ 0]^T$ dir. t_3 ateşlendiği durumda elde edilecek işaretleme $M_5 = [0 \ 1 \ 1]^T$ dir.

M_2 ele alınsın. Bu işaretleme için sadece t_1 ateşlenebilir gözükmektedir. Bu geçişin ateşlenmesiyle elde edilecek işaretleme $M_6 = M_0 = [1 \ 1 \ 0]^T$ dir.

M_3 ele alındığında yine sadece t_1 ateşlenebilir ve bu geçiş ateşlendiğinde $M_7 = M_5 = [0 \ 1 \ 1]^T$ işaretlemesi elde edilir. Burada bulunabilen yeni işaretleme sadece $M_7 = M_5 = [0 \ 1 \ 1]^T$ dir.

Bu yeni işaretleme için t_2 ve t_3 ateşlenebilir gözükmektedir. t_2 nin ateşlenmesiyle ulaşılabilecek işaretleme $M_8 = M_3 = [1 \ 0 \ 1]^T$ dir. t_3 ateşlenmesi durumunda ise yeni işaretleme $M_9 = [0 \ 0 \ 2]^T$ dir. M_7 işaretlemesini kullanarak ulaşılan tek yeni işaretleme M_9 dur. Bu işaretleme için herhangi bir geçiş ateşlenebilir olmadığı için yeni bir işaretleme bulunamaz. Böylelikle tüm olası işaretlemeler bulunmuş oldu. Şimdi tüm bu yapılan işlemler bir ağaç yapısı üzerine aktarılsın. Bu aktarma sonucunda Şekil 2.8 elde edilir.



Şekil 2.8 : Şekil 2.7'deki petri ağı için kapsanabilirlik ağacı.

Sınırlı bir petri ağı için, kapsanabilirlik ağacı, tüm olası erişilebilir işaretlemeleri içerdiğinden *erişilebilirlik ağacı* olarak adlandırılır.

Bu yöntemi kullanmanın dezavantajı oldukça zaman alması ve yorucu olmasıdır. Bununla birlikte ω sembolünün kullanımıyla oluşan bilgi kaybından dolayı erişilebilirlik ve canlılık problemleri sadece bu yöntem kullanılarak çözülemez.

2.9.2 Koşul - olay matrisi yöntemi

Petri ağlarının analizi için kullanılan bir diğer yöntem koşul – olay matrisi yöntemidir. Bu yöntemde petri ağlarıyla modellenen sistemin dinamik performansını test etmek için matris denklemlerinden yararlanılır. Bununla birlikte, oluşturulan petri ağı modelinin yapısal özelliklerinden dolayı matris denklemleri her zaman sonuç üretmeyebilir.

Tanım 2.1: Koşul - olay matrisi

Bir petri ağı $PA = (P, T, F, W)$ olarak tanımlansın ve bu ağ n adet geçiş ve m adet yere sahip olsun. Bu durumda koşul – olay matrisi $A = [a_{ij}]$ ile sembolize edilir, $n \times m$ boyutundadır ve elemanları tamsayılardan oluşur.

Matrisin elemanları;

$$a_{ij} = a_{ij}^+ - a_{ij}^- \quad (2.3)$$

ile tanımlanır. Burada $a_{ij}^+ = w(i, j)$ i. geçişten j. çıkış yerine doğru olan okun ağırlığı, $a_{ij}^- = w(j, i)$ j. giriş yerinden i. geçişe olan okun ağırlığı, a_{ij} i geçişi bir kez ateşlendiğinde j yerinde değişen jeton sayısıdır.

Daha önceki bölümlerde gösterildiği gibi bir i geçişinin aktif olma kuralı:

$$a_{ij}^- \leq M(j) \quad j = 1, 2, \dots, m \quad (2.4)$$

dir.

Bu yöntemde, kapsanabilirlik ağacındaki gibi ateşlenen geçişlere göre oluşan tüm yeni işaretlemeler bulunabilir, fakat farklı olarak yeni işaretlemeler bulunurken durum denklemi diye adlandırılan aşağıdaki denklemden yararlanılır.

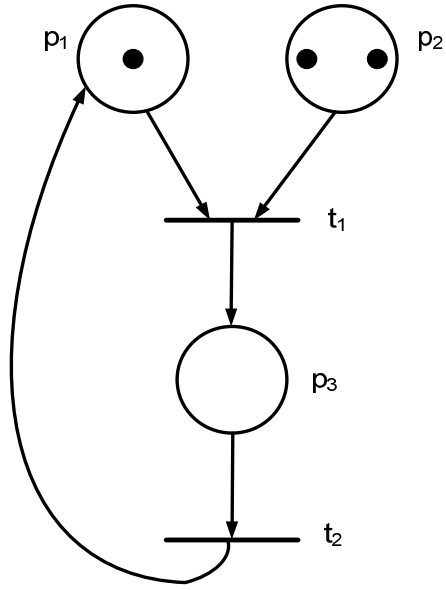
$$M_k = M_{k-1} + A^T u_k \quad k = 1, 2, \dots \quad (2.5)$$

Burada M_k bir ateşleme dizisindeki k. ateşlemeden sonra elde edilen işaretlemeyi gösterir. u_k n x 1 boyutunda k. ateşleme yada kontrol vektörüdür (sadece ateşlenen geçişe denk düşen kısımdaki girdisi 1 diğer girdileri 0 dır). A^T koşul – olay matrisinin transpozesidir. M_{k-1} ise k. ateşlemeden önce bulunan işaretlemedir.

Eğer bir ateşleme dizisi ile M_0 dan erişilebilen bir M_d işaretlemesinin olduğu varsayılırsa, bu işaretlemeyi hesaplamak için durum denkleminde çıkarılan aşağıdaki denklem kullanılabilir.

$$M_d = M_0 + A^T \sum_{k=1}^d u_k \quad (2.6)$$

Yöntem için anlatılanların daha iyi anlaşılması açısından Şekil 2.9'daki örnek incelensin [4].



Şekil 2.9 : Örnek petri ağı.

$$P=\{ p_1, p_2, p_3 \} , T=\{t_1, t_2\} ,$$

$$w(p_1, t_1)= w(p_2, t_1)=w(p_3, t_2)=1$$

$$w(p_3, t_1)= w(p_1, t_2)= w(p_2, t_2)=0$$

$$w(t_1, p_3)= w(t_2, p_1)=1$$

$$w(t_1, p_1)= w(t_1, p_2)= w(t_2, p_3)= w(t_2, p_2)=0$$

$$A = \begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 & -1 & 1 & -0 \\ 1 & -0 & 0 & -0 & 0 & -1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & -1 & 1 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix} , \quad M_0 = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$u_k = \begin{bmatrix} t_1 \\ t_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} , \quad t_1 \text{ izinlidir, } t_2 \text{ ise izinli değildir, ateşlenemez.}$$

t_1 ateşlendiğinde p_1 yerindeki yeni işaretleme;

$$M^1(p_1) = M(p_1) - w(p_1, t_1) + w(t_1, p_1)$$

$$M^1(p_1) = 1 - 1 + 0$$

$$M^1(p_1) = 0$$

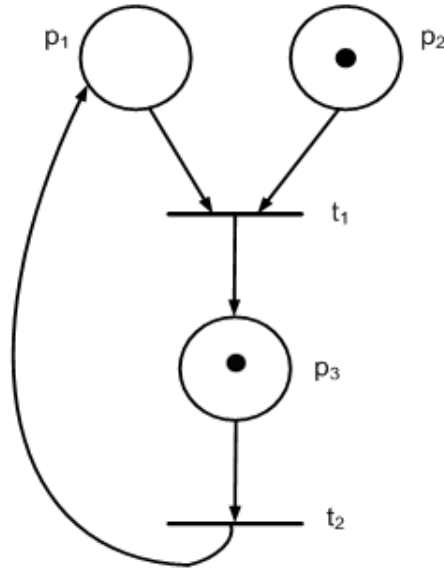
olarak bulunur.

Bunun tek tek her yer için yapılması yerine A matrisi ve ateşlenen geçişi gösteren u vektörü kullanılarak, t_1 geçişinin ateşlendiği durum için;

$$M_1 = M_0 + A^T u_0 \quad (u_0 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}, 0. \text{ yani ilk ateşlemeyi gösterir})$$

$$M_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ -1 & 0 \\ 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \end{bmatrix} \text{ bulunur.}$$

Şekil 2.10'da t_1 geçişinin ateşlenmesiyle ağda oluşan yeni jeton dağılımı gösterilmektedir.



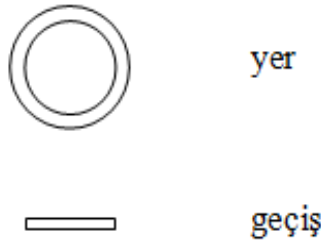
Şekil 2.10 : Şekil 2.9'daki işaretleme için t_1 geçişi ateşlendikten sonraki yeni işaretleme.

3. SÜREKLİ PETRİ AĞLARI

Bir önceki bölümde incelenen ayrık petri ağları birçok ayrık olay sistemlerinin modellenmesinde ve analizinde başarılı bir şekilde kullanılabilir. Ancak ayrık olay sistemlerinde erişilebilir durumlar kümesinin oldukça büyümesi problemi sıklıkla ortaya çıktığında, bu tarz sistemlerin birçok özelliği analiz edilemez. Ayrıca başlangıç işaretlemesi artarken hesaplama kısımları karmaşık hale gelir. Bu durumda ayrık petri ağları da modellemede yetersiz kalır. Bu nedenle ayrık petri ağlarına bazı ilaveler yapılarak *Sürekli (Continuous) Petri Ağları* önerilmiştir [6]. Sürekli petri ağları, göz önüne alınan sistem işlem kapasitesi yönünden büyükse, ayrık petri ağlarına iyi bir alternatiftir.

Bu ağlar, üretim sistemleri, haberleşme sistemleri, trafik sistemleri gibi durum uzayının nispeten büyük olduğu sistemlere uygulanabilir.

Sürekli petri ağı (SPA), ayrık petri ağından farklı yer ve geçiş bileşenlerine sahiptir, ayrık petri ağındaki yer ve geçişler bu ağda bulunmaz. Şekil 3.1’de gösterildiği gibi SPA’nda yerler iç içe iki daireyle, geçişler ise içi boş çubuklar ile ifade edilir.



Şekil 3.1 : Sürekli petri ağlarındaki yer ve geçiş bileşeni gösterimi.

Ayrık petri ağlarında herhangi bir yerdeki jeton sayısı sadece tamsayı türünde olabiliyordu. Bu durum sürekli petri ağında farklılık göstermektedir. Bu ağ türünde herhangi bir yer reel sayıda jetona sahip olabilmektedir. Ayrıca ok ağırlıkları da reel sayı türünde değerler alabilir.

İki ağ türü arasında geçişler içinde farklılık bulunmaktadır; ayrık petri ağlarında geçişler sadece tipik değer 1 ya da mümkün olduğunda daha büyük bir tamsayı miktarında ateşlenebilirken, sürekli petri ağlarındaki geçişlerin ateşleme miktarı reel sayı türünden herhangi bir değer olabilir. Ateşleme miktarı o geçişin ateşlenmesi durumunda içerisinden aynı anda geçen jeton miktarını temsil eder ve değeri en fazla geçişin izinlilik derecesine eşit olabilir.

Ayrık petri ağlarındaki gibi sürekli petri ağları da *özerk* (zamansız, autonomous) ve geçişlere veya yerlere atanmış zamanların bulunduğu *zamanlı* (timed) olarak ikiye ayrılırlar.

Bu kısımda sadece zamansız sürekli petri ağları ele alınacaktır. Bu yüzden sürekli petri ağlarıyla ilgili verilecek tüm bilgiler bu petri ağının zamansız türüne özgü bilgiler olacaktır.

3.1 Sürekli Petri Ağı Temel Bileşenleri

Bir sürekli petri ağı $SPA = \{ P, T, Pre, Post, M_0 \}$ şeklinde beş temel bileşenle ifade edilebilir [7]. Burada;

$P = \{ P_1, P_2, P_3, \dots, P_n \}$ sonlu sayıda yerler kümesi,

$T = \{ t_1, t_2, t_3, \dots, t_m \}$ sonlu sayıda geçişler kümesi,

Pre: Elemanlarını $Pre(P_i, t_j)$ (P_i den t_j ye olan ok ağırlığı) nin oluşturduğu matris.

Post: Elemanlarını $Post(P_i, t_j)$ (t_j den P_i ye olan ok ağırlığı) nin oluşturduğu matris.

M_0 : Başlangıç işaretlemesi.

$Pre(P_i, t_j)$ ve $Post(P_i, t_j)$ ler sırasıyla ayrık petri ağında kullanılan $w(j, i)$ ve $w(i, j)$ ye denk düşmektedir.

Sürekli petri ağında ok ağırlıkları reel sayılarla tanımlanabilir. Bununla birlikte, ok ağırlığı sabit bir değerse rasyonel sayılarla ifade edilmesinde herhangi bir sakınca yoktur. Bir yerin işaretlemesi ise reel sayı olmak zorundadır.

Tanım 3.1: Sürekli bir petri ağında, t_j geçişinin izinlilik derecesi M işaretlemesi için q veya $q(t_j, M)$ ile gösterilir ve

$$q(t_j, M) = \min_{P_i \in \bullet t_j} \{M(P_i) / \text{Pre}(P_i, t_j)\} \quad (3.1)$$

dir. Denklemden $\bullet t_j$ bu geçişe ait giriş yerleri kümesini ifade etmektedir.

q bir reel sayıdır, $q > 0$ ise t_j geçişi izinlidir ve *q-izinli* olarak söylenir. Tüm ok ağırlıklarının bir olduğu sürekli bir petri ağı göz önüne alındığında q aşağıdaki forma dönüşür.

$$q(t_j, M) = \min_{P_i \in \bullet t_j} \{M(P_i)\} \quad (3.2)$$

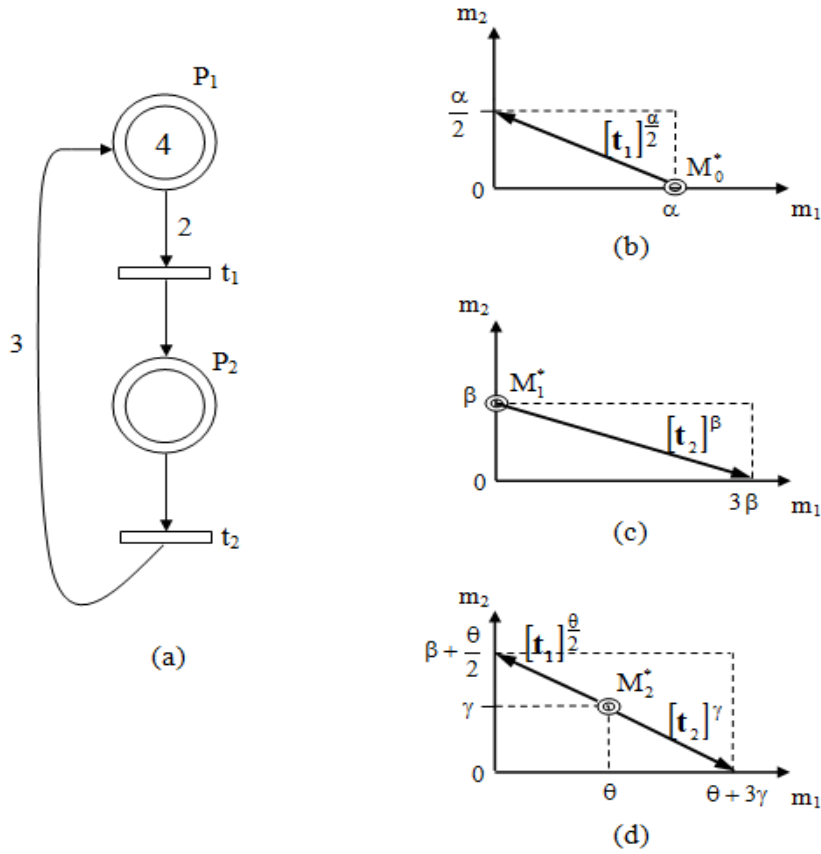
Sürekli petri ağında erişilebilir işaretlemelerin sayısı sonsuz olabileceğinden dolayı erişilebilirlik analizinde kolaylık sağlayacak, sayıları sonlu olan *makro-işaretleme*lerden yararlanılır.

Tanım 3.2: M_k bir işaretleme olsun. Bu işaretlemedeki yerler kümesi, sıfırdan büyük sayıda jeton içeren yerler ($M_k(P_i) > 0$) kümesi $P^+(M_k)$ ve hiç jetonun olmadığı yerler kümesi $P^0(M_k)$ olarak iki alt kümeye ayrılabilir.

Buradan yola çıkarak bir *makro-işaretleme* aynı $P^+(M_k)$ alt kümesine sahip M_k işaretlemeler topluluğudur [7]. Bir makro işaretlemenin gösterimi M_k^* şeklindedir. Eğer tek bir işaretlemeden oluşuyorsa M_k gösterimi tercih edilebilir.

n adet yere sahip bir sürekli petri ağındaki makro işaretleme sayısı 2^n veya daha azdır. Örneğin $n=3$ olan bir petri ağında, $(0, 0, 0)$, $(m_1, 0, 0)$, $(0, m_2, 0)$, $(0, 0, m_3)$, $(m_1, m_2, 0)$, $(m_1, 0, m_3)$, $(0, m_2, m_3)$, (m_1, m_2, m_3) şeklinde en fazla sekiz adet makro-işaretleme bulunur. (Erişilebilen işaretlemelere göre makro-işaretleme sayısı değişir.) m_1 , m_2 ve m_3 ilgili yerlere ait sıfırdan büyük işaretlemeyi temsil etmektedir.

Sınırlı olmayan bir sürekli petri ağı söz konusu olsa bile bu ağdaki yer sayısı sınırlı olduğundan makro-işaretleme sayısı sınırlı sayıdadır.



Şekil 3.2 : (a) Sürekli petri ağı, (b), (c), (d) makro-işaretlemelerin gösterilmesi.

Şekil 3.2 (a) daki sürekli petri ağı için M_0^* , M_1^* , M_2^* makro-işaretlemeleri (b), (c), (d) de gösterilmiştir. Burada $P^+(M_0^*) = \{P_1\}$, $P^+(M_1^*) = \{P_2\}$, $P^+(M_2^*) = \{P_1, P_2\}$ dir. Dördüncü makro-işaretleme olan $M_3^* = (0, 0)$, $P^+(M_3^*) = \emptyset$ bu petri ağı için erişilebilir değildir.

Örnekte $M_0^* = (\alpha, 0)$, $\alpha > 0$ $M_1^* = (0, \beta)$, $\beta > 0$ $M_2^* = (\theta, \delta)$, $\theta > 0$, $\delta > 0$ dir.

3.2 Sürekli Petri Ağında Erişilebilirlik Grafi

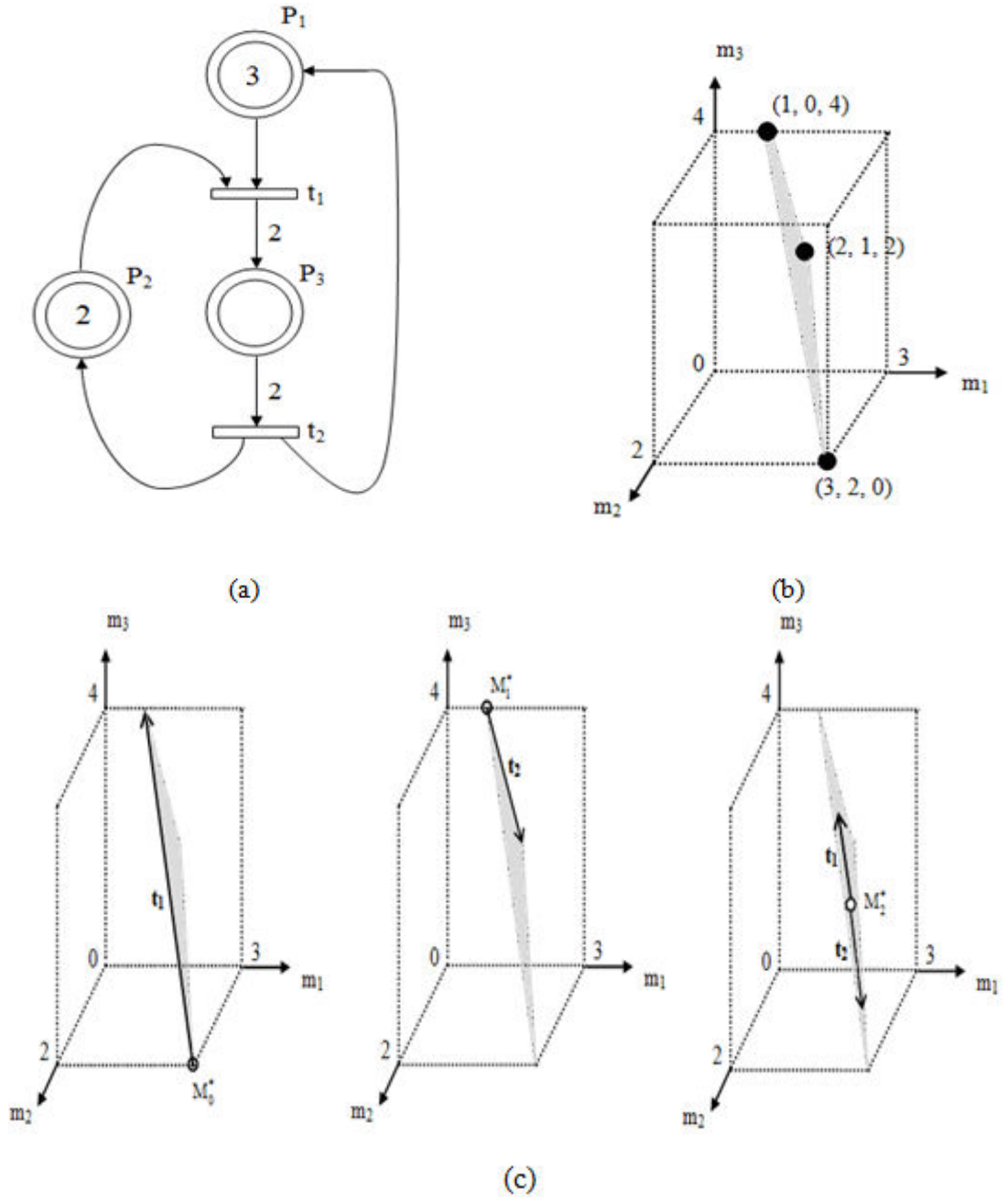
Sürekli petri ağlarında işaretli (jeton sayısı sıfırdan büyük) yerler kümesi (makro-işaretleme) biliniyorsa bu bilgi izinli geçişler kümesinin bilinmesi için yeterlidir. Bu özelliğinden dolayı sürekli petri ağında köşelerini makro-işaretlemelerin oluşturduğu erişilebilirlik grafi aşağıdaki kurala göre kurulabilir.

Kural 3.1: Sürekli bir petri ağında, bir makro işaretlemenin değişimi bunun doğal bir sonucu olarak da izinli geçişler kümesinin değişimi sadece aşağıdaki olaylardan biri gerçekleştiğinde mümkün olabilir [7].

C1 – olayı: işaretli bir yerdeki jeton sayısının sıfır olması,

C2 – olayı: sıfır jetona sahip bir yerin işaretli bir yer haline gelmesi.

Sürekli petri ağında erişilebilir işaretlemeler analizi ve erişilebilirlik grafının elde edilmesi Şekil 3.3 (a) da verilen örnek petri ağı üzerinden anlatılmaya çalışılacaktır.

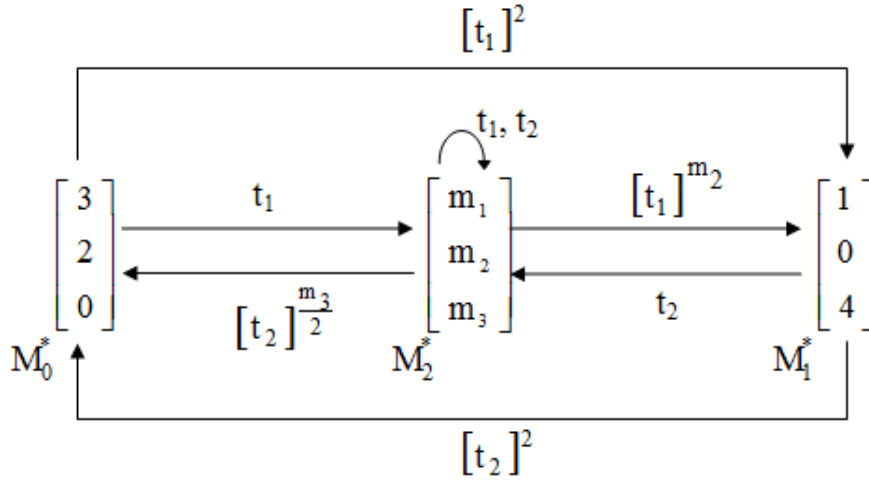


Şekil 3.3 : (a) Sürekli petri ağı. (b) Erişilebilir işaretlemeler. (c) Makro-işaretlemlerin gösterimi.

Verilen petri ağına yapılan küçük bir analizle (izinlilik derecesi ve ateşleme miktarından yararlanarak) $M_0 = (3, 2, 0)$ başlangıç işaretlemesi için tüm erişilebilir işaretlemelerin Şekil 3.3 (b) de koyu renkle gösterilen üçgensel bölgeye denk düştüğü görülebilir.

Ağ sürekli değil de ayrık bir petri ağı olsaydı, bu durumda erişilebilir işaretlemeler kümesi (b) de gösterilen sadece üç noktadan oluşacaktı. Sürekli petri ağının erişilebilir işaretlemeler kümesi kendisinin ayrık petri ağındaki karşılığının erişilebilir işaretler kümesini de içermektedir.

Tanım 3.2'den yararlanarak, bu örnekte $n=3$ olduğu için erişilebilir makro-işaretlemlerin sayısı en fazla $2^3=8$ olabilir. $(0, 0, 0)$, $(m_1, 0, 0)$, $(0, m_2, 0)$, $(0, 0, m_3)$, $(0, m_2, m_3)$ makro-işaretlemleri erişilebilir olmadığı için ağ sadece $M_0^* = M_0 = (3, 2, 0)$, $M_1^* = M_1 = (1, 0, 4)$ ve $M_2^* = (m_1, m_2, m_3)$ şeklinde üç adet erişilebilir makro-işaretleme sahiptir. Bu işaretlemeler ve bunlardan izinli olan geçişler Şekil 3.3 (c) de gösterilmiştir.



Şekil 3.4 : Şekil 3.3 (a) daki sürekli petri ağı için erişilebilirlik grafi.

Örnekteki sürekli petri ağı için erişilebilirlik grafi ise Şekil 3.4'te gösterilmiştir. M_0^* makro-işaretleme için sadece t_1 geçişi izinlidir ve izinlilik derecesi 2 dir. t_1 izinlilik derecesi kadar ateşlenirse $([t_1]^2)$ M_1^* makro-işaretleme erişilir. t_1 geçişinin izinlilik derecesinden daha az bir ateşleme miktarında ateşlenmesi durumunda ise M_2^* makro-işaretleme erişilir. (M_0^* dan M_2^* ye olan ok t_1 geçişinin ateşleme miktarı izinlilik derecesinden küçük herhangi pozitif bir değer olacağı için " t_1 " ile etiketlenmiştir.)

M_2^* makro-işaretlemede m_1 , m_2 ve m_3 bu yerlerdeki jeton sayılarının sıfırdan büyük olduğunu göstermektedir. Bu işaretleme için t_1 ve t_2 geçişlerinin her ikisi de izinli durumdadır. t_1 geçişinin izinlilik derecesi olan m_2 kadar ateşlenmesiyle M_1^* e erişilir. Daha az bir ateşleme miktarıyla ateşlenmesi durumunda ise M_2^* de kalınır. Aynı M_2^* makro-işaretlemede t_2 geçişi ile izinlilik derecesi kadar ateşlemeyle veya daha az bir miktarda ateşlemeyle sırasıyla M_0^* ve M_2^* işaretlemesine ulaşılır.

3.3 Ateşleme Dizisi ve Erişilebilirlik Uzayı

Şekil 3.3'teki sürekli petri ağı için bir $M_\alpha = (2.2, 1.2, 1.6)$ işaretleme $M_0 = (3, 2, 0)$ başlangıç işaretlemeinden erişilebilir bir işaretlemedir çünkü M_0 'ı bu işaretlemeyle götürecek bir $S_\alpha = [t_1]^{1.4} [t_2]^{0.6}$ ateşleme dizisi mevcuttur.

$$M_0 \xrightarrow{S_\alpha = [t_1]^{1.4} [t_2]^{0.6}} M_\alpha$$

M_α ya $S_y = [(t_1)^{1.4} (t_2)^{0.6}]$ gibi aynı anda iki geçişin ateşlendiği tek elemana sahip bir ateşleme dizisiyle erişilemez çünkü M_0 işaretlemei altında t_2 izinli değildir.

$$(M_0 \xrightarrow{[t_1]^{1.4}} M_\beta \xrightarrow{[t_2]^{0.6}} M_\alpha)$$

M_0 ı M_α ya götürecek S_α dan başka sonsuz sayıda ateşleme dizisi vardır. Örneğin bunlardan biri de $S_x = [t_1]^{0.7} [t_2]^{0.3} [t_1]^{0.7} [t_2]^{0.3}$ dir.

Ayrık petri ağlarında olduğu gibi sürekli petri ağlarında da belli bir işaretlemeden bir ateşleme dizisiyle hangi işaretlemeyle erişileceği matematiksel olarak hesaplanabilir.

Bunun için aşağıdaki denklemden yararlanılır [8].

$$M_i = M_k + Ws \quad (3.3)$$

M_k ağın o anki işaretlemeini, M_i s ateşleme dizisi vektörüyle erişilecek yeni işaretlemei, W de $W = \text{Post} - \text{Pre}$ olan koşul-olay matrisini temsil eder.

Dikkat edilirse, reel sayıların dahil edilmediği durumda (3.3) denkleminin ayrık petri ağlarında erişilebilir işaretleri bulmak için kullanılan denklemden farkı yoktur.

Ele alınan S_α ve S_x ateşleme dizileri için $S_x = S_\alpha$ dır. Buradan hareketle $s = (1.4, 0.6)$ olur ve denklem **(3.3)** ten M_α ;

$$M_\alpha = \begin{bmatrix} 3 \\ 2 \\ 0 \end{bmatrix} + \left(\underbrace{\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 1 \\ 2 & 0 \end{bmatrix}}_{\text{Post}} - \underbrace{\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 2 \end{bmatrix}}_{\text{Pre}} \right) \cdot \begin{bmatrix} 1.4 \\ 0.6 \end{bmatrix}$$

$$M_\alpha = \begin{bmatrix} 3 \\ 2 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ -1 & 1 \\ 2 & -2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1.4 \\ 0.6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 3 \\ 2 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -0.8 \\ -0.8 \\ 1.6 \end{bmatrix}$$

$$M_\alpha = \begin{bmatrix} 2.2 \\ 1.2 \\ 1.6 \end{bmatrix}$$

olarak bulunur.

4. HİBRİT (MELEZ) PETRİ AĞLARI

İşaretlemleri reel sayı olan sürekli petri ağları çok sayıda parçadan oluşan sistemleri modellemek için kullanılabilir. Bununla birlikte ayrık olaylar ve sürekli davranışın her ikisi birlikte oluşabilmesine rağmen, sürekli petri ağlarıyla kurulan model ayrık olayların, davranışların özelliklerini yansıtamaz. Örneğin bir makinenin sürekli üretiminin yapıldığı bir sistemde üretimin belli bir aşamasındayken teknik bir arızadan dolayı üretim durabilir. Oluşan bu ayrık olayında modele dahil edilmesi gereklidir. Bu gereklilikten dolayı hem ayrık hem de sürekli davranışları barındıran hibrit sistemlerin iyi bir şekilde tanımlanması ve modellenmesi için gerekli özellikleri barındıran *Hibrit Petri Ağları* tanımlanmıştır [7].

Basit bir hibrit petri ağı (HPA) sürekli ve ayrık petri ağlarının başarılı bir şekilde birleştirilmesiyle elde edilmektedir. Yani bu ağ türünde sürekli yer ve geçişlerin yanı sıra ayrık yer ve geçişler de bulunmaktadır. Şekil 4.1’de bu ağa ait yer ve geçişlerin gösterimi verilmiştir.



Şekil 4.1 : Hibrit petri ağındaki yer ve geçiş türleri.

Hibrit petri ağları, başlangıçta performans analizi ve üretim sistemlerini modellemedeki başarısını gösterdikten sonra son zamanlarda biyolojik sistemlerin ve taşımacılık sistemlerinin modellenmesi içinde tercih edilmektedir.

Sürekli petri ağları kısmındaki gibi bu kısımda da sadece zamansız hibrit petri ağları ele alınacaktır. Bu yüzden hibrit petri ağlarıyla ilgili verilecek tüm bilgiler bu petri ağının zamansız türüne özgü bilgiler olacaktır.

4.1 Hibrit Petri Ağı Temel Bileşenleri

Bir hibrit petri ağı $HPA = \{ P, T, Pre, Post, M_0, h \}$ şeklinde altı temel bileşenle ifade edilebilir [9]. Burada;

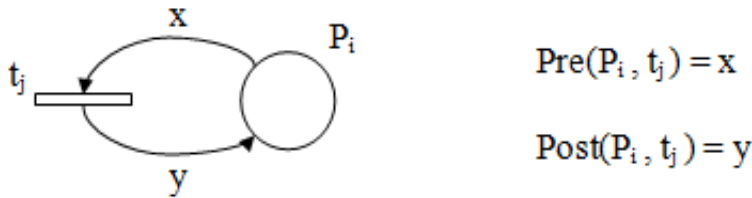
P ve T sırasıyla sonlu sayıda yerler ve geçişler kümesi, $P \cap T = \emptyset$,

$h: P \cup T \rightarrow \{D, C\}$ ayrık yerler ve geçişler kümesiyle (P^D, T^D) , sürekli yerler ve geçişler kümesini (P^C, T^C) birbirinden ayırt etmek için kullanılan *hibrit fonksiyon* olarak adlandırılır,

Pre ve $Post$ matrisleri sürekli petri ağında tanımlananlarla benzerdir fakat burada matris elemanlarını oluşturan (P_i, t_j) lerdeki yer ve geçişler sürekli veya ayrık olabilir.

$M_0: P \rightarrow P_+$ veya N olan başlangıç işaretlemesidir.

Hibrit petri ağında $P_i \in P^D$ ve $t_j \in T^C$ olan ayrık bir yer ve sürekli bir geçiş çifti için, yerden geçişe olan okun ağırlığı ile geçişten yere olan okun ağırlığının eşit olması zorunludur. Başka bir deyişle, ayrık yerden sürekli geçişe doğru bir ok varsa mutlaka aynı geçişten bu yere doğru, ağırlığı yerden geçişe doğru olan okun ağırlığına eşit bir ok da mevcut olmalıdır. Bu şekilde t_j sürekli geçişinin ateşlenmesiyle oluşan değişimler sonucu P_i ayrık yerinin işaretlemesinin yine bir tamsayı olması garantiye alınmış olur.



Şekil 4.2 : Ayrık yer – sürekli geçiş çifti için koşul.

Örneğin Şekil 4.2'deki hibrit petri ağında $Pre(P_i, t_j) = Post(P_i, t_j)$ yani $x = y$ olmalıdır.

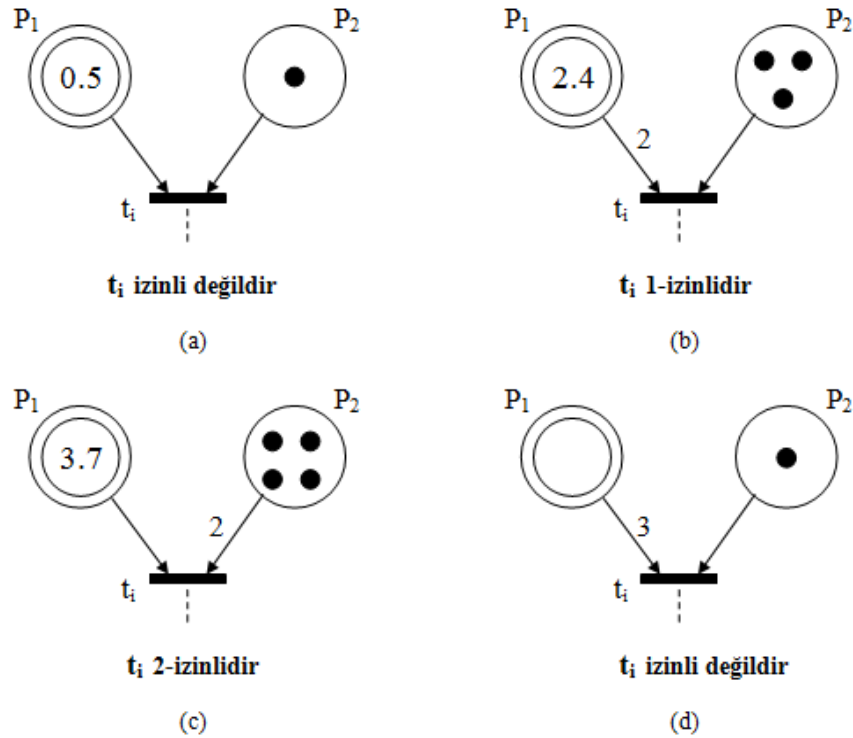
Tanım 4.1: Hibrit petri ağındaki bir t_j ayrık geçişinin izinli olabilmesi için aşağıdaki koşulun sağlanması gerekir [7].

$$M(P_i) \geq \text{Pre}(P_i, t_j) \quad , \quad P_i \in {}^\bullet t_j \quad (4.1)$$

Ayrık geçişin, bir M işaretlemesi için izinli olma derecesi q bir tam sayıdır ve aşağıdaki denklemle verilebilir.

$$q \leq \min_{P_i \in {}^\bullet t_j} (M(P_i) / \text{Pre}(P_i, t_j)) < q+1 \quad (4.2)$$

$q > 0$ ise t_j q -izinlidir denir. Bu durumda t_j geçişi aynı anda q kez ateşlenebilir. Burada P_i, t_j geçişi için giriş yeri olan hem ayrık hem de sürekli yerleri temsil etmektedir.



Şekil 4.3 : Hibrit petri ağında ayrık bir geçişin izinliliği.

Ayrık geçişin izinliliğiyle ilgili Şekil 4.3'teki örnek incelensin. (a) da t_i geçişi izinli değildir çünkü P_1 sürekli yerinde, kendisinden t_i geçişine olan okun ağırlığı kadar jeton bulunmamaktadır ($0.5 < 1$).

(b) de $q \leq \min (1.2, 3) < q+1$ dir. Buradan $q=1$ olarak bulunur ve t_i geçişi 1-izinlidir.

(c) de $q=2$ bulunur ve t_i geçişi 2-izinlidir.

(d) de ise P_1 sürekli yerinde hiç jeton bulunmadığı için t_i geçişi izinli değildir.(en az üç jeton olması gerekiyordu)

Tanım 4.2: Hibrit petri ağındaki sürekli bir t_j geçişinin izinli olabilmesi için $P_i \in {}^*t_j$ olan her bir yer, ayrıksa;

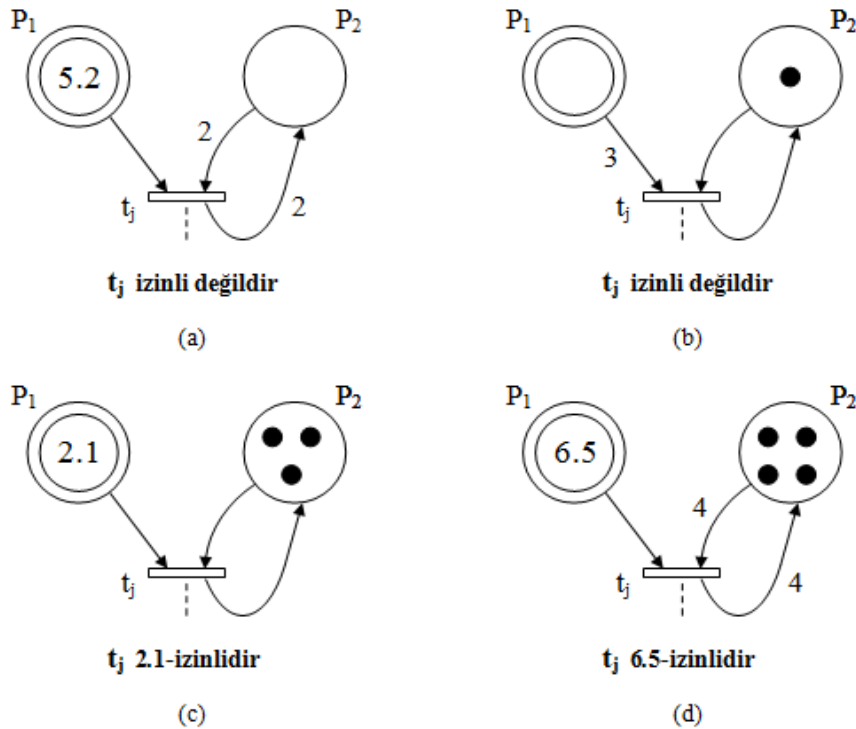
$$M(P_i) \geq \text{Pre}(P_i, t_j) \quad , \quad P_i \in P^D \quad (4.3)$$

sürekliyse;

$$M(P_i) > 0 \quad , \quad P_i \in P^C \quad (4.4)$$

koşulunu sağlaması gerekir [7].

Bu t_j sürekli geçişinin izinlilik derecesi sadece sürekli yerler göz önüne alınıp denklem (3.1)'den yararlanılarak bulunur. Yani sürekli geçişlerin izinlilik derecesi bulunurken ayrık yerlerin etkisi dikkate alınmaz.



Şekil 4.4 : Hibrit petri ağında sürekli bir geçişin izinliliği.

Sürekli bir geçişin izinliliğiyle ilgili Şekil 4.4'teki örnek incelenir. (a) da P_2 ayrık yerinde en az iki jeton olması gerekirken hiç jeton bulunmadığından dolayı t_j sürekli geçişi izinli değildir.

(b) de P_2 ayrık yeri izinlilik için koşulu sağlarken, P_1 sürekli yerinde hiç jeton olmadığı için (ki izinlilik koşulu olan $M(P_i) > 0$, $P_i \in P^C$ yi sağlamıyor) t_j geçişi izinli değildir.

(c) de P_1 sürekli ve P_2 ayrık yerlerinin her ikisi de izinlilik için gerekli olan koşulları sağlıyor. Bu durumda t_j geçişi izinlilik derecesi olan 2.1 ile atışlenebilir.

(d) de her iki yerde izinlilik koşulunu yerine getirmektedir. İzinlilik derecesi üzerinde P_2 ayrık yerinin bir etkisi olmayacağından dolayı t_j geçişinin izinlilik derecesi 6.5 olarak belirlenir.

Bir hibrit petri ağında, herhangi bir M işaretlemesi, ayrık kısmın işaretlemesinin M^D ve sürekli kısmın işaretlemesinin M^C ile gösterildiği $M = (M^D, M^C)$ ile ifade edilebilir. Burada M^D işaretlemesi $P_1, P_2, \dots, P_k \in P^D$ den ve M^C de $P_{k+1}, P_{k+2}, \dots, P_n \in P^C$ den oluşmaktadır. Yani yerler, ayrık olanların indisleri sürekli olanların indislerinden küçük olacak şekilde numaralandırılmıştır. Benzer olarak geçişlere de bu şekilde bir numaralandırma yapılabilir.

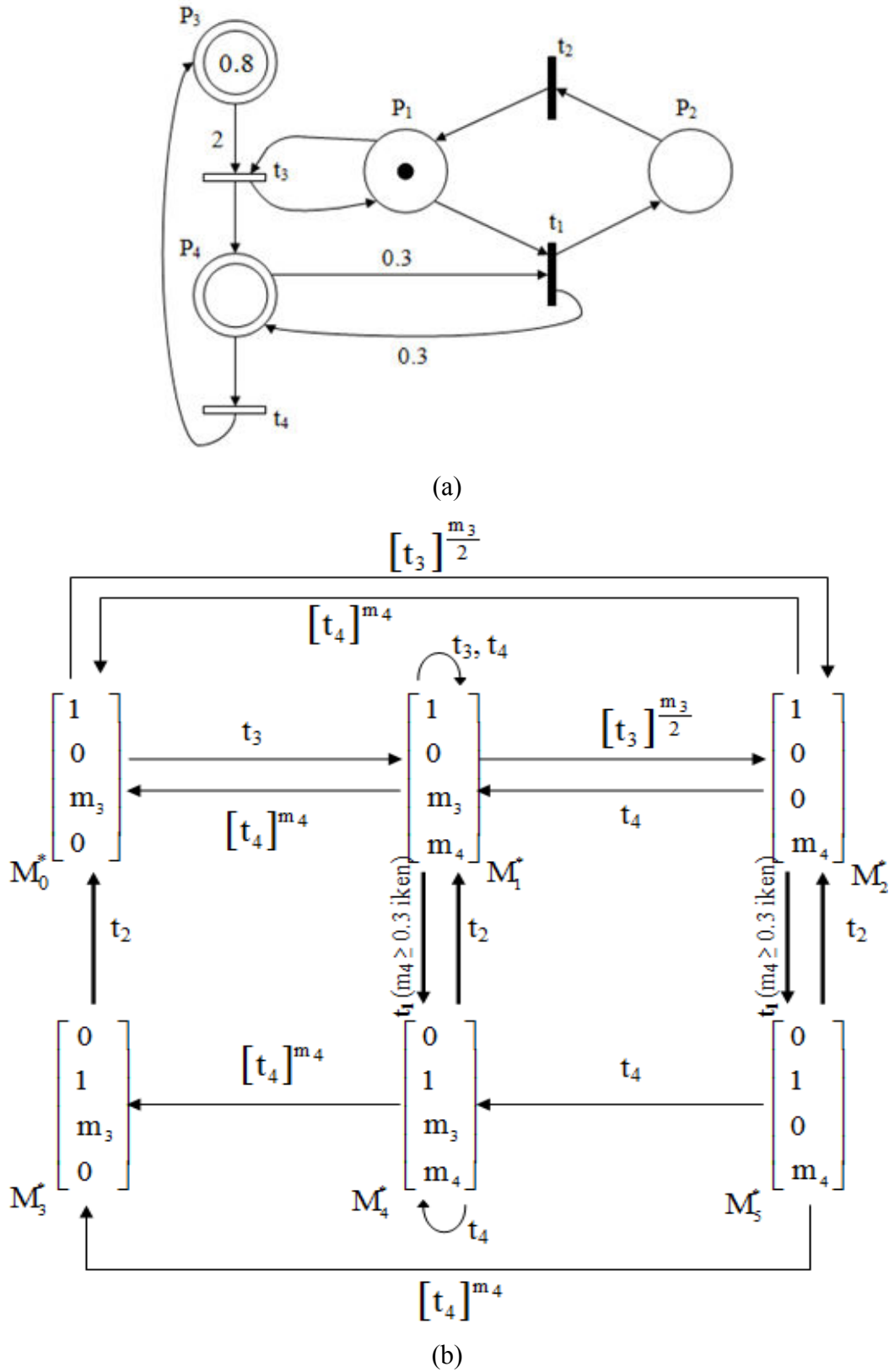
Bundan sonraki hibrit petri ağı örneklerinde yerler ve geçişlerin numaralandırılması bu yöntem dikkate alınarak yapılacaktır.

Tanım 4.3: Hibrit petri ağında bir makro-işaretleme $M^* = (M^D, M^{C*})$ ile gösterilen işaretlemeler kümesidir. Bir makro-işaretlemede kısmi işaretleme M^D , ayrık kısma ait herhangi bir işaretleme veya ayrık kısmın sınırsız olması halinde bir makro-işaretleme (ω sembolünün kullanıldığı işaretleme) dir. M^{C*} kısmi işaretlemesi ise sürekli kısmın makro-işaretlemesidir.

4.2 Erişilebilirlik ve Erişilebilirlik Grafi

Hibrit petri ağlarında sürekli petri ağlarının aksine erişilebilir makro işaretlemelerin sayısı çok daha fazla olabileceğinden, erişilebilirlik grafinin oluşturulması oldukça zaman alabilir ve can sıkıcı hale gelebilir.

Erişilebilirlik analizi ve erişilebilirlik grafinin çiziminin aydınlatılması ve kolay kavranabilmesi için örnek üzerinde anlatım tercih edilecektir.



Şekil 4.5 : (a) Hibrit petri ağı, (b) Erişilebilirlik grafi.

İlk olarak Şekil 4.5 (a) daki hibrit petri ağı incelenir. Bu örnek, P₃ ve P₄ yerleri sırasıyla tank1 ve tank2 şeklinde su tankları, t₃ ve t₄ geçişleri su pompaları, P₁, P₂ ve t₁, t₂ ler de tank1 den tank2 ye su geçişini düzenleyen, tank2 deki su miktarı belli bir

seviyeye ulaştığında akışı durdurmaya yarayan düzenek olarak yorumlanarak, tanklardan çift yönlü su aktarımının bir hibrit petri ağı modeli gibi düşünülebilir.

Ağın başlangıç işaretlemesi $M_0 = (M^D, M^C) = (1, 0, 0.8, 0)$ dır. M^D kısmının değişmediği durum düşünülerek sürekli kısma ait makro-işaretleme $M_0^* = (1, 0, m_3, 0)$, $M_1^* = (1, 0, m_3, m_4)$, $M_2^* = (1, 0, 0, m_4)$ dir. Bu işaretleme ve aralarındaki geçişlerin oluşturduğu kısmi graf Şekil 4.5 (b) de gösterilmiştir.

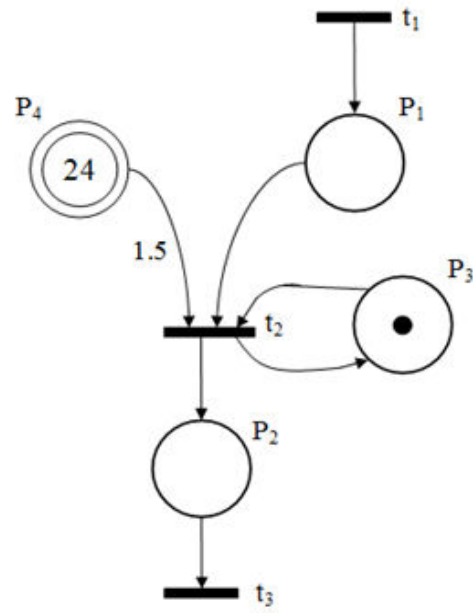
M_0^* dan M_1^* e erişimi sağlayan t_3 geçişinin ve M_2^* den M_1^* e erişimi sağlayan t_4 geçişinin ateşleme miktarları izinlilik derecelerinden küçük bir değerdir.

Kısmi grafa (hibrit petri ağının sürekli kısmına ait graf), kalın oklarla gösterilen t_1 ve t_2 ayrık geçişlerinin ateşlenmesiyle elde edilen M_3^* , M_4^* , M_5^* makro-işaretleme ve bunlar arasındaki geçişlerin eklenmesiyle hibrit petri ağına ait erişilebilirlik grafi elde edilmiş olur.

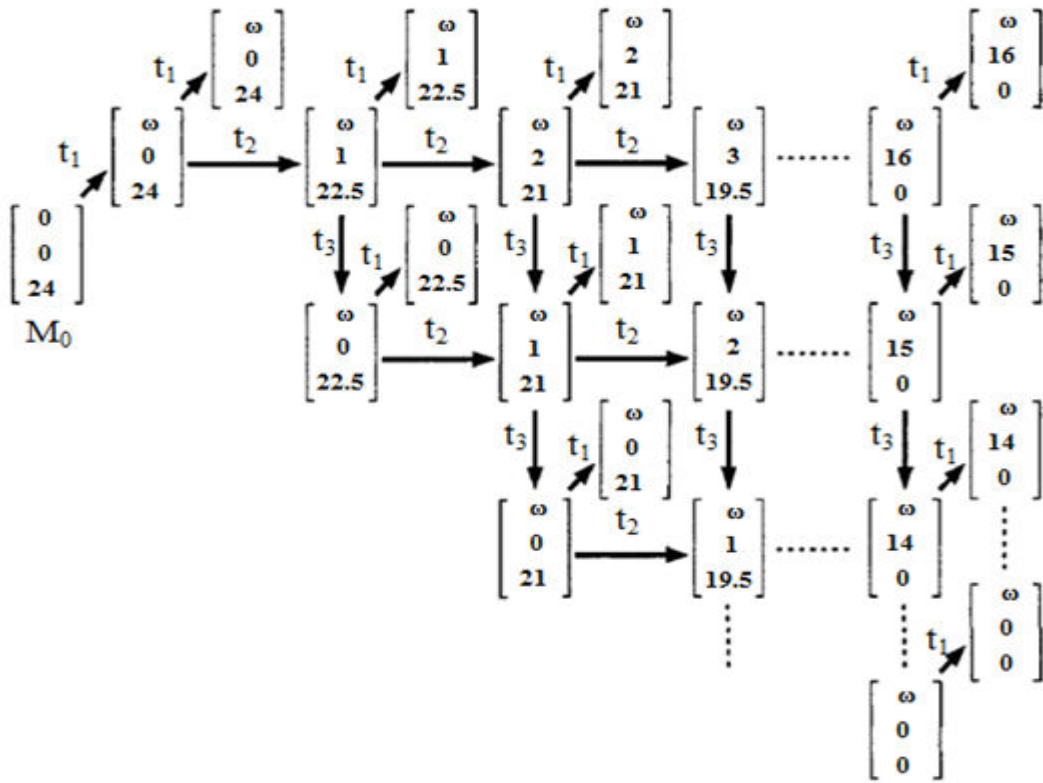
M_1^* den M_4^* e ve M_2^* den M_5^* e erişimi sağlayan t_1 geçişinin ateşlenmesi için P_4 sürekli yerinde en az 0.3 jeton bulunması gerekmektedir.

Ayrık kısmının işaretlemesi $M^D = (0, 1)$ olan M_3^* , M_4^* , M_5^* makro-işaretleme arasında t_3 sürekli geçişinin izinli olmamasından dolayı sadece tek yönlü geçişler mevcuttur. ($M_5^* \rightarrow M_4^* \rightarrow M_3^*$)

Bu örnekte hibrit petri ağı sadece altı adet erişilebilir makro-işaretleme sahip olduğu için erişilebilirlik grafinin elde edilmesi kolay oldu ve fazla zaman almadı. Hibrit petri ağının ayrık kısmı sınırsız bir ağ olduğu durumda ise sonsuz sayıda erişilebilir makro-işaretleme oluşacağından erişilebilirlik grafi elde edilemez. Bu durumda ayrık petri ağları kısmında anlatılan kapsanabilirlik ağacından yararlanılır. Tek fark ayrık petri ağlarında düğümler işaretleme temsil ediyorken burada makro-işaretleme temsil edecek olmasıdır.



(a)



(b)

Şekil 4.6 : (a) Hibrit petri ağı, (b) Bu ağa ait kapsanabilirlik ağacı.

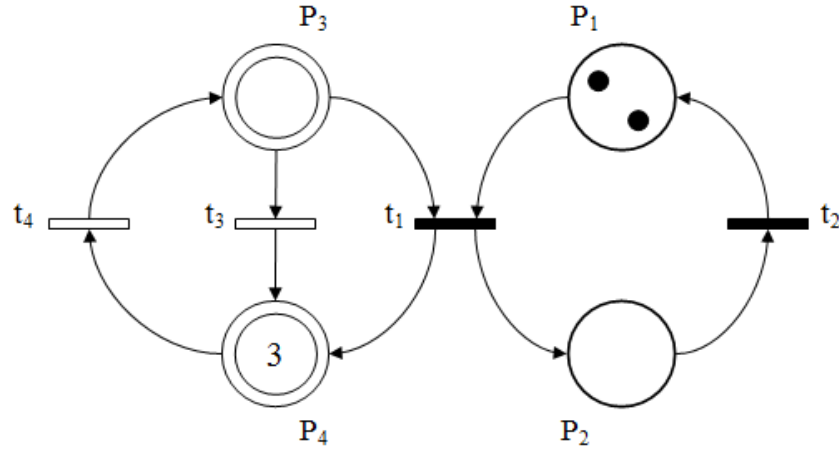
Yukarıdaki duruma örnek olarak Şekil 4.6 (a) daki hibrit petri ağı verilebilir [7]. Bu petri ağının ayırık kısmı t_1 geçişi yüzünden sınırsız durumdadır.

Bu yüzden $M_0 = (0, 0, 1, 24)$ başlangıç işaretlemesi için ağ sonsuz sayıda makro-ışaretlemeye sahip olacaktır. Kapsanabilirlik ağacı yönteminden yararlanarak bu ağa ait tüm işaretlemeler Şekil 4.6 (b) de gösterilmiştir. P_3 yerindeki jeton sayısı sürekli bir değerini alacağından dikkate alınmamıştır. M_0 başlangıç işaretlemesi için izinli geçiş sadece t_1 dir. t_1 geçişinin ateşlenmesiyle $(1, 0, 24)$ işaretlemesi elde edilir. t_1 in sürekli ateşlenebileceği ve bu durumda elde edilen işaretlemelerin sürekli bir öncekinden büyük olacağı $((1, 0, 24) > (0, 0, 24))$ düşünülerek bu bir ω sembolüyle sınırlandırılır $(\omega, 0, 24)$.

$(\omega, 0, 24)$ işaretlemesi için t_1 ve t_2 izinli durumdadır ve ateşlenebilir. t_1 in ateşlenmesiyle yine aynı işaretleme elde edilir. t_2 'nin ateşlenmesiyle ise $(\omega, 1, 22.5)$ işaretlemesi elde edilir. Elde edilen bu yeni işaretleme $(\omega, 0, 24)$ den daha küçük bir işaretleme $(22.5 < 24)$ olduğu için işleme devam edilir. Bu şekilde devam ederek en sonunda $(\omega, 0, 0)$ işaretlemesine erişilir.

4.3 Ateşleme Dizisi

Hibrit petri ağlarında bir ateşleme dizisi S_x te sadece sürekli geçişlerin ateşlendiği, sadece ayrık geçişlerin ateşlendiği ve her iki geçiş türünün aynı anda ateşlendiği elemanlar bulunabilir.



Şekil 4.7 : Örnek hibrit petri ağı.

Örneğin Şekil 4.7'deki hibrit petri ağı ele alınsın. M_0 başlangıç işaretlemesi için $[U_1] = [t_4]^{2.4}$, $[U_2] = t_1$, $[U_3] = [t_1(t_3)^{0.2}]$ olan bir $S_1 = [U_1] [U_2] [U_3]$ ateşleme dizisi mümkündür. Ateşleme dizisindeki $[U_1]$ elemanı sadece sürekli bir geçişin, $[U_2]$ elemanı sadece ayrık geçişin ve $[U_3]$ elemanı da hem ayrık hem de sürekli geçişlerin aynı anda ateşlenmesinden oluşmaktadır.

Ayrık ve sürekli petri ağlarındaki gibi hibrit petri ağlarında da bir M_i işaretlemesinden S ateşleme dizisiyle erişilebilecek M_k işaretlemesi ($M_i \xrightarrow{S} M_k$) aşağıdaki temel denklemden yararlanılarak kolayca bulunabilir.

$$M_k = M_i + Ws \quad (4.5)$$

Denklemden W , $W = \text{Post} - \text{Pre}$ olan koşul olay matrisi, s ise ateşleme dizisi vektörüdür ve bu ağ türünde reel ve tamsayı değerlerine sahip elemanlardan oluşmaktadır.

$S_1 = [t_4]^{2.4} t_1 [t_1(t_3)^{0.2}]$ için s vektörü $s = (2, 0, 0.2, 2.4)$ olur ve denklem (4.5) kullanılarak M_0 başlangıç işaretlemesinden erişilecek yeni işaretleme;

$$M_1 = \begin{bmatrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 3 \end{bmatrix} + \left(\underbrace{\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}}_{\text{Post}} - \underbrace{\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}}_{\text{Pre}} \right) \cdot \begin{bmatrix} 2 \\ 0 \\ 0.2 \\ 2.4 \end{bmatrix}$$

$$M_1 = \begin{bmatrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & -1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 2 \\ 0 \\ 0.2 \\ 2.4 \end{bmatrix}$$

$$M_1 = \begin{bmatrix} 0 \\ 2 \\ 0.2 \\ 2.8 \end{bmatrix}$$

elde edilir.

Son olarak, bir hibrit petri ağındaki yerler ve geçişlerin numaralandırılması daha önce söz edilen düzene göre yapıldığında bu ağa ait koşul-olay matrisi W ,

$$W = \begin{bmatrix} W^D & 0 \\ W^{CD} & W^C \end{bmatrix} \quad (4.6)$$

şeklinde yazılabilir.

Burada W^D ayırık yerler ve geçişler arasındaki okların ağırlıklarına, W^C sürekli yerler ve geçişler arasındaki okların ağırlıklarına, W^{CD} sürekli yerlerle ayırık geçişler arasındaki okların ağırlıklarına ve $W^{DC} = 0$ ayırık yerlerle sürekli geçişler arasındaki okların ağırlıklarına göre oluşturulmuş alt matrislerdir. W^{DC} ayırık bir yer ve sürekli geçiş çiftine ait önceki kısımlarda tanımlanan kısıtlamadan ($\text{Pre}(P_i, t_j) = \text{Post}(P_i, t_j)$, $P_i \in P^D$ ve $t_j \in T^C$) dolayı sıfır olmaktadır. Bir hibrit petri ağındaki koşul-olay matrisinde W^{DC} nin yanı sıra W^{CD} de $W^{CD} = 0$ ise bu ağ *basit(elementary) hibrit petri ağı* olarak adlandırılır. Mesela

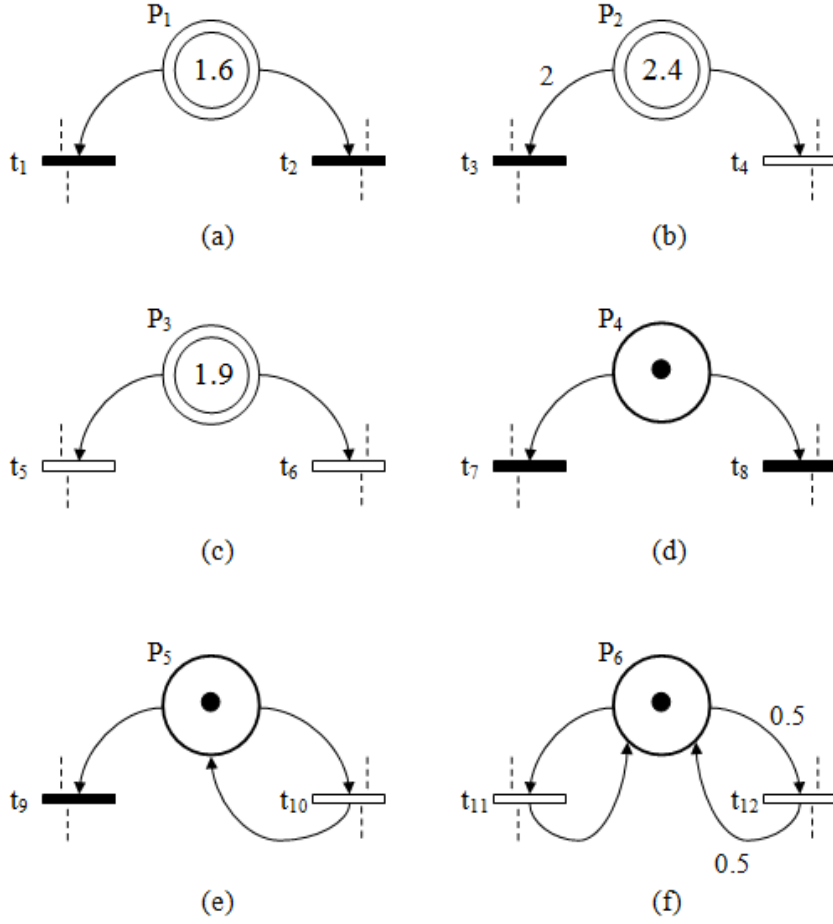
$$W = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix}$$

koşul-olay matrisine sahip petri ağı basit hibrit petri ağıdır.

4.4 Hibrit Petri Ağında Çelişkiler (Conflicts)

Birden fazla geçiş için giriş yeri olan bir P_i yerinde, bir M işaretlemesindeyken, bu geçişlerin izinlilik dereceleri miktarında ateşlenmelerine yetecek kadar jeton bulunmadığı durumda petri ağında *genel çelişki* (conflict) oluşur. Çelişki durumunda ya bazı geçişler ateşlenemez yada izinlilik derecesinden küçük miktarlar için P_i yerinde yeterli jeton varsa tüm geçişler ateşlenebilir.

Şekil 4.8’de hibrit petri ağlarında iki adet geçiş ve bir yerden oluşan çelişki yapıları örnekleri gösterilmiştir.(diğer yerlerin işaretlemelerinin geçişlerin izinliliğini önlemeyecek şekilde olduğu varsayılmıştır.)



Şekil 4.8 : Hibrit petri ağlarındaki çelişki örnekleri.

(c) ve (d) deki örnekler sırasıyla sürekli ve ayrık petri ağlarındaki çelişkileri göstermektedir. Diğer dört örnek ise sadece hibrit petri ağlarına özgüdür.

(a) ve (d) deki geçişlerin her ikisi de ayrık geçiş olduğundan bu iki örneğin davranışı birbirine benzerdir. P₁ ve P₄ yerlerindeki jeton miktarından dolayı bu yerlere ilişkin geçişlerden sadece birinin ateşlenmesine izin vardır.

(b) de her iki geçiş birden aynı anda ateşlenebilir. P₂ yerindeki jeton sayısı t₃ geçişinin izinlilik derecesinde t₄ geçişinin ise izinlilik derecesinden daha az bir ateşleme miktarında ateşlenmesine olanak tanır. Olası ateşlemeler $[t_3(t_4)^\alpha]$, $0 \leq \alpha \leq 0.4$ ve $[t_4]^\beta$, $0 < \beta \leq 2.4$ şeklindedir.

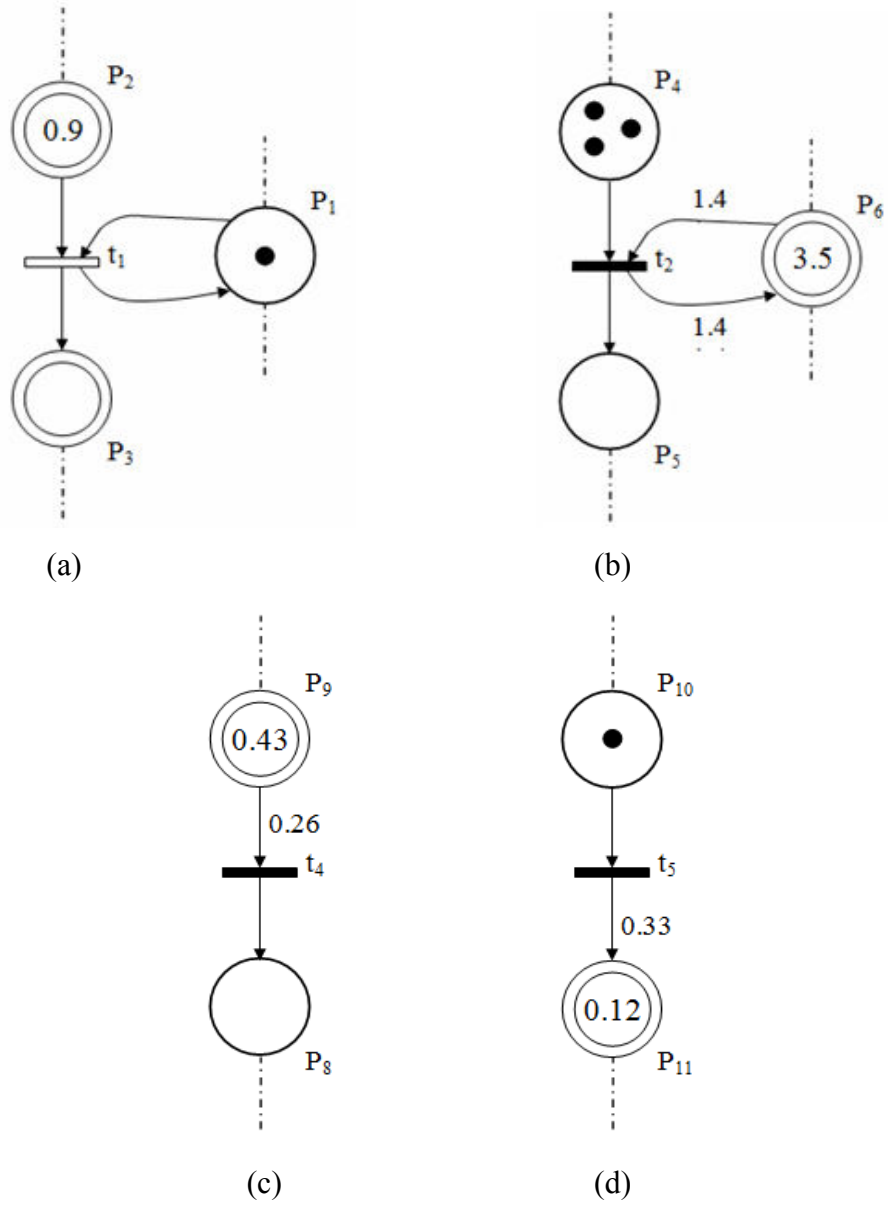
(c) deki olası ateşlemeler $[(t_5)^\alpha (t_6)^\beta]$, $0 < \alpha < 1.9$, $0 < \beta < 1.9$, $\alpha + \beta \leq 1.9$, $[t_5]^\gamma$, $0 < \gamma \leq 1.9$ ve $[t_6]^\delta$, $0 < \delta \leq 1.9$ dur.

(e) de t₉ ve $[t_{10}]^\alpha$, $0 < \alpha \leq 1$ olası ateşlemelerdir. Bununla birlikte t₉ un ateşlenmesiyle t₁₀ un izinliliği ortadan kalkarken, t₁₀ un ateşlendiği durumda ise t₉ un izinliliği devam eder.

(f) deki olası ateşlemeler ise $[t_{12}]^{\alpha}$ $0 < \alpha \leq 2$, $[t_{11}]^{\beta}$ $0 < \beta \leq 1$ ve $[(t_{12})^{\alpha} (t_{11})^{\beta}]$ $0 < \alpha < 2, 0 < \beta < 1, 0.6\alpha + \beta \leq 1$ dir.

4.5 Sürekli ve Ayrık Kısımın Birbirleri Üzerindeki Etkileri

Hibrit petri ağlarında bazı durumlarda bir kısım kendi işaretlemesi değişmeksizin diğer kısmın davranışını etkileyebilir. Bunun yanı sıra hem kendi hem de diğer kısmın işaretlemesini değiştirdiği durumlarda oluşabilir(örneğin bir ayrık geçişin ateşlenmesiyle hem ayrık hem de sürekli kısmın işaretlemesinin değişmesi) [9].



Şekil 4.9 : Sürekli ve ayrık kısmın birbirleri üzerindeki etkileri (a ve b) ve ayrık ve sürekli işaretlemelerin birbirlerine dönüşümü(c ve d).

Şekil 4.9 (a) daki melez petri ağında, ayırık kısım sürekli kısmın davranışına etki etmektedir. P_1 ayırık yerinde bir jeton olduğu için t_1 izinli durumdadır. Bununla birlikte bu geçişin ateşlenmesi P_1 in işaretlemesini değiştirmezken, P_2 ve P_3 sürekli yerlerinin işaretlemelerinde değişikliğe neden olur.

(b) deki ağda, (a) nın aksine sürekli kısım ayırık kısmın davranışı üzerinde etkiye sahiptir. P_6 sürekli yeri 3.5 jetona sahip olduğu için ($3.5 > 1.4$) t_2 geçişi izinli durumdadır. t_2 ateşlendiği durumda P_6 ve t_2 arasındaki iki zıt yönlü okun ağırlıkları eşit olduğundan bu yere ait işaretlemelerde herhangi bir değişme olmaz, ayırık yerlerdeki jeton sayıları ise ateşlemeye bağlı olarak değişir.

(c) de sürekli işaretlemenin ayırık işaretlemeye dönüşümü gösterilmektedir. P_9 yerinin işaretlemesi $0.43 > 0.26$ olduğu için t_4 geçişi izinli durumdadır. Ateşlenmesi durumunda P_9 yerinin işaretlemesi 0.26 azalırken P_8 yerinin jeton sayısı bir artar.

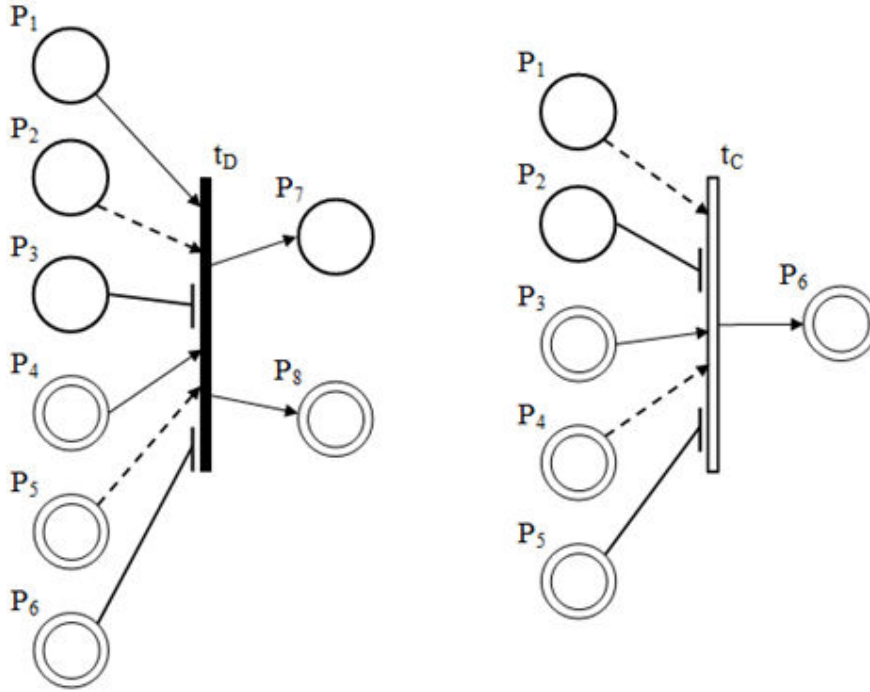
(d) de ise ayırık işaretlemenin sürekli işaretlemeye dönüşümü gösterilmiştir. P_{10} yerinde bir jeton bulunduğundan t_5 geçişi için izinlilik şartı sağlanmaktadır. Ateşlendiği durumda P_{10} yerinde hiç jeton kalmazken P_{11} yerinin işaretlemesi 0.33 artar.

Dikkat edilirse ayırık ve sürekli işaretlemeler arasındaki dönüşümler ayırık geçişler vasıtasıyla yapılmaktadır.

4.6 Hibrit Fonksiyonel Petri Ağları

Hibrit petri ağları ayırık ve sürekli bileşen içeren sistemleri kolaylıkla modelleyebilir. Fakat bazı hibrit sistemler vardır ki(örneğin biyolojik sistemler) bu sistemlerde durum değişimleri(sistemin petri ağı modelinde işaretleme değişimi) sistem bileşenlerine (petri ağı modelinde yerler) bağlı bir fonksiyon ile de tanımlı olabilir. Bu durumda sistemlere ait petri ağı modellerinde sürekli geçişlerin ateşleme miktarlarının yerlerin işaretlemesine bağlı bir fonksiyon olarak tanımlanması gereklidir. Hibrit petri ağları ile böyle bir modelleme yapmak mümkün değildir, çünkü bu petri ağında sürekli geçişlerin ateşleme miktarları sabit bir değerdir. Sistemlerdeki fonksiyonel durum değişimlerinin de modellenenebilmesi açısından modelleme gücü daha yüksek olan *Hibrit Fonksiyonel Petri Ağları* tanımlanmıştır [10].

HFFPA’nda geçiş türüne göre yerlerden geçişlere ve geçişlerden yerlere izin verilen bağlantıların zeti şekil 4.11’de gösterilmiştir. şekilde gösterilmeyen diğer tüm bağlantılar yasaktır.



şekil 4.11 : Geçiş türüne göre yerlerden geçişlere ve geçişlerden yerlere izin verilen bağlantılar.

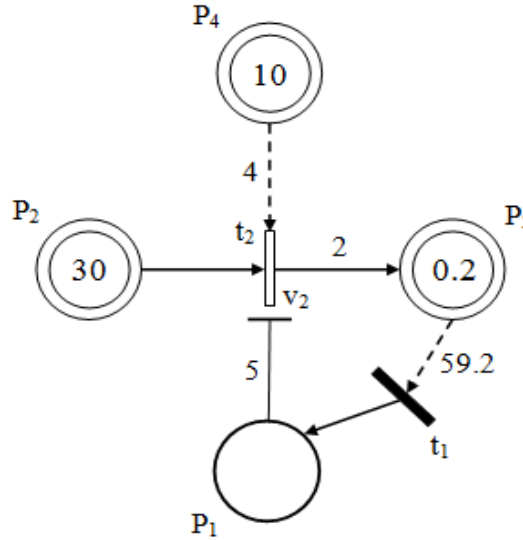
HFFPA’na kadarki petri ağı türlerinde ağda bir işaretlemeden diğer bir işaretlemeye, geçiş veya geçişler ateşlendiği anda, aradan herhangi bir zaman geçmeden ulaşıldığı kabul edilmiş bu yüzden zaman kavramı ele alınmamıştır. Oysa gerçek sistem davranışında sistemin bir durumdan diğer bir duruma geçmesi belli bir sürede gerçekleşmektedir. Örneğin ayrık olay sistemlerinde bir olayın olması için belli bir süre geçerken, sürekli davranış sergileyen sistemlerde ise olaylar bir oluş hızına sahiptir.

Sistemlerdeki zamana bağlı bu durum değişiklikleri petri ağı modellerinde ayrık geçişler için birim zaman gecikmesi ve sürekli geçişler için birim zamandaki ateşleme hızı değeri (v) tanımlanarak modele dahil edilebilir.(zaman göz önüne alındığında sürekli geçişlerde ateşleme miktarının yerini ateşleme hız değeri alıyor.) Ayrık geçişlere atanan birim zaman gecikmesi jetonların geçişten birim zamanlık bir süreden sonra aktarılacağını, sürekli geçişlere atanan ateşleme hızı değeri v ise geçişten birim zamanlık sürede ne kadar jetonun geçeceğini belirtir.

Birim zaman(bz) sisteme bağılı olarak saniye, dakika, saat vb. olabilir. Örneğin birim zaman saniye olarak düşünülürse, sürekli geçişe atanacak bir $v=3.2/sn$ hız değeri bu geçişten saniyede 3.2 jetonun geçeceğini ifade eder.

Hibrit sistemlerin zamana bağılı davranışının benzetiminin yapılması açısından HFPA'nda ayrık ve sürekli geçişler bahsedilen özelliklerle donatılsın. Bu durumda HFPA ile kurulan modellerde bir işaretlemeden yeni bir işaretlemeye birim zamanlık bir gecikmeden sonra ulaşılabacak, bundan dolayı da model tanımlanan bir analiz süresi için analiz edilebilir hale gelecektir.

Bu duruma örnek olarak M_0 başlangıç işaretlemesine sahip bir HFPA'nın x birim zaman analiz edilerek erişilen işaretlemelerin bulunacağı düşünölsün. Birim zaman olarak da 1 sn seçildiği varsayölsün. Bu durumda yapılan analiz sonucunda petri ağı işaretlemeleri; 0. sn de M_0 , 1. sn de M_1 , 2. sn de M_2 , ..., x . sn de M_x şeklinde olacaktır. Daha sonra tüm değerler grafiğe aktararak yerlerin işaretlemelerinin zamana göre değişimi görselleştirilebilir.



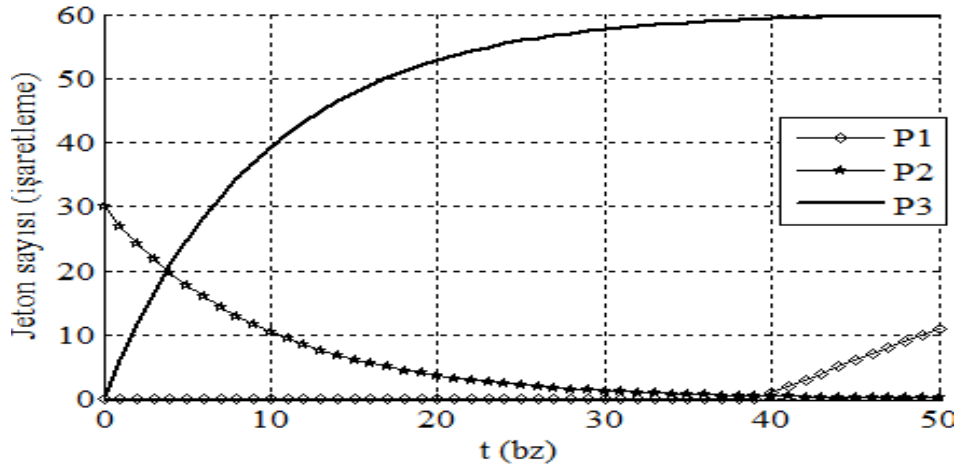
Şekil 4.12 : HFPA örneği.

Sayısal örnek olması açısından Şekil 4.12'deki HFPA ele alönsün. Bu ağıda üç sürekli ve bir ayrık yer, bir sürekli ve bir ayrık geçiş, üç normal ok, iki test oku ve bir engelleyici ok bulunmaktadır. Ağın ilk işaretlemesi $M_0 = (M^D, M^C) = (0, 30, 0.2, 10)$, t_2 sürekli geçişine ait birim zamandaki ateşleme hızı $v_2 = m_2 * m_4 * 0.01/bz$ olarak seçölsün(m_2 ve m_4 sırasıyla P_2 ve P_4 yerinin işaretlemesini temsil etmektedir).

Bu durumda t_2 sürekli geçişi $M(P_2) = m_2 \geq \text{Pre}(P_2, t_2) * v_2$, P_1 yerindeki jeton sayısı 6 dan az ve P_4 yerindeki jeton sayısı da 4 ten büyük olduğu sürece v_2 ateşleme hızında ateşlenebilir.

t_1 ayrık geçişi ise P_3 yerindeki jeton sayısı 59.2 den büyük olduğunda ateşlenebilir ve P_3 yerinin bu değerinden sonra sürekli olarak izinli kalır. Bu yüzden P_1 yerindeki jeton sayısı sürekli olarak artar.

Bu petri ağı için $t=50$ bz seçilerek analiz yapılmış ve P_1 , P_2 ve P_3 yerlerindeki jeton sayısının zamana bağlı değişimi Şekil 4.13'te gösterilmiştir.



Şekil 4.13 : P_1 , P_2 ve P_3 yerlerinin işaretlemesinin zamana bağlı değişimi.

$t=39$ birim zamana kadar sadece t_2 geçişi izinlidir ve ateşlendiği durumda P_2 ve P_3 yerlerindeki jetonların zamana bağlı değişimi aşağıdaki denklemler aracılığıyla hesaplanmıştır.

$$m_2(t+dt) = m_2(t) - \text{Pre}(P_2, t_2) * v_2 = m_2(t) - m_2(t) * m_4(t) * 0.01$$

$$m_3(t+dt) = m_3(t) + \text{Post}(P_3, t_2) * v_2 = m_3(t) + 2 * m_2(t) * m_4(t) * 0.01$$

Denklemlerdeki $m_2(t)$ ve $m_3(t)$ sırasıyla t_2 sürekli geçişi ateşlenmeden önceki P_2 ve P_3 yerlerindeki jeton sayısıdır. $m_2(t+dt)$ ve $m_3(t+dt)$ sırasıyla t_2 sürekli geçişi ateşlendikten sonra P_2 ve P_3 yerlerindeki jeton sayılarıdır. v_2 , t_2 geçişine ait bir birim zamandaki ateşleme hızı olduğu için $dt=1$ bz dır.

Şekil 4.13'ten görüldüğü üzere $t=39$ bz olduğunda P_3 yerindeki jeton sayısı 59.215 olmuş ve t_1 izinli hale gelmiştir. $t=39$ bz dan $t=45$ bz a kadar t_1 ve t_2 geçişlerinin ikisi de izinlidir ve ateşlenir. $t=45$ bz olduğunda P_2 ve P_3 yerlerindeki jeton sayısının değişimi durur çünkü t_1 altı kez ateşlenmiş, bu ateşleme P_1 yerindeki jeton sayısını altıya yükseltmiş ve t_2 geçişinin ateşlenebilirliğini ortadan kaldırmıştır. $t=45$ bz dan

$t=50$ bz a kadar geçen süre içinde P_2 ve P_3 yerlerindeki jeton sayıları sabit ve $m_2(t+dt)=m_2(t)=0.262$, $m_3(t+dt)=m_3(t)=59.676$ olacaktır. P_1 yerindeki jeton sayısı ise t_1 izinli olduğu için artacaktır ve $t=50$ bz olduğunda 11 değerine ulaşacaktır.

5. BİYOLOJİK YOLAKLARIN(PATHWAYS) PETRİ AĞLARI İLE MODELLENMESİ

Biyolojik sistemlerdeki işleyişin anlaşılabilmesi ve öğrenilebilmesi, canlılara ilişkin özelliklerin belirlenebilmesi, gen haritasının çıkarılabilmesi, çeşitli hastalıklara çare bulunabilmesi için birçok araştırma ve deney yapılmıştır ve yapılmaktadır.

Araştırmalarda canlılardaki temel biyolojik ağların karmaşık yapısı biyologları “böl ve keşfet” tekniğini kullanmaya yöneltmiş ve böylece karmaşık ağlar yerine bunları oluşturan yolların incelenmesi ve araştırılması üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan deneyler ve araştırmalar sonucu elde edilen verilerin sayısal olarak depolanması amacıyla KEGG [11], Biocyc [12], BRENDA [13] vb. gibi veritabanları oluşturulmuştur. Bu veritabanlarının her birinde farklı tanımlama teknikleri kullanılmıştır.

Bu bölümde biyolojik ağ ve yollar hakkında bilgi verildikten sonra çeşitli yolların petri ağları ile modeli oluşturularak incelenecektir.

5.1 Biyolojik Yollar

Biyolojik yolak ve ağ tanımları aşağıdaki gibi verilmektedir.

Tanım 5.1: Bir *biyolojik yolak*, biyolojik bir etki (bir ürünün elde edilmesi yada hücre içinde herhangi bir değişiklik) oluşturacak şekilde birbirleriyle etkileşim içinde olan bağlı biyolojik bileşenler (moleküller vb.) kümesidir [14].

Tanım 5.2: Birden fazla biyolojik yolağın birbiriyle etkileşim içine girerek oluşturduğu daha büyük kümeye *biyolojik ağ* (network) denir [14].

En çok araştırma ve deney konusu olan biyolojik yollar metabolik, sinyal iletimi ve gen düzenleyici yollar olmak üzere üç ana gruba ayrılabilir.

5.1.1 Metabolik yollar

Canlı organizmalar çeşitli temel fonksiyonlarını yerine getirebilmek için sürekli olarak enerjiye ihtiyaç duyarlar. Bununla ilgili olarak *metabolizma* terimi de

canlıların ihtiyaç duyduğu enerjiyi elde etmesi ve kullanması için gerçekleşen tüm işlemler olarak ifade edilebilir [14]. Bu işlemler sırasında özel enzimlerin katalizlemesiyle kimyasal bir bileşiğin diğer bir kimyasal bileşiğe dönüştüğü birçok reaksiyon(tepkime) yer alır.

İşlemlerin karmaşıklığına rağmen canlı sistemler normal koşullar altında ara bileşiklerin (compound) yoğunluğunun sabit olduğu bir sürekli hali (steady-state) korurlar. Bu sürekli hal karmaşık metabolik kontrol ağlarıyla sürdürülür.

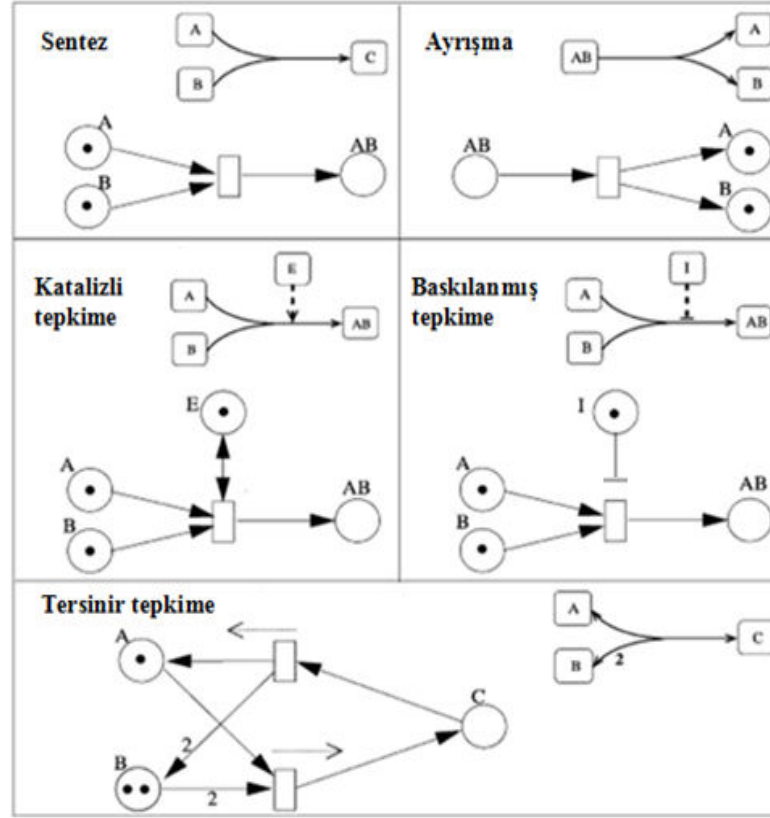
Metabolik yollar belirli ürünlerin elde edildiği, enzimlerin katalizlediği (enzimatik) peşi sıra gelen tepkimeler dizisidir. Bu yollardaki tepkimeye giren maddeler(reactants), ara ürünler(intermediates) ve elde edilen son ürünler (products), *metabolitler* (metabolizma işleminde yer alan maddeler) olarak adlandırılırlar.

Metabolik yollarda genellikle metabolitler, enzim yoğunlukları ve bunlara ek olarak sitokiyometrik (birleşme oranı bilgisi içeren) denklemlerle verilen kimyasal metabolit tepkimeleri bilinmektedir.

Metabolik yolların petri ağı modelinde **yerler** tepkimeye giren maddeler, ürünler yada enzimlerle, **geçişler** ürünlerin ve tepkimeye giren maddelerin miktarını değiştiren tepkimelerle ilişkilendirilebilir. Ayrıca ağdaki ok ağırlıkları da tepkimelerin sitokiyometrik katsayılarını temsil edebilir.

Herhangi bir yolak modelindeki bir işaretleme, metabolitlerin ve enzimlerin ağdaki dağılımına karşılık gelir.

Şekil 5.1’de bu yollarda görülebilecek temel tepkime çeşitlerinin petri ağı modelleri gösterilmektedir [15].



Şekil 5.1 : Metabolik yollardaki mevcut tepkime çeşitleri ve petri ağı modelleri.

5.1.2 Sinyal iletim (signal transduction) yolları

Sinyal iletim yolları bilgi metabolizması olarak da adlandırılırlar. Hücrenin dışarıdan gelen bilgiyi nasıl algılayacağı, işleyeceği ve bu bilgiye nasıl bir yanıt vereceği bu yollar sayesinde tanımlanır. Bu yollardan oluşan zincirler sayesinde uyarıcıların sezilimi ve işlenmesi sağlanır.

Her türlü dış sinyalleri saptayıp daha sonra kuvvetlendirerek birleştirirler ve bu sayede “enzimatik faaliyette değişiklik” ve “gen salınımı” (gene expression) gibi cevapları üretirler [14].

Bu yollar, gen düzenleyici ağların bir alt sınıfı olarak düşünülebilir. Örneğin hücre ölümü (apoptosis) tipik bir sinyal iletim yolu örneğidir.

5.1.3 Gen düzenleyici (gene regulatory) yollar

Gen düzenleyici yollar hücre için gerekli olan protein üretimini düzenlemek ve kontrol etmek amacıyla genleri aktif pasif yapan her birinin birbiriyle etkileşim içinde olduğu bir dizi işlemler topluluğundan oluşur. Genler tarafından üretilen proteinler organizmalardaki hemen hemen bütün işlemlerde kullanılırlar. Ayrıca kasları ve organları destekleyip onarılırlar ve vücut hareketine yardımcı olurlar.

5.2 Modelleme ve Analiz

Biyolojik sistemler üzerine yapılan deneysel araştırmalar sonucu elde edilen fazla miktarda bilginin, karmaşık biyolojik işlemler üzerine yeni yorumların yapılabilmesi, yeni anlayışların oluşabilmesi ve araştırmaya farklı boyutlar kazandırılması açısından sistem davranışını betimleyen kolay anlaşılır modeller içerisine tümleştirilmesi oldukça önem kazanmıştır [16]. Sistem davranışının bir model vasıtasıyla tahmin edilebilmesi gücü biyolojik işlemler mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesinde yardım sağlar.

Model davranışı ile deneysel verilerle tanımlanmış gerçek sistem davranışı arasındaki farklardan yola çıkarak bu farklarında dahil edildiği yeni bileşenler önerilebilir.

Sistem davranışının anlaşılmasında önemli katkı sağlayacak olan, biyolojik ağların yapı taşları sayılan yolakların davranışını betimleyecek modellerin oluşturulabilmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır.

Bir sistem bileşeninin üretim miktarını diğer sistem bileşenlerinin yoğunluğunun (konsantrasyonunun) bir fonksiyonu olarak tanımlayan diferansiyel denklemler (basit, kısmi), ayrıca graf kuramı, boolean ağları, nitel diferansiyel denklemler bu yöntemlerden bazılarıdır.

Bunların haricinde, petri ağları da biyolojik yolakların modellenmesinde etkin olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Bu konuda yapılan ilk alışma Venkatramana N. Reddy'nin bir metabolik yolağın ayırık petri ağlarıyla nitel modelini oluşturduğu çalışmadır [17]. Bu alışma daha sonraki çalışmalar için bir referans olmuş ve petri ağlarıyla kurulan yolak modeli sayısı çoğalmıştır [10,18,19].

Petri ağı tabanlı modellerin çoğalması, bu ağların diğer modelleme yöntemlerine göre birçok artı yönü olduğunun göstergesidir. Çünkü petri ağları, bu ağlar ile kurulan modelin nitel ve nicel davranışının analiz edilmesi ve doğrulanmasını mümkün kılan güçlü matematik altyapısıyla birlikte grafiksel modelleme gösterimi içerir. Ayrıca petri ağları eş zamanlılığın açık bir şekilde tanımını yapabilme kabiliyetine sahiptir, paralel dağıtılmış sistemlerin modellenmesi ve analizi için oldukça elverişlidir ve bu ağlar için hazırlanmış birçok araç (tool) mevcuttur [20]. Bu çalışmada bu araçlardan biri olan Cell Illustrator [21] biyolojik yolak analizi için

incelenmiş, petri ağları ile oluşturulan modelleme örneklerinin sayısal analizinde kullanılmıştır.

5.2.1 Modelleme çeşitleri

Petri ağları yardımıyla biyolojik yolakların nitel ve nicel olmak üzere iki tipte modellenmesi gerçekleştirilebilir. Hangisinin tercih edileceği modellenecek yolak hakkındaki mevcut bilginin miktarına göre belirlenir.

5.2.1.1 Nitel modelleme

Bir yolak için, bu yolaktaki herhangi bir bileşenin diğer hangi bileşenlerle etkileşim içinde olduğu bilgisi mevcut olup, etkileşme oranları hakkında sayısal veriler yeterli değilse, bu durumda ayrık petri ağlarıyla nitel modeller kurulabilir. Nitel modeller yolaktaki olayların(reaksiyon vb.) geçişlerle, bileşenlerin yerlerle, bileşenler arasındaki etkileşimin oklarla ilişkilendirilmesi ile elde edilir. Böylece biyolojik sistemin dinamik davranışı kabaca modellenmiş olur.

5.2.1.2 Nicel modelleme

Yolakla ilgili nitel bilgiye ek olarak yeterli miktarda sayısal deney verisi de mevcut olduğunda hibrit fonksiyonel petri ağları ile nicel modeller oluşturulabilir. Bu modellerle yolağın dinamik davranışının betimlenmesine yönelik sayısal analizler gerçekleştirilebilir.

Hibrit fonksiyonel petri ağlarıyla nicel modeller oluşturulurken, yolağın ayrık kısmındaki bileşenler ayrık yerlerle, olaylar ise ayrık geçişlerle ilişkilendirilir. Ayrıca ayrık geçişlere atanacak gecikme değeri ile belli bir süre sonra gerçekleşecek olaylar tanımlanır. Yolağın sürekli kısmındaki bileşenler ise sürekli yerlerle, sürekli zamanlı olaylar da sürekli geçişlerle ilişkilendirilir. Sürekli geçişe atanacak ateşleme hız değeri ile olayların oluş hızları(örneğin metabolik tepkimelerin hızları) tanımlanır.

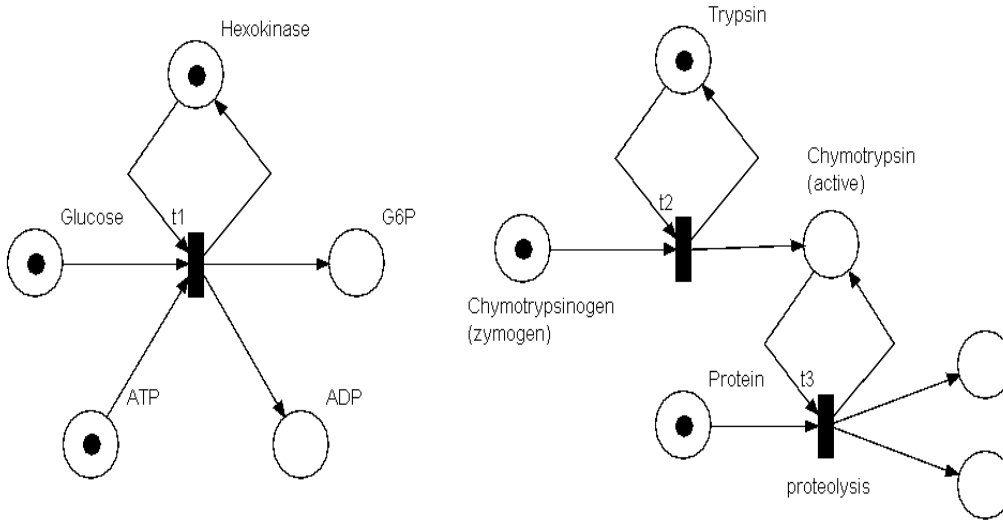
Örneğin gen salınımını açıp kapatan bir kontrol sistemi ile metabolik tepkimelerin birleşiminden meydana gelen bir biyolojik yolakta kontrol sistemi yolağın ayrık kısmını oluşturur ve HFPA ile kurulan modelde ayrık yer ve geçişlerle gösterilir. Metabolik tepkimeler ise yolağın sürekli kısmını oluşturur ve modelde sürekli yer ve geçişlerle gösterilir.

Aşağıdaki gibi tanımlanan iki adet basit metabolik tepkime örneği ele alınsın.

1. $\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{hexokinase}} \text{G6P} + \text{ADP}$
2. $\text{Chymotrypsinogen} \xrightarrow{\text{trypsin}} \text{Chymotrypsin}$,
 $\text{Protein} \xrightarrow{\text{Chymotrypsin}} \text{Amino acids}$

İlk metabolik tepkime örneğinde glikoz ATP harcanarak hexokinase enziminin katalizlemesiyle G6P(glucose 6-phosphate)'a dönüşmektedir. İkinci metabolik tepkime örneğinde ise birinci tepkimeyle trypsin enzimi pasif durumdaki chymotrypsinogen enzimini chymotrypsin şeklinde aktif bir enzime dönüştürür, ikinci tepkimeyle bu aktif chymotrypsin enziminin katalizlemesiyle proteinler parçalanır.

Bu metabolik tepkimelere ait ayrık petri ağları kullanılarak oluşturulan nitel modeller Şekil 5.2'de gösterilmiştir [17].

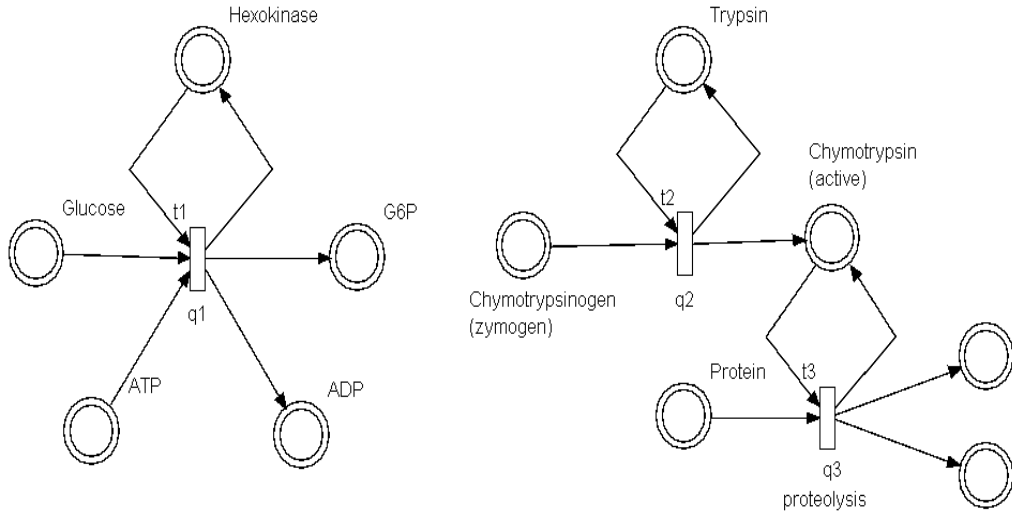


Şekil 5.2 : Metabolik tepkimelerin ayrık petri ağları ile oluşturulan nitel modelleri.

Metabolik tepkimelere ait Şekil 5.2'deki modellemeler, metabolitleri ve enzimleri yerlerle, tepkimeleri geçişlerle ve sitokiyometrik katsayıları da ok ağırlıkları ile ilişkilendirerek elde edilmiştir. Ayrıca enzimlerin miktarında değişim olmadığını göstermek amacıyla da enzimleri temsil eden yerden geçiş ve geçişten bu yere olan okların ağırlıkları aynı alınarak bir öz çevrim oluşturulmuştur.

Tepkimelerle ilgili sayısal verilerin varlığında tepkimelerin dinamik davranışının betimlenmesi için yapılacak nicel analizler için Şekil 5.2'deki nitel modeller kullanılamaz çünkü dinamik davranışta maddelerin birbirine dönüşümü ayrık değil sürekli zamanlı bir olaydır. Ayrıca maddelerin değerleri reel sayılar türündendir(örn 12.1 mMol) ve maddelerin birim zamanda ne kadarının ürüne dönüşeceği(birim zamandaki iş kapasitesi veya tepkime hızı da denebilir) bilgisi geçişe atanan değer (ateşleme miktarı yada birim zamandaki ateşleme hızı) ile belirtilmesi gerekmektedir. Bu durumda nicel analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla modelleme yeteneği daha yüksek petri ağları(sürekli, hibrit fonksiyonel) kullanılarak nicel modeller oluşturulmalıdır.

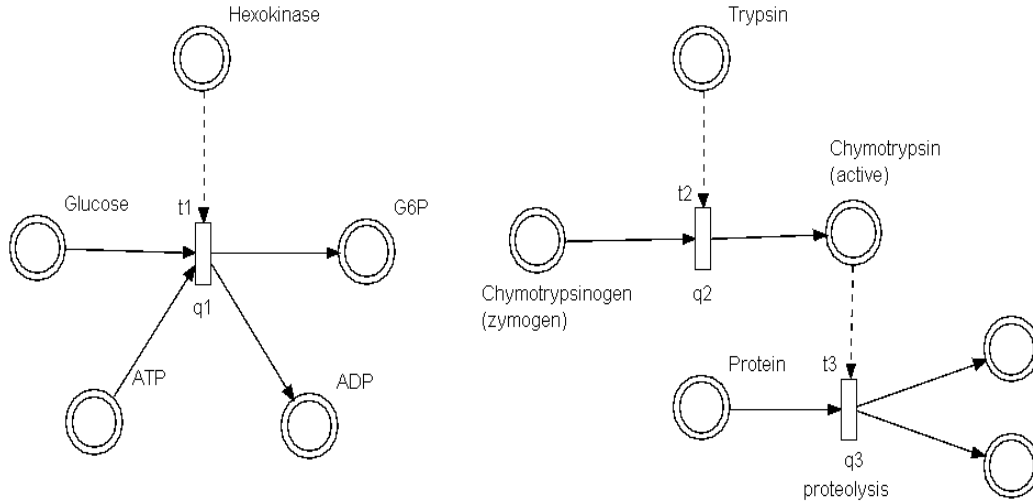
Metabolik tepkimelerin sürekli petri ağları ile oluşturulan modelleri Şekil 5.3'te gösterilmiştir.



Şekil 5.3 : Metabolik tepkimelerin sürekli petri ağları ile oluşturulan modelleri.

Metabolik tepkimelerde tepkime hızları maddelerin, metabolitlerin bir fonksiyonu olarak tanımlanır. Sürekli petri ağlarında geçişlerin ateşleme miktarları sabit değerler olduğu için tepkime hızları bu geçişlere parametre olarak atanamaz.

Bu durumda bir üst seviyede yer alan hibrit fonksiyonel petri ağlarının kullanımı en uygun seçenek olacaktır. Bu ağ türü kullanılarak elde edilen modeller Şekil 5.4'te gösterilmiştir.



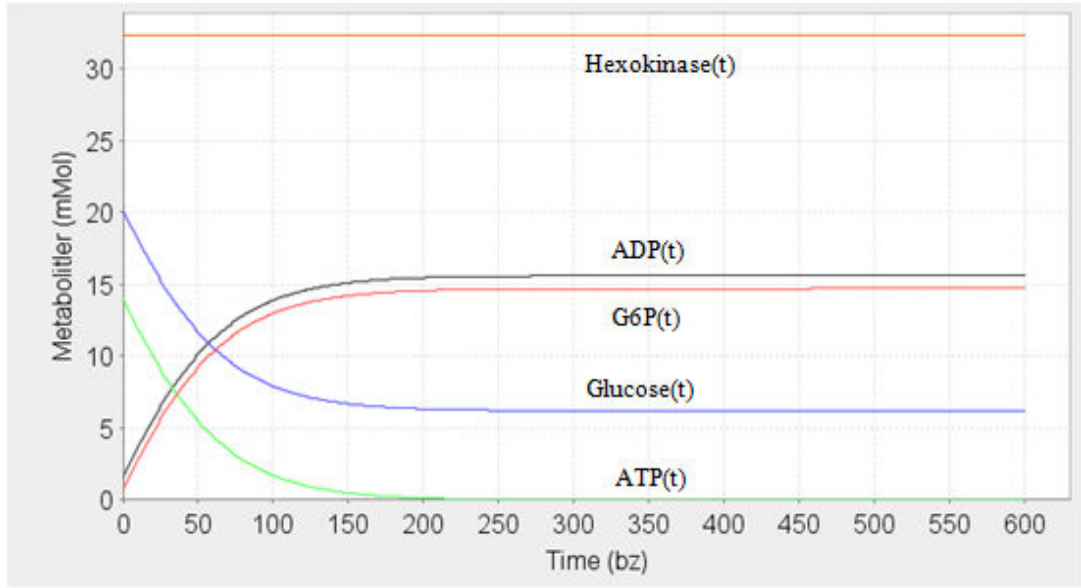
Şekil 5.4 : Metabolik tepkimelerin HFPA ile oluşturulan modelleri.

HFPA’nda sürekli geçişlerin ateşleme miktarları yerlerdeki jeton sayılarının bir fonksiyonu olarak tanımlanabildiği için tepkime hızları bu geçişlere parametre olarak verilebilir.

Şekil 5.4’ten görüldüğü üzere Şekil 5.3’te yer alan üç adet öz çevrimin yerini test okları almıştır. Bu bağlamda hibrit fonksiyonel petri ağlarının görsel olarak da bir basitlik getirdiği söylenebilir.

Nicel bir analiz örneğinin yapılabilmesi açısından Şekil 5.4’te sol taraftaki model için Glucose, G6P, ATP, ADP, Hexokinase sırasıyla P_1 , P_2 , P_3 , P_4 , P_5 yerleri, metabolik tepkime de t_1 geçişi ile ilişkilendirilsin. Bu reaksiyona ait tepkime hızı değerine de keyfi olarak $V_{tep}=0.5*Glucose(t)*ATP(t)/((Glucose(t)+0.004)*(ATP(t)+0.012))$ değeri atansın. Bu durumda geçişe ait ateşleme hızı değeri de $v_1=0.5*m_1(t)*m_3(t)/((m_1(t)+0.004)*(m_3(t)+0.012))$ olacaktır(zaman işin içine girdiği için q_1 v_1 ’e dönüştü).

$t=0$ bz anında metabolit yoğunlukları $m_1(0)=20.3$ mMol, $m_2(0)=0.6$ mMol, $m_3(0)=14.1$ mMol, $m_4(0)=1.5$ mMol, $m_5(0)=32.3$ mMol olarak alınsın. Bu başlangıç değerleri kullanılarak $t=600$ bz için hibrit fonksiyonel petri ağıyla kurulan modelin nicel analizi Cell Illustrator simulasyon programı ile yapılmış ve yerlerdeki jeton sayılarının zamana göre değişimi(metabolit yoğunluklarının değişimi) Şekil 5.5’te gösterilmiştir.



Şekil 5.5 : Metabolit yoğunluklarının değişimi.

$t=420$ bz sonra tepkime sürekli hale ulaşmış ve metabolitlerin yoğunlukları sabit hale gelmiştir. Sürekli haldeki metabolit yoğunlukları Glucose=6.2 mMol, ATP=0.00001 mMol, Hexokinase=32.3 mMol, G6P=14.699 mMol, ADP=15.599 mMol olarak saptanmıştır.

5.2.2 Geliştirilen program

Hibrit fonksiyonel petri ağları kullanılarak oluşturulan nicel modellerin, modellenen sistemin(yolağın) dinamik davranışının betimlenmesi amacıyla, sayısal olarak analizini gerçekleştirebilen ve analiz sonuçları üretebilen bir program geliştirilmiştir. Program geliştirilirken Visual C# .Net 2008 ortamı kullanılmış ve programa isim olarak HFPA(Hibrit Fonksiyonel Petri Ağları Analiz) verilmiştir. Program .Net ortamında geliştirildiğinden çalışabilmesi için .Net Framework 3.5 veya üstü sürümünün bulunduğu, Windows Xp, Vista, 7 işletim sistemlerinden birinin yüklü olduğu bir bilgisayara ihtiyaç duymaktadır.

Analiz yeteneği bakımından program, hibrit fonksiyonel petri ağları ile oluşturulan modellerin yanı sıra sadece ayrık veya sadece sürekli petri ağları ile oluşturulan modellerin analizine de olanak tanımaktadır. Program temel olarak biyolojik yolların analizi için geliştirilmiş olmakla birlikte HFPA yoluyla modellenebilecek tüm dinamik sistemlerin nicel ve nitel analizlerinde de kullanılabilir.

Çalışma mantığı ise aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Program analiz işlemini gerçekleştirmek için kullanıcıdan birtakım veriler (pre, post, M_0 matrisleri, ayrık, sürekli yer ve geçiş indisleri, analiz süresi, geçişlerin ateşleme hızları, yer isimleri) girmesini beklemektedir. Kullanıcı bu verileri klavyeden girebileceği gibi programın tanıyacağı şekilde önceden hazırladığı bir metin dosyasından da aktarabilir.

Kullanıcı verileri programa verdikten sonra bu veriler program tarafından ilgili değişkenlere yazılır. Bu işlem sırasında kullanıcının verileri girerken yapabileceği hatalar (örneğin eksik veri girişi, uygun biçimde girilmeyen veriler) göz önünde bulundurularak programa ilave edilen bir hata yakalama kodu da görev alır. Bu kod herhangi bir hata veya hatalar tespit ettiğinde kullanıcıyı uyarır ve tüm veriler hatasız bir şekilde girilene kadar da analiz adımına geçilmesini önler.

Bunun yanı sıra, kullanıcı hibrit fonksiyonel petri ağlarıyla ilgili temel kurallara (örneğin ayrık yer jeton sayısının tamsayı olması, sürekli geçişten ayrık yere doğru okun yasak olması, ayrık yerin sürekli geçişe sadece test veya engelleyici ok ile bağlanabilmesi vb.) aykırı girişler yapmışsa bunlar kullanıcıya hata olarak bildirilmeden otomatik olarak düzeltilir.

Herhangi bir hata olmadığı durumda program analiz için hazır duruma gelir. Analiz aşamasında program ilk olarak o anki işaretlemeye göre izinli geçişleri tespit eder. İzinli geçiş sayısı iki veya daha fazla ise bu geçişler arasında çelişki olup olmadığını kontrol eder. Olası çelişki durumlarında her geçişin aynı önceliğe sahip olduğunu varsayarak rastgele seçim yapar ve seçilen geçişleri ateşler. İzinli geçişler arasında çelişki yoksa hepsini ateşler. Bu özelliği sayesinde program eş zamanlı işlemlerin olduğu sistem modellerinin analizini destekler.

Belirtilen analiz süresince aynı analiz işlemlerini gerçekleştirdikten sonra program, kullanıcıya girdilerin yapıldığı aynı form üzerinde analiz sonuçlarını gösterir. Analiz sonuçları zaman, işaretleme ve izinli geçişler bilgilerinden oluşur. Bu şekilde kullanıcı hangi zamanda hangi işaretleme için hangi geçişlerin ateşlendiğini görür. Program içerisindeki bir düğme vasıtasıyla analiz sonuçları istenilen bir metin dosyasına kaydedilebilir. Sonuçlar belgeye kaydedilirken o günün tarihi ve saati de eklenir. Program tarafından ihtiyaç duyulan veriler metin belgesinden aktarılıp,

sonuçlarda aynı metin belgesine kaydedilirse, kullanıcı hem girdiği verileri hem de bu veriler için elde edilen analiz sonuçlarını aynı belgede birleştirmiş olur.

Programla ilgili daha detaylı bilgi tezin ekler kısmında verilmiştir.

5.2.3 Modelleme örnekleri

Modelleme 1: Tümör hücrelerinin, oluşumundan dendritik hücreler yardımıyla bağışıklık sistemi tarafından yok edilmelerine kadarki adımlardan meydana gelen yolağın nitel petri ağı modeli.

Vücudun çeşitli dokularında bulunan dendritik (dallantılı) hücreler vücuda dışarıdan giren antijenlerin (bakteri patojenleri, virüs) ve vücut içinde meydana gelen antijenlerin (enfeksiyon ve doku hasarı sonucu ölü ve hasarlı hücreler, apoptotik tümör hücreleri) bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesinde önemli rol oynarlar.

Dendritik hücre (DH)'ler edinilmiş (adaptive) bağışıklık cevabının düzenlenmesinde görev alan antijen sunan hücre (ASH)'lerdir. Bu hücreler uzman (profesyonel) ASH'ler olarak anılırlar çünkü hem antijen sunma gibi temel bir işleve hem de tecrübesiz (resting naive) T lenfositlerinde ilk bağışıklık cevabının başlatılması yeteneğine sahiptirler. Antijen sunma işlevinde dendritik hücreler, antijenleri yakalar, işler ve onları uygun kostimülasyon molekülleri ile birlikte hücre yüzeyinde sunar. DH'ler ayrıca bağışıklık sisteminin hafızasının oluşumunda önem teşkil ederler [22].

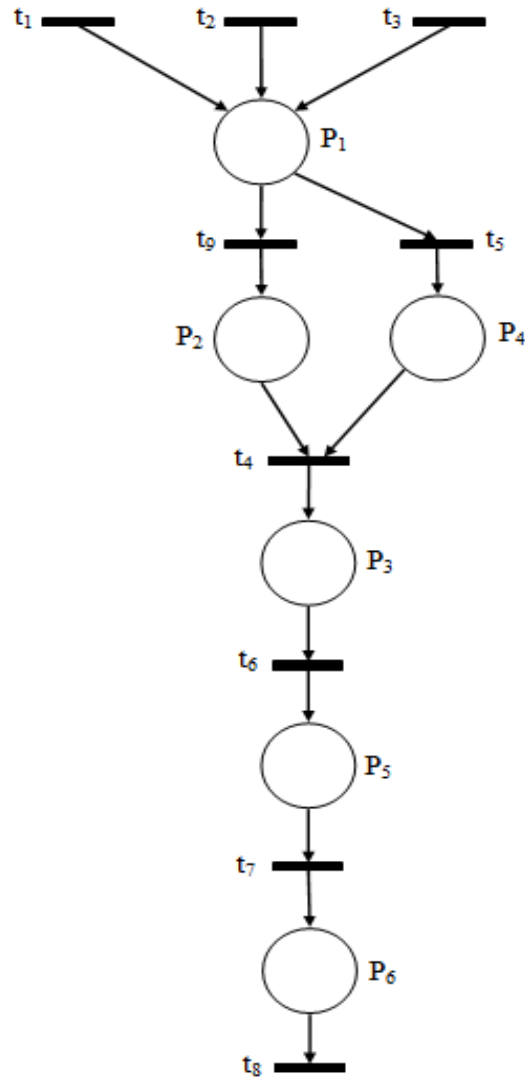
Dendritik hücreler birçok hastalığa karşı vücudun bağışıklık sisteminin harekete geçirilmesi için de kullanılır. Örneğin kanser hastalığında tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesinde görev alırlar.

Kanser hastalığında tümör hücrelerinin oluşumu, dendritik hücrelerin bağışıklık sistemini harekete geçirmesi ve tümör hücrelerinin yok edilmesi bir bütün olarak ele alındığında bir yolak olarak düşünülebilir ve adımlarının açıklaması aşağıdaki gibi verilebilir:

İlk olarak bağışıklık sisteminde meydana gelen aksaklıklardan, bu sistemin düzgün çalışmamasından dolayı tümör hücreleri meydana gelir. Oluşan bu tümör hücrelerinden antijen salınımı gerçekleşir. Bu antijenler olgun (mature) dendritik hücrelerin direk olarak uyarılmasına, olgun olmayan (immature) ve kemik iliğinde oluşan DH'lerin ise olgunlaşıp aktif duruma gelmesine neden olur. Olgun ve sonradan olgunlaşmış DH'ler birlikte tümör hücrelerini bulur ve antijenlerini

fagositoz veya reseptör-aracılı endositoz ile içine alır. İçine aldıkları bu antijenleri işleyip T lenfositlere sunarak CD4+ ve CD8+ T lenfositlerini aktif ederler. Daha sonra lenfositler tümör hücrelerini yok eder [22].

Adımları bu şekilde olan yolakla ilgili yeterli miktarda deneysel veri mevcut olmayıp bu nedenle de bileşenler arasındaki etkileşimlerin matematiksel olarak ifade edilememesinden dolayı ayrık petri ağlarıyla yolağın nitel modeli oluşturulmuş ve Şekil 5.6'da gösterilmiştir. Model oluşturulurken yolda gerçekleşen olaylar geçişlerle, oluşan durumlar ise yerlerle ilişkilendirilmiştir.



Şekil 5.6 : Tümör hücrelerinin oluşumundan yok edilmelerine kadarki adımlardan meydana gelen yolağın ayrık petri ağı modeli.

Modeldeki yer ve geçişlerin anlamları Çizelge 5.1’de verilmiştir.

Çizelge 5.1 : Şekil 5.6’daki modelde yer ve geçişlerin anlamları.

Yer/Geçiş	Anlamı
t ₁	Patojenlerin vücuda girmesi
t ₂	Ölü ve hasarlı hücrelerin oluşumu
t ₃	Apoptotik tümör hücrelerinin oluşumu
t ₄	Dendritik hücre(DH)’ler nekrozlu tümör hücrelerini bulur
t ₅	Kemik iliğindeki olgunlaşmamış dendritik hücrelerin antijenik stimulasyon sinyalini alması
t ₆	DH’lerin antijenleri fagositoz veya reseptör-aracılı endositoz ile içine alması
t ₇	Antijenlerin işlenmesi ve T-lenfositlerine sunulması
t ₈	Lenfositlerin antijenleri yok etmesi
t ₉	Antijenlerin olgun DH’leri uyarması
P ₁	Vücutta antijen var
P ₂	Antijeni algılayan olgun DH’ler hazır durumda ve nekrozlu tümör hücrelerini arıyor
P ₃	DH’ler fagositoz ve endositoz yapmaya hazır
P ₄	Olgunlaşmamış DH’ler olgun hale geldi ve hazır
P ₅	Antijenler DH’nin içinde
P ₆	CD4+ ve CD8+ T-lenfositleri aktif

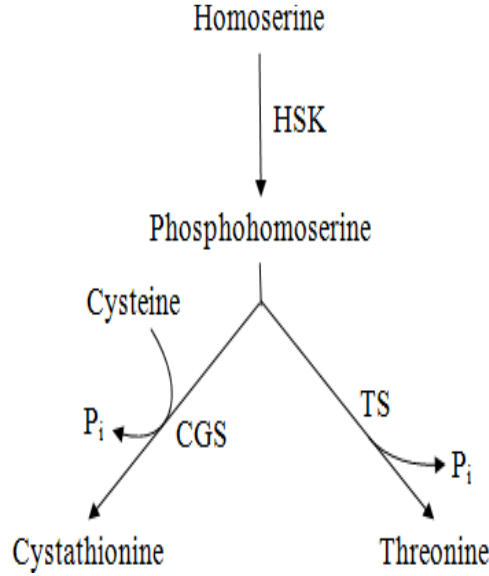
Modelde t₁ ve t₂ geçişleri patojenlerden ve hasarlı hücrelerden dolayı oluşacak antijenlerin de DH’leri uyurabileceğini göstermek için kullanılmıştır.

Modelde t₁, t₂, t₃ geçişlerinin ateşlenmesiyle P₁ yerinde jeton sayısı artmaya başlar. P₁ yerindeki jeton sayısının artması t₅ ve t₉ geçişlerinin ateşlenmesine olanak tanır. Bu geçişlerin ateşlenmesiyle P₂ ve P₄ yerlerinde jeton sayısı artar. Bu şekilde kademeli devam ederek t₈ geçişinin ateşlenmesiyle petri ağında bir döngü tamamlanır. Bu döngü de yolakta tümör hücrelerinin meydana gelmesinden yok edilmesine kadar olan aşamaları betimler.

Modelleme 2: Turpgiller familyasından bir bitki türü olan Arabidopsis thaliana’nın methionine ile threonine metabolik yolları arasındaki dallanma noktasının nicel petri ağı modeli.

Dallanma noktası yolağının petri ağlarıyla nicel modelini oluşturabilmek ve nicel analizler gerçekleştirebilmek için gerekli olan yolağa ait akış şeması ve deneysel verilerden faydalanılarak oluşturulan matematiksel tepkime hız denklemleri JWS

Online sitesinden [23] ve Curien ve diğerlerinin yaptığı çalışmadan [24] temin edilmiştir. Şekil.5.7’de yolağa ilişkin akış şeması verilmiştir.



Şekil 5.7 : Dallanma noktası yolağına ait akış şeması.

Akış şemasında, HSK(homoserine kinase), TS(threonine synthase) ve CGS(cystathionine γ -synthase) tepkimeleri katalizleyen enzimler, homoserine(HSER), phosphohomoserine(PHSER), cysteine(Cys), cystathionine, threonine(Thr) ve inorganik phosphate(P_i) ise metabolitlerdir.

Bu yolak için [23]’de tanımlanan matematiksel tepkime hız denklemleri ise

$$V_{HSK} = 0.000001 \quad (5.1)$$

$$V_{CGS} = \frac{CGS \times kcat2 \times PHSER(t)}{\left(\frac{Km_{CYS}}{Cys} + 1\right) \times \left(\frac{Km_{PHSER} \left(\frac{Phi}{Ki2} + 1\right)}{\frac{Km_{CYS}}{Cys} + 1} + PHSER(t)\right)} \quad (5.2)$$

$$V_{TS} = \frac{(0.0479452 \times AdoMet^2 + 0.42) \times TS \times PHSER(t)}{\left(\frac{AdoMet^2}{73} + 1\right) \times \left(\frac{250 \times (2 \times AdoMet + 1) \times \left(\frac{Phi}{Ki3} + 1\right)}{(0.917431 \times AdoMet + 1) \times \left(\frac{AdoMet^2}{142} + 1\right)} + PHSER(t)\right)} \quad (5.3)$$

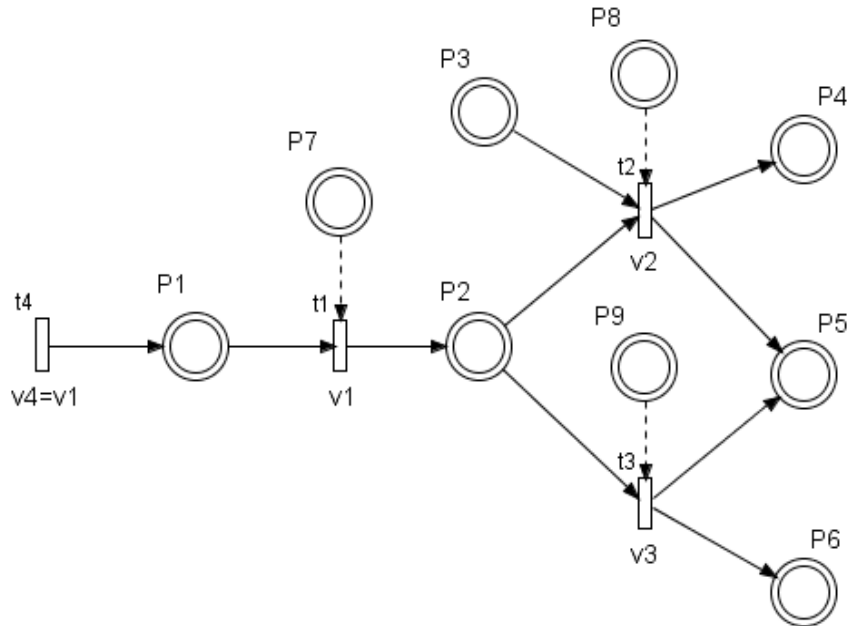
şeklindedir.

Denklemlerdeki kinetik parametrelerin değerleri ise izelge 5.2’de verilmiştir.

Çizelge 5.2 : Tepkime hız denklemlerindeki kinetik parametre değerleri.

Parametre	Değer	Birim
kcat2	30	s ⁻¹
KmCYS	460	μM
KmPHSER	2500	μM
Ki2	2000	μM
Ki3	1000	μM
TS	5	μM
AdoMet	20	μM
Cys	15	μM
Phi	10000	μM
CGS	0.7	μM

Tüm bu bilgilerden yararlanılarak yolağın hibrit fonksiyonel petri ağları ile oluşturulan modeli şekil 5.8’de gösterilmiştir. Model oluşturulurken metabolitler ve enzimler sürekli yerlerle, tepkimeler sürekli geçişlerle, tepkime hızları sürekli geçişlerin ateşleme hızı değeri ile ilişkilendirilmiştir. Enzimlerin tüketilmediğini göstermek amacıyla enzimleri temsil eden yerler geçişlere test okuyla bağlanmıştır.



şekil 5.8 : Dallanma noktası yolağının HPA modeli.

Modellenen yolak metabolik yollar sınıfından olduğu için sürekli davranış sergileyen bileşenlerden meydana gelir. Bu yüzden yolağa ait HPA modelinde sadece sürekli yer ve geçiş bileşenleri bulunur. Yolağın işleyişini dūzenleyen kontrol

sistemi bilindiği durumda bu kısım ayrık yer ve geçiş bileşenleriyle temsil edilerek modele dahil edilebilir.

Hfpa modelinde geçişlerin v_1 , v_2 , v_3 ve v_4 ateşleme hız değerleri sırasıyla V_{HSK} , V_{CGS} , V_{TS} , v_1 dir. t_4 geçişi sistemin dinamik başlangıç koşullarının sağlanması ve nicel analiz gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla modele dahil edilmiştir.

Modeldeki yer ve geçişlerin anlamları Çizelge 5.3’te verilmiştir.

Çizelge 5.3 : Şekil 5.8’deki modelde yer ve geçişlerin anlamları.

Yer/Geçiş	Anlamı
P1	HSER
P2	PHSER
P3	Cys
P4	Cystathionine
P5	P_i
P6	Thr
P7	HSK
P8	CGS
P9	TS
t1	HSK enziminin kataliziyle PHSER’in elde edilmesi
t2	CGS enziminin kataliziyle cystathionine’nin elde edilmesi
t3	TS enziminin kataliziyle Thr’nin elde edilmesi
t4	Sistemin dinamik başlangıç koşullarının sağlanması

Oluşturulan yolak modeline başlangıç işaretlemesi olarak yerlerin işaretlemesinin $m_1=0.000001$, $m_2=0$, $m_3=0.000015$, $m_4=0$, $m_5=0.001$, $m_6=0$ olduğu $M_0=(0.000001, 0, 0.000015, 0, 0.001, 0)$ değeri atanmıştır. Aynı başlangıç koşullarına sahip yolağın dinamik davranışının 200 sn lik süre zarfında incelenmesi ve betimlenmesi amacıyla modelin sayısal analizi $t=200$ bz (bz=saniye) seçilerek Cell Illustrator programında, JWS Online sitesindeki programda ve geliştirilen programda ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir.

Analiz aşamasında enzimleri temsil eden P7, P8 ve P9 yerlerinin işaretlemelerinin geçişlerin ateşlenmesini engellemeyecek değerde olduğu varsayılmıştır. Bu yerler geçişlere test okları ile bağlandığı için geçişlerin ateşlenmesiyle bu yerlerin işaretlemelerinde herhangi bir değişme olmayacağından analize dahil edilmemiştir.

P7, P8 ve P9 yerlerinin dahil edilmediği, analizlerde kullanılan, modele ait Pre ve Post matrisleri

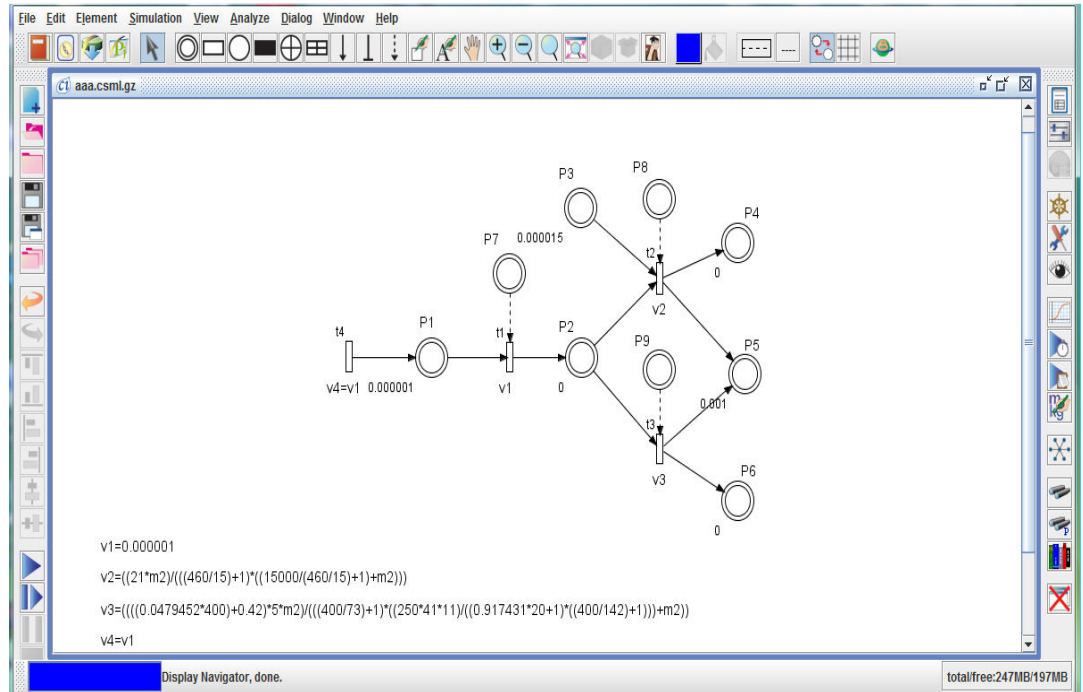
$$\text{Pre} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\text{Post} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

dir.

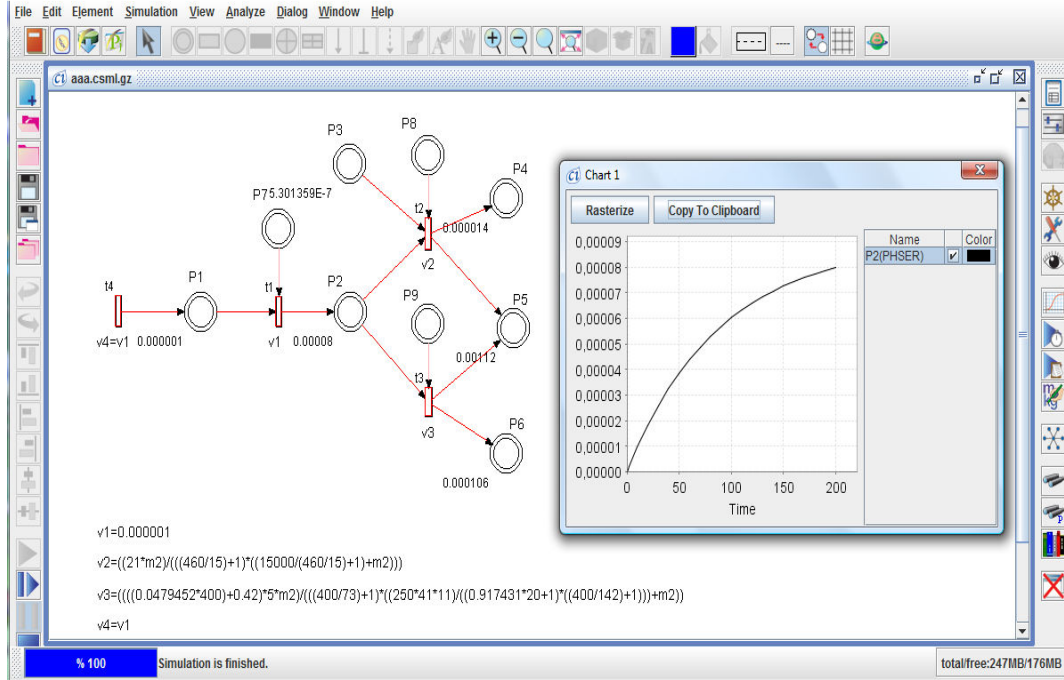
Yolak modelinin sayısal analizinde, belirtilen üç programda da analiz süresi için P2 (PHSER) yerindeki zamana bağlı işaretleme değişimleri incelenmiştir.

Yolak modelinin Cell Illustrator programında çizilmiş ve başlangıç değerlerinin verilmiş hali Şekil 5.9'da gösterilmiştir.



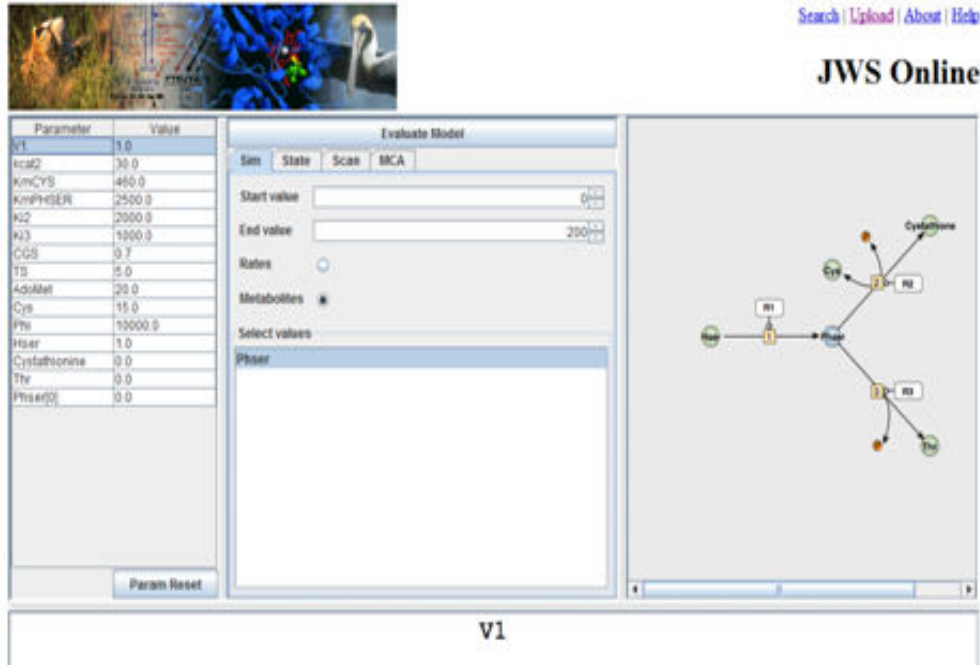
Şekil 5.9 : Şekil 5.8'deki modelin Cell Illustrator'da çizilmiş görüntüsü.

Aynı programda $t=200$ bz için yapılan analiz sonucu P2 (PHSER) yerinin işaretlemesinin zamana bağlı değişimi Şekil 5.10'daki gibi elde edilmiştir.



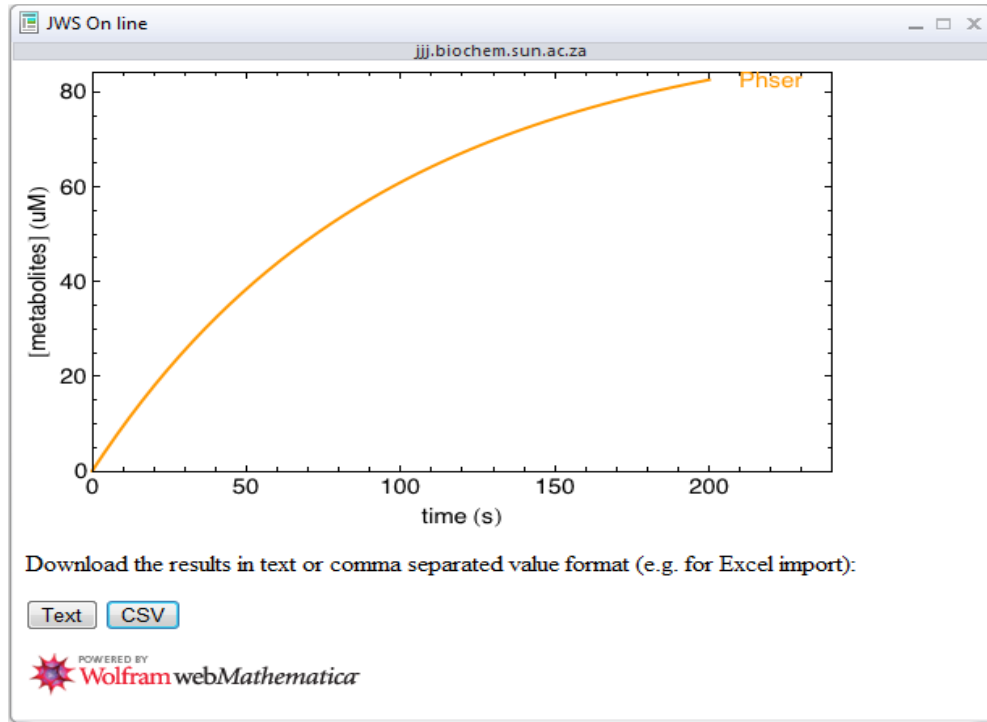
Şekil 5.10 : Cell Illustrator'da elde edilen analiz sonuçları.

Modelin JWS Online sitesindeki programda görünümü ise Şekil 5.11'de verilmiştir.



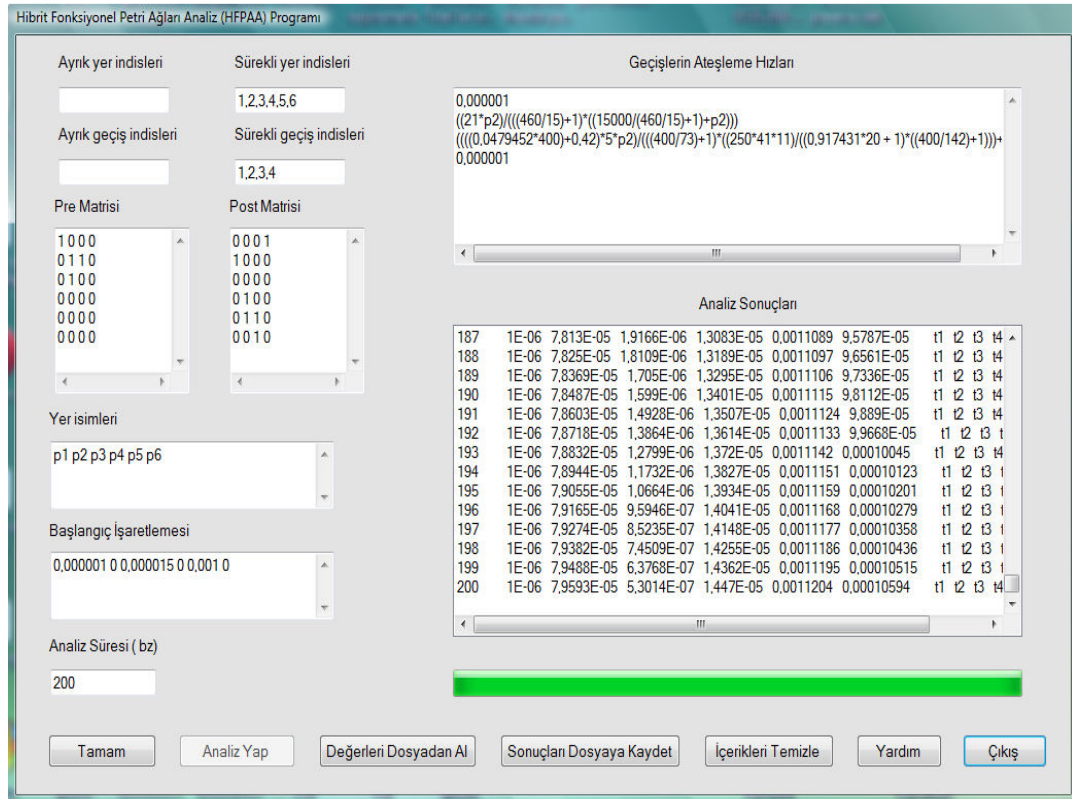
Şekil 5.11 : Şekil 5.8'deki modelin JWS Online sitesindeki programda görüntüsü.

Bu analiz programı kullanılarak yapılan analiz sonucu P2 yerinin işaretlemesinin zamana bağlı değişimi Şekil 5.12'deki gibi elde edilmiştir.



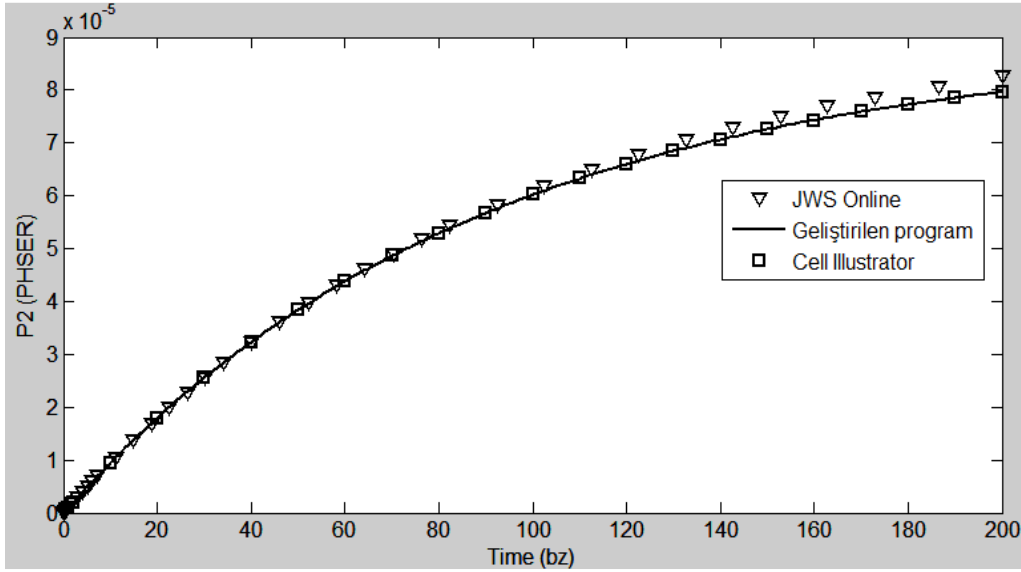
Şekil 5.12 : JWS Online sitesindeki programda elde edilen analiz sonuçları.

Modelin geliştirilen programda yapılan analizi sonucunda elde edilen değerler ise Şekil 5.13'teki gibidir.



Şekil 5.13 : Geliştirilen programda elde edilen analiz sonuçları.

Son olarak tüm programlarda elde edilen P2 yerine ait analiz sonuçları tek bir grafikte birleştirilmiş ve Şekil 5.14'te gösterilmiştir.

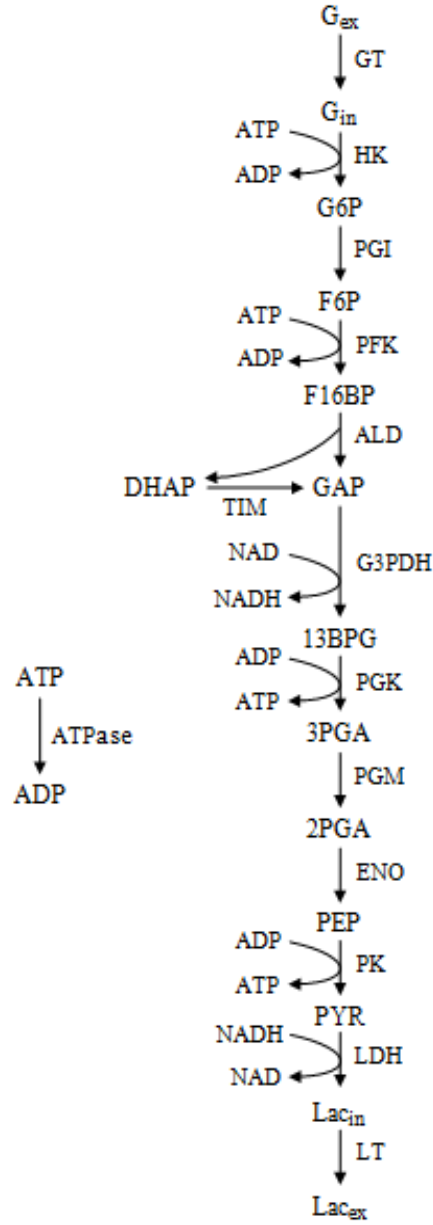


Şekil 5.14 : Programlarda elde edilen analiz sonuçlarının toplu gösterimi.

Şekil 5.14'ten geliştirilen programın ürettiği analiz sonuçlarının Cell Illustrator ile birebir aynı, JWS Online sitesindeki programın ürettiği sonuçlara ise oldukça yakın olduğu görülmektedir.

Modelleme 3: Sıtmaya neden olan parazit taşıyan anofel sivrisinek cinsinden Plasmodium falciparum canlısındaki glikoliz yolağının petri ağı modeli.

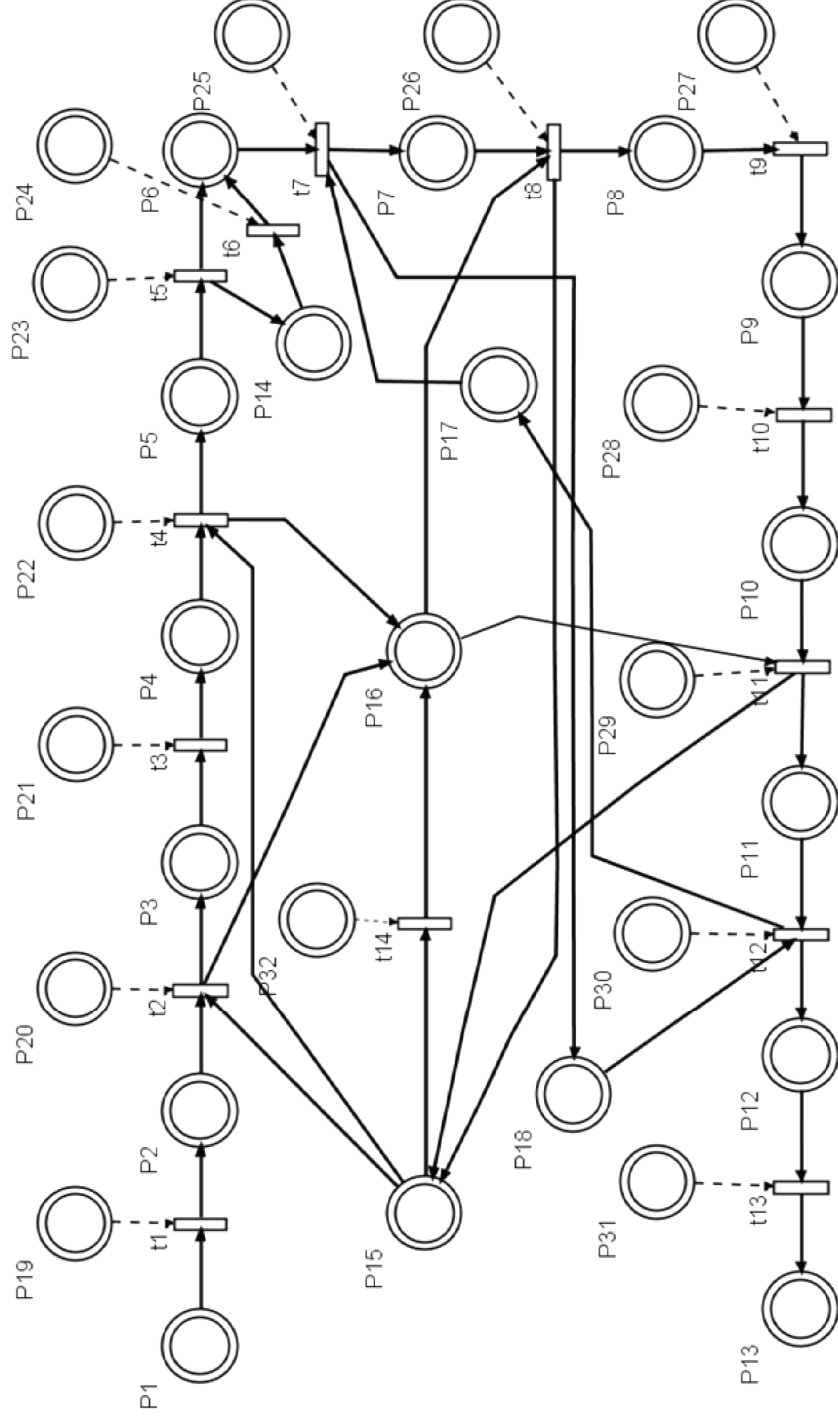
Plasmodium falciparum'da laktat ve ATP üretimi ile sonuçlanan glikoliz yolağının Penkler G.'nin çalışmasında [25] verilen akış şeması Şekil 5.15'te gösterilmiştir.



Şekil 5.15 : Plasmodium falciparum'daki glikoliz yolağının akış şeması.

Akış şemasında adları kısaltılmış olarak yazılan metabolitlerin ve enzimlerin adlarının açık yazılımı ekler kısmında verilmiştir. Ayrıca bu yolak için [25] de tanımlanan matematiksel tepkime hız denklemleri ve denklemlerdeki kinetik parametrelerin değerleri de ekler kısmında bulunabilir.

Akış şeması ve denklemlerden yararlanılarak yolağın hibrit fonksiyonel petri ağları ile oluşturulan modeli Şekil 5.16'da gösterilmiştir. Model oluşturulurken, glikoliz yolağı da bir metabolik yolak olduğundan modelleme 2'deki gibi metabolitler ve enzimler sürekli yerlerle, tepkimeler sürekli geçişlerle, tepkime hızları sürekli geçişlerin ateşleme hızı değeri ile ilişkilendirilmiştir. Enzimlerin tüketilmediğini göstermek amacıyla enzimleri temsil eden yerler geçişlere test okuyla bağlanmıştır.



Şekil 5.16 : Plasmodium falciparum'daki glikoliz yolunun HFPA modeli.

Yolağın HFA modelinde geçişlerin ateşleme hızı değeri $v_1, v_2, v_3, \dots, v_{14}$ sırasıyla, ekler kısmında verilen $v_1, v_2, \dots, v_{14}$ tür. Modeldeki yer ve geçişlerin anlamları Çizelge 5.4’te verilmiştir.

Çizelge 5.4 : Şekil 5.16’daki modelde yer ve geçişlerin anlamları.

Yer/Geçiş	Anlamı	Yer/Geçiş	Anlamı
P1	G_{ex}	P24	TIM
P2	G_{in}	P25	G3PDH
P3	G6P	P26	PGK
P4	F6P	P27	PGM
P5	F16BP	P28	ENO
P6	GAP	P29	PK
P7	13BPG	P30	LDH
P8	3PGA	P31	LT
P9	2PGA	P32	ATPase
P10	PEP	t1	GT enziminin kataliziyle hücre dışındaki glucose’nin (G_{ex}) hücre içine taşınması (G_{in} ’in elde edilmesi)
P11	PYR	t2	HK enziminin kataliziyle ATP harcanarak G6P’nin elde edilmesi
P12	Lac_{in}	t3	PGI enziminin kataliziyle F6P’nin elde edilmesi
P13	Lac_{ex}	t4	PFK enziminin kataliziyle F16BP’nin elde edilmesi
P14	DHAP	t5	ALD enziminin kataliziyle DHAP ve GAP’ın elde edilmesi
P15	ATP	t6	TIM enziminin kataliziyle GAP’ın elde edilmesi
P16	ADP	t7	G3PDH enziminin kataliziyle 13BPG ve NADH’ın elde edilmesi
P17	NAD	t8	PGK enziminin kataliziyle 3PGA ve ATP’nin elde edilmesi
P18	NADH	t9	PGM enziminin kataliziyle 2PGA’nın elde edilmesi
P19	GT	t10	ENO enziminin kataliziyle PEP’in elde edilmesi
P20	HK	t11	PK enziminin kataliziyle PYR ve ATP’nin elde edilmesi
P21	PGI	t12	LDH enziminin kataliziyle Lac_{in} ve NAD’ın elde edilmesi
P22	PFK	t13	LT enziminin kataliziyle hücre içindeki Lac_{in} ’in hücre dışına taşınması (Lac_{ex} ’in elde edilmesi)
P23	ALD	t14	ATPase enziminin kataliziyle ATP’den ADP’nin elde edilmesi

Bir önceki modellemedeki gibi yolağın dinamik davranışının incelenmesi ve betimlenmesi amacıyla oluşturulan modelin sayısal analizi gerçekleştirilmiştir.

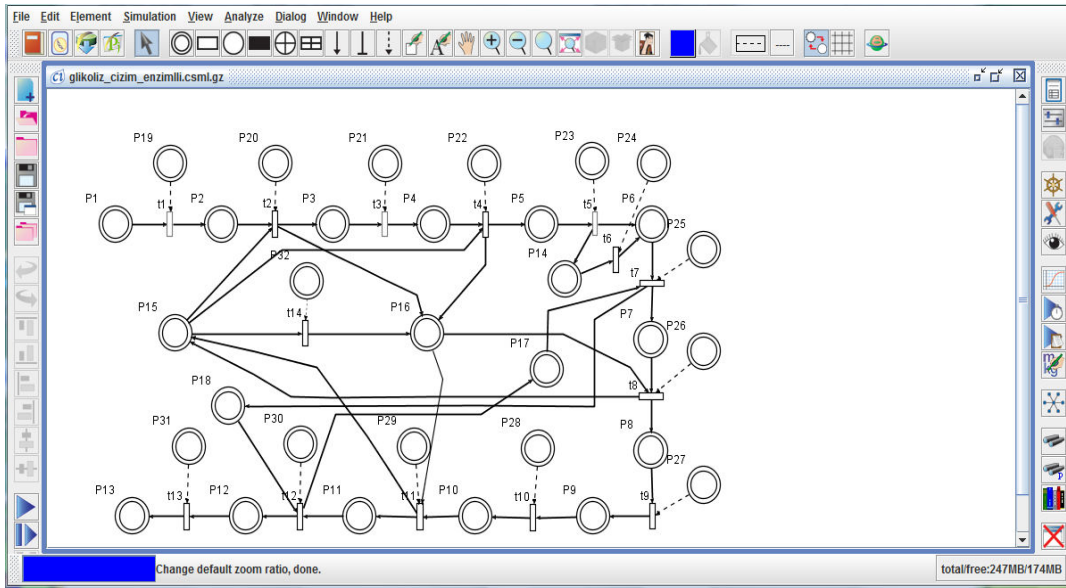
Bunun için M_0 ;

$M_0=(m_1, m_2, m_3, \dots, m_{18})=(0.003, 0.0001, 0.01, 0.004, 0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.0005, 0.0001, 0.0001, 0.002, 0.002, 0, 0.002, 0.0001, 0.0002, 0.0038, 0.0002)$

alınmış ve $t=500$ bz (bz=dak.) seçilmiştir. Modelin sayısal analizi belirlenen analiz süresi için Cell Illustrator ve geliştirilen programda ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir.

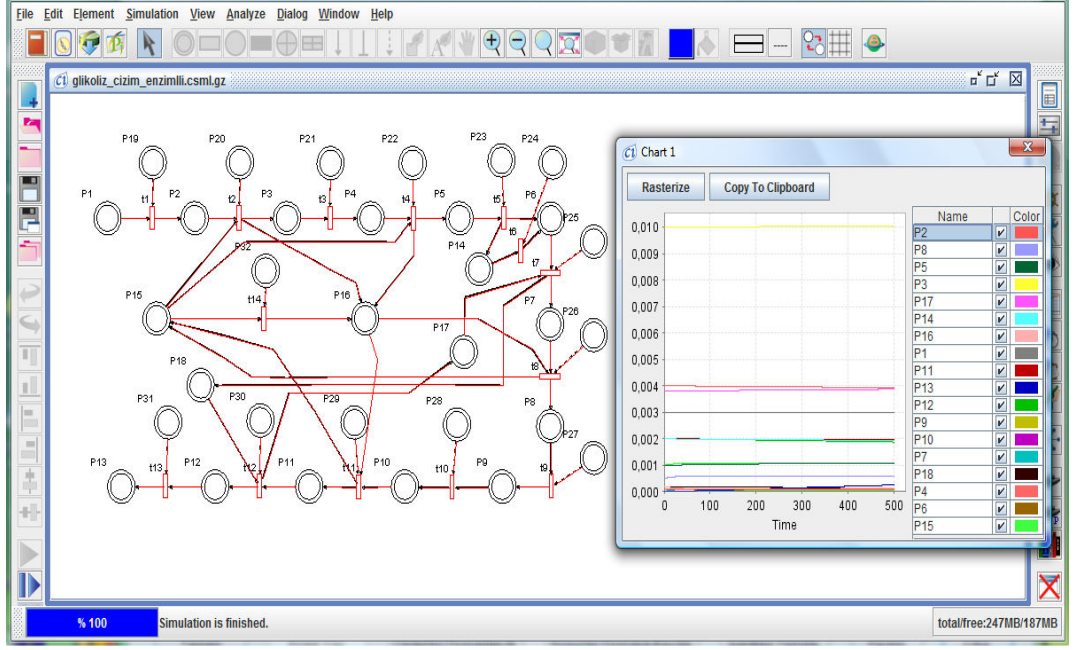
Analiz aşamasında enzimleri temsil eden yerlerin işaretlemelerinin geçişlerin ateşlenmesini engellemeyecek değerde olduğu varsayılmış ve bu yerler analize dahil edilmemiştir.

Yolak modelinin Cell Illustrator programında çizilmiş hali Şekil 5.17’de gösterilmiştir.



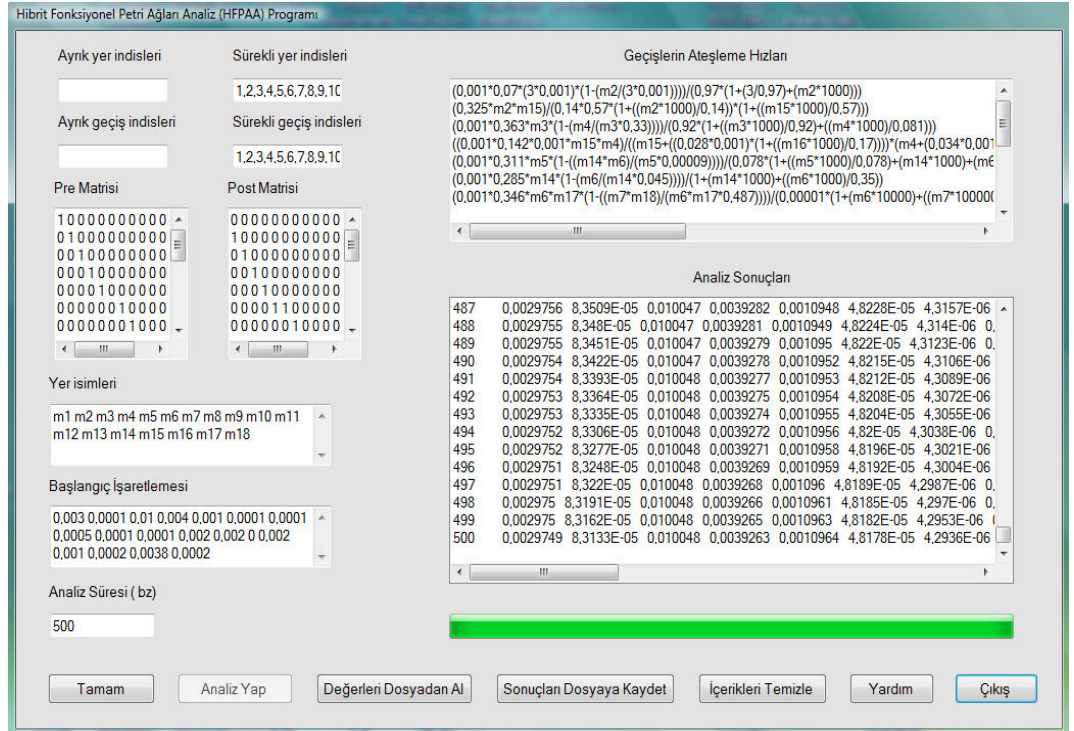
Şekil 5.17 : Şekil 5.16’daki modelin Cell Illustrator’da çizilmiş görüntüsü.

Aynı programda $t=500$ bz için yapılan analiz sonucu yerlerin işaretlemesinin zamana bağlı değişimi Şekil 5.18’deki gibi elde edilmiştir.



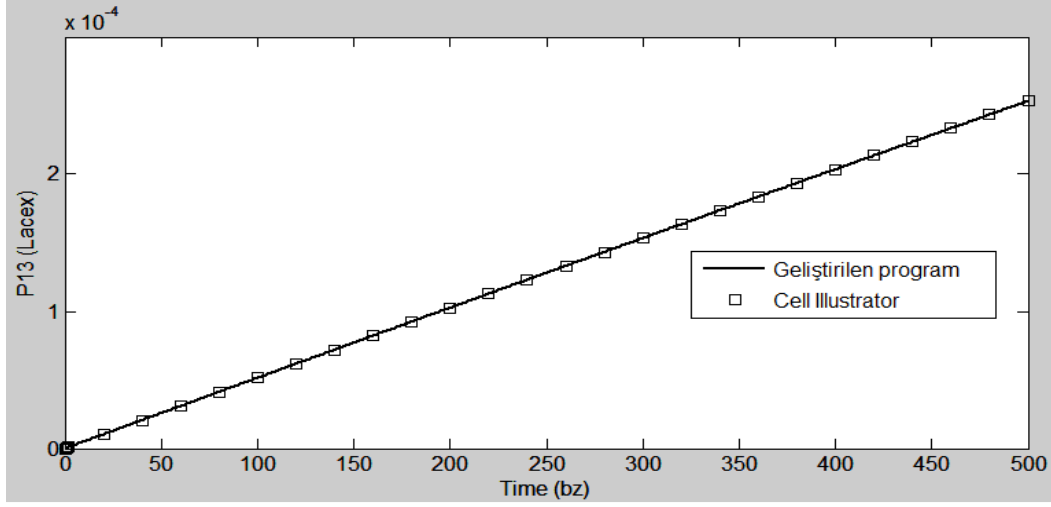
Şekil 5.18 : Şekil 5.16'daki modelin Cell Illustrator'da elde edilen analiz sonuçları.

Modelin geliştirilen programda yapılan analizi sonucunda elde edilen değerler ise Şekil 5.19'daki gibidir.

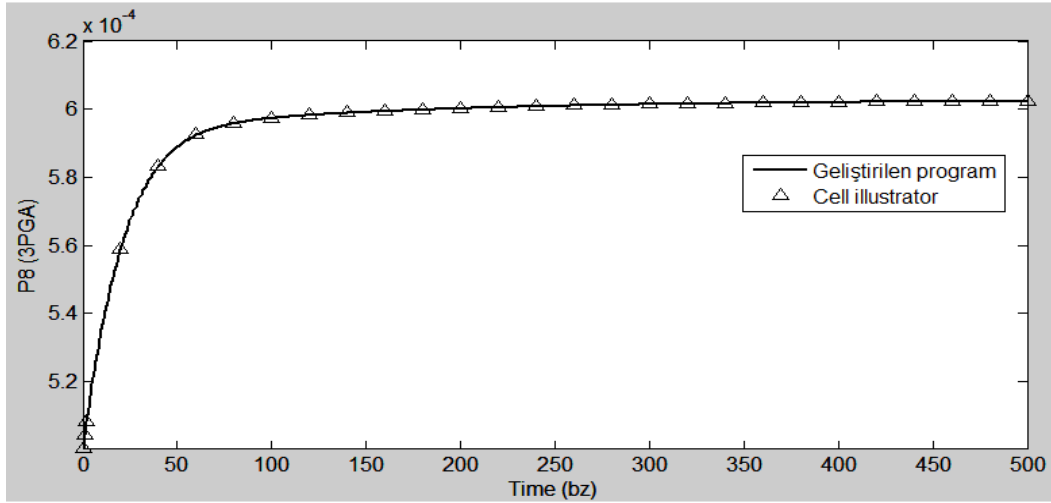


Şekil 5.19 : Şekil 5.16'daki model için geliştirilen programda elde edilen analiz sonuçları.

Programlarda elde edilen analiz sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla P13(Lacex) ve P8(3PGA) yerleri için her iki programda elde edilmiş sonuçlar sırasıyla Şekil 5.20 ve Şekil 5.21’de toplu halde gösterilmiştir.



Şekil 5.20 : P13 için programlarda elde edilen analiz sonuçlarının toplu gösterimi.



Şekil 5.21 : P8 için programlarda elde edilen analiz sonuçlarının toplu gösterimi.

Şekil 5.20 ve 5.21’den, geliştirilen programın ürettiği analiz sonuçlarının Cell Illustrator ile birebir aynı olduğu görülmektedir.

Şekil 5.20’de P13 yerindeki jeton sayısının sürekli artması beklenen bir durumdur çünkü yolağın akış şemasına göre oluşturulan modelde bu yere t13’ün ateşlenmesiyle sürekli bir jeton akışı gerçekleşirken, bu yerden herhangi bir geçişe geri besleme bulunmamaktadır. Şekil 5.21’de P8 yerindeki jeton sayısının belli bir süreden sonra sabitlenmesi ise t8 ve t9 geçişlerinin ateşleme hızlarının eşitlenmesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum yolak davranışında 3PGA miktarının sürekli hale ulaştığını ifade etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada klasik petri ağıları, bu ağlara göre modelleme gücü daha yüksek olan sürekli, hibrit ve hibrit fonksiyonel petri ağıları incelenmiş, bileşenleri ve özelliklerinden söz edilerek örneklerle açıklanmıştır. Biyolojik yolaklar hakkında temel bilgiler verilmiş, petri ağıları kullanılarak biyolojik yolakların modellemesinin nasıl yapılacağına dair yöntemden söz edilmiştir. Bu yöntem kullanılarak bazı biyolojik yolakların petri ağıları ile modellenmesi yapılmıştır. Modellenen yolakların, bu yolaklara ait dinamik davranışın betimlenmesi amacıyla, geliştirilen bir program vasıtasıyla sayısal analizleri yapılmıştır. Analizler ayrıca farklı analiz programlarıyla da gerçekleştirilmiş, bu programlarda elde edilen sonuçlar ile geliştirilen programda elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak geliştirilen programın doğru analiz sonuçları ürettiği gösterilmiştir.

Biyolojik yolakların modellenmesinde petri ağlarının, güçlü matematiksel altyapıya sahip olması, görsel modellemeye olanak tanıyan grafiksel bileşenler içermesi ve eş zamanlılığı iyi bir şekilde modelleyebilmesi gibi özelliklerinden dolayı diğer modelleme yöntemlerine göre öne çıktığı söylenebilir.

Bu çalışmada ele alınan biyolojik yolakları petri ağıları ile modelleme yönteminden, biyolojik yolakların farklı bileşenleri arasındaki çeşitli ilişkilerin aydınlatılmasında ve farklı koşullarda yolak davranışının nasıl olacağı hakkında tahmin yapılmasında yararlanılabilir. Bunun yanı sıra bu yöntem ile birbirleriyle etkileşim içinde olan, biyolojik bir ağı oluşturan yolakların modelleri oluşturulup bu modeller uygun şekilde birleştirilerek biyolojik ağa ait modelin elde edilmesi sağlanabilir.

İleriki aşamada yapılacak çalışmalarda, yolak modellemelerinde hibrit fonksiyonel petri ağıları ile renkli petri ağlarının birleştirilmesiyle elde edilecek yeni bir ağ türünün kullanımı düşünülebilir. Bu şekilde, bu yeni ağ türü ile büyük boyuttaki ve karmaşık yapıdaki biyolojik yolakların daha basit ve anlaşılır modellerinin elde edilip edilemeyeceği incelenebilir. Ayrıca yolak modellerinin sayısal analizini

gerçekleştirecek, kullanımı kolay, görsel, daha gelişmiş analiz programları yazılabilir.

KAYNAKLAR

- [1] **Petri, C.A.**, 1962. Kommunikation mit Automaten, *PhD Thesis*, Technical University Darmstadt, Germany.
- [2] **Cassandras, C. G., and Lafortune, S.**, 2008. *Introduction to Discrete Event Systems*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
- [3] **Murata, T.**, 1989. Petri Nets: Properties, Analysis and Applications, *Proceedings of The IEEE*, Vol.77, No.4.
- [4] **Yorulmaz, S.**, 2009. Renkli Petri Ağlarında Erişilebilirlik Ağacı ve P-Değişmezleri Analizi, *Yüksek Lisans Tezi*, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [5] **Çayır S.**, 2004. Petri Ağlarında Değişmez Analizi, *Yüksek Lisans Tezi*, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [6] **David, R., and Alla, H.**, 1993. Autonomous and Timed Continuous Petri Nets, *Advances in Petri Nets 1993*, volume 674 of Lecture Notes in Computer Science, 71-90, Springer-Verlag, Berlin.
- [7] **David, R., and Alla, H.**, 2004. *Discrete, Continuous and Hybrid Petri nets*, Springer-Verlag.
- [8] **Recalde, L., Teruel, E., and Silva, M.**, 1999. Autonomous continuous P/T systems, In J. Kleijn S. Donatelli, editor, *Application and Theory of Petri Nets 1999*, volume 1639 of Lecture Notes in Computer Science, 107–126.
- [9] **David, R., and Alla, H.**, 2001. On Hybrid Petri Nets, Discrete Event Dynamic Systems: Theory and Applications, **11**, 9-40, Kluwer Academic Publishers, Boston.
- [10] **Doi, A., Fujita, S., Matsuno, H., Nagasaki, M., and Miyano, S.**, 2004. Constructing biological pathway models with Hybrid Functional Petri Nets, *In Silico Biology* 4, 271-291.
- [11] **Url-1** <<http://www.genome.jp/kegg/>>, alındığı tarih 28.04.2010.
- [12] **Url-2** <<http://biocyc.org/>>, alındığı tarih 28.04.2010.
- [13] **Url-3** <<http://www.brenda-enzymes.org/>>, alındığı tarih 28.04.2010.
- [14] **Heiner, M., and Koch, I.**, 2004. Petri net based model validation in systems biology, *Proceedings of the 25th International Conference on Applications and Theory of Petri Nets*, Bologna, 216-237.
- [15] **Chaouiya, C.**, 2007. Petri net modelling of biological networks, *Briefings in Bioinformatics*, Vol. **8**, No. 4, 210-219.

- [16] **Peleg, M., Rubin, D., and Altman, R. B.**, 2005. Using Petri net tools to study properties and dynamics of biological systems, *Journal of the American Medical Informatics Association*, Vol. **12**, No:2.
- [17] **Reddy, V.N., Mavrovouniotis, M.L., and Liebman, M.N.**, 1993. Petri Net representation in metabolic pathways, In: Hunter, L., et al.(eds.): *Proc. 1st Intern. Conf. on Intelligent Systems for Molecular Biology*, AAAI, Menlo Park, 328–336.
- [18] **Troncale, S., Thai, F., Camprad, D., Vannier, J., and Guespin, J.**, 2006. Modeling and simulation with Hybrid Functional Petri Nets of the role of interleukin-6 in human early haematopoiesis, *Pac Symp Biocomput.*, 427-438.
- [19] **Sunku, K., Byungwoo, L., Jihoon, Y., Seonho, K., and Saejoon, K.**, 2007. Simulating Biological Pathways with a Continuous Petri Net Using Runge-Kutta Methods, *FBIT*, 26-31.
- [20] **Chen, M.**, 2004. In Silico Systems Analysis of Biopathways, *PhD Thesis*, Faculty of Technology, Bielefeld University, Bielefeld, Germany.
- [21] **Url-4** < <https://www.cellillustrator.com/> >, alındığı tarih 14.05.2010.
- [22] **Haydaroglu, A., Yurtsever, A., Dalbastı, T., Oktar, N., Huner, P., and Kulen, C.**, 2010. Behaviour of dendritic cells introduced to GBM cells, *14th International Congress of Immunology*, Kobe, Japan.
- [23] **Url-5** < <http://jjj.biochem.sun.ac.za/webMathematica/Examples/run.jsp?ModelName=curien> >, alındığı tarih 16.05.2010.
- [24] **Curien, G., Ravanel, S., and Dumas, R.**, 2003. A kinetic model of the branch-point between the methionine and threonine biosynthesis pathways in *Arabidopsis thaliana*, *European Journal of Biochemistry*, 270, 4615-4627.
- [25] **Penkler, G.**, 2009. Construction and validation of a detailed kinetic model of glycolysis in asexual *Plasmodium falciparum*: A feasibility study, *MSc Biochemie*, 110 pp. Studieleier: Snoep JL.

EKLER

EK A.1 : HFPAA programı kullanımı

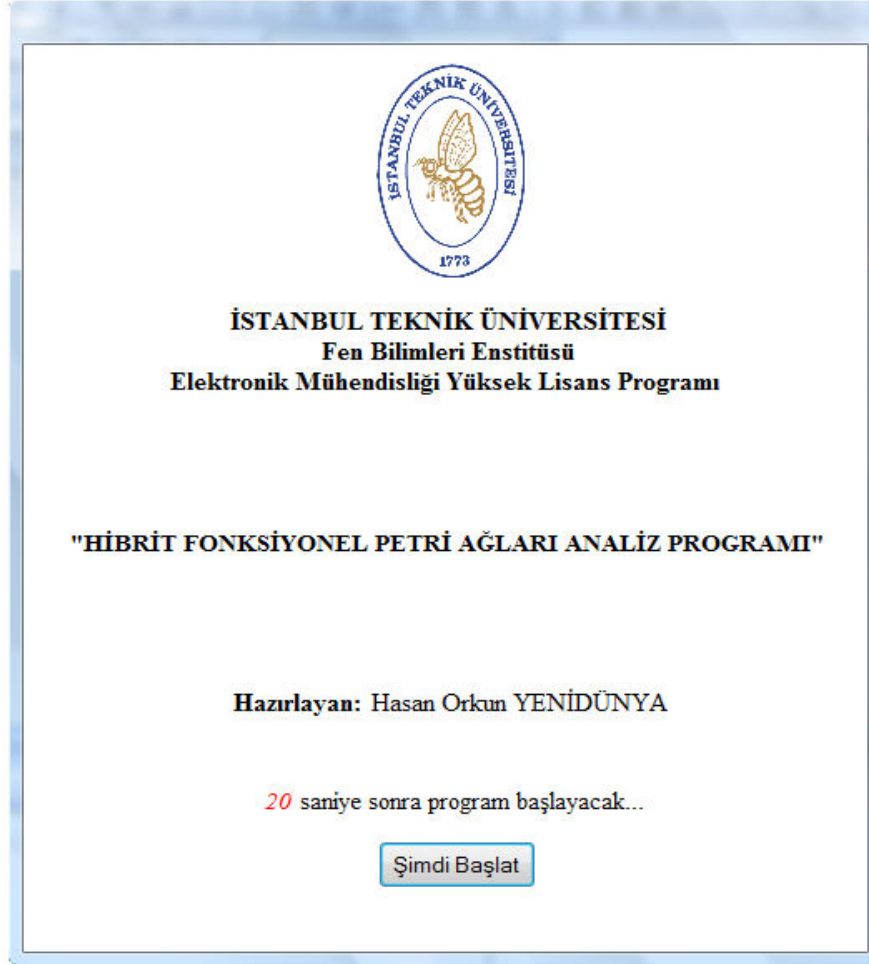
EK A.2 : Modelleme 3'e ilişkin bazı bilgiler

EK A.3 : HFPAA programının kaynak kodları, modelleme 2 ve 3 için program girdileri CD halinde verilmiştir.

EK A.1: HFPA Programı Kullanımı

Programın giriş ve ana formu:

HFPA programı çalıştırıldığında Şekil A.1'deki gibi bir giriş formu kullanıcıyı karşılar.



İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektronik Mühendisliği Yüksek Lisans Programı

"HİBRİT FONKSİYONEL PETRİ AĞLARI ANALİZ PROGRAMI"

Hazırlayan: Hasan Orkun YENİDÜNYA

20 saniye sonra program başlayacak...

Şimdi Başlat

Şekil A.1 : Program giriş formu.

Bu form 20 saniye sonra kapanacak şekilde ayarlanmıştır. İstenirse bu süre beklenmeden “Şimdi Başlat” düğmesine basılarak ana program hemen başlatılabilir.

Ana program formunun genel görünümü Şekil A.2'deki gibidir.

Şekil A.2 : Programın ana formu.

Veri Giriş Alanlarının Doldurulması:

Ana form üzerinde yer alan veri giriş alanlarına hangi verilerin nasıl girileceği ile ilgili açıklamalar aşağıda verilmiştir.

“**Ayrık yer indisleri**” alanına oluşturulan hibrit fonksiyonel petri ağı modelindeki ayrık yerlerin indisleri aralarına virgül konularak yazılır (örneğin 1,3,4). Ayrık yer yok ise bu alan boş bırakılır.

“**Sürekli yer indisleri**” alanına analiz edilecek modeldeki sürekli yerlerin indisleri aralarına virgül konularak yazılır (örneğin 2,5). Sürekli yer yok ise bu alan boş bırakılır.

“**Ayrık geçiş indisleri**” alanına modeldeki ayrık geçişlerin indisleri aralarına virgül konularak yazılır (örneğin 1,4). Ayrık yer yok ise bu alan boş bırakılır.

“**Sürekli geçiş indisleri**” alanına modeldeki sürekli geçişlerin indisleri aralarına virgül konularak yazılır (örneğin 2,3). Sürekli geçiş yok ise bu alan boş bırakılır.

“**Pre Matrisi**” alanına modeldeki yerlerden geçişe olan okların ağırlıklarını temsil eden $|P|x|T|$ boyutundaki pre matrisi yazılır. Bir yerden geçişe olan test oku için ağırlık değerinin yanına “ T ”, engelleyici ok için “ E ” harfi yazılır (örneğin 2 ağırlığına sahip bir test oku için ilgili girdi “ 2T ”, 3.2 ağırlığına sahip bir engelleyici ok için girdi “ 3,2E ” şeklinde olmalıdır.)

Matrisi yazarken elemanlar arasında birden fazla boşluk bırakılmamalı ve bir alt satıra enter tuşu ile geçilmelidir.

“**Post Matrisi**” alanına modeldeki geçişlerden yerlere olan okların ağırlıklarını temsil eden $|P|x|T|$ boyutundaki post matrisi yazılır. Geçişten yere doğru ok türü sadece normal ok olabileceğinden bu kısımda “ T ” ve “ E ” harfleri kullanılmamalıdır.

Matris yazılırken elemanlar arasında birden fazla boşluk bırakılmamalı ve bir alt satıra enter tuşu ile geçilmelidir.

“**Yer isimleri**” alanına modeldeki yerlere verilen isimler girilir. İsimler girilirken aralarında birer boşluk bırakılmalıdır (örneğin p1 p2 p3 p4 ...).

Bu yer isimleri daha sonra “geçişlerin ateşleme hızları” alanında tanımlanan fonksiyonların çözümü için gerekmektedir.

“**Başlangıç İşaretlemesi**” alanına modeldeki yerlere verilen ilk işaretleme değerleri girilir (M_0 işaretlemesi). Bu değerler girilirken aralarında birer boşluk bırakılır (örneğin 12 13,8 24 5,3 ...).

“**Analiz Süresi**” alanına analizin kaç birim zaman (birim zaman modele bağlı olarak saniye, dakika, saat vb. türünden olabilir) için yapılacağı bilgisi girilir. Bu değer tamsayı olmalıdır ve analizin çok zaman almaması için değerinin 100000 den küçük seçilmesi önerilir.

“**Geçişlerin Ateşleme Hızları**” alanına ayrık ve sürekli geçişlerin birim zamandaki ateşleme hızları en küçük indisli geçişten başlayarak en büyük indisliye doğru alt alta girilir. Ayrık geçişler için tipik hız değeri 1 dir. Başka bir değer girilecekse değerin mutlaka bir tamsayı olma şartı vardır. Sürekli geçişlerin hız değerleri ise tamsayı, reel sayı veya yerlerin işaretlemelerinin bir fonksiyonu şeklinde olabilir.

Ateşleme hızı değeri yerlerin işaretlemelerinin bir fonksiyonu olarak girilecekse, yer isimleri olarak “Yer isimleri” alanında o yerler için yazılan isimlerin aynısı kullanılmalıdır.

Program fonksiyonda +, -, *, /, ^ operatörlerinin, exp(), ln(), 10log() vb. fonksiyonlarının kullanımına olanak tanır.

(örneğin 1

$$(p1*(p2/2))-(p3^{(1/3)})$$

$$p1+(\exp(p2)/\ln(p3))$$

2

.

.)

Önemli Not: Veri girişleri yapılırken ondalıklı sayılar varsa bu sayılar için mutlaka *virgül* ayırıcı kullanılmalıdır. Nokta işareti kullanıldığında program yanlış analiz sonuçları üretecektir.

Analiz Sonuçları Gösterim Alanı:

Programda analiz sonucu elde edilen sonuçların gösterileceği bir alan bulunmaktadır ve bu alan “Analiz Sonuçları” olarak adlandırılmıştır.

“**Analiz Sonuçları**” alanında girilen verilere göre yapılan analiz sonucunda elde edilen işaretlemeler ve bu işaretlemeler için ateşlenen geçişler zamana göre alt alta listelenir.

(örneğin 1 2 5 4,3 t1 t3 bilgisi birinci birim zamanda işaretlemenin [2 5 4,3] olduğunu ve bu işaretleme için t1 ve t3 geçişlerinin ateşlendiğini ifade eder.)

Programdaki Düğmelerin İşlevleri:

Programdaki düğmelerin işlevleri ise şu şekildedir:

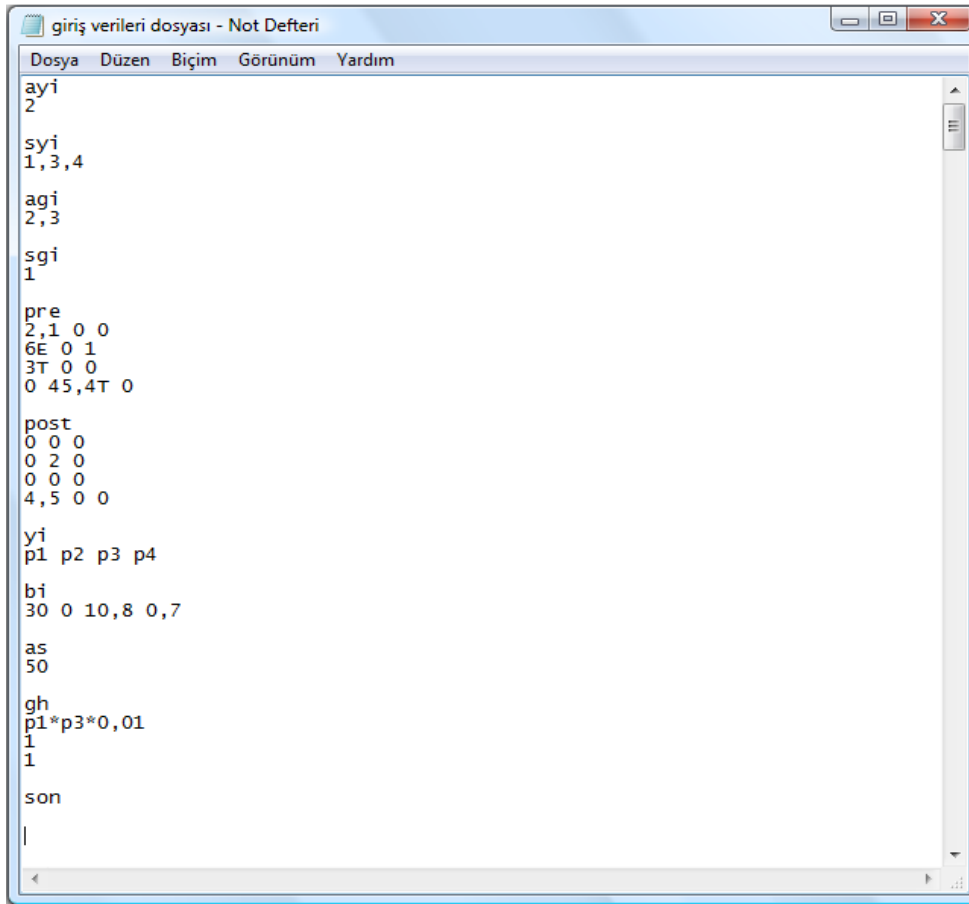
“**Tamam**” düğmesi klavyeden veya uygun formattaki metin belgesinden girilen verilerin program tarafından ilgili değişkenlere alınması için kullanılır. Bu düğmeye

basıldıktan sonra girilen verilerde herhangi bir hata yoksa “Analiz Yap” düğmesi aktif hale gelir.

“**Analiz Yap**” düğmesi ile giriş verileri için yapılan analiz sonucu elde edilen değerlerin “Analiz Sonuçları” alanına yazılması sağlanır. Bu düğmeye basılması “Sonuçları Dosyaya Kaydet” düğmesini aktifleştirir.

“**Değerleri Dosyadan Al**” düğmesi ile uygun biçimde hazırlanmış bir metin belgesinden giriş verileri programa aktarılabilir. Daha sonra “Tamam” düğmesine basılır. Giriş verileri belgesi uygun biçimde hazırlanmamışsa kullanıcı bir mesajla uyarılır.

Giriş verilerini içeren metin belgesi Şekil A.3’teki gibi hazırlanmış olmalıdır.



Şekil A.3 : Giriş verilerini içeren örnek metin belgesi.

Program metin belgesinin içeriğini okurken hangi değerleri hangi girdi alanlarına alacağını belgeye yazılan kısaltma isimlere bakarak karar verir.

Program tarafından belgedeki kısaltmalar **ayi**, ayrık yer indisleri, **syi**, sürekli yer indisleri, **agi**, ayrık geçiş indisleri, **sgi**, sürekli geçiş indisleri, **pre**, pre matrisi, **post**,

post matrisi, **yi**, yerlerin isimleri, **bi**, başlangıç işaretlemesi, **as**, analiz süresi, **gh** ise geçişlerin ateşleme hızları olarak yorumlanır.

Metin belgesi doldurulurken önce kısaltma isim daha sonra hemen altına değeri veya çok satırlıysa değerleri yazılır. O kısaltma için değer yazıldıktan sonra diğer bir kısaltma isim yazılmadan bir boşluk bırakılmalıdır. Kısaltmaların giriliş sırası önemli değildir. Modelde o kısaltma için değer yoksa belgeye kısaltma da yazılmaz.

Programın tüm değerleri alıp belgenin sonuna geldiğini anlaması için belgenin sonuna bir “son” kelimesi yazılması gereklidir.

Değerlerin yazımında programdaki veri giriş alanlarına klavyeden giriş yapılırkenki dikkat edilecek kurallar (indisler arasına virgül, isimler arasına boşluk vb.) aynen geçerlidir.

Program tarafından değerler okunduktan sonra form üzerindeki ilgili alanlarda gösterilir.

“**Sonuçları Dosyaya Kaydet**” düğmesiyle “Analiz Sonuçları” alanındaki sonuçlar istenen bir metin belgesine kaydedilebilir. Kaydetme sırasında o günün tarihi ve saati de belgeye eklenir.

Sonuçlar, giriş verilerinin olduğu belgeye kaydedilirse sonuçların hangi model için elde edildiği de öğrenilmiş olur. Bunun dışında herhangi boş bir metin belgesine kaydedilecekse bu yeni metin belgesinin isminin, oluşturulan petri ağı modeline verilen isimle aynı olması da sonuçların hangi modele ait olduğu konusunda bir derece kolaylık sağlayabilir.

“**İçerikleri Temizle**” düğmesi ile giriş verileri ve analiz sonuçları alanlarındaki tüm veriler silinir. Bu şekilde program yeni veriler girilerek başka bir analiz yapılması için hazır olur.

“**Çıkış**” düğmesi programdan herhangi bir anda çıkmak için kullanılır (analiz anında dahi programdan çıkılabilir).

“**Yardım**” düğmesine basılarak programın nasıl kullanılacağına dair bilgileri içeren kullanma kılavuzu açılabilir.

Verilen tüm bu bilgilere ışık tutmak amacıyla Şekil 4.12 deki hibrit fonksiyonel petri ağı için programa ilgili giriş verilerinin girilmiş ve analiz yapıp sonuçların ilgili alanda gösterilmiş hali Şekil A.4'te gösterilmiştir.

Hibrit Fonksiyonel Petri Ağları Analiz (HFPA) Programı

Aynık yer indisleri

1

Aynık geçiş indisleri

1

Pre Matrisi

0.5E
0.1
59.2T 0
0.4T

Yer isimleri

p1 p2 p3 p4

Başlangıç İşaretleme

0.30 0.2 10

Analiz Süresi (bz)

50

Sürekli yer indisleri

2,3,4

Sürekli geçiş indisleri

2

Post Matrisi

10
00
02
00

Geçişlerin Ateşleme Hızları

1
p2*p4*0.01

Analiz Sonuçları

(Sıralama	#Zaman#	#işaretleme#	#izinli geçişler#	şeklindedir.)
0	0	30	0.2	10 t2
1	0	27	6.2	10 t2
2	0	24.3	11.6	10 t2
3	0	21.87	16.46	10 t2
4	0	19.683	20.834	10 t2
5	0	17.715	24.771	10 t2
6	0	15.943	28.314	10 t2
7	0	14.349	31.502	10 t2
8	0	12.914	34.372	10 t2
9	0	11.623	36.955	10 t2
10	0	10.46	39.279	10 t2
11	0	9.4143	41.371	10 t2
12	0	8.4729	43.254	10 t2
13	0	7.6256	44.949	10 t2

Tamam

Analiz Yap

Değerleri Dosyadan Al

Sonuçları Dosyaya Kaydet

İçerikleri Temizle

Yardım

Çıkış

Şekil A.4 : Programın veriler girilmiş ve analiz yapılmış görüntüsü.

EK A.2 : Modelleme 3'e ilişkin bazı bilgiler

Modelleme 3'te adları kısaltılmış olarak yazılan metabolitlerin ve enzimlerin adlarının açık yazılımı Çizelge A.1'de verilmiştir.

Çizelge A.1 : Modelleme 3'teki metabolit ve enzim adlarının açık yazılımı.

Kısaltma	İngilizce açık yazılımı
G _{ex}	Glucose External
G _{in}	Glucose Internal
G6P	Glucose 6-Phosphate
F6P	Fructose 6-Phosphate
F16BP	Fructose 1,6-Bisphosphate
DHAP	Dihydroxyacetone Phosphate
GAP	Glyceraldehyde Phosphate
13BPG	1,3-bisphosphoglycerate
3PGA	3-Phosphoglycerate
2PGA	2-Phosphoglycerate
PEP	Phosphoenolpyruvate
PYR	Pyruvate
Lac _{in}	Lactate Internal
Lac _{ex}	Lactate External
ATP	Adenosine triphosphate
ADP	Adenosine diphosphate
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
NADH	Reduced Nicotinamide adenine dinucleotide
GT	Glucose Transporter
HK	Hexokinase
PGI	Phosphoglucisomerase
PFK	Phosphofructokinase
ALD	Fructose bisphosphate Aldolase
TIM	Triosephosphate Isomerase
G3PDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

PGK	Phosphoglycerate Kinase
PGM	Phosphoglycerate Mutase
ENO	Enolase
PK	Pyruvate Kinase
LDH	L-Lactate Dehydrogenase
LT	Lactate Transporter
ATPase	ATPase

Modelleme 3'teki yolak için tanımlanan matematiksel tepkime hız denklemleri:

$$v1 = \frac{V_{mGT} \times G_{ex} \times \left(1 - \frac{G_{in}(t)}{G_{ex} \times K_{v1eq}}\right)}{K_{v1} \left(1 + \frac{G_{ex}}{K_{v1}} + \frac{G_{in}(t)}{K_{v1} G_{in}}\right)}$$

$$v2 = \frac{V_{mHK} \times G_{in}(t) \times atp(t)}{K_{v2} G_{in} \times K_{v2atp} \times \left(1 + \frac{G_{in}(t)}{K_{v2} G_{in}}\right) \times \left(1 + \frac{atp(t)}{K_{v2atp}}\right)}$$

$$v3 = \frac{V_{mPGI} \times g6p(t) \times \left(1 - \frac{f6p(t)}{g6p(t) \times K_{v3eq}}\right)}{K_{v3} g6p \times \left(1 + \frac{g6p(t)}{K_{v3} g6p} + \frac{f6p(t)}{K_{v3} f6p}\right)}$$

$$v4 = \frac{V_{mPFK} \times atp(t) \times f6p(t)}{\left(atp(t) + K_{v4atp} \times \left(1 + \frac{adp(t)}{K_{v4adp}}\right)\right) \times (f6p(t) + K_{v4f6p})} \times \left(\frac{1}{1 + v4Lo}\right)$$

$$v4Lo = v4L \times \left(\frac{\left(1 + \frac{v4Mg}{K_{v4mg}}\right) \times \left(1 + \frac{atp(t)}{K_{v4atp}}\right)}{\left(1 + \frac{f6p(t)}{K_{v4f6p2}}\right) \times \left(1 + \frac{pep(t)}{K_{v4pep}}\right)} \right)^{v4n}$$

$$v5 = \frac{V_{mALD} \times f16bp(t) \times \left(1 - \frac{dhap(t) \times gap(t)}{f16bp(t) \times K_{v5eq}}\right)}{K_{v5} f16bp \times \left(1 + \frac{f16bp(t)}{K_{v5} f16bp} + \frac{dhap(t)}{K_{v5} dhap} + \frac{gap(t)}{K_{v5} gap} + \frac{dhap(t) \times gap(t)}{K_{v5} gap \times K_{v5} dhap}\right)}$$

$$v6 = \frac{V_{mTIM} \times dhap(t) \times \left(1 - \frac{gap(t)}{dhap(t) \times K_{v6eq}}\right)}{K_{v6} dhap \times \left(1 + \frac{dhap(t)}{K_{v6} dhap} + \frac{gap(t)}{K_{v6} gap}\right)}$$

$$v7 = \frac{V_{mG3PDH} \times gap(t) \times nad(t) \times \left(1 - \frac{13bpg(t) \times nadh(t)}{gap(t) \times nad(t) \times Kv7eq}\right)}{(Kv7gap \times Kv7nad) \times \left(1 + \frac{gap(t)}{Kv7gap} + \frac{13bpg(t)}{Kv713bpg}\right) \times \left(1 + \frac{nad(t)}{Kv7nad} + \frac{nadh(t)}{Kv7nadh}\right)}$$

$$v8 = \frac{V_{mPGK} \times 13bpg(t) \times adp(t) \times \left(1 - \frac{3pga(t) \times atp(t)}{13bpg(t) \times adp(t) \times Kv8eq}\right)}{(Kv813bpg \times Kv8adp) \times \left(1 + \frac{13bpg(t)}{Kv813bpg} + \frac{3pga(t)}{Kv83pga}\right) \times \left(1 + \frac{adp(t)}{Kv8adp} + \frac{atp(t)}{Kv8atp}\right)}$$

$$v9 = \frac{V_{mPGM} \times 3pga(t) \times \left(1 - \frac{2pga(t)}{3pga(t) \times Kv9eq}\right)}{Kv93pga \left(1 + \frac{3pga(t)}{Kv93pga} + \frac{2pga(t)}{Kv92pga}\right)}$$

$$v10 = \frac{V_{mENO} \times 2pga(t) \times \left(1 - \frac{pep(t)}{2pga(t) \times Kv10eq}\right)}{Kv102pga \left(1 + \frac{pep(t)}{Kv10pep} + \frac{2pga(t)}{Kv102pga}\right)}$$

$$v11 = \frac{V_{mPK} \times pep(t) \times adp(t)}{(Kv11pep \times adp(t)) \times \left(1 + \frac{atp(t)}{Kiv11}\right) + (Kv11adp \times pep(t)) + (adp(t) \times pep(t))}$$

$$v12 = \frac{V_{mLDH} \times pyr(t) \times nadh(t) \times \left(1 - \frac{lac_{in}(t) \times nad(t)}{pyr(t) \times nadh(t) \times Kv12eq}\right)}{(Kv12pyr \times Kv12nadh) \times \left(1 + \frac{pyr(t)}{Kv12pyr} + \frac{lac_{in}(t)}{Kv12lac}\right) \times \left(1 + \frac{nad(t)}{Kv12nad} + \frac{nadh(t)}{Kv12nadh}\right)}$$

$$v13 = \frac{V_{mLT} \times lac_{in}(t)}{lac_{in}(t) + Kv13lac}$$

$$v14 = \frac{V_{mATPase} \times atp(t)}{Kv14atp + atp(t)}$$

şeklindedir.

Tepkime hız denklemlerindeki kinetik parametrelerin değerleri Çizelge A.2’de verilmiştir.

Çizelge A.2 : Tepkime hız denklemlerindeki kinetik parametrelerin değerleri.

Tepkime	Kinetik parametre değerleri		
	(mM)	$(\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg protein}^{-1})$	
v1	$K_{v1}=0.97$, $K_{v1G_{in}}=1$	$V_{mGT}=0.07$	$K_{v1eq}=1$
v2	$K_{v2G_{in}}=0.14$, $K_{v2atp}=0.57$	$V_{mHK}=0.325$	
v3	$K_{v3g6p}=0.92$, $K_{v3f6p}=0.081$	$V_{mPGI}=0.363$	$K_{v3eq}=0.33$
v4	$K_{v4atp}=0.028$, $K_{v4adp}=0.17$ $K_{v4f6p}=0.034$, $v4L=3.22$, $v4n=3.92$, $v4Mg=0.5$, $K_{v4mg}=0.78$, $K_{v4f6p2}=0.054$ $K_{v4pep}=0.13$	$V_{mPFK}=0.142$	
v5	$K_{v5f16bp}=0.078$, $K_{v5dhap}=1$, $K_{v5gap}=1$	$V_{mALD}=0.311$	$K_{v5eq}=0.00009$
v6	$K_{v6dhap}=1$, $K_{v6gap}=0.35$	$V_{mTIM}=0.285$	$K_{v6eq}=0.045$
v7	$K_{v7gap}=0.1$, $K_{v7nad}=0.1$, $K_{v713bpg}=0.07$, $K_{v7nadh}=0.043$	$V_{mG3PDH}=0.346$	$K_{v7eq}=0.487$
v8	$K_{v813bpg}=0.0134$, $K_{v8adp}=0.3$, $K_{v83pga}=0.17$, $K_{v8atp}=0.68$	$V_{mPGK}=30.89$	$K_{v8eq}=1890$
v9	$K_{v93pga}=2.7$, $K_{v92pga}=0.33$	$V_{mPGM}=0.601$	$K_{v9eq}=9.8$
v10	$K_{v102pga}=0.013$, $K_{v10pep}=0.25$	$V_{mENO}=0.346$	$K_{v10eq}=4.6$
v11	$K_{v11pep}=0.19$, $K_{v11}=1$, $K_{v11adp}=0.126$	$V_{mPK}=0.756$	
v12	$K_{v12nad}=0.2$, $K_{v12pyr}=0.089$, $K_{v12nadh}=0.0302$, $K_{v12lac}=2.39$	$V_{mLDH}=1.28$	$K_{v12eq}=10684$
v13	$K_{v13lac}=3.8$	$V_{mLT}=1.5$	
v14	$K_{v14atp}=0.2$	$V_{mATPase}=0.1405$	

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Hasan Orkun YENİDÜNYA

Doğum Yeri ve Tarihi: Antalya, 1984

Adres: Gençlik Mah. 1326 Sok. No:44/9 ANTALYA

Lisans Üniversite: Pamukkale Üniversitesi