



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOKİMYASAL REAKSİYON SİSTEMLERİNİN MODELLENMESİ İÇİN DETERMİNİSTİK VE STOKASTİK YAKLAŞIM

Büşranur OĞRAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Matematik Anabilim Dalı

Mart-2021
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Büşranur OĞRAŞ tarafından hazırlanan "Biyokimyasal Reaksiyon Sistemlerinin Modellenmesi İçin Deterministik ve Stokastik Yaklaşım" adlı tez çalışması …/…/… tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	**İmza**
Başkan Prof. Dr. Canan BOZKAYA	……..
Danışman Doç. Dr. Derya ALTINTAN	……..
Üye Doç. Dr. Ozan ÖZKAN	……..

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Sait GEZGİN
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19201104 no.lu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Büşranur OĞRAŞ

Tarih: 26.03.2021

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYASAL REAKSİYON SİSTEMLERİNİN MODELLENMESİ İÇİN DETERMİNİSTİK VE STOKASTİK YAKLAŞIM

Büşranur OĞRAŞ

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Matematik Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Derya ALTINTAN

2021, ix+73 Sayfa

Jüri
Doç. Dr. Derya ALTINTAN
Prof. Dr. Canan BOZKAYA
Doç. Dr. Ozan ÖZKAN

Biyokimyasal reaksiyon sistemlerinin dinamiklerini modellemede deterministik yaklaşım ve stokastik yaklaşım olmak üzere iki temel yaklaşım vardır. Deterministik yaklaşım çok iyi bilinen bir yaklaşımdır. Bu yaklaşıma göre sistemin zamana bağlı değişimi sürekli ve deterministiktir. Deterministik yaklaşım reaksiyon sistemlerini Reaksiyon Oran Denklemi (ROD) adı verilen Adi Diferansiyel Denklemler (ADD) yoluyla modeller. Diğer taraftan stokastik yaklaşım ise sistem dinamiklerinin kesikli ve stokastik olduğunu kabul eder. Bu yaklaşıma göre sistem dinamiklerini temsil eden olasılık fonksiyonunun zamana göre türevi Temel Kimyasal Denklemini (TKD) sağlar. TKD'nin boyutu, türlerin sayısına ve türlerin molekül sayısına bağlıdır. Bu nedenle, sistemdeki tür sayısı çok yüksek olduğunda, TKD'nin analitik çözümünü elde etmek çok zor olabilir. Bu zorluğu karşılamak için bu denklemin davranışını tam olarak simüle eden Stokastik Simülasyon Algoritmaları (SSA) Gillespie tarafından önerilmiştir. SSA'nın doğrudan metot ve ilk reaksiyon metodu olmak üzere iki farklı versiyonu vardır.

Bu çalışmada, bu iki yaklaşımın temellerini ve birbirleriyle olan ilişkilerini açıkladık. Farklı boyutlardaki sistemlerin reaksiyon oran denklemlerini ve doğrudan metot algoritmalarını R programlama dili ile yazdık. Ayrıca simülasyon sonuçlarını kodlar ile birlikte sunduk.

Anahtar Kelimeler: Deterministik yaklaşım, Reaksiyon oran denklemi, Stokastik simülasyon algoritmaları, Stokastik yaklaşım, Temel kimyasal denklemi

ABSTRACT

MS THESIS

DETERMINISTIC AND STOCHASTIC APPROACH FOR MODELLING BIOCHEMICAL REACTIONS

Büşranur OĞRAŞ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN MATHEMATICS

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Derya ALTINTAN

2021, ix+73 Pages

Jury
Assoc. Prof. Dr. Derya ALTINTAN
Prof. Dr. Canan BOZKAYA
Assoc. Prof. Dr. Ozan ÖZKAN

There are two fundamental approaches modelling the dynamics of biochemical reaction systems, which are deterministic approach and stochastic approach. The deterministic approach is the very well-known approach. According to this approach, the time evaluation process of the reaction systems are continuous and deterministic. Deterministic approach models reaction systems by using Ordinary Differential Equation (ODE) namely Reaction Rate Equations (RRE). On the other hand, stochastic approach assumes that dynamics of the systems are discrete and stochastic. Based on this approach, the time derivative of the probability function representing the dynamics of the system satisfies the Chemical Master Equation (CME). The size of the CME depends on the number of species and the molecule number of species. Therefore, when the number of species in the system is so high, it can be so difficult to obtain the analytical solution of CME. To overcome this difficulty, Gillespie proposed Stochastic Simulation Algorithms (SSAs) algorithms which simulate the exact solution of the master equation. There are two different versions of SSAs which are direct method and the first reaction method.

In this study, we explained the bases of these two approaches and their relations with each other. We have written reaction rate equations and direct method algorithms of systems in different sizes by using R programming language. We also presented our simulation results together with our codes.

Keywords: Chemical master equation, Deterministic approach, Reaction rate equations, Stochastic approach, Stochastic simulation algorithms

ÖNSÖZ

Biyokimyasal reaksiyon sistemlerinin modellenmesi için deterministik ve stokastik yaklaşım üzerine yaptığım bu çalışma Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Matematik Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Derya ALTINTAN danışmanlığında hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur.

Çalışmamın her aşamasında hiçbir zaman yardımını esirgemeyip, sabır ve titizlikle yönlendirmesi ile beni yürekten destekleyen saygıdeğer danışman hocam, Sayın Doç. Dr. Derya ALTINTAN'a, tüm hayatım boyunca her adımımda her zaman en güzel destekleri ile yanımda hissettiğim çok kıymetli annem ve babam başta olmak üzere aileme ve matematik yolculuğuma ilk kapıyı açıp yürekten desteği ile her zaman yanımda olan değerli hocam, Sayın Mustafa DOĞAN'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tez sürem boyunca 19201104 no.lu proje ile destek veren Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne de ayrıca teşekkür ederim.

Büşranur OĞRAŞ
KONYA-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Literatür Özeti 1
1.2. Problemin Tanımı 2
1.3. Tezin Yapısı 3

2. TEMEL OLASILIK **4**

2.1. Olasılık 4
2.1.1. Koşullu Olasılık 5
2.1.2. Bayes Teoremi 6
2.1.3. Bağımsız Olaylar 7
2.2. Rastgele Değişken 7
2.3. Kesikli Rastgele Değişken 8
2.3.1. Olasılık Kitle Fonksiyonu 8
2.3.2. Birikimli Dağılım Fonksiyonu 8
2.3.3. Beklenen Değer ve Varyans 8
2.4. Bazı Önemli Kesikli Dağılımlar 10
2.4.1. Bernoulli Dağılımı 10
2.4.2. Binom Dağılımı 11
2.4.3. Geometrik Dağılım 11
2.4.4. Poisson Dağılımı 12
2.5. Sürekli Rastgele Değişken 14
2.5.1. Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu 14
2.5.2. Birikimli Dağılım Fonksiyonu 15
2.5.3. Beklenen Değer ve Varyans 15
2.6. Bazı Önemli Sürekli Dağılımlar 15
2.6.1. Düzgün (Tekdüze) Dağılım 16
2.6.2. Üstel Dağılım 16
2.6.3. Normal (Gauss) Dağılımı 18
2.6.4. Gamma Dağılımı 19

3. KİMYASAL REAKSİYONLAR **21**

4. DETERMİNİSTİK YAKLAŞIM **25**

4.1. Reaksiyon Oran Denklemi 25

5. STOKASTİK YAKLAŞIM 32

5.1. Rastgele Zamanlı Değişim Modeli 33
5.2. Temel Kimyasal Denklem 34
5.3. Temel Kimyasal Denkleminin Matris Formu 38
5.4. Deterministik Yaklaşım ile Stokastik Yaklaşım Arasındaki Bağlantı 40
5.5. Beklenen Değerin Diferansiyel Denklemi ile ROD Arasındaki Bağıntı 42

6. GILLESPIE'NİN STOKASTİK SİMÜLASYON ALGORİTMALARI 45

6.1. Doğrudan Metot 48
6.1.1. Doğrudan metodun algoritması 51
6.2. İlk Reaksiyon Metodu 52
6.2.1. İlk reaksiyon metodunun algoritması 53

7. UYGULAMALAR 54

7.1. Doğum-Ölüm Modeli 54
7.2. Lotka-Volterra (Av-Avcı) Modeli 59
7.3. Glikoz Modeli 64
7.4. (4.15) Reaksiyon Modeli 67

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 70

8.1 Sonuçlar 70

KAYNAKLAR 71

ÖZGEÇMİŞ 73

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

c	:	Stokastik oran sabiti
N_A	:	Avogadro sabiti
k	:	Deterministik oran sabiti
t	:	Zaman
V	:	Hacim

Kısaltmalar

ADDS	:	Adi Diferansiyel Denklem Sistemleri
ROD	:	Reaksiyon Oran Denklemi
RZDM	:	Rastgele Zamanlı Değişim Modeli
SSA	:	Stokastik Simülasyon Algoritmaları
SZMZ	:	Sürekli Zamanlı Markov Zincirleri
TKD	:	Temel Kimyasal Denklemi

1. GİRİŞ

Farklı disiplinlerde karşımıza çıkan problemleri matematiksel olarak modellemek demek, o problemi matematiksel kavramlarla ifade etmek demektir. Matematiksel modelleme ile fizikçilerin, istatistikçilerin, mühendislerin, biyologların ve kimyacıların kendi alanlarındaki bir problemi etkili bir şekilde çözüme götürmeleri mümkündür.

Biyokimyasal reaksiyon sistemlerini matematiksel olarak modellemek için birçok yaklaşım mevcuttur (Gillespie, 1976; Wilkinson,2006). Yaygın olarak kullanılan iki yaklaşım vardır. Bunlardan ilki, geleneksel yaklaşım olan deterministik yaklaşımdır. Deterministik yaklaşım birçok model için geçerli olsa da türlerin miktarlarının az olduğu ve stokastik dalgalanmaların sistemin davranışını çok etkilediği sistemlerde bu yaklaşım yeterli olmayabilir (Daha detaylı bilgi için Gillespie, 2007 ve kaynakları incelenebilir.). Bu gibi durumlarda deterministik yaklaşıma alternatif olarak sunulan ikinci yaklaşım olan stokastik yaklaşım daha avantajlı olabilir.

Bu tezin amacı; deterministik yaklaşım ve stokastik yaklaşımın matematiksel temellerini ve bu iki yaklaşım arasındaki bağlantıyı açıklamaktır. Bu yaklaşımlar farklı boyutlardaki reaksiyon sistemleri ile incelenmiş ve elde edilen simülasyon sonuçları, R programlama dilinde yazılan algoritmalar ile sunulmuştur.

1.1. Literatür Özeti

Biyokimyasal süreçler reaksiyon ağlarıyla ifade edilir. Dolayısıyla biyokimyasal süreçlerin dinamiklerinin anlaşılması için matematiksel modelleme oldukça önemlidir. Söz konusu reaksiyon sistemlerinin modellemesinde yaygın olarak kullanılan iki yaklaşım mevcuttur. Bunlardan ilki olan deterministik yaklaşım, reaksiyon sistemlerinin davranışlarının sürekli ve deterministik olduğunu kabul eder. Bu yaklaşımda reaksiyon sistemini oluşturan türlerin konsantrasyonlarının zamana göre türevi Reaksiyon Oran Denklemi (ROD) ile ifade edilir. Bu denklem sistemi bir Adi Diferansiyel Denklem Sistemi (ADDS)'dir (Gillespie, 1992; Lecca ve ark., 2013; Resat ve ark., 2009; Wilkinson, 2006). Bu yaklaşım birçok model için geçerli olsa da incelenen sistemde yer alan bazı türlerin miktarları azsa ve stokastik dalgalanmalar sistemin davranışlarını çok etkiliyorsa bu durumda geleneksel yaklaşım olan deterministik yaklaşım yeterli olmayabilir (Klipp ve ark., 2009; Cao ve ark., 2004; Resat ve ark., 2009; Gillespie, 2007). Dolayısıyla deterministik yaklaşıma alternatif olarak stokastik yaklaşım önerilmiştir.

Stokastik yaklaşımda ise incelenen reaksiyon sisteminin davranışları kesikli ve stokastiktir. Geleneksel yaklaşımdan farklı olarak bu yaklaşımda türlerin molekül sayısını temsil eden konum vektörleri tamsayı değerli ve sistemi modelleyen fonksiyonlar olasılık fonksiyonuna bağlıdır (Gillespie, 1976; Gillespie, 1992; Gillespie, 2007; Higham, 2008). Sistemi modelleyen olasılık fonksiyonunun zamana göre türevi ise Temel Kimyasal Denklemini (TKD) sağlar (Gillespie, 1992; Gibson and Bruck, 2000). TKD'nin analitik çözümlerini bulmak her zaman kolay değildir. Bu nedenle Gillespie tarafından stokastik modelleme ile incelenen sistemin davranışlarının simülasyonlarını yapan Stokastik Simülasyon Algoritmaları (SSA) önerilmiştir (Gillespie, 1976; Gillespie, 1992; Gillespie, 2007). Simülasyon algoritmalarının doğrudan metot ve ilk reaksiyon metodu olmak üzere iki versiyonu vardır (Gibson ve Bruck, 2000; Gillespie, 1992; Gillespie, 2007). Söz konusu simülasyon algoritmalarına ek olarak deterministik ve stokastik yaklaşımı birleştiren birçok hibrit algoritma önerilmiştir (Altıntan ve Koeppl, 2020; Ganguly ve ark., 2015; Wilkinson, 2006)

1.2. Problemin Tanımı

Belirtildiği üzere, biyokimyasal reaksiyon sistemleri genellikle deterministik ve stokastik yaklaşım ile modellenir. Tezimizde bu yaklaşımların matematiksel temellerine bakılacaktır. İlk olarak incelenecek olan yaklaşım deterministik yaklaşımdır. Yaygın bir yaklaşım olsa da türlerin miktarlarının az olması ve stokastik dalgalanmaların sistem davranışını çok etkilemesi bu yaklaşım ile modellenen sistemlerde bir problem olarak karşımıza çıkar. Dolayısıyla, bu yaklaşıma alternatif olarak stokastik yaklaşım incelenecektir. Stokastik yaklaşımda sistemi modelleyen fonksiyonlar olasılık fonksiyonuna bağlıdır ve olasılık fonksiyonunun zamana göre türevi Temel Kimyasal Denklemini sağlar. Ancak denklemin analitik çözümünü bulmak her zaman kolay olmadığından, bu çalışmada bu problemin analitik çözümlerini elde etmek yerine, Gillespie'nin önerdiği Stokastik Simülasyon Algoritmaları ile elde edilen simülasyon sonuçlarına yer verilmiştir. Doğrudan metot ve ilk reaksiyon metodu olmak üzere iki versiyonu olan SSA, TKD'nin davranışını tam olarak simüle eden algoritmalardır. Her iki metot etkili olsa da doğrudan metot daha hızlı sonuç verdiğinden daha avantajlı olmaktadır (Gillespie, 1976).

Stokastik yaklaşım, deterministik yaklaşıma alternatif olarak ortaya çıksa da bu iki yaklaşımı birbirinden bağımsız iki yaklaşım olarak ifade edemeyiz (Wilkinson,2006).

Bazı durumlarda stokastik yaklaşımda tanımlanan konum vektörünün beklenen değerinin zamana bağlı türevi deterministik yaklaşımdaki ROD'ye karşılık gelir.

1.3. Tezin Yapısı

Bu tez çalışması 8 bölümden oluşmaktadır. 1. Bölümde literatür özeti ve problemin tanımı verilmiştir. Tezin sonraki bölümlerinde kullanılacak olan temel olasılık tanımları 2. Bölümde verilirken; biyokimyasal reaksiyonların tanımları, matematiksel olarak nasıl ifade edildiği 3. Bölümde verilmiştir. 4. Bölümde biyokimyasal reaksiyon sistemlerinin matematiksel modellemesinde yaygın olarak kullanılan deterministik yaklaşım anlatılırken, bu modele alternatik olarak üretilen stokastik yaklaşım 5. Bölümde anlatılmıştır. 6. Bölümde stokastik yaklaşımda oldukça önemli bir yere sahip olan Gillespie'nin Stokastik Simülasyon Algoritmalarının temelleri açıklanırken; 7. Bölümde bu algoritmalar farklı boyutlardaki sistemlere uygulanmıştır. Son olarak, 8. Bölümde ise simülasyon sonuçlarına yer verilmiştir.

2. TEMEL OLASILIK

Tezimizde olasılık kavramı önemli bir yere sahip olduğu için bu bölümde temel olasılık kavramları incelenecektir.

2.1. Olasılık

Bir deney sonucunda gerçekleşen bir olayın tekrarlanma sayısı olasılık ile ölçülür (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014). Herhangi bir deneyin tüm mümkün sonuçlarının kümesi *örnek uzay* olarak adlandırılır ve S ile gösterilir. S, örnek uzayının altkümesi olan A, *olay* olarak tanımlanır ve $A \subset S$ ile gösterilir. Olaylar 4 şekilde sınıflandırılabilir (Wilkinson, 2006).

i. Örnek uzayın boş alt kümesi; boş olay.
ii. Örnek uzayın tek elemanından oluşan alt kümesi; atomik olay.
iii. Örnek uzayın birden fazla elemanından oluşan alt kümesi; birleşik olay.
iv. Örnek uzayın kendisi.

Örnek 2.1. Deneyimiz hilesiz (düzgün) bir zarın bir kez atılması ile üst yüze gelen sayıyı gözlemlemek olsun. Bir kez atılan zar deneyinde $1,2,3,4,5$ ve 6 sayılarından herhangi birinin elde edileceği açıktır. Dolayısıyla bu deney için tanımladığımız örnek uzay altı elemanlı $S=\{1,2,3,4,5,6\}$ kümesidir. İncelenen deneyde $2^6=64$ değişik olay tanımlanabilir. Bu olaylara örnek olarak, zarın üst yüzüne gelen sayının çift sayı olması $A=\{2,4,6\}$ kümesi verilebilir. Aynı şekilde zarın 3'ten büyük gelmesi olayı ise $B=\{4,5,6\}$ olarak ifade edilir.

Tanım 2.1. Olasılık Aksiyomları

Olasılık, herhangi bir A olayını $[0,1]$ aralığında bir sayıya götüren bir fonksiyondur. Olasılık aksiyomları ise matematiksel bir fonksiyonun olasılık fonksiyonu olması için sağlaması gereken aksiyomlardır. Bir S örnek uzayındaki herhangi bir A olayının olma olasılığı $P(A)$ şeklinde ifade edilir ve bu olasılık için olasılık aksiyomları aşağıdaki şekilde tanımlanır (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014).

1. $P(A)\geq 0$,
2. $P(S)=1$ ve

3. Eğer $A_1, A_2, \ldots$ ayrık olaylar dizisi için $(A_i \cap A_j = \varnothing, i \neq j)$ ise, $P\left(\bigcup_{i\geq 1} A_i\right) = \sum_{i\geq 1} P(A_i)$ olur.

2.1.1. Koşullu Olasılık

Bir S örnek uzayındaki A ve B olaylarını ele alalım. B olayının gerçekleşmesi koşuluyla diğer bir A olayının gerçekleşmesi olasılığı *koşullu (şartlı) olasılık* olarak ifade edilir. Bu durumda A ve B olayları incelendiğinde A olayının B olayına göre koşullu olasılığı, $P(A|B)$ aşağıdaki şekilde yazılır.

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}, \qquad P(B) > 0, \tag{2.1}$$

Bu eşitlik, B olayı bilinmesi ile A olayının gerçekleşme olasılığını belirtir. Aynı şekilde B olayının A olayına göre koşullu olasılığı ise $P(B|A)$ ile gösterilir ve

$$P(B|A) = \frac{P(A \cap B)}{P(A)}, \qquad P(A) > 0, \tag{2.2}$$

şeklinde tanımlanır. Bu ifade ise A olayı bilindiğinde B olayının gerçekleşme olasılığıdır.

Buradaki (2.1) ve (2.2) denklemlerinin önemli sonucu, koşullu olasılığın aşağıdaki formda yazılabiliyor olmasıdır.

$$P(A \cap B) = P(B|A)P(A), \tag{2.3}$$

veya (2.3) denklemine denk olarak,

$$P(A \cap B) = P(A|B)P(B). \tag{2.4}$$

Verilen (2.3) ve (2.4) eşitlikleri olasılığın çarpım önermesi olarak adlandırılır. A ve B olaylarının aynı anda olma olasılığı hesaplanırken çarpım önermesi kolaylık sağlar (Maden, 2006). Koşullu olasılığı, aşağıdaki örnek ile inceleyelim.

Örnek 2.2. (Maden, 2006) İki zarın birlikte atıldığı bir deneyde, üst yüze gelen sayılar toplamının altı olduğunda zarlardan birinin iki olması olasılığını bulalım. Bu örnek için A olayı, zarlardan birinin iki olması olayı olarak tanımlansın. B olayı da atılan zarların üst yüze gelen toplamlarının altı olması olayı olarak tanımlansın. Bu durumda bu örnek için örneklem uzayı, $6^2 = 36$'dır. Açık bir ifade ile bu durumlar aşağıda yazılırsa,

$A = \{\text{Zarlardan birinin iki olması}\}$ olup A olayı,

$A=\{(2,1),(2,2),(2,3),(2,4),(2,5),(2,6),(1,2),(3,2),(4,2),(5,2),(6,2)\}$ olarak bulunur. Bu durumda A olayının olasılığı, $P(A)=\frac{11}{36}$ olarak bulunur. Aynı şekilde B olayı,

$B=\{$Zarlarda üst yüze gelen sayılar toplamının altı olması$\}$ olup B olayı,

$B=\{(1,5),(2,4),(3,3),(4,2),(5,1)\}$ olarak bulunur. Buradan B olayının olasılığı, $P(B)=\frac{5}{36}$'dır. A ve B olayları incelendiğinde $A\cap B$ olayı açıktır.

$A\cap B=\{(2,4),(4,2)\}$. Buradan $A\cap B$ olayının olasılığı ise $P(A\cap B)=\frac{2}{36}$ olur. Bu durumda zarların üst yüze gelen sayılar toplamının altı olması koşulu altında zarlardan birinin iki olma olasılığı,

$$P(A|B)=\frac{P(A\cap B)}{P(B)}=\frac{2/36}{5/36}=\frac{2}{5} \tag{2.5}$$

olarak bulunur.

2.1.2. Bayes Teoremi

Bayes teoremine göre bir S örnek uzayından alınan A ve B olayları için,

$$P(A|B)=\frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} \tag{2.6}$$

olarak ifade edilir. Koşullu olasılıkların birbiri cinsinden nasıl ifade edileceğini gösterdiği için Bayes Teoremi, çok önemli bir sonuçtur. Daha açık bir ifadeyle, $P(B|A)$ olasılığından, $P(A|B)$ olasılığının nasıl ifade edileceğini belirtir. Koşullu olasılık tanımından,

$$P(A|B)=\frac{P(A\cap B)}{P(B)}, \tag{2.7}$$

idi. Çarpım önermesinden,

$$P(A\cap B)=P(B|A)P(A), \tag{2.8}$$

veya

$$P(A\cap B)=P(A|B)P(B), \tag{2.9}$$

olup eşitlikte yazılırsa,

$$P(A|B)=\frac{P(A\cap B)}{P(B)} \tag{2.10}$$

$$=\frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} \tag{2.11}$$

elde edilir (Wilkinson, 2006).

2.1.3. Bağımsız Olaylar

Bir S örnek uzayından alınan A ve B olaylarını ele alalım. Bir B olayının olma olasılığını A olayının olması ya da A olayının olmaması etkilemiyorsa, B olayı A olayından *bağımsızdır* denir. Diğer bir ifade ile, B olayının olasılığı, A olayı bilindiğinde B olayının koşullu olasılığına eşittir $P(B)=P(B|A)$. Bu durumda, $P(A\cap B)=P(A)P(B|A)$ çarpım önermesinde, $P(B|A)$ yerine $P(B)$ koyulursa aşağıdaki eşitlik elde edilir (Lipschutz,1990).

$$P(A\cap B)=P(A)P(B) \tag{2.12}$$

2.2. Rastgele Değişken

Bir deneyin örnek uzayındaki her bir sonucu reel sayılara atayan fonksiyona *rastgele değişken* adı verilir. Rastgele değişken $X,Y,Z,...$ gibi büyük harflerle, aldığı değerler ise $x,y,z,...$ gibi küçük harflerle gösterilir. Dolayısıyla, bir deneyin sonucunu ifade etmek için rastgele değişken kullanılır ve rastgele değişken ile ifade edilen değer bir sayıdır. O halde rastgele değişken $X:S\to\square$ şeklinde yazılabilir. Bir deneyin sonucu $s\in S$ ise, $X(s)\in\square$ rastgele değişkenin değeridir. Dolayısıyla $X=x$ diye ifade edilen X rastgele değişkeninin x değerine eşit olması demektir. X için olası değerlerin kümesi,

$$S_X=\{X(s)|s\in S\}$$

ile gösterilir (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014). Aşağıda bir örnek ile rastgele değişken açıklanmıştır.

Örnek 2.3. (Wilkinson, 2006) Deneyimiz bir madeni paranın iki kez atılması olsun. Bu durumda örnek uzay $S=\{YY,YT,TY,TT\}$ olur. Atılan paranın ön yüzünün yazı gelme sayısını X ile gösterelim. O halde,

$$X(YY)=2,\quad X(YT)=1,\quad X(TY)=1,\quad X(TT)=0.$$

Burada rastgele değişkenin değerlerinin kümesi, $S_X = \{0,1,2\}$'dir.

Rastgele değişkenler alabileceği değerler bakımından, *kesikli rastgele değişkenler* ve *sürekli rastgele değişkenler* olmak üzere ikiye ayrılır. Aşağıda bu rastgele değişkenler detaylı olarak incelenmiştir.

2.3. Kesikli Rastgele Değişken

Bir X rastgele değişkeninin alabileceği değerlerin sayısı sonlu ya da sayılabilir ise X'e bir *kesikli rastgele değişken* adı verilir. Bu durumda kesikli rastgele değişken için, bir madeni paranın birçok kez atıldığında yazı gelme sayısı, rastgele seçilen bir ailenin çocuk sayısı, biyokimyasal reaksiyon ağlarının stokastik modellemesinde belirli bir zaman içinde oluşacak reaksiyon sayısı örnek olarak verilebilir (Maden, 2006).

2.3.1. Olasılık Kitle Fonksiyonu

Bir X kesikli rastgele değişkeninin, alabileceği her değerinin olasılığının tanımlandığı fonksiyona *olasılık (kitle) fonksiyonu* denir ve $f(x) = P(X = x)$ şeklinde gösterilir. Olasılık fonksiyonunun aşağıdaki koşulları sağlaması gerekmektedir (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014).

I. $f(x_i) \geq 0 \qquad \forall x_i, i = 1,...,N.$

II. $\sum_{i=1}^{N} f(x_i) = 1.$ (2.13)

2.3.2. Birikimli Dağılım Fonksiyonu

Bir X kesikli rastgele değişkeninin birikimli dağılım fonksiyonu tüm x'ler için $F_X(x) = P(X \leq x)$ şeklinde tanımlanır ve aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$F_X(x) = P(X \leq x) = \sum_{\{y \in S_X | y \leq x\}} P(X = y) \tag{2.14}$$

Dolayısıyla birikimli dağılım fonksiyonu, X kesikli rastgele değişkeninin x değerine eşit veya küçük olma olasılığını gösterir (Wilkinson, 2006).

2.3.3. Beklenen Değer ve Varyans

Beklenen Değer: Bir X kesikli rastgele değişkeninin beklenen değeri (ortalaması) $E[X]$ ile ifade edilir ve aşağıdaki şekilde tanımlanır.

$$E[X]=\sum_{x\in S_X} xP(X=x) \tag{2.15}$$

olarak tanımlanır. Beklenen değer, rastgele ifade edilen bir sayı değildir. Aynı zamanda rastgele değişkenin belirttiği değerlerin ortalamasıdır. Bir X rastgele değişkeninin beklenen değeri $E[X]$ aşağıdaki özellikleri sağlamaktadır (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014).

I. X bir rastgele değişken ve Y, X'in fonksiyonu olan yeni bir rastgele değişken $(Y=g(x))$ ise Y'nin beklenen değeri,

$$E[Y]=E[g(x)]=\sum_{x_i\in S_X} g(x_i)P(X=x_i) \tag{2.16}$$

olarak hesaplanır. Burada $g(x)$ lineer bir fonksiyondur.

II. a ve b sabit değerler ise $E[aX+b]=aE[X]+b$'dir.

III. Beklenen değerleri $E[X]$ ve $E[Y]$ olan X ve Y rastgele değişkenlerinin toplamlarının beklenen değeri, bu değişkenlerin beklenen değerlerinin toplamına eşittir.

$$E[X+Y]=E[X]+E[Y] \tag{2.17}$$

IV. X ve Y bağımsız rastgele değişkenler ise

$$E[XY]=E[X]E[Y] \tag{2.18}$$

şeklinde hesaplanabilir.

Varyans: Bir X kesikli rastgele değişkeninin varyansı, $Var[X]$ veya σ_x^2 ile ifade edilir ve aşağıdaki şekilde tanımlanır (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014).

$$\sigma_x^2=Var[X]=E\left[X-E[X]\right]^2 \tag{2.19}$$

Bu ifade yeniden yazılırsa,

$$\begin{aligned} Var[X] &= E\left[X-E[X]\right]^2 \\ &= E\left[X^2-2XE[X]+\left[E[X]\right]^2\right] \\ &= E\left[X^2\right]-2E[X]E[X]+E\left[E[X]\right]^2 \\ &= E\left[X^2\right]-2\left(E[X]\right)^2+\left(E[X]\right)^2 \\ &= E\left[X^2\right]-\left(E[X]\right)^2 \end{aligned} \tag{2.20}$$

şeklinde de ifade edilebilir. Burada beklenen değerin IV. özelliğinden yararlanılarak 2. satırdan 3. satıra geçilmiştir.

X kesikli rastgele değişkeni, Bernoulli, Binom, Geometrik, Poisson gibi önemli dağılımlara sahip olabilir.

2.4. Bazı Önemli Kesikli Dağılımlar

Bu alt bölümde bazı önemli kesikli rastgele dağılımlar tanıtılacaktır.

2.4.1. Bernoulli Dağılımı

Bir rastgele deneyde, deneyin sonucu başarı veya başarısızlık gibi iki ayrık sonuçlardan biri ile sonuçlanıyorsa bu tür deneylere *Bernoulli deneyi* denir. Madeni bir paranın bir kez atılması deneyinin Y veya T ayrık sonuçlarından biri ile sonuçlanması, Bernoulli deneyine örnek olarak verilebilir. Bir Bernoulli deneyi sonucuna göre

$$X = \begin{cases} 1, & \text{ilgilenilen sonuç gerçekleşirse, başarılıysa} \\ 0, & \text{ilgilenilen sonuç gerçekleşmezse, başarısızsa} \end{cases}$$

biçiminde tanımlanan X değişkenine *Bernoulli değişkeni* denir (Ünver ve ark., 2013).

İlgilenilen sonucun gerçekleşmesi veya başka bir ifade ile deneyin başarılı olasılığı p ile, sonucun gerçekleşmemesi veya başarısız olasılığı $q = 1 - p$ ile gösterilir. Bernoulli dağılımına sahip X rastgele değişkeni,

$$X \sim Bernoulli(1, p),$$

ile gösterilir. Bernoulli dağılımına ait olasılık kitle fonksiyonu, birikimli dağılım fonksiyonu, beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekilde ifade edilir (Hasgür, 2000).

Olasılık Kitle Fonksiyonu

$$P(X=1) = p \qquad \text{ve} \qquad P(X=0) = 1-p = q. \tag{2.21}$$

Birikimli Dağılım Fonksiyonu

$$F_X(x) = P(X=x) = p^x (1-p)^{1-x}, \qquad x = 0,1. \tag{2.22}$$

Beklenen Değer

$$E[X] = \sum_{x \in \{0,1\}} x p^x (1-p)^{1-x} = p. \tag{2.23}$$

Varyans

$$Var[X] = p - p^2 = pq. \tag{2.24}$$

2.4.2. Binom Dağılımı

Bir X değişkeninin $X=\{0,1,2,...,n\}$ şeklinde tanımlanması, bu X değişkeninin Binom değişkeni olduğunu ifade eder. Binom dağılımı, Bernoulli dağılımı yoluyla ifade edilebilir. Bernoulli dağılımında deney bir kez yapılıp sonuç incelenirken, Binom dağılımında ise n defa tekrarlanan deneyin başarı sayısının olasılığı incelenir. n defa tekrarlanan bir deneyin, X tanesinin başarılı olma olasılığı p, başarısız olma olasılığı $q=1-p$ ise binom dağılımına sahip X rastgele değişkeni,

$$X \sim B(n,p),$$

şeklinde gösterilir (Wilkinson, 2006). Binom dağılımına ait olasılık kitle fonksiyonu, birikimli dağılım fonksiyonu, beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekilde ifade edilir.

Olasılık Kitle Fonksiyonu

$$P(X=x)=\binom{n}{x}p^{x}(q)^{n-x}, \qquad x=0,1,2,...,n. \tag{2.25}$$

Birikimli Dağılım Fonksiyonu

$$F_X(x)=\sum_{i=1}^{x}\binom{n}{i}p^{i}(q)^{n-i}. \tag{2.26}$$

Beklenen Değer

$$E[X]=np. \tag{2.27}$$

Varyans

$$Var[X]=np(1-p)=npq. \tag{2.28}$$

Binom dağılımında $n=1$ için dağılım, Bernoulli dağılımını ifade eder. Dolayısıyla Bernoulli dağılımına sahip X değişkeni, $X \sim B(1,p)$ şeklinde de gösterilebilir (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014).

2.4.3. Geometrik Dağılım

Bernoulli deneyinde iki olası sonuç; başarı ve başarısızlık mevcuttur. Geometrik dağılım ise ilk başarı elde edilene kadar birbirinden bağımsız denemelerin sayısını ifade eder. $X=\{1,2,...\}$ şeklinde tanımlanan X rastgele değişkeni,

$$X \sim Geo(p),$$

şeklinde ifade edilir. Bu dağılımda x. denemede başarıya ulaşılıyorsa, önceki denemelerde $(x-1)$ tane başarısızlık gözlenmesi gerekir. Geometrik dağılıma, nadir

görülen bir hastalığın seçilen kişiler arasında ilk kez dördüncü kişide görülmesi örnek olarak verilebilir. Bu durumda hastalar arasındaki ilk üç kişi başarısız kabul edilir. Geometrik dağılıma ait olasılık kitle fonksiyonu, birikimli dağılım fonksiyonu, beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekilde ifade edilir (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014).

Olasılık Kitle Fonksiyonu

$$P(X=x)=(1-p)^{x-1}\,p, \qquad x=1,2,3,\ldots \tag{2.29}$$

Birikimli Dağılım Fonksiyonu

$$F_X(x)=\sum_{i=1}^{x}(1-p)^{i-1}\,p=1-(1-p)^{x}. \tag{2.30}$$

Beklenen Değer

$$E[X]=\frac{1}{p}. \tag{2.31}$$

Varyans

$$Var[X]=\frac{(1-p)}{p^2}. \tag{2.32}$$

2.4.4. Poisson Dağılımı

Poisson dağılımı, büyük sayıdaki rastgele olaylar için uygun bir olasılık modeli olarak önemli bir rol oynamaktadır. "Belirli bir zaman aralığında bir olayın gerçekleşme (başarı) sayısı Poisson rastgele değişkeni ile temsil edilir." (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014) Bu dağılıma örnek olarak, bir hastanenin acil servisine iki saat içinde gelen hasta sayısı, bir galeride bir haftada satılan araç sayısı verilebilir. Poisson dağılımı, biyokimyasal reaksiyon ağlarının stokastik modellemesinde kısa bir zaman aralığı içinde gerçekleşen reaksiyonların sayısını belirttiği için çok önemli bir dağılımdır. λ parametreli X rastgele değişkeninin Poisson dağılımı,

$$X \sim Po(\lambda),$$

şeklindedir. Poisson dağılımı, n 'nin çok büyük ve p 'nin çok küçük değerleri için np sabit alınarak binom dağılımına çok iyi bir yaklaşım temin eder. Hatta binom dağılımının $n \to \infty$ için limitidir. Aşağıda binom dağılımından yararlanılarak Poisson dağılımının olasılık fonksiyonu ifade edilmiştir.

$X \sim B(n,p)$, $\lambda = E[X] = np$ ve n büyük, p küçük, $np=\lambda$ sabit olup binom dağılımı

$$P(X=x)=\binom{n}{x}p^{x}(1-p)^{n-x}, \qquad x=0,1,2,...,n. \tag{2.33}$$

şeklinde ifade edilmişti. $\lambda = np$ olduğundan $p=\frac{\lambda}{n}$ diyebiliriz. O halde yerine yazılırsa aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$\begin{aligned} P(X=x) &= \binom{n}{x}\left(\frac{\lambda}{n}\right)^{x}\left(1-\frac{\lambda}{n}\right)^{n-x}, \\ &= \frac{n!}{x!(n-x)!}\left(\frac{\lambda}{n}\right)^{x}\left(1-\frac{\lambda}{n}\right)^{n-x}, \\ &= \frac{\lambda^{x}}{x!}\frac{n!}{(n-x)!n^{x}}\frac{\left(1-\lambda/n\right)^{n}}{\left(1-\lambda/n\right)^{x}}, \\ &= \frac{\lambda^{x}}{x!}\frac{n}{n}\frac{(n-1)}{n}\frac{(n-2)}{n}\cdots\frac{(n-x+1)}{n}\frac{\left(1-\lambda/n\right)^{n}}{\left(1-\lambda/n\right)^{x}}. \end{aligned} \tag{2.34}$$

$n\to\infty$ iken ifadenin limit değeri alındığında aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$\lim_{n\to\infty}\frac{\lambda^{x}}{x!}.1.1.1...1\frac{e^{-\lambda}}{1}=\frac{\lambda^{x}}{x!}e^{-\lambda}$$

Bu durumda Poisson dağılımının tek bir parametresi vardır, o da λ'dır. λ biliniyorsa dağılım tamamen belli demektir. Poisson dağılımına ait olasılık kitle fonksiyonu, birikimli dağılım fonksiyonu, beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekilde ifade edilir (Hasgür, 2000; Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014; Wilkinson, 2006).

Olasılık Kitle Fonksiyonu

$$P(X=x)=\frac{\lambda^{x}}{x!}e^{-\lambda}, \qquad x=0,1,2,3,...(\lambda>0). \tag{2.35}$$

Bu olasılık fonksiyonunda λ parametresi, birim zamanda ortalama başarı sayısını, e ise doğal logaritma tabanı olan sayıyı temsil eder ve yaklaşık değeri $2,718$'dir.

Birikimli Dağılım Fonksiyonu

$$F_{X}(x)=\sum_{j=0}^{x}e^{-\lambda}\frac{\lambda^{j}}{j!}. \tag{2.36}$$

Beklenen Değer

$$E[X]=\lambda. \tag{2.37}$$

Varyans

$$Var[X]=\lambda. \tag{2.38}$$

2.5. Sürekli Rastgele Değişken

Bir X rastgele değişkenin değer kümesi, bir aralık veya aralıklar kümesi ise, bu X değişkenine *sürekli rastgele değişken* denir. Bir aralıkta sonsuz sayıda değer bulunabileceği için, sürekli rastgele değişkenler sonsuz sayıda muhtemel değere sahip olabilen değişkenlerdir. Örneğin; bir okuldaki öğrencilerin ağırlıkları, boy uzunlukları, doğdukları saat ve dakikalar gibi genellikle ölçülebilen değişkenler sürekli rastgele değişkenlerdir (Hasgür, 2000). X bir sürekli rastgele değişken olmak üzere $P(X=x)=0$'dır. Bunun iki nedeni vardır. Örneklem uzayın çok büyük olması bunlardan biri, diğeri ise bu olasılığın her olası sonucunun çok küçük olmasıdır. Bu nedenle kesikli rastgele değişkenlerde tanımlanan olasılık kitle fonksiyonu, sürekli rastgele değişkenlerin anlaşılması için uygun değildir. Sonuç olarak, a ve b sabit sayıları için aşağıdaki eşitlik doğrudur (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014).

$$P(a<X<b)=P(a\le X\le b)=P(a\le X<b)=P(a<X\le b). \tag{2.39}$$

2.5.1. Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu

Bir X değişkeni sürekli rastgele değişkeninin olasılık fonksiyonu $f_X(x)=P(a\le X\le b)$ şeklinde tanımlanır. Bu fonksiyon, *olasılık yoğunluk fonksiyonu* adını alır. Olasılık fonksiyonu aşağıdaki koşulları sağlamaktadır (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014; Wilkinson, 2006).

$$\begin{aligned} &\text{I.} \quad f_X(x)\ge 0 \qquad -\infty<x<\infty, \\ &\text{II.} \quad \int_{-\infty}^{\infty} f_X(x)\,dx=1. \end{aligned} \tag{2.40}$$

Burada, II. eşitlik bize f fonksiyonunun gösterdiği eğri ile ox ekseni arasında kalan alanının değerinin bir olduğunu göstermektedir. *Olasılık yoğunluk fonksiyonu,* $f_X(x)=P(a\le X\le b)$ şeklinde tanımlanmıştı. Bu durumda,

$$P(x\le X\le x+\delta x)=\int_{x}^{x+\delta x} f_X(y)\,dy \approx f_X(x)\,dx, \tag{2.41}$$

$$\Rightarrow f_X(x)dx \approx \frac{P(x \le X \le x+\delta x)}{\delta x}.$$

Dolayısıyla olasılık yoğunluk fonksiyonu,

$$f_X(x)dx = \lim_{\delta x \to 0} \frac{P(x \le X \le x+\delta x)}{\delta x}, \tag{2.42}$$

şeklinde belirtilebilir.

2.5.2. Birikimli Dağılım Fonksiyonu

Bir X rastgele değişkeninin birikimli dağılım fonksiyonu

$$F_X(x) = P(X \le x) = \int_{-\infty}^{x} f_X(z)dz \tag{2.43}$$

şeklinde tanımlanır (Wilkinson, 2006).

2.5.3. Beklenen Değer ve Varyans

Beklenen Değer: X sürekli rastgele değişkeninin beklenen değeri veya ortalaması $E[X]$ ile gösterilir ve beklenen değer,

$$E[X] = \int_{-\infty}^{x} x f_X(x)dx \tag{2.44}$$

olarak ifade edilir.

Varyans: X sürekli rastgele değişkeninin varyansı, $Var[X]$ veya σ_x^2 ile gösterilir ve

$$\begin{aligned} \sigma_x^2 = Var[X] &= \int_{-\infty}^{\infty} [x - E[X]]^2 f_X(x)dx \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} x^2 f_X(x)dx - (E[X])^2 \end{aligned} \tag{2.45}$$

şeklinde ifade edilir. Kesikli rastgele değişkenler için ifade edilen beklenen değer ve varyans özellikleri sürekli rastgele değişkenler için de geçerlidir (Wilkinson, 2006).

X sürekli rastgele değişkeni, Düzgün, Üstel, Normal ve Gamma gibi önemli dağılımlara sahip olabilir.

2.6. Bazı Önemli Sürekli Dağılımlar

Bu alt bölümde bazı önemli sürekli rastgele dağılımlar tanıtılacaktır.

2.6.1. Düzgün (Tekdüze) Dağılım

Tekdüze dağılım olarak da ifade edilen düzgün dağılım, sürekli dağılımların en kolay halidir. Wilkinson, (2006)'da belirttiği üzere, bu dağılım, stokastik simülasyon teorisinin merkezinde olduğu için önemli bir dağılımdır. X sürekli rastgele değişkeninin $[a,b]$ aralığı içindeki değerleri alması olasılıkları birbirlerine eşitse, bu durumda X rastgele değişkeni bir düzgün dağılımdır. $[a,b]$ aralığında düzgün dağılıma sahip X rastgele değişkeni

$$X \sim U(a,b),$$

şeklindedir. Bu dağılıma ait olasılık yoğunluk fonksiyonu, birikimli dağılım fonksiyonu, beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekildedir (Hasgür, 2000; Wilkinson, 2006).

Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu

$$f_X(x) = \begin{cases} \dfrac{1}{b-a}, & \text{a} \le \text{X} \le \text{b}, \\ 0, & \text{diğer durumlar} \end{cases} \tag{2.46}$$

Birikimli Dağılım Fonksiyonu

$$F_X(x) = \int_a^x \frac{1}{b-a}\,dy = \frac{x-a}{b-a}. \tag{2.47}$$

olup böylece,

$$F_X(x) = \begin{cases} 0, & \text{x<a}, \\ \dfrac{x-a}{b-a}, & \text{a} \le \text{x} \le \text{b}, \\ 1, & \text{x>b}. \end{cases} \tag{2.48}$$

şeklindedir.

Beklenen Değer

$$E[X] = \int_a^b \frac{x}{b-a}\,dx = \frac{a+b}{2}. \tag{2.49}$$

Varyans

$$Var[X] = \frac{b^2+ab+a^2}{3} - \frac{(a+b)^2}{4} = \frac{(b-a)^2}{12}. \tag{2.50}$$

2.6.2. Üstel Dağılım

Wilkinson (2006)'da belirttiği üzere üstel dağılım, kesikli stokastik simülasyon

teorisinin en önemli sürekli dağılımıdır. Dolayısıyla, bu tezimizi anlayabilmek için bu dağılımın iyi anlaşılması gerekmektedir.

Genellikle bağımsız olaylar arasındaki zaman aralığını modellemek için üstel dağılım kullanılır. Üstel dağılım, belirli bir olayın ortaya çıkmasına kadar geçen süre veya ilgilenilen olayın bir kez daha olması için geçen sürenin dağılımıdır. Üstel dağılıma, bir hastanenin acil servisine gelen hastaların arasındaki geçen süre, bir maçta on dakika içinde gol olup olmaması gibi örnekler verilebilir. X rastgele değişkeninin $\lambda > 0$ parametreli üstel dağılımı

$$X \sim Exp(\lambda),$$

şeklinde ifade edilir. Bu dağılıma ait olasılık yoğunluk fonksiyonu, birikimli dağılım fonksiyonu, beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekildedir (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014; Ünver ve ark., 2013; Wilkinson, 2006).

Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu

$$f_X(x) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda x}, & x \geq 0, \\ 0, & \text{diğer durumlar.} \end{cases} \tag{2.51}$$

Birikimli Dağılım Fonksiyonu

$$F_X(x) = \int_{-\infty}^{x} \lambda e^{-\lambda s} ds = 1 - e^{-\lambda x}. \tag{2.52}$$

olup böylece,

$$F_X(x) = \begin{cases} 0, & x<0, \\ 1-e^{-\lambda x}, & x \geq 0. \end{cases} \tag{2.53}$$

şeklindedir.

Beklenen Değer

$$E[X] = \int_{0}^{\infty} x\lambda e^{-\lambda x} dx = \frac{1}{\lambda}. \tag{2.54}$$

Varyans

$$Var[X] = \frac{2}{\lambda^2} - \frac{1}{\lambda^2} = \frac{1}{\lambda^2}. \tag{2.55}$$

Hafızasızlık Özelliği

Hafızasızlık özelliği, sürekli dağılımlarda yalnızca üstel dağılımda, kesikli dağılımlarda ise yalnızca geometrik dağılımda görülen önemli bir özelliktir (Wilkinson, 2006).

$X \sim Exp(\lambda)$ ise $s,t \geq 0$ için,

$$P(X > (s+t) \mid X > t) = P(X > s). \tag{2.56}$$

İspat: Bu ispat Wilkinson (2006) eserinden alınmıştır.

$$\begin{aligned} P(X > (s+t) \mid X > t) &= \frac{P(X > (s+t))}{P(X > t)} \\ &= \frac{1 - P(X \leq (s+t))}{1 - P(X \leq t)} \\ &= \frac{1 - \left[1 - e^{-\lambda(s+t)}\right]}{1 - \left[1 - e^{-\lambda t}\right]} \\ &= 1 - \left[1 - e^{-\lambda s}\right] \\ &= 1 - P(X \leq s) \\ &= P(X > s). \end{aligned} \tag{2.57}$$

Bu durumda bu özelliğe göre, t yaşanılmış zamanına ek olarak s zamanı daha yaşama olasılığı, s zamanı yaşama olasılığıyla aynıdır. Yani, t'den bağımsızdır. Buna, dağılımın *hafızasızlık özelliği* denir (Wilkinson, 2006).

2.6.3. Normal (Gauss) Dağılımı

Gauss dağılımı olarak da ifade edilen normal dağılım farklı disiplinlerdeki problemlerin modellenmesinde oldukça önemli yer tutar. Rastgele değişkenlerin toplamı normal dağılımın sonucu olduğundan, biyokimyasal reaksiyon ağının durum değişikliği de rastgele değişkenlerin toplamı olarak ifade edilebilir. Normal dağılıma örnek olarak bir topluluktaki insanların boyları verilebilir. μ ve σ^2 parametreli X rastgele değişkeninin normal dağılımı,

$$X \sim \aleph(\mu, \sigma^2)$$

ile ifade edilir. Bu dağılıma ait olasılık yoğunluk fonksiyonu, birikimli dağılım fonksiyonu, beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekilde ifade edilir (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014; Wilkinson, 2006).

Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu

$$f_X(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right\}, \quad -\infty < x < \infty, \ -\infty < \mu < \infty, \ \sigma^2 > 0. \tag{2.58}$$

Birikimli Dağılım Fonksiyonu

$$F_X(x)=\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}\int_{-\infty}^{x}\exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right\}dx. \tag{2.59}$$

Beklenen Değer

$$E[X]=\int_{-\infty}^{\infty}x\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}\exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right\}dx=\mu. \tag{2.60}$$

Varyans

$$\begin{aligned}Var[X]&=\int_{-\infty}^{\infty}(x-\mu)^2 f_X(x)dx,\\&=\int_{-\infty}^{\infty}(x-\mu)^2\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}\exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right\}dx,\\&=\sigma^2.\end{aligned} \tag{2.61}$$

Standart Normal Dağılım

Normal dağılımda μ ve σ^2 parametreli, $X \square \aleph(\mu,\sigma^2)$ dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu,

$$f_X(x)=\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}\exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right\}, \tag{2.62}$$

şeklinde belirtilmişti. Burada $\mu=0$ ve varyans $\sigma_x^2=1$ olarak belirlenirse *standart normal dağılım* elde edilir. Bunun sonucu olarak (2.58)'de $\mu=0$ ve $\sigma_x^2=1$ alınırsa standart normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki şekilde elde edilir.

$$f_Z(z)=\frac{1}{\sqrt{2\pi}}\exp\left\{-\frac{1}{2}z^2\right\}, \qquad -\infty<z<\infty. \tag{2.63}$$

X rastgele değişkeni $X \square \aleph(\mu,\sigma^2)$ normal dağılımına sahip ise bu değişkenden ortalamasını çıkartıp standart sapmasına bölerek elde edilen $Z=\frac{X-\mu}{\sigma}$ değişkeni standart normal dağılır ve bu dağılımın parametreleri $Z \square \aleph(0,1)$ olarak gösterilir (Purutçuoğlu ve Ayyıldız, 2014; Wilkinson, 2006).

2.6.4. Gamma Dağılımı

Γ ile gösterilen Gamma fonksiyonu

$$\Gamma(x)=\int_0^{\infty}y^{x-1}e^{-y}dy, \qquad x>0. \tag{2.64}$$

biçiminde tanımlanır (Wilkinson, 2006).

X rastgele değişkeninin $\alpha, \beta > 0$ parametreli Gamma dağılımı,

$$X \sim \Gamma(\alpha, \beta),$$

şeklinde ifade edilir. Gamma dağılımı için aşağıdaki eşitlikler sağlanmaktadır.

$$\Gamma(x+1) = x\Gamma(x), \tag{2.65}$$

$$\Gamma(1) = 1, \tag{2.66}$$

$$\Gamma(n+1) = n!, \qquad n > 0, \tag{2.67}$$

$$\Gamma\left(\tfrac{1}{2}\right) = \sqrt{\pi}. \tag{2.68}$$

Gamma dağılımına ait olasılık yoğunluk fonksiyonu, birikimli dağılım fanksiyonu, beklenen değer ve varyans aşağıdaki şekildedir.

Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu

$$f_X(x) = \begin{cases} \dfrac{\beta^{\alpha}}{\Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} e^{-\beta x}, & x>0, \\ 0, & x \le 0. \end{cases} \tag{2.69}$$

Gamma dağılımı, üstel dağılımın genelleştirilmiş halidir. Dolayısıyla $\Gamma(1, \lambda) = Exp(\lambda)$ olup bu dağılım fonksiyonu aşağıda ifade edilmiştir.

$$f_X(x) = \begin{cases} \dfrac{\lambda}{\Gamma(1)} x^{0} e^{-\lambda x}, & x>0, \\ 0, & x \le 0. \end{cases} \tag{2.70}$$

Birikimli Dağılım Fonksiyonu

$$F_X(x) = \int_0^x \frac{\beta^{\alpha}}{\Gamma(\alpha)} s^{\alpha-1} \mathrm{e}^{-\beta s}\, ds. \tag{2.71}$$

Beklenen Değer

$$\begin{aligned} E[X] &= \int_0^{\infty} x \frac{\beta^{\alpha}}{\Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} \mathrm{e}^{-\beta x}\, dx, \\ &= \frac{\alpha}{\beta} \int_0^{\infty} \frac{\beta^{\alpha+1}}{\alpha\Gamma(\alpha)} x^{\alpha} \mathrm{e}^{-\beta x}\, dx, \\ &= \frac{\alpha}{\beta}. \end{aligned} \tag{2.72}$$

Varyans

$$Var[X] = \frac{\alpha}{\beta^2}. \tag{2.73}$$

3. KİMYASAL REAKSİYONLAR

S_1 ve S_2 türlerinin birbirleriyle etkileşime girerek S_3 türünü oluşturduğu reaksiyon aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$S_1 + S_2 \xrightarrow{k} S_3 . \tag{3.1}$$

Burada, $k \in \mathbb{R}_+$ reaksiyonun gerçekleştiği ortamın koşullarına bağlı olarak belirlenen reaksiyon sabitidir. Bu tip reaksiyonlarda türlerin miktarları, molekül sayıları cinsinden ifade edilir. Yani, yukarıdaki reaksiyon S_1 türünün bir molekülü ile S_2 türünün bir molekülünün reaksiyona girerek, S_3 türünün bir molekülünü oluşturduğunu belirtir. Reaksiyonun yanmasını sağlayan türlere ***reaksiyon girdileri olan türler*** ya da ***reaktant türler***, reaksiyonun yanması sonucunda ortaya çıkan türlere ***reaksiyonun çıktıları olan türler*** ya da ***ürünler*** adı verilir. Bu durumda (3.1) reaksiyonunda S_1 ve S_2 türleri reaktant türler, S_3 türü ise üründür (Gibson ve Bruck, 2000).

Yukarıdaki tanıma dayanarak, M tane reaksiyon kanalından oluşan bir reaksiyon sisteminin $j.\ (j = 1,2,...,M)$ kanalını aşağıdaki şekilde yazabiliriz.

$$R_j : \quad a_{1j}S_1 + a_{2j}S_2 + a_{3j}S_3 + ... + a_{Nj}S_N \xrightarrow{k_j} b_{1j}S_1 + b_{2j}S_2 + b_{3j}S_3 + ... + b_{Nj}S_N$$

$a_{ij}, b_{ij} \in \mathbb{R}_+ \ (i = 1,2,...,N)$ ile ifade edilen *türlerin katsayıları, stokiometrik katsayılar,* olarak adlandırılırlar. Burada,

- $a_{ij} \in \mathbb{R}_+$: S_i türünün harcanan molekül sayısını,
- $b_{ij} \in \mathbb{R}_+$: S_i türünün üretilen molekül sayısını,
- $k_j \in \mathbb{R}^+$: reaksiyon sabitini

gösterir. Vektörel gösterim kullanırsak $j.$ reaksiyonun yanması sonucu türlerin molekül sayılarında $a_j = (a_{1j}, a_{2j}, ..., a_{Nj})^T \in \mathbb{R}_+$ kadar azalma ve $b_j = (b_{1j}, b_{2j}, ..., b_{Nj})^T \in \mathbb{R}_+$ kadar artış olacaktır. Bu vektörler kullanılarak $j.$ reaksiyon kanalının ***net değişim vektörü*** $\eta_j = b_j - a_j \in \mathbb{R}$ şeklinde tanımlanır. Burada, $\eta_{ij} \in \mathbb{R}$, $\eta_{ij} = b_{ij} - a_{ij}$, $j.$ reaksiyonun yanması sonucu S_i türünün molekül sayısında oluşacak net değişimi göstermektedir.

Reaksiyon sisteminin $t \geq 0$ anındaki *konum vektörü*

$$X(t) = (X_1(t), X_2(t), ..., X_N(t))^T \in \mathbb{R}$$

şeklindedir. Burada, $X_i(t)$ $(i=1,2,...,N)$, S_i türünün $t \geq 0$ anındaki molekül sayısını göstermektedir (Klipp ve ark., 2009).

Reaksiyon kanalları reaksiyona giren türlerin sayısına göre özel isimler alırlar (Higham,2008; Gillespie,1992):

- Tek türün reaksiyona girmesi sonucu oluşan reaksiyona tek moleküllü reaksiyon ya da unimoleküler (monomolecular-unimolecular) reaksiyon denir ve aşağıdaki şekilde gösterilir:

$$S_1 \xrightarrow{k} S_2 + ... \tag{3.2}$$

- İki türün reaksiyona girmesi sonucu oluşan reaksiyona çift moleküllü reaksiyon ya da bimoleküler (bimolecular) reaksiyon denir ve aşağıdaki şekilde gösterilir:

$$S_1 + S_2 \xrightarrow{k} S_3 + ... \tag{3.3}$$

- Üç türün reaksiyona girmesi sonucu oluşan reaksiyona üç moleküllü ya da trimoleküler (trimolecular) reaksiyon denir ve aşağıdaki şekilde gösterilir:

$$S_1 + S_2 + S_3 \xrightarrow{k} S_4 + ... \tag{3.4}$$

- Çift taraflı reaksiyonun işlediği durumlarda bu reaksiyonlara tersinir reaksiyonlar adı verilir ve aşağıdaki şekilde gösterilir:

$$S_1 + S_2 \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} S_3 + S_4 \tag{3.5}$$

- İki aynı türün reaksiyona girdiği durumlara dimerizasyon (ikizleşme) denir ve

$$S_1 + S_1 \xrightarrow{k} S_2 + ... \quad \text{veya} \quad 2S_1 \xrightarrow{k} S_2 + ... \tag{3.6}$$

şekillerinde gösterilir.

Kimyasal reaksiyona giren türlerin her bir molekülü, bir başlangıç konumu ve hızla tepkimeye girerler. Türlerin molekülleri bu hareketleri sonucunda kazandıkları enerjiden dolayı birbirleriyle çarpışırlar. Fizik yasalarını kullanarak bu molekülleri ve bu moleküllerin çarpışmalarının sonuçlarını takip edebiliriz. Ancak toplam molekül sayısının fazla olması ve uzun zaman aralıklarında ara ürünler oluşturabilen karmaşık reaksiyonların oluşabilmesi sistemi ayrıntılı olarak gözlemlememizi zorlaştırabilir. Bunun yerine reaksiyon sisteminde yer alan reaksiyon kanallarının yanmalarını anlık fiziksel olaylar olarak görmek ve tüm reaksiyonları unimoleküler, bimoleküler şeklinde yazarak incelemek sistemin hareketini izlememizi kolaylaştırır. Karmaşık reaksiyon sistemlerini, unimoleküler ve bimoleküler reaksiyon sistemlerinden daha yüksek dereceli

reaksiyonla ifade etmek mümkün olsa da işlem kolaylığı açısından en fazla bimoleküler reaksiyonlar tercih edilir (Gibson ve Bruck, 2000; Gillespie ve ark., 2013).

Reaksiyon kanallarının bu durumu, iyi karıştırılmış bir sistemde geçerli olduğundan her bir tür molekülünün bulundukları bölgede homojen dağıldığı varsayılır (Higham, 2008).

Kimyasal reaksiyon sistemlerinin matematiksel modellemesi yapılırken aşağıdaki iki koşulun sağlandığı kabul edilecektir:

i. Reaksiyonun gerçekleştiği bölge sabit hacimlidir ve türler homojen olarak dağılmıştır.
ii. Reaksiyonun, gerçekleştiği bölge sabit sıcaklık ile termal olarak dengededir.

İlk koşul, rastgele seçilen bir molekülün konumunun düzgün dağılıma sahip bir rastgele değişken olarak düşünülebileceğini anlatırken ikinci koşul, moleküllerin Maxvell-Boltzman hız dağılımına sahip olduğunu anlatır (Gillespie, 1992). Bu varsayımlar modelin elde edilmesini ve analizini önemli ölçüde basitleştirir. Matematiksel modeller, modelleme varsayımlarına dayanır ve bir modelin uygunluğu, bu varsayımların uygunluğuna bağlıdır (Gillespie, 1992; Gillespie, 2007; Higham, 2008).

Reaksiyon sistemlerinin davranışını incelemek için iki temel yaklaşım vardır. Geleneksel yaklaşım olan deterministik yaklaşım, reaksiyon sistemlerinin davranışlarının sürekli ve deterministik olduğunu kabul eder. Bu yaklaşımda zaman sürekli ve türlerin konsantrasyonlarını temsil eden konum vektörleri reel değerlidir. Ayrıca, sistem deterministiktir yani sistemi modelleyen fonksiyonlar olasılık fonksiyonuna bağlı değildir. Bu yaklaşımda reaksiyon sistemini oluşturan türlerin konsantrasyonlarının zamana göre türevi Reaksiyon Oran Denklemi (ROD) ile ifade edilir. Bu denklem sistemi bir Adi Diferansiyel Denklem Sistemi (ADDS) ‘dir (Lecca ve ark., 2013).

Geleneksel yaklaşıma alternatif olarak geliştirilen stokastik yaklaşımda ise incelenen reaksiyon sisteminin davranışları kesikli ve stokastiktir. Geleneksel yaklaşımdan farklı olarak bu yaklaşımda türlerin molekül sayısını temsil eden konum vektörleri tamsayı değerli ve sistemi modelleyen fonksiyonlar olasılık fonksiyonuna bağlıdır. Bu yaklaşımda sistemin konum vektörü Rastgele Zamanlı Değişim Modeli (RZDM) ile tanımlanır. Sistemi modelleyen olasılık fonksiyonunun zamana göre türevi ise Temel Kimyasal Denklemi’ni (TKD) sağlar (Gillespie, 1992).

Bir reaksiyon sisteminde türlerin miktarları fazla ise reaksiyon oran denklemini kullanmak oldukça avantajlıdır. Bunun aksine, bazı sistemlerde reaksiyona giren türlerin miktarları az ise, reaksiyon oran denklemleri yeterli olmayabilir. Örneğin, gen

düzenleyici ağlar, hastalıkların dağılması gibi biyolojik süreçlerde stokastik dalgalanmalar önemlidir (Arkin ve ark.,1998; McAdams ve Arkin, 1997). Bu durumda stokastik yaklaşım, sistemi modellemede daha avantajlıdır (Gillespie, 2007; Schnoerr ve ark., 2017).

4. DETERMİNİSTİK YAKLAŞIM

Bir önceki bölümde belirttiğimiz gibi, reaksiyon sistemlerinin dinamiklerinin modellenmesinde yaygın olarak kullanılan yaklaşım, deterministik yaklaşımdır. Reaksiyon sisteminde yer alan türlerin konsantrasyonlarının zamana göre değişimi ROD'ler kullanılarak incelenir. Burada bu yaklaşımın daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle ifade edilen konsantrasyon kavramının açıklanması gerekir (Gibson ve Bruck,2000).

Tanım 4.1. Konsantrasyon (Yoğunluk)

Bir reaksiyon sisteminde çok fazla sayıda moleküle sahip türler reaksiyona giriyorsa sistem dinamiğini anlamak için kullanılan konum vektörünün bileşenleri türlerin molekül sayıları yerine türlerin konsantrasyonları cinsinden yazılır. Çalışmamızın bundan sonraki kısmında reaksiyon sistemi içerisinde yer alan S_i $(i=1,2,...,N)$ türünün bir $t \geq 0$ anındaki konsantrasyonu, mol cinsinden ölçülen $[X_i(t)]$ ile gösterilecektir. $[X_i(t)]$, Avogadro sabiti (N_A) ve reaksiyonun oluştuğu bölgenin hacmine (V) bağlıdır. Burada, Avogadro sabiti, $N_A \approx 6.10^{23}$ bir moldeki molekül sayısını verir. $X_i(t)$, $t \geq 0$ anında S_i türünün molekül sayısını göstermek üzere, bu türün konsantrasyonu ve molekül sayısı arasındaki bağıntı,

$$X_i(t) = [X_i(t)] N_A.V \tag{4.1}$$

biçimindedir (Higham, 2008; Wilkinson, 2006).

4.1. Reaksiyon Oran Denklemi

Reaksiyon oran denklemleri, kimyasal türlerin konsantrasyonlarının zamana göre değişmesini açıklayan *kitle eylem yasasına* dayanır (Klipp ve ark., 2009; Roberts, 2013). Kitle eylem yasası, temel bir reaksiyonda (unimoleküler ve bimoleküler) reaksiyon oranının reaksiyona giren türlerin konsantrasyonlarının çarpımı ile orantılı olduğunu belirtir. Bu ise bize aşağıdaki sonuçları verir (Gillespie ve ark., 2013; Klipp ve ark., 2009; Roberts, 2013).

- Unimoleküler bir reaksiyon için, reaksiyon oranı, reaksiyona giren türlerin konsantrasyonu ile orantılı olarak artar. Çünkü reaksiyona giren türün molekülünün, bir zaman aralığında reaksiyona girme olasılığı sabittir.

Sonuç olarak, türün konsantrasyonunun zamana göre değişimi reaksiyon kabında yer alan konsantrasyonu ile doğru orantılı olacaktır.

- Bimoleküler bir reaksiyon için reaksiyon oranı, reaksiyona giren iki türün konsantrasyonlarının çarpımı ile doğru orantılıdır. Çünkü çarpışma sıklığı konsantrasyonun artışıyla artar.

Açık bir şekilde ifade edilirse *kitle eylem yasasına* göre K_j ile gösterilen $j.$ reaksiyonun *denge sabiti*,

$$K_j = \prod_i \left(\frac{[S_{ürün}]}{[S_{reaktant}]} \right)^{a_{ij}} \tag{4.2}$$

şeklinde ifade edilir. Burada a_{ij} $j.$ reaksiyonun $i.$türünün stokiometrik katsayısını belirtir. Bu ifade sadece temel reaksiyonlar için değil tüm kimyasal reaksiyonlar için geçerli olduğundan oldukça güçlüdür (Lecca ve ark., 2013; Klipp ve ark., 2009).

Şimdi deterministik yaklaşımı daha iyi anlamak için aşağıdaki sistemi inceleyelim.

$$S_1 + S_2 \xrightarrow{k} S_3 \tag{4.3}$$

Burada $k \in \mathbb{R}$ deterministik reaksiyon oran sabitidir. Bu sabit her reaksiyon için farklıdır ve türlerin miktarlarından bağımsızdır. Reaksiyonun meydana geldiği ortamın sıcaklığına ve katalizörüne bağlıdır.

Verilen reaksiyonda $t > 0$ için S_i, $i = 1,2,3$, türünün konsantrasyonu $[S_i(t)]$ ile gösterilmek kaydıyla $\Delta t > 0$ için S_1 türünün konsantrasyonundaki değişim;

$$[S_1(t+\Delta t)] - [S_1(t)] \approx -k[S_1(t)][S_2(t)]\Delta t \tag{4.4}$$

olup düzenlenirse,

$$[S_1(t+\Delta t)] \approx [S_1(t)] - k[S_1(t)][S_2(t)]\Delta t \tag{4.5}$$

şeklini alır. Burada t anındaki S_1'in konsantrasyonu, $[S_1(t)]$ bilindiğinde $[S_1(t)] - k[S_1(t)][S_2(t)]\Delta t$ ile $[S_1(t+\Delta t)]$'ye yaklaşılabilir. Her iki taraf Δt'ye bölünüp, $\Delta t \to 0$ için limit alınırsa,

$$\lim_{\Delta t \to 0} \frac{[S_1(t+\Delta t)] - [S_1(t)]}{\Delta t} = -k[S_1(t)][S_2(t)]$$

şeklinde elde edilir. Sonuç olarak,

$$\frac{d}{dt}[S_1(t)] = -k[S_1(t)][S_2(t)], \tag{4.6}$$

elde edilmiş olur. Aynı şekilde S_2 türünün konsantrasyonundaki değişime aynı işlemleri uygularsak,

$$[S_2(t+\Delta t)]-[S_2(t)] \approx -k[S_1(t)][S_2(t)]\Delta t \tag{4.7}$$

$$\lim_{\Delta t \to 0} \frac{[S_2(t+\Delta t)]-[S_2(t)]}{\Delta t} = -k[S_1(t)][S_2(t)],$$

şeklinde elde edilir. Dolayısıyla, S_2 türünün konsantrasyonunun zamana bağlı değişimi aşağıdaki şekilde elde edilmiş olur.

$$\frac{d}{dt}[S_2(t)] = -k[S_1(t)][S_2(t)]. \tag{4.8}$$

Son olarak reaksiyonun ürünü olan S_3 türünün konsantrasyonunun zamana bağlı değişimini elde etmek için

$$[S_3(t+\Delta t)]-[S_3(t)] \approx k[S_1(t)][S_2(t)]\Delta t \tag{4.9}$$

$$\lim_{\Delta t \to 0} \frac{[S_3(t+\Delta t)]-[S_3(t)]}{\Delta t} = k[S_1(t)][S_2(t)],$$

denklemlerini kullanırsak

$$\frac{d}{dt}[S_3(t)] = k[S_1(t)][S_2(t)], \tag{4.10}$$

şeklinde elde edilir. Burada dikkat edilmesi gereken (4.6) ve (4.8) denklemlerinde k 'nın katsayısı negatif iken (4.10) denkleminde pozitiftir. Bunun nedeni ise reaksiyonda S_1 ve S_2 türleri harcanırken S_3 türünün üretilmesidir. Tüm bu denklemler kullanılarak (4.3) reaksiyon sistemi için ROD aşağıdaki şekilde elde edilir (Wilkinson, 2006, Klipp ve ark., 2009).

$$\frac{d}{dt}[S_1(t)] = -k[S_1(t)][S_2(t)],$$

$$\frac{d}{dt}[S_2(t)] = -k[S_1(t)][S_2(t)],$$

$$\frac{d}{dt}[S_3(t)] = k[S_1(t)][S_2(t)].$$

Bu denklem sistemi bir adi diferansiyel denklem sistemidir ve denklem sisteminin çözümünü elde etmek için sistemin hareketinin başlangıç noktası olan t_0 anındaki türlerin yoğunluklarının $[S_1(t_0)],[S_2(t_0)],[S_3(t_0)]$ bilinmesi gerekir (Jain, 1984).

Bu sonuca dayanarak,

$$R_j: \quad a_{1j}S_1 + a_{2j}S_2 + a_{3j}S_3 + ... + a_{Nj}S_N \xrightarrow{k_j} b_{1j}S_1 + b_{2j}S_2 + b_{3j}S_3 + ... + b_{Nj}S_N$$

reaksiyon sisteminde oran değişimi kitle eylem yasasına göre;

$$\gamma_j\left(X(t)\right) = k_j \prod_{i=1}^{N} \left[X_i(t)\right]^{a_{ij}} \tag{4.11}$$

olarak tanımlanır. Bu ifade N tane türün bulunduğu kimyasal bir sistemde oran değişiminin, reaksiyona giren türün stokiometrik katsayısı ve reaksiyon sabitine bağlı olduğunu gösterir. Eşitlik açık bir şekilde ifade edilirse oran değişimi;

$$\gamma_j\left(X(t)\right) = k_j \left[X_1(t)\right]^{a_{1j}} \left[X_2(t)\right]^{a_{2j}} ... \left[X_N(t)\right]^{a_{Nj}} \tag{4.12}$$

şeklindedir. $\gamma_j\left(X(t)\right)$'ye R_j reaksiyonunun *reaksiyon oran değişimi* denir. Reaksiyon oran değişimi ile reaksiyon oran denklem sistemini kurmak oldukça kolaydır (Crudu ve ark., 2009; Lecca ve ark., 2013).

Reaksiyon sisteminde M tane reaksiyon olması durumunda, bir türün konsantrasyonunun zamana göre değişimi, yer aldığı reaksiyonlar içerisindeki reaksiyon oran değişimlerine bağlıdır. Daha açık bir şekilde ifade edersek, η_{ij}, j. reaksiyonun yanması sonucu S_i türünün miktarındaki net değişimi ve γ_j de, j. reaksiyonun oran değişimini göstermek üzere S_i türünün konsantrasyonunun $\left[X_i(t)\right]$, zamana bağlı değişimi;

$$\frac{d}{dt}\left[X_i(t)\right] = \sum_{j=1}^{M} \eta_{ij}\gamma_j\left(X(t)\right) \tag{4.13}$$

şeklinde ifade edilir (Crudu ve ark., 2009).

Bu ise bize aşağıdaki sistemi verir.

$$\frac{d}{dt}\left[X_i(t)\right] = f_i\left(\left[X_1(t)\right], \left[X_2(t)\right], ..., \left[X_N(t)\right]\right) \tag{4.14}$$

Burada f_i $(i \in 1, ..., N)$, reaksiyon kanallarındaki reaksiyon oran sabitleri ve reaktantların konsantrasyonlarına bağlı bir fonksiyondur. Sistem çok fazla sayıda tür içeriyorsa veya f_i lineer olmayan bir fonksiyonsa denklemin analitik çözümünü elde etmek zor olabilir. Bu durumda t_0 başlangıç anında $X_i(t_0) = x_i'$, $x' = (x_1', x_2', ..., x_N')$ başlangıç değeri kullanılarak sistemin $t \geq 0$ anındaki çözümü Euler metodu, Runge-Kutta metodu gibi nümerik yöntemlerle elde edilebilir (Jain, 1984; Wilkinson, 2006).

Yukarıda anlatılanların daha net anlaşılabilmesi için aşağıdaki reaksiyon sistemini düşünelim.

$$
\begin{aligned}
R_1 &: \quad S_1 + S_2 \xrightarrow{k_1} S_3 + S_4 \\
R_2 &: \quad 2S_1 \xrightarrow{k_2} S_2 \\
R_3 &: \quad S_3 \xrightarrow{k_3} \varnothing \\
R_4 &: \quad S_4 \xrightarrow{k_4} \varnothing
\end{aligned}
\tag{4.15}
$$

Burada k_j'ler sırasıyla R_j $(j=1,2,3,4)$ reaksiyonlarının deterministik oran sabitlerini gösterirken reaksiyon sisteminde S_1, S_2, S_3 ve S_4 türlerinin etkileşime girdiği görülmektedir. Sistemin $t \geq 0$ anındaki konum vektörü $\left[X(t)\right] = \left(\left[X_1(t)\right], \left[X_2(t)\right], \left[X_3(t)\right], \left[X_4(t)\right]\right)^T$ şeklinde ifade edilecektir. Burada dikkat edilirse, reaksiyonların net değişim vektörleri $\eta_1 = (-1,-1,1,1)^T$, $\eta_2 = (-2,1,0,0)^T$, $\eta_3 = (0,0,-1,0)^T$ ve $\eta_4 = (0,0,0,-1)^T$ şeklindedir. Her bir reaksiyon ayrı ayrı incelenirse, ilk reaksiyonda S_1 ve S_2 türlerinin reaksiyona girerek, S_3 ve S_4 türlerini oluştuğu görülür. Burada, S_1 türü $t \geq 0$ anında, ilk reaksiyonda $k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right]$ oranında azalmaktadır. Aynı şekilde S_2 türü de $k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right]$ oranında azalmaktadır. Reaksiyonda oluşan S_3 ve S_4 türleri de $k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right]$ oranında artmaktadır. Diğer bir reaksiyon olan, R_2 incelendiğinde S_1 türünün reaksiyona girerek S_2 türünü oluşturduğu görülür. İkinci reaksiyon için S_1 türü $2k_2\left[X_1(t)\right]^2$ oranında azalırken, S_2 türü $k_2\left[X_1(t)\right]^2$ oranında artmaktadır. Üçüncü reaksiyon olan, R_3 incelendiğinde ise sadece S_3 türünün reaksiyona girdiği ve hiçbir ürünün oluşmadığı görülür. Bu durumda S_3 türü $k_3\left[X_3(t)\right]$ oranında azalmaktadır. Son olarak, R_4 reaksiyonunda da, R_3 reaksiyonu gibi ürün oluşmadığı açıktır. Bu reaksiyonda S_4 reaksiyona girerek $k_4\left[S_4(t)\right]$ oranında azalmaktadır. Sonuç olarak (4.15) sistemi için aşağıdaki reaksiyon oran denklemlerini elde ederiz:

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}\left[X_1(t)\right] &= -k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right] - 2k_2\left[X_1(t)\right]^2 \\
\frac{d}{dt}\left[X_2(t)\right] &= -k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right] + k_2\left[X_1(t)\right]^2 \\
\frac{d}{dt}\left[X_3(t)\right] &= k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right] - k_3\left[X_3(t)\right] \\
\frac{d}{dt}\left[X_4(t)\right] &= k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right] - k_4\left[X_4(t)\right]
\end{aligned} \tag{4.16}$$

Bu denklemde deterministik reaksiyon oran sabitleri, k_1, k_2, k_3, k_4 reaksiyon sisteminin analizlerine dayanılarak elde edilen verilerden alınır. Sistemin çözümü için deterministik reaksiyon oran sabitlerine ek olarak her bir türün başlangıç konsantrasyonları da bilinmelidir. Denklem sistemini çözmek analitik olarak mümkünse analitik çözüm yapılır. Analitik çözümün zor olduğu durumda denklem sistemi nümerik metotlarla çözülür.

Ele alınan denklem, matris formunda gösterilirse,

$$\begin{pmatrix} \left[X_1(t)\right]' \\ \left[X_2(t)\right]' \\ \left[X_3(t)\right]' \\ \left[X_4(t)\right]' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & -2 & 0 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right] \\ k_2\left[X_1(t)\right]^2 \\ k_3\left[X_3(t)\right] \\ k_4\left[X_4(t)\right] \end{pmatrix} \tag{4.17}$$

Burada $[X_i(t)]' = \frac{d}{dt}\left[X_i(t)\right] \quad i = 1,2,3,4$ şeklindedir. Elde edilen 4×4'lük matrisin, $j.$ sütununun $R_j \quad j = 1,2,3,4$ reaksiyonunun net değişim vektörü olduğuna dikkat edilmelidir. Bu yaklaşımda, adi diferansiyel denklem sistemini çözümlemek analitik olarak zor ifade edilse de sistemin denge konumu tahmin edilebilir. Burada denge konumu ile ifade edilen, sistemdeki türlerin konsantrasyonlarının zamana göre değişmemesi yani $\left[X_i(t)\right]' = 0$, $i = 1,2,3,4,$ olmasıdır (Wilkinson, 2006).

Dolayısıyla (4.17) reaksiyon sisteminde denge konumu;

$$-k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right] - 2k_2\left[X_1(t)\right]^2 = 0 \tag{4.18}$$

$$-k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right] + k_2\left[X_1(t)\right]^2 = 0 \tag{4.19}$$

$$k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right] - k_3\left[X_3(t)\right] = 0 \tag{4.20}$$

$$k_1\left[X_1(t)\right]\left[X_2(t)\right] - k_4\left[X_4(t)\right] = 0 \tag{4.21}$$

sisteminin çözümüyle elde edilir. Burada $[X_1(t)],[X_2(t)],[X_3(t)]$ ve $[X_4(t)]$ türlerinin konsantrasyonları, k_1,k_2,k_3,k_4 deterministik reaksiyon oran sabitleri cinsinden iki şekilde çözümlenebilir. İlk çözüm;

$$[X_1(t)]=0,\ [X_2(t)]=0,\ [X_3(t)]=0,\ [X_4(t)]=0 \tag{4.22}$$

olup ikinci çözümleme ise, (4.19) ve (4.20) eşitliklerinin çözümünden, $k_2[X_1(t)]^2-k_3[X_3(t)]=0$ olup buradan hareketle

$$\frac{k_2}{k_3}=\frac{[X_3(t)]}{[X_1(t)]^2} \tag{4.23}$$

eşitliği elde edilir. Aynı şekilde (4.20) ve (4.21) eşitlikleri çözümlenirse, $k_3[X_3(t)]=k_4[X_4(t)]$ elde edilir. Buradan,

$$\frac{k_3}{k_4}=\frac{[X_4(t)]}{[X_3(t)]} \tag{4.24}$$

şeklinde elde edilmiş olur.

Bir reaksiyon sisteminde sistem davranışını analiz etmek için deterministik yaklaşım oldukça avantajlıdır. Bu yaklaşımda reaksiyona giren türlerin miktarları çok fazla olduğunda, sistemin konum vektörlerinin bileşenleri reel değerli konsantrasyonlardır. Ancak bazı sistemlerde türlerin miktarları arasında ciddi farklar varsa, deterministik yaklaşım yeterli olmayabilir. Bu nedenle deterministik yaklaşım yerine stokastik yaklaşım sistemi modellemede daha avantajlıdır (Gillespie, 2007). Bir sonraki bölümümüzde stokastik yaklaşım üzerinde yoğunlaşacağız.

5. STOKASTİK YAKLAŞIM

Stokastik süreçlerin modellenmesinde kullanılan X konum vektörleri, rastgele değişkenlerle tanımlanır. Söz konusu konum vektörü, doğal sayılarla tanımlanan kesikli bir değişken olabileceği gibi reel sayılarla tanımlanan sürekli bir değişken de olabilir. Aynı şekilde, sistemi tanımlayan diğer bir değişken olan zaman değişkeni, t de kesikli veya sürekli olabilir (Klipp ve ark., 2009).

Bir Markov süreci, sistemin gelecekteki konumunun *yalnızca* sistemin mevcut konumuna bağlı olduğu stokastik bir süreçtir. Biyokimyasal reaksiyon ağlarının dinamikleri Markov süreci ile etkili bir şekilde modellenebilir (Wilkinson, 2006). Bu bölümde, Markov süreci kullanılarak bir reaksiyon kanalının dinamik davranışının nasıl modellenebildiği gösterilecektir.

Burada M tane reaksiyon kanalından oluşan N tane farklı tür içeren reaksiyon sisteminde S_i türünün $(i=1,2,\ldots,N)$, $t \geq 0$ anındaki konumu $X_i(t)$ ile gösterilecektir. Bu durumda sistemin $t \geq 0$ anındaki konum vektörü $X(t)=\left(X_1(t), X_2(t),\ldots, X_N(t)\right)^T$ ile gösterilecektir. Stokastik yaklaşımda herhangi bir R_j, $(j=1,2,...,M)$ reaksiyon kanalını tanımlamak için iki nicelik kullanılır. Bu niceliklerden ilki η_j, $\eta_j=(\eta_{1j},...,\eta_{Nj})^T$, ile ifade ettiğimiz *net değişim vektörüdür*. Net değişim vektörü, R_j reaksiyonu bir kez yandığında konum vektöründe yapacağı değişikliği gösterir. Yani, sistem x konumunda iken R_j reaksiyonu yandığında $x+\eta_j$ konumuna sıçrar. R_j reaksiyon kanalını tanımlayan bir diğer nicelik ise $\alpha_j(x)$ ile gösterilen *eğilim fonksiyonudur*. Sistem t anında $X(t)=x$ konumunda ise $[t,t+dt)$ zaman aralığında tek bir R_j reaksiyonunun gerçekleşme olasılığı $\alpha_j(x)dt$ ile gösterilir. R_j reaksiyon kanalı için eğilim fonksiyonu $\alpha_j(x)$, stokastik reaksiyon oran sabiti c_j ve R_j reaksiyonundaki reaktanların farklı kombinasyonlarının sayısı $h_j(x)$ ile çarpımına eşittir.

$$\alpha_j(x)=c_j h_j(x) \tag{5.1}$$

Bu ifade, "*stokastik kimyasal kinetiğin temel öncülü*" olarak kabul edilir (Gillespie,1976; Gillespie, 1992; Gillespie, 2007).

Tablo 5.1.'de (4.15) reaksiyon sisteminin net değişim vektörleri ile $t \geq 0$ anında $X(t)=x$ konumundaki eğilim fonksiyonları görülebilir.

Tablo 5.1. (4.15) reaksiyon sistemine ait net değişim vektörleri ve eğilim fonksiyonları

Reaksiyon	Net değişim vektörleri	Eğilim fonksiyonları
$S_1 + S_2 \xrightarrow{c_1} S_3 + S_4$	$\eta_1 = (-1,-1,1,1)^T$	$\alpha_1(x) = c_1 x_1 x_2$
$2S_1 \xrightarrow{c_2} S_2$	$\eta_2 = (-2,1,0,0)^T$	$\alpha_2(x) = \frac{c_2 x_1 (x_1 - 1)}{2}$
$S_3 \xrightarrow{c_3} *$	$\eta_3 = (0,0,-1,0)^T$	$\alpha_3(x) = c_3 x_3$
$S_4 \xrightarrow{c_4} *$	$\eta_4 = (0,0,0,-1)^T$	$\alpha_4(x) = c_4 x_4$

Biyokimyasal reaksiyon sistemlerinin stokastik yaklaşım ile modellemesinde konum vektörleri türlerin molekül sayıları ile tanımlandığında doğal sayı değerlidirler. Bunun sonucu olarak da konum uzayı kesiklidir. Zaman ise sürekli bir değişken olarak düşünülür. Dolayısıyla kimyasal reaksiyon sistemlerinin dinamiklerini modellemek için Sürekli Zamanlı Markov Zincirleri (SZMZ) kullanılır.

Bu yaklaşımda konum vektörü, Rastgele Zamanlı Değişim Modeli (RZDM) ile tanımlanır (Anderson ve Kurtz, 2011).

5.1. Rastgele Zamanlı Değişim Modeli

M tane reaksiyon kanalından oluşan bir reaksiyon sisteminde $X(t)$ konum vektörü aşağıdaki şekilde tanımlanır.

$$X(t) = X(0) + \sum_{j=1}^{M} C_j(t)\eta_j \tag{5.2}$$

Burada, $C_j(t)$ $(j = 1,2,...,M)$, t zamanına kadar R_j reaksiyonunun olma sayısıdır. $X(0)$ ise sistemin başlangıç konumudur. t zamanında j. reaksiyonunun oluşma sayısı olan $C_j(t)$, $\alpha_j(X(t))$ oranına sahip bir Poisson sürecidir (Anderson ve Kurtz, 2011; Gillespie ve ark., 2013) .

$$C_j(t) = \varphi_j\left(\int_0^t \alpha_j(X(s))ds\right), \tag{5.3}$$

Burada $\varphi_j(\lambda)$, λ parametreli Poisson sürecini ifade eder. Bu durumda (5.2) ile ifade edilen $X(t)$ konumu aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$X(t) = X(0) + \sum_{j=1}^{M} \varphi_j\left(\int_0^t \alpha_j(X(s))ds\right)\eta_j, \tag{5.4}$$

Konum vektörünün bu şekilde ifade edilişi *Rastgele Zamanlı Değişim Modeli* olarak bilinir (Anderson ve Kurtz, 2011).

Bu durumda (4.15) sistemi için elde edilen RZDM aşağıdaki şekildedir.

$$
\begin{aligned}
X_1(t) &= X_1(0) + \sum_{j=1}^{4} \varphi_j \left(\int_0^t \alpha_j (X(s))ds \right) \eta_{1j} \\
&= X_1(0) - \varphi_1 \left(\int_0^t c_1 X_1(s) X_2(s) ds \right) - 2\varphi_2 \left(\int_0^t \frac{c_2}{2} X_1(s)(X_1(s)-1) ds \right), \\
X_2(t) &= X_2(0) + \sum_{j=1}^{4} \varphi_j \left(\int_0^t \alpha_j (X(s))ds \right) \eta_{2j} \\
&= X_2(0) - \varphi_1 \left(\int_0^t c_1 X_1(s) X_2(s) ds \right) + \varphi_2 \left(\int_0^t \frac{c_2}{2} X_1(s)(X_1(s)-1) ds \right), \qquad (5.5) \\
X_3(t) &= X_3(0) + \varphi_1 \left(\int_0^t c_1 X_1(s) X_2(s) ds \right) - \varphi_3 \left(\int_0^t c_3 X_3(s) ds \right), \\
X_4(t) &= X_4(0) + \varphi_1 \left(\int_0^t c_1 X_1(s) X_2(s) ds \right) - \varphi_4 \left(\int_0^t c_4 X_4(s) ds \right).
\end{aligned}
$$

Konum vektörüne ek olarak biyokimyasal reaksiyon sistemlerinin modellenmesinde kullanılan bir diğer önemli kavram, sistemin davranışını modelleyen olasılık fonksiyonudur. Bu olasılık fonksiyonunun zamana bağlı türevi bir sonraki bölümde kapsamlı olarak anlatılacak olan Temel Kimyasal Denklemini (TKD) sağlar.

5.2. Temel Kimyasal Denklem

Temel kimyasal denklemi, sistemin başlangıç koşulu $X(t_0) = x_0$ verildiğinde, sistemin $t \geq 0$ anında $X(t) = x$ konumunda olma olasılığını gösteren $P(x, t \mid x_0, t_0)$ fonksiyonunun zamana göre türevidir. Bu denklemi anlayabilmek için sistemin t anındaki konumu $X(t)$ bilindiğinde, $t + dt$ anında $X(t + dt) = x$ konumunda bulunması olasılığının nasıl elde edileceğini anlamalıyız. Burada dt o kadar küçük seçilmelidir ki $[t, t + dt)$ zaman aralığında sadece bir tane reaksiyon yansın. Bu durumun gerçekleşmesi aşağıda verilen iki koşuldan birinin gerçekleşmesi ile mümkündür (Higham, 2008).

i. Sistem t anında x konumundadır ve $[t, t + dt)$ zaman aralığında hiçbir reaksiyon yanmamıştır.

ii. Sistem t anında $x-\eta_j$ konumundayken $[t,t+dt)$ zaman aralığında R_j reaksiyonu yandığı için konum vektörüne η_j eklenerek x konumuna sıçramıştır.

Söz konusu koşulları ifade edebilmek için aşağıdaki teoremleri vermeliyiz.

Teorem 5.2.1. Bu teorem ve içerisinde yer alan tanımlar Gillespie (1992) makalesinden alınmıştır.

Eğer sistem $X(t)=x$ konumunda ise, $[t,t+dt)$ zaman aralığında *yalnızca bir* tane R_j reaksiyonunun yanma olasılığı, $c_j h_j(x)dt+o(dt)$'dir. Burada $o(dt)$, $dt\to 0$ iken dt'den daha hızlı sıfıra gittiğini belirtir (Gillespie, 1992).

İspat: Teoremdeki terimleri Gillespie (1992) makalesinde aşağıdaki şekilde açıklamıştır.

$h_j(x)$: "R_j *reaksiyona giren türlerin moleküllerinin farklı kombinasyonlarının sayısı*" ve

$c_j dt$: "t *anındaki* R_j *reaktant moleküllerinin rastgele seçilmiş kombinasyonlarının sonraki çok küçük* $[t,t+dt)$ *zaman aralığına göre reaksiyona girme olasılığı* "

Tanımlamalardan yola çıkarak, t anında sistemin R_j reaksiyonundaki reaktantların herhangi bir kombinasyonunun $h_j(x)$ farklı kombinasyonunun, $[t,t+dt)$ zaman aralığında *yanma olasılığı* $c_j dt$'dir. Bu durumda reaksiyonun *yanmama olasılığı*, ayrık olaylar olduğundan olasılığın toplam kuralından yararlanılarak, $1-c_j dt$ olarak ifade edilir. Olasılığın çarpım kuralına göre, *sadece bir* $h_j(x)$ kombinasyonu reaksiyona girerken, $h_j(x)-1$ kombinasyonunun reaksiyona girmeme olasılığı aşağıdaki şekilde elde edilir.

$$c_j dt\left(1-c_j dt\right)^{h_j(x)-1}=c_j dt+o\left(dt\right)$$

Bu eşitlik, t anından $[t,t+dt)$ zaman aralığına kadar *sadece* bir tane $h_j(x)$ kombinasyonunun reaksiyona girdiğini belirtir. Bu durumda $h_j(x)$ kombinasyonlarının her biri R_j reaksiyonunun yanması olasılığı aşağıdaki çarpıma eşittir.

$$h_j\left(x\right)\left[c_j dt+o\left(dt\right)\right]=c_j h_j\left(x\right)dt+o\left(dt\right).$$

Burada, $[t,t+dt)$ zaman aralığında reaksiyonun yanma olasılığı kadar bu aralıkta reaksiyon yanmama olasılığı da önemlidir. Teorem 5.2.2.'de bu durum açıklanmaktadır.

Teorem 5.2.2. Bu teorem Gillespie (1992) makalesinden alınmıştır.

Eğer sistem $X(t)=x$ konumunda ise, $[t,t+dt)$ zaman aralığında R_j reaksiyonunun yanmama olasılığı,

$$1-\sum_{j=1}^{M} c_j h_j(x)dt + o(dt)$$

olarak ifade edilir (Gillespie, 1992).

İspat: Teorem 5.2.1.de sistemin t anındaki $h_j(x)$ kombinasyonlarının her birinin, $[t,t+dt)$ zaman aralığında R_j reaksiyonuna göre reaksiyona girmeme olasılığı, $1-c_j dt$ olarak ifade edilmişti. Olasılığın çarpım kuralına göre, $h_j(x)$ tane kombinasyonun tümünün $[t,t+dt)$ zaman aralığında R_j reaksiyonuna göre yanmama olasılığı aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$\left(1-c_j dt\right)^{h_j(x)} = 1-h_j\left(x\right)c_j dt + o(dt)\,.$$

Bu ifade *yalnızca* R_j reaksiyonunun *yanmama olasılığını* belirtir. Bu durumda $[t,t+dt)$ zaman aralığında $R_1, R_2, ..., R_M$ reaksiyonlarının yanmama olasılığı çarpım kuralı ile aşağıdaki şekilde ifade edilir (Gillespie, 1992).

$$\prod_{j=1}^{M}\left[1-h_j\left(x\right)c_j dt + o\left(dt\right)\right] = 1-\sum_{j=1}^{M} h_j\left(x\right)c_j dt + o\left(dt\right).$$

Yukarıdaki iki teoreme göre incelenilen sistemin $t+dt$ anında $X(t+dt)=x$ konumunda olma olasılığını gösteren $P(x,t+dt\,|\,x_0,t_0)$ eğilim fonksiyonu $\alpha_j\left(x\right)=c_j h_j\left(x\right)$ olmak üzere aşağıdaki şekilde elde edilir.

$$P(x,t+dt\,|\,x_0,t_0) = P(x,t\,|\,x_0,t_0)\left(1-\sum_{j=1}^{M}\alpha_j(x)dt + o(dt)\right) \tag{5.6}$$

$$+\sum_{j=1}^{M} P(x-\eta_j,t\,|\,x_0,t_0)\left[\alpha_j\left(x-\eta_j\right)dt + o(dt)\right] + o(dt) \tag{5.7}$$

$$+o(dt) \tag{5.8}$$

Bu eşitliği üç adımda inceleyelim. İlk olarak (5.6) ifadesinde, sistem t anında x konumundadır ve $[t,t+dt)$ aralığında hiçbir reaksiyon gerçekleşmemiştir. Burada hiçbir reaksiyonun gerçekleşmeme olasılığı; $P(x,t\mid x_0,t_0)$ olasılığı ile Teorem 5.2.2.'de açıkladığımız $1-\sum_{j=1}^{M}\alpha_j(x)dt+o(dt)$ ifadesinin çarpımı ile elde edilir. (5.7) ifadesinde yer alan $P(x-\eta_j,t\mid x_0,t_0)$ olasılığı, t anında sistemin $x-\eta_j$ konumunda olma olasılığını gösterir. Bu durumda, $[t,t+dt)$ zaman aralığında tek bir R_j reaksiyonu yandığında sistemin $x-\eta_j$ konumundan x konumuna sıçrayacağı açıktır. Olasılığın çarpım kuralına göre bu durum $P(x-\eta_j,t\mid x_0,t_0)$ ile $\alpha_j\left(x-\eta_j\right)dt+o(dt)$'nin çarpımı ile ifade edilir. Bu işlemler *her bir* R_j reaksiyon kanalı için gerçekleşecektir. Son olarak (5.8) ifadesi $[t,t+dt)$ aralığında birden fazla reaksiyonun gerçekleştiğini belirtir. Bu eşitlikteki her bir durum ayrık olay olduğu için, (olasılığın toplam kuralı) her bir durumun ayrı ayrı toplanması ile $P(x,t+dt\mid x_0,t_0)$ olasılığı elde edilmiş olur (Gillespie,1992).

$P(x,t+dt\mid x_0,t_0)$ olasılığı aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$P(x,t+dt\mid x_0,t_0)=P(x,t\mid x_0,t_0)-P(x,t\mid x_0,t_0)\left[\sum_{j=1}^{M}\alpha_j(x)dt+o(dt)\right]$$

$$+\sum_{j=1}^{M}P(x-\eta_j,t\mid x_0,t_0)\left[\alpha_j\left(x-\eta_j\right)dt+o(dt)\right]+o(dt) \qquad (5.9)$$

Burada $P(x,t\mid x_0,t_0)$ ifadesi ile eşitlik düzenlendiğinde,

$$P(x,t+dt\mid x_0,t_0)-P(x,t\mid x_0,t_0)=\sum_{j=1}^{M}\left[\alpha_j(x-\eta_j)dt+o(dt)\right]P(x-\eta_j,t\mid x_0,t_0)$$

$$-\sum_{j=1}^{M}\left[\alpha_j(x)dt+o(dt)\right]P(x,t\mid x_0,t_0)+o(dt) \qquad (5.10)$$

Burada her iki tarafı dt ile bölüp limit alırsak,

$$\lim_{dt\to 0}\frac{P(x,t+dt\mid x_0,t_0)-P(x,t\mid x_0,t_0)}{dt}=\sum_{j=1}^{M}\alpha_j(x-\eta_j)P(x-\eta_j,t\mid x_0,t_0)+\lim_{dt\to 0}\sum_{j=1}^{M}P(x-\eta_j,t\mid x_0,t_0)\frac{o(dt)}{dt}$$

$$-\sum_{j=1}^{M}\alpha_j(x)P(x,t\mid x_0,t_0)+\lim_{dt\to 0}\sum_{j=1}^{M}P(x,t\mid x_0,t_0)\frac{o(dt)}{dt}+\lim_{dt\to 0}\frac{o(dt)}{dt}$$

$\lim_{dt\to 0}\frac{o(dt)}{dt}=0$ eşitliğini kullanırsak aşağıda verilen *Temel Kimyasal Denklemi* elde ederiz.

$$\frac{d}{dt}P(x,t\mid x_0,t_0)=\sum_{j=1}^{M}\left[\alpha_j(x-\eta_j)P(x-\eta_j,t\mid x_0,t_0)-\alpha_j(x)P(x,t\mid x_0,t_0)\right] \tag{5.11}$$

Elde ettiğimiz bu denklem *Temel Kimyasal Denklem* (TKD) olarak adlandırılır. Denklemin başlangıç koşulları ise

$$P\left(x,t\mid x_0,t_0\right)=\begin{cases}1, & \mathrm{x}=\mathrm{x}_0\\ 0, & \mathrm{x}\neq\mathrm{x}_0\end{cases}$$

şeklindedir.

Biyokimyasal reaksiyon sistemlerinin modellenmesinde oldukça önemli bir yere sahip olan TKD, stokastik süreçler için Kolmogorov'un ileri denkleminden başka bir şey değildir (Wilkinson, 2006).

Bu durumda Tablo 5.1.'de verilen reaksiyon sistemine ait TKD aşağıdaki şekildedir.

$$\begin{aligned}&\frac{\partial}{\partial t}p\left(x,t\right)=\sum_{j=1}^{4}\alpha_j\left(x-\eta_j\right)p\left(x-\eta_j,t\right)-\alpha_j\left(x\right)p\left(x,t\right)\\&=c_1\left(x_1+1\right)\left(x_2+1\right)p\left(x_1+1,x_2+1,x_3-1,x_4-1,t\right)-c_1x_1x_2p\left(x_1,x_2,x_3,x_4,t\right)\\&+\frac{c_2}{2}\left(x_1+2\right)\left(x_1+1\right)p\left(x_1+2,x_2-1,x_3,x_4,t\right)-\frac{c_2}{2}x_1\left(x_1-1\right)p\left(x_1,x_2,x_3,x_4,t\right)\\&+c_3\left(x_3+1\right)p\left(x_1,x_2,x_3+1,x_4,t\right)-c_3x_3p\left(x_1,x_2,x_3,x_4,t\right)\\&+c_4\left(x_4+1\right)p\left(x_1,x_2,x_3,x_4+1,t\right)-c_4x_4p\left(x_1,x_2,x_3,x_4,t\right)\end{aligned} \tag{5.12}$$

Burada notasyonu kolaylaştırmak adına $p\left(x,t\right)=P\left(x,t\mid x_0,t_0\right)$ olarak kullanılmıştır.

5.3. Temel Kimyasal Denkleminin Matris Formu

Bir Markov sürecinde sistemin konumu, sistemin gelecekteki davranışını açıklayan olasılık fonksiyonunu belirler. Reaksiyon sistemleri için bu olasılık fonksiyonunun zamana bağlı türevi TKD'yi verir (Klipp ve ark., 2009). Markov sürecini simüle etmek yerine, süreci modelleyen $p(x,t)$ fonksiyonu hesaplanabilir. Bunun için

$$\frac{\partial}{\partial t}p(x,t)=\sum_{j=1}^{M}\left(\alpha_j(x-\eta_j)\,p(x-\eta_j,t)-\alpha_j(x)\,p(x,t)\right)$$

TKD, matris-vektör formunda aşağıdaki şekilde yazılır (Macnamara ve ark., 2008).

$$\frac{d}{dt}p(t)=Ap(t)$$

Burada $p(t)$, $p(x,t)$'nin x konum uzayına göre sıralanmış şeklini göstermektedir. $A=\left[a_{ij}\right]$ i,j konum uzayımızda yer alan eleman sayısına eşittir ve A matrisi, Markov

sürecinin "*infinitesimal üreteci"* olarak adlandırılır (Stewart, 1994). Matrisin a_{ij}, $i \neq j$ bileşeni sistemin j konumundan i konumuna geçmesini sağlayan eğilim fonksiyonunu gösterirken, $a_{jj} = -\sum_{i \neq j} a_{ij}$ şeklindedir. $P(t_0)$ başlangıç dağılımı verildiğinde, t anındaki çözüm üstel matris fonksiyonudur (Macnamara ve ark., 2008).

$$p(t) = \exp(tA)\, p(t_0).$$

Bu durumda Tablo 5.1.'de verilen reaksiyon sisteminin konum uzayını $\chi = \{(1,1,0,0),(0,0,1,1),(0,0,1,0),(0,0,0,0)\}$ olarak alırsak (5.12)'de verilen TKD'nin matris formu aşağıdaki şekilde elde edilir.

$$\begin{aligned}
p'(1,1,0,0) &= 4c_1 p(2,2,-1,-1) - c_1 p(1,1,0,0) + \frac{c_2}{2} 6\, p(3,0,0,0) - \frac{c_2}{2} 0\, p(1,1,0,0) \\
&\quad + c_3 p(1,1,1,0) - c_3 0\, p(1,1,0,0) + c_4 p(1,1,0,1) - c_4 0\, p(1,1,0,0) \\
p'(0,0,1,1) &= c_1 p(1,1,0,0) - c_1 0\, p(0,0,1,1) + 2\frac{c_2}{2}\, p(2,-1,1,1) - \frac{c_2}{2} 0\, p(0,0,1,1) \\
&\quad + 2c_3 p(0,0,2,1) - c_3 p(0,0,1,1) + 2c_4 p(0,0,1,2) - c_4 p(0,0,1,1) \\
p'(0,0,1,0) &= c_1 p(1,1,0,-1) - c_1 0\, p(0,0,1,0) + 2\frac{c_2}{2}\, p(2,-1,1,0) - \frac{c_2}{2} 0\, p(0,0,1,0) \\
&\quad + 2c_3 p(0,0,2,0) - c_3 p(0,0,1,0) + c_4 p(0,0,1,1) - c_4 0\, p(0,0,1,0) \\
p'(0,0,0,0) &= c_1 p(1,1,-1,-1) - c_1 0\, p(0,0,0,0) + 2\frac{c_2}{2}\, p(2,-1,0,0) - \frac{c_2}{2} 0\, p(0,0,0,0) \\
&\quad + c_3 p(0,0,1,0) - c_3 0\, p(0,0,0,0) + c_4 p(0,0,0,1) - c_4 0\, p(0,0,0,0)
\end{aligned} \tag{5.13}$$

İfadeler düzenlenirse;

$$\begin{aligned}
&p'(1,1,0,0) = -c_1 p(1,1,0,0), \\
&p'(0,0,1,1) = c_1 p(1,1,0,0) - c_3 p(0,0,1,1) - c_4 p(0,0,1,1), \\
&p'(0,0,1,0) = -c_3 p(0,0,1,0) + c_4 p(0,0,1,1), \\
&p'(0,0,0,0) = c_3 p(0,0,1,0),
\end{aligned} \tag{5.14}$$

eşitlikleri elde edilmiş olur. Çözümlediğimiz denklemlerin matris formu aşağıdaki gibidir.

$$\begin{bmatrix} p'(1,1,0,0) \\ p'(0,0,1,1) \\ p'(0,0,1,0) \\ p'(0,0,0,0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -c_1 & 0 & 0 & 0 \\ c_1 & -c_4 & 0 & 0 \\ 0 & c_4 & -c_3 & 0 \\ 0 & 0 & c_3 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p(1,1,0,0) \\ p(0,0,1,1) \\ p(0,0,1,0) \\ p(0,0,0,0) \end{bmatrix}.$$

A matrisinin köşegen elemanlarının sütun toplamları 0 olacak şekilde düzenlendiğine dikkat edilmelidir.

5.4. Deterministik Yaklaşım ile Stokastik Yaklaşım Arasındaki Bağlantı

Biyokimyasal reaksiyon sistemlerinin davranışlarının, deterministik yaklaşım ve stokastik yaklaşım olmak üzere iki temel yaklaşım ile ifade edildiğini belirtmiştik. Wilkinson (2006), biyokimyasal reaksiyon sistemlerinin modellenmesi ile ilgili literatürlerin çoğunda deterministik görüşün hakim olduğunu belirtir. Açıkça, herhangi bir sistemin stokastik modellenmesinde oran sabiti olan c genellikle deterministik oran sabiti olan k'nın, stokastik oran sabiti olan c'ye dönüştürülmesi ile elde edilir. Bu bölümde deterministik yaklaşım ve stokastik yaklaşım arasındaki ilişkiyi reaksiyon oran sabitleri cinsinden inceleyeceğiz.

Her iki yaklaşımın oran sabitlerini ifade ederken önemli olan, türlerin miktarının ifade edilme şeklidir. Deterministik yaklaşımda türlerin miktarları reel değerli konsantrasyonlar ile tanımlanırken, stokastik yaklaşımda türlerin miktarları doğal sayı değerli molekül sayıları ile tanımlanır. Bölüm 4'te herhangi bir türün molekül sayısının o türün; konsantrasyonuna, Avogadro sabitine (N_A) ve hacmine (V) bağlı olduğunu belirtmiştik. Buradan açıkça görülür ki, bir türün konsantrasyonundan molekül sayısına dönüşümünü ifade edebilmek için hacminin de bilinmesi gerekir (Higham, 2008; Wilkinson, 2006).

Reaksiyon oran sabitleri arasındaki ilişkiyi farklı reaksiyon sistemleri için inceleyelim.

i. $* \to S$

Reaktantın olmadığı bir reaksiyonda deterministik yaklaşım birim zamanda üretilen molekül sayısı $N_A kV$ ile ifade edilirken, stokastik yaklaşıma göre ise bu sayı reaksiyon oran sabiti olan c'ye eşittir. Buradan hareketle, bu iki yaklaşım arasındaki ilişki

$$c = N_A kV$$

olarak ifade edilir.

ii. $S \to \varnothing$

Unimoleküler bir reaksiyonda, deterministik yaklaşımla elde edilen $[X]$ ile belirtilen S türünün konsantrasyonu $x = [X] N_A kV$ eşitliği ile x molekül sayısına

dönüşür. Böylece stokastik yaklaşım ile birim zamanda üretilen cx, $cx = kx = [X]N_A kV$ eşitliğini sağlar. Böylece bu tip reaksiyonlar için

$$c = k$$

eşitliği elde edilir.

iii. $S_1 + S_2 \to \varnothing$

Reaksiyona giren türlerin birbirinden farklı olduğu bimoleküler reaksiyonlarda S_1 ve S_2 türlerinin değişim miktarı deterministik yaklaşımda $[X_1][X_2]N_A kV$ şeklinde ifade edilirken stokastik yaklaşımda cx_1x_2 olarak ifade edilir. Bu durumda $[X_1][X_2]N_A kV = cx_1x_2$ eşitliği elde edilir. Bu ifade düzenlendiğinde eşitlik $\frac{x_1}{VN_A}\frac{x_2}{VN_A}kVN_A = cx_1x_2$ şeklinde olup yaklaşımlar arasındaki oran sabitleri arasında

$$c = \frac{k}{VN_A}$$

eşitliği elde edilmiş olur.

iv. $2S \to \varnothing$

Reaksiyona giren iki türün aynı olduğu dimerizasyon reaksiyonlarda, S türünün molekül sayısı deterministik yaklaşımda $2[X]^2 kN_A V$ şeklinde ifade edilir. Stokastik yaklaşımda ise $c\frac{x(x-1)}{2}$ olarak ifade edilir. Bu ifade düzenlendiğinde

$$2[X]^2 kN_A V = 2\frac{x^2}{V^2 N_A^{\,2}}kVN_A = \frac{2kx^2}{VN_A} \tag{5.15}$$

şeklinde elde edilir. Stokastik yaklaşım ile sistem $c\frac{x(x-1)}{2}$ olarak ifade edilir. Burada $\frac{x(x-1)}{2} \approx x^2$ olarak yazıldığında iki yaklaşım arasındaki oran sabitleri arasında

$$cx^2 \approx \frac{2kx^2}{VN_A},$$

$$c \approx 2\frac{k}{VN_A}, \tag{5.16}$$

elde edilir.

5.5. Beklenen Değerin Diferansiyel Denklemi ile ROD Arasındaki Bağıntı

Deterministik yaklaşım ile stokastik yaklaşım farklı fikirlere dayanmasına rağmen birbirlerinden tamamen bağımsız değildirler. Bazı özel durumlarda, stokastik yaklaşımda tanımlanan konum vektörünün beklenen değerinin zamana bağlı türevi ROD'e karşılık gelmektedir.

Stokastik yaklaşımda sistemin konum vektörünü gösteren X rastgele değişkeninin t anındaki beklenen değeri $E[X(t)]$ aşağıdaki şekilde tanımlanır.

$$E[X(t)] = \sum_{x \in \chi} x p(x,t) \tag{5.17}$$

Burada $x \in \chi$, χ sistemin sayılabilir konum uzayıdır. $E[X(t)]$ beklenen değerin türevi tanımı yardımıyla aşağıdaki şekilde elde edilir.

$$\frac{\partial}{\partial t} E[X(t)] = \frac{\partial}{\partial t} \sum_{x \in \chi} x p(x,t) = \sum_{x \in \chi} x \frac{\partial p(x,t)}{\partial t} \tag{5.18}$$

$\frac{\partial p(x,t)}{\partial t}$ yerine (5.11)'de elde edilen TKD kullanılırsa

$$\frac{\partial}{\partial t} E[X(t)] = \sum_{x \in \chi} x \sum_{j=1}^{M} \left[\alpha_j (x - \eta_j) p(x - \eta_j, t) - \alpha_j(x) p(x,t) \right] \tag{5.19}$$

eşitliği elde edilir. Burada gerekli işlemler yapılarak beklenen değerin türevi aşağıdaki şekilde elde edilir (Wilkinson, 2006).

$$\frac{\partial}{\partial t} E[X(t)] = \sum_{j=1}^{M} \left[\sum_{x \in \chi} x \alpha_j (x - \eta_j) p(x - \eta_j, t) - \sum_{x \in \chi} x \alpha_j(x) p(x,t) \right] \tag{5.20}$$

$$= \sum_{j=1}^{M} \left[\sum_{x \in \chi} (x + \eta_j) \alpha_j(x) p(x,t) - \sum_{x \in \chi} x \alpha_j(x) p(x,t) \right] \tag{5.21}$$

$$= \sum_{j=1}^{M} E[(X(t) + \eta_j) \alpha_j(X(t))] - E[X(t) \alpha_j(X(t))] \tag{5.22}$$

$$= \sum_{j=1}^{M} E[\eta_j \alpha_j(X(t))] \tag{5.23}$$

$$= \sum_{j=1}^{M} \eta_j E[\alpha_j(X(t))] \tag{5.24}$$

Eğer R_j reaksiyonunun eğilim fonksiyonu lineer ise yani R_j Bölüm 5.4.'te belirtilen (i), (ii) tiplerinden birisi ise $E[\alpha_j(X(t))] = \alpha_j\left(E\left[X(t)\right]\right)$ şeklinde yazılabilir. Bu ise bize

$$\frac{\partial}{\partial t}E[X(t)]=\sum_{j=1}^{M}\eta_j\alpha_j\left(E\left[X(t)\right]\right), \tag{5.25}$$

sonucunu verir. Eğer, $y(t)=E[X(t)]$ olarak tanımlarsak

$$\frac{d}{dt}y(t)=\sum_{j=1}^{M}\eta_j\alpha_j(y(t)) \tag{5.26}$$

denklemini verir. Bu denklem ise (4.13) ile verilen ROD denklemine eşittir.

Bu sonuç göstermektedir ki stokastik yaklaşım deterministik yaklaşımdan çok daha avantajlıdır. Çünkü stokastik yaklaşım, stokastik dalgalanmaların ve türlerin yoğunluğunun az olduğu durumlarda deterministik yaklaşımdan daha etkili olduğu gibi deterministik yaklaşımın etkili olduğu zamanlarda da geçerliliğini sürdürmektedir.

Tablo 5.1.'de verilen sistem için elde edilen beklenen değerler aşağıdaki şekildedir.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t}E\left[X_1(t)\right]&=-c_1E\left[X_1(t)X_2(t)\right]-c_2E\left[\left(X_1(t)\right)^2-X_1(t)\right],\\
\frac{\partial}{\partial t}E\left[X_2(t)\right]&=-c_1E\left[X_1(t)X_2(t)\right]+\frac{c_2}{2}E\left[\left(X_1(t)\right)^2-X_1(t)\right],\\
\frac{\partial}{\partial t}E\left[X_3(t)\right]&=c_1E\left[X_1(t)X_2(t)\right]-c_3E[X_3(t)],\\
\frac{\partial}{\partial t}E\left[X_4(t)\right]&=c_1E\left[X_1(t)X_2(t)\right]-c_4E[X_4(t)].
\end{aligned} \tag{5.27}$$

Burada, lineer olmayan bir g fonksiyonu ve $Z(t)$ rastgele değişkeni için $E\left[f\left(Z(t)\right)\right]\neq f\left(E\left[Z(t)\right]\right)$ olduğu unutulmamalıdır.

Şimdi aşağıda verilen doğum-ölüm sürecini düşünelim.

$R_1:\ *\xrightarrow{c_1}S$

$R_2:\ \mathrm{S}\xrightarrow{c_2}\varnothing$

$X(t)$, S türünün $t\geq 0$ anındaki molekül sayısını göstermek üzere

$$\frac{\partial}{\partial t}E\left[X(t)\right]=c_1-c_2E\left[X(t)\right] \tag{5.28}$$

şeklindedir. $\left[X(t)\right]$ S türünün $t\geq 0$ anındaki konsantrasyonunu göstermek üzere $X(t)=\left[X(t)\right]VN_A$ eşitliği (5.28)'de yerine koyulursa

$$\frac{\partial}{\partial t}E\left[\left[X(t)\right]VN_A\right]=c_1-c_2E\left[\left[X(t)\right]VN_A\right] \tag{5.29}$$

formunu alır. Beklenen değerin lineerlik özelliğini kullanırsak ve her iki tarafı VN_A'ya bölersek

$$\frac{\partial}{\partial t}E\left[\left[X(t)\right]\right]=\frac{c_1}{VN_A}-c_2E\left[\left[X(t)\right]\right] \tag{5.30}$$

şeklini alır. Bir önceki bölümden elde ettiğimiz $\frac{c_1}{VN_A}=k_1$, $c_2=k_2$ eşitliklerini kullanırsak

$$\frac{\partial}{\partial t}E\left[\left[X(t)\right]\right]=k_1-k_2E\left[\left[X(t)\right]\right] \tag{5.31}$$

formunu alır. Eğer, $y(t)=E\left[\left[X(t)\right]\right]$ olarak tanımlanırsa $\frac{d}{dt}y(t)=k_1-k_2y(t)$ şeklini alır ki bu da verilen sistem için ROD denkleminden başka bir şey değildir.

TKD'nin boyutu sistemde yer alan türlerin ve reaksiyonların sayısına bağlı olarak artacaktır. Bu ise analitik çözümü güçleştirir. Bu nedenle TKD'nin davranışlarını tam olarak yansıtan Stokastik Simülasyon Algoritmaları (SSA) önerilmiştir (Gillespie, 1976; Gillespie, 1992, Gillespie, 2007). Bir sonraki bölümlerimizde Stokastik Simülasyon Algoritmaları ve bu algoritmaların uygulamaları üzerinde duracağız.

6. GILLESPIE'NİN STOKASTİK SİMÜLASYON ALGORİTMALARI

Bu bölümde TKD'nin analitik çözümlerini elde edemediğimiz durumlarda incelenilen $X(t)$ sürecinin dinamiklerini *"tam olarak yansıtan"*; bu nedenle biyokimyasal reaksiyon sistemlerinin modellenmesinde hâlâ referans algoritmalar olarak kullanılan Gillespie'nin Stokastik Simülasyon Algoritmaları (SSA) üzerine çalışacağız. SSA'nın temel fikrine göre $X(t)$'nin simüle edilmiş eğrilerini oluşturmanın anahtarı, TKD için oluşturulan $p(x,t)$ olasılık fonksiyonu yerine aşağıdaki şekilde tanımlanan yeni bir $p(\tau, j \mid x,t)$ olasılık fonksiyonu üzerinde çalışmaktır. SSA algoritmalarının detayları için Gillespie, 1976; Gillespie, 1977; Gillespie, 1992; Gillespie, 2007 yayınları ve bu yayınlar içindeki referanslar incelenebilir.

Bu algoritmaların daha iyi anlaşılması için Gillespie, 1992 yılındaki makalesinde bu olasılık fonksiyonunu şu şekilde tanımlamıştır.

" $p(\tau, j \mid x,t)d\tau = X(t) = x$ *verildiğinde, sistemdeki sonraki reaksiyonun* $[t+\tau, t+\tau+d\tau)$ *zaman aralığında gerçekleşmesi ve bir* R_j *reaksiyonu olması olasılığı"*

Burada $p(\tau, j \mid x,t)$ olasılık fonksiyonu, sistem x konumunda iken iki rastgele değişken olan τ ve j'ye bağlı birleşik bir olasılık yoğunluk fonksiyondur. $0 \le \tau < \infty$ aralığındaki τ reel değişkeni, bir sonraki reaksiyona kadar geçen zamanı; $1 \le j \le M$ aralığındaki j tamsayısı ise $t+\tau$ anında yanacak reaksiyonun indisini temsil eder. $p(\tau, j \mid x,t)d\tau$ olasılık fonksiyonu aşağıdaki şekilde elde edilir (Gillespie, 1992).

$[t, t+\tau+d\tau)$ zaman aralığının, $k>1$ için $k+1$ alt aralığa bölündüğünü kabul edelim. Ayrıca $[t, t+\tau)$ zaman aralığında ilk k alt aralığının boyu $\varepsilon = \frac{\tau}{k}$ olsun. Son alt aralık ise $[t+\tau, t+\tau+d\tau)$ olsun. $X(t) = x$ olmak üzere, $p(\tau, j \mid x,t)d\tau$ olasılık fonksiyonu $[t, t+\tau)$'nun alt aralıklarında hiçbir reaksiyonun yanmadığını, ancak son $[t+\tau, t+\tau+d\tau)$ alt aralığında R_j reaksiyonunun yandığını gösterir. 5. Bölümde $[t, t+dt)$ aralığında hiçbir reaksiyonun yanmama olasılığı Teorem 5.2.2.de $1-\sum_{j=1}^{M}\alpha_j(x)dt + o(dt)$ ile ifade edilmişti. Aynı şekilde bu aralıkta sadece bir R_j

reaksiyonunun yanması olasılığı Teorem 5.2.1.'de $\alpha_j(x)dt + o(dt)$ olarak belirtilmişti. Dolayısıyla bu ifadeler yazıldığında aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$p(\tau, j \mid x,t)d\tau = [1-\alpha_0(x)\varepsilon + o(\varepsilon)]^k[\alpha_j(x)d\tau + o(d\tau)] \tag{6.1}$$

Burada, $\alpha_0(x) = \sum_{j=1}^{M} \alpha_j(x)$ olarak tanımlanmıştır. Elde ettiğimiz bu ifade $d\tau$ 'ya bölünüp $d\tau \to 0$ limit alınırsa aşağıdaki eşitlik elde edilecektir.

$$P(\tau, j \mid x,t) = [1-\alpha_0(x)\varepsilon + o(\varepsilon)]^k \alpha_j(x) \tag{6.2}$$

Bu eşitlik, $k > 1$ tamsayısı için geçerli olduğundan $k \to \infty$ için de geçerli olacaktır. Her bir k aralığında reaksiyonun olmama durumu incelenirse,

$$[1-\alpha_0(x)\varepsilon + o(\varepsilon)]^k = \left[1 - \frac{\alpha_0(x)k\varepsilon}{k} + \frac{o(\varepsilon)k}{k}\right]^k \tag{6.3}$$

olup burada $k\varepsilon = \tau$ olduğundan eşitlik aşağıdaki biçimde ifade edilir.

$$[1-\alpha_0(x)\varepsilon + o(\varepsilon)]^k = \left[1 - \frac{\alpha_0(x)\tau}{k} + \frac{\tau}{k}\left[\frac{o(\varepsilon)}{\varepsilon}\right]\right]^k \tag{6.4}$$

$k \to \infty$ için ifadenin limitini alalım.

$$\lim_{k\to\infty}[1-\alpha_0(x)\varepsilon + o(\varepsilon)]^k = \lim_{k\to\infty}\left[1 - \frac{\alpha_0(x)\tau}{k}\right]^k = e^{-\alpha_0(x)\tau} \tag{6.5}$$

Burada $k \to \infty$ için $\varepsilon = \frac{\tau}{k}$ eşitliği yoluyla, $\varepsilon \to 0$, $\lim_{k\to\infty}\frac{o(\varepsilon)}{\varepsilon} = 0$ olduğu kullanılmıştır. (6.2) denklemine bu sonucun yerleştirilmesi ile aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$p(\tau, j \mid x,t) = e^{-\alpha_0(x)\tau}\alpha_j(x) \tag{6.6}$$

Bu ifade tüm eğilim fonksiyonlarının toplamı olan $\alpha_0(x)$ ile çarpıp bölünürse, p olasılık fonksiyonun yeni formu,

$$p(\tau, j \mid x,t) = \alpha_0(x)e^{-\alpha_0(x)\tau}\frac{\alpha_j(x)}{\alpha_0(x)} \tag{6.7}$$

olarak ifade edilir. Bu denklem, stokastik simülasyon algoritmaları için matematiksel temeli ifade eder. (6.7) denklemi, p olasılık fonksiyonunun iki ayrı yoğunluk fonksiyonunun çarpımı olarak yazılabileceğini göstermektedir (Gillespie, 1992; Higham, 2008).

- $\frac{\alpha_j(x)}{\alpha_0(x)}$ *"yanacak reaksiyonun indisini belirleyen kesikli rastgele değişkene"* karşılık gelir.
- $\alpha_0(x)e^{-\alpha_0(x)\tau}$ *"reaksiyonun yanma zamanını belirleyen sürekli rastgele değişkenin üstel dağılımına ait yoğunluk fonksiyonu"*dur.

Bu ifadeler, j reaksiyonun indisinin ve τ reaksiyonun yanma zamanının istatiksel olarak bağımsız rastgele değişkenler olduğunu belirtir. Bu dağılımlara göre τ ve j değişkenlerini üretmek için Monte-Carlo prosedürleri vardır. Söz konusu prosedür aşağıda Gillespie, (1976) yayını kullanılarak açıklanacaktır.

Monte-Carlo prosedüründe, $p(\tau, j \mid x,t)$ birleşik olasılık fonksiyonundaki τ ve j değişkenlerini üretmek için $[0,1]$ aralığındaki düzgün dağılım yardımıyla rastgele $r \sim U(0,1)$ sayıları üretmek gerekir (Chambers, 1967; Marsaglia ve Bray, 1968). Bölüm 2'de düzgün dağılımı ifade ederken, bir aralıkta x rastgele değişkeni için, o aralığın içinde her değerin olasılığının birbirine eşit olduğunu belirtmiştik. $[0,1]$ aralığında düzgün dağılım ile üretilecek r sayısı için $0 \le \alpha < \beta \le 1$ iken

$$\begin{aligned}\Pr\{\alpha \le r \le \beta\} &= F_X(\beta) - F_X(\alpha) \\ &= \int_{-\infty}^{\beta} f_X(x)dx - \int_{-\infty}^{\alpha} f_X(x)dx \\ &= \int_{-\infty}^{0} f_X(x)dx + \int_{0}^{\beta} 1dx - \int_{-\infty}^{0} f_X(x)dx - \int_{0}^{\alpha} 1dx = \beta - \alpha\end{aligned} \tag{6.8}$$

şeklinde olacaktır. Burada $F_X(x)$, $X \sim U(0,1)$'e ait birikimli dağılım fonksiyonunu; $f_X(x)$ ise $f_X(x) = \begin{cases} 1, & 0 \le x \le 1 \\ 0, & \text{diğer durumlar} \end{cases}$ ile tanımlanan $X \sim U(0,1)$ olasılık yoğunluk fonksiyonunu göstermektedir. Gillespie SSA'ları doğrudan metot ve ilk reaksiyon metodu olarak iki şekilde tanımlanmıştır. Bir sonraki bölümde en çok bilinen SSA metodu olan doğrudan metot incelenecek ve bu incelemenin içerisinde tekrar Monte-Carlo prosedürlerine değinilecektir (Gillespie, 1976; Gillespie, 1992; Gillespie, 2007). 6.1. ve 6.2. bölümlerinde Gillespie, (1976) yayını kullanılarak Doğrudan Metot ve İlk Reaksiyon Metodunun elde edilme aşamaları açıklanacaktır.

6.1. Doğrudan Metot

Çalışmamızın bundan sonraki kısmında doğrudan metot, herhangi iki değişkenli birleşik olasılık yoğunluk fonksiyonunun aşağıdaki şekilde yazılabileceği esasına dayanır. Notasyonu kolaylaştırmak için $p(\tau, j \mid x,t)$ yerine $p(\tau, j) = p(\tau, j \mid x,t)$ kullanılacaktır. Koşullu olasılık kuralına göre,

$$p(\tau, j) = p(\tau)p(j \mid \tau) \tag{6.9}$$

şeklinde yazılabilir.

Burada; $p(\tau)d\tau$, bir sonraki reaksiyonun $[t+\tau, t+\tau+d\tau)$ aralığında yanma olasılığını, $p(j \mid \tau)$ ise $[t+\tau, t+\tau+d\tau)$ aralığında yanacak reaksiyonun R_j reaksiyonu olma olasılığını ifade eder. Olasılığın toplama kuralından, $p(\tau)d\tau$ aşağıdaki şekilde ifade edilebilir.

$$p(\tau) = \sum_{j=1}^{M} p(\tau, j) \tag{6.10}$$

Bu ifade (6.9) eşitliğinde yazılarak aşağıdaki eşitlik oluşturulur.

$$p(j \mid \tau) = \frac{p(\tau, j)}{\sum_{j=1}^{M} p(\tau, j)} \tag{6.11}$$

$p(\tau, j)$ olasılık fonksiyonu (6.7) ile aşağıdaki şekilde verilmişti.

$$p(\tau, j) = \alpha_0(x)e^{-\alpha_0(x)\tau}\frac{\alpha_j(x)}{\alpha_0(x)}$$

Bu eşitliğin $p(\tau)$ ve $p(j \mid \tau)$ cinsinden değerlerini yazalım.

$$p(\tau) = \alpha_0(x)e^{-\alpha_0(x)\tau} \quad \text{ve} \quad p(j \mid \tau) = \frac{\alpha_j(x)}{\alpha_0(x)} \tag{6.12}$$

Her bir olasılık fonksiyonunu bulmak için öncelikle bilinmeyenleri incelememiz gerekir. Monte-Carlo prosedürü, birleşik olasılık fonksiyonundaki τ ve j'yi üretmek için düzgün dağılım yardımıyla rastgele r sayısı üretmeye dayanır. Burada τ ve j değerleri Monte-Carlo prosedürünün *"ters çevirme yöntemi"* ile bulunacaktır.

Herhangi bir $P(x)$ olasılık yoğunluk fonksiyonu için bir x rastgele reel sayısı oluşturacağımızı varsayalım. $x' < x < x' + dx'$ aralığındaki olasılık yoğunluk fonksiyonu $P(x')dx'$ şeklindedir. Burada, Bölüm 2'de birikimli dağılım fonksiyonunun $F(x) = \int_{-\infty}^{x} P(x')dx'$ şeklinde ifade edildiğini hatırlayalım. Verilen bir $P(x)$ olasılık

yoğunluk fonksiyonuna göre bir x rastgele sayısı oluşturmak için ters çevirme yöntemi; $[0,1]$ aralığında tanımlı düzgün dağılımdan bir $r \sim U(0,1)$ sayısını bulmaya dayanır. F , P yoğunluk fonksiyonunun birikimli dağılımı olmak üzere

$$F(x) = r \quad x = F^{-1}(r), \; 0 \le r \le 1$$

şeklindedir.

Bu prosedürün doğru olduğunu ispatlamak için x' ve $x' + dx'$ arasında üretilen x değerinin olasılığını hesaplamalıyız. Bu olasılık, $F(x')$ ve $F(x' + dx')$ arasındaki r 'nin olasılığı ile aynıdır. Daha açık ifade edilirse (6.8) eşitliğinden $\Pr\{F(x') \le r \le F(x' + dx')\} = F(x' + dx') - F(x')$ ayrıca (2.41) ve (2.43)'ten $P(x' < x < x' + dx') = F(x' + dx') - F(x')$ olduğundan r 'nin elde edilme olasılığı ile x 'in elde edilme olasılığı eşittir.

Varsayalım ki, bir x rastgele sayısı için olasılık yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki gibi olsun.

$$P(x) = \begin{cases} Ae^{-Ax}, & 0 \le x < \infty \\ 0, & \text{diğer durumlar} \end{cases} \tag{6.13}$$

$P(x)$ olasılık yoğunluk fonksiyonu, A pozitif sabitli bir üstel dağılımdır. Sürekli dağılımlarda birikimli dağılım fonksiyonunun integrali alındığında

$$F(x) = \int_0^x Ae^{-As} ds = -e^{-As} \Big|_0^x = 1 - e^{-Ax}. \tag{6.14}$$

$F(x) = r$ olduğundan yukarıdaki eşitlikte gerekli cebirsel işlemler yapılarak x sayısını bulmak mümkündür.

$r = 1 - e^{-Ax}$ olduğundan $e^{-Ax} = 1 - r$ yazılabilir. Buradan x sayısı, $\ln(1-r) = -Ax$ ve $x = \frac{1}{A} \ln\left(\frac{1}{1-r}\right)$ olarak elde edilir. Bu ifadede $1-r$ ile r istatiksel olarak eşit rastgele değişkenler olduklarından $\ln\left(\frac{1}{1-r}\right)$ yerine $\ln\left(\frac{1}{r}\right)$ yazılabilir. Sonuç olarak

$$x = \frac{1}{A} \ln\left(\frac{1}{r}\right), \tag{6.15}$$

şeklinde elde edilir.

$p(\tau, j)$ birleşik olasılık fonksiyonu, sürekli rastgele değişkenin olasılık yoğunluk fonksiyonu ile kesikli rastgele değişkenin çarpımı olarak ifade edildiğinden kesikli rastgele değişken de belirlenmelidir.

Kesikli durumda ise $P(i)$ olasılık kitle fonksiyonu için bir i rastgele sayısı oluşturmak gerekir. Bu P olasılık fonksiyonunun birikimli dağılım fonksiyonu ,

$$F(i) = \sum_{i'=-\infty}^{i} P(i') \tag{6.16}$$

olarak tanımlanır. $P(i)$ olasılık kitle fonksiyonuna göre i rastgele sayısı oluşturmayı amaçlayan tersine metot, $[0,1]$ aralığındaki düzgün dağılımdan $F(i-1) < r \le F(i)$ eşitsizliğinden rastgele bir r sayısı oluşturur.

Bu prosedürün doğruluğunu kanıtlamak için, elde edilen i tamsayısının i' tamsayısına eşit olma olasılığını hesaplayalım. Bu $P(i)$ olasılığı, $F(i-1) < r \le F(i)$ olasılığı ile aynıdır. Daha açık bir ifade ile

$$F(i) - F(i-1) = \sum_{i'=-\infty}^{i} P(i') - \sum_{i'=-\infty}^{i-1} P(i') = P(i) \tag{6.17}$$

$$\Pr\{F(i-1) < r \le F(i)\} = F(i) - F(i-1) = P(i) \tag{6.18}$$

şeklindedir.

Olasılık kitle fonksiyonuna göre rastgele bir i tamsayısını üretmeyi varsayalım.

$$P(i) = \begin{cases} \dfrac{\alpha_i}{\sum_{j=1}^{M} \alpha_j}, & \text{i=1,2,...,M} \\ 0, & \text{diğer durumlar} \end{cases} \tag{6.19}$$

Burada α_i negatif olmayan sayılardır. Gillespie'nin SSA'larına ve eğilim fonksiyonlarına karşılık gelmektedir. $F(i-1) < r \le F(i)$ eşitsizliğini kullanarak i sayısını bulalım.

$$F(i-1) < r \le F(i) \tag{6.20}$$

$$\sum_{i=1}^{i-1} P(i') < r \le \sum_{i'=1}^{i} P(i') \tag{6.21}$$

$$\sum_{i'=1}^{i-1} \alpha_i' < r \sum_{j=1}^{M} \alpha_j \le \sum_{i'=1}^{i} \alpha_i' \tag{6.22}$$

Bulunan bu rastgele değişkenler ile $p(\tau, j)$ olasılık fonksiyonunu tanımlayabiliriz. $p(\tau)$ olasılık fonksiyonu için oluşturulan $[0,1]$ aralığındaki düzgün

dağılımla oluşturulan r_1 rastgele değişkeni ile aşağıdaki şekilde τ rastgele sayısı elde edilir.

$$\tau = \left[\frac{1}{\alpha_0(x)}\right] \ln\left(\frac{1}{r_1}\right), \tag{6.23}$$

Aynı şekilde $p(j \mid \tau)$ olasılık fonksiyonu için, $[0,1]$ aralığındaki düzgün dağılımla oluşturulan r_2 rastgele değişkeni (6.22) yardımıyla j sayısı aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$\sum_{j'=1}^{j-1} \alpha_{j'}(x) < r_2 \alpha_0(x) \leq \sum_{j'=1}^{j} \alpha_{j'}(x), \tag{6.24}$$

Özetle, $p(\tau, j)$ olasılık fonksiyonunu yorumlayabilmek için, dağılımlar yardımıyla r_1 ve r_2 sayıları oluşturulup sonrasında da τ ve j değerleri açık bir şekilde hesaplanabilir. Tüm bu sonuçlar kullanılarak Gillespie'nin SSA'larında en yaygın olarak kullanılan Doğrudan Metot'un algoritması aşağıdaki şekilde elde edilir.

6.1.1. Doğrudan metodun algoritması

1) Konum vektörü ve değişim vektörü oluşturulur.
2) Sistem x konum vektörüne sahipken $\alpha_0(x) = \sum_{j=1}^{M} \alpha_j(x)$ hesaplanır.
3) Düzgün dağılım yardımıyla r_1 belirlenir ve bu yolla

   $$\tau = \left[\frac{1}{\alpha_0(x)}\right] \ln\left(\frac{1}{r_1}\right)$$

   elde edilir.
4) Düzgün dağılım yardımıyla r_2 belirlenir ve bu yolla,

   $$\sum_{k=1}^{j-1} \alpha_k(x) < \alpha_0(x) r_2 \leq \sum_{k=1}^{j} \alpha_k(x)$$

   olacak şekilde j elde edilir.
5) $t \to t + \tau$ ve $x = x + \eta_j$ olacak şekilde güncellenir.
6) 2.basamaktan algoritmaya devam edilir.

Bir sonraki bölümümüzde Gillespie SSA'larının ikincisi olan ilk reaksiyon metodu üzerine çalışılacaktır.

6.2. İlk Reaksiyon Metodu

Doğrudan metot ile ilk reaksiyon metodunun her ikisi de TKD'nin davranışlarını tam olarak yansıtan algoritmalardır. Bu iki metodu birbirinden ayıran oluşacak reaksiyonun zamanını ve indislerini belirleme şeklidir. Doğrudan metotta $[0,1]$ aralığındaki düzgün dağılımdan elde edilen r_1 ve r_2 rastgele değişkenleri ile τ ve j bulunurken, ilk reaksiyon metodunda her bir reaksiyon için ayrı rastgele değişkenler elde edilir. Bir önceki bölümden hareketle $(t+\tau, t+\tau+d\tau)$ zaman aralığında bir kez yanma olasılığı olan her bir R_k reaksiyonu için bir $r_k \square U(0,1)$ üretelim ve reaksiyonun yanma zamanı olan τ_k'yı

$$\tau_k = \left[\frac{1}{\alpha_k}\right] \ln\left(\frac{1}{r_k}\right) \qquad (k=1,2,...,M) \tag{6.25}$$

şeklinde belirleyelim (Gillespie, 1976).

- τ : τ_k'nın en küçüğü
- j : τ_k'nın en küçük indisi

$\tilde{p}(\tau, j)d\tau$ $(t+\tau, t+\tau+d\tau)$ zaman aralığında bir R_j reaksiyonunun yanma olasılığını göstersin (Gillespie, 1976; Gillespie, 1992; Gillespie, 2007). Bu durumda

$$\tilde{p}(\tau, j)d\tau = \Pr\{\tau < \tau_j < \tau + d\tau\} \Pr\{\tau_k > \tau, \ \forall\, k \neq j\} \tag{6.26}$$

(6.12)'ye göre $(t+\tau, t+\tau+d\tau)$ zaman aralığında τ_j anında yanma olasılığı aşağıdaki şekildedir.

$$\tau_j = \frac{1}{\alpha_j(x)} \ln\left(\frac{1}{r_j}\right) \qquad \text{(j=1,2,...,M).}$$

$$\Pr\{\tau < \tau_j < \tau + d\tau\} = e^{-\alpha_j \tau} \alpha_j d\tau \,,$$

Aynı şekilde τ_k ifadesi de $\tilde{p}(\tau, j)d\tau$ eşitliğinde yerine yazılırsa

$$\Pr\{\tau_k > \tau, \ \forall\, k \neq j\} = \Pr\left\{\left(\frac{1}{\alpha_k}\right) \ln\left(\frac{1}{r_k}\right) > \tau, \ \forall\, k \neq j\right\}$$

$$= \Pr\left\{r_k < e^{-\alpha_k \tau}, \ \forall\, k \neq j\right\}$$

$$= \prod_{\substack{(k=1) \\ k \neq j}}^{M} \Pr\left\{r_k < e^{-\alpha_k \tau}\right\}$$

ifadesi elde edilir. En son eşitlik elde edilen r_k $(k=1,2,...,M)$ rastgele değişkenlerinin birbirlerinden bağımsız olması dolayısıyla olasılıklarının çarpılabileceği gerçeğine dayanır. (6.8)'de $\alpha=0$ alınırsa aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$\Pr\{\tau_k > \tau,\ \forall\ k \neq j\} = \prod_{\substack{(k=1)\\ k\neq j}}^{M} e^{-\alpha_k \tau} \tag{6.27}$$

$\tilde{p}(\tau, j)d\tau$ olasılık fonksiyonunda (6.26) ve (6.27) ifadeleri yerine yazılırsa

$$\begin{aligned}\tilde{p}(\tau, j)d\tau &= \Pr\left\{\tau < \tau_j < \tau + d\tau\right\} \Pr\{\tau_k > \tau,\ \forall\ \mathrm{k} \neq j\} \\ &= \alpha_j d\tau \prod_{k=1}^{M} e^{-\alpha_k \tau} \\ &= \alpha_k e^{\left[-\sum_{k=1}^{M} \alpha_k \tau\right]} d\tau\end{aligned} \tag{6.28}$$

olarak elde edilir.

İlk reaksiyon metodu, doğrudan metot gibi etkilidir. Ancak ilk reaksiyon metodu, reaksiyondaki her bir reaksiyon için M tane rastgele sayıyı elde etmeyi gerektirir. Doğrudan metotta ise sadece iki tane r rastgele sayılarını bulmak yeterlidir. Ayrıca M tane reaksiyondaki r rastgele sayılarını hesaplamak daha yavaş ve daha çok zaman alacaktır. Bu yüzden doğrudan metot daha avantajlıdır (Gillespie, 1976; Gillespie, 1977).

6.2.1. İlk reaksiyon metodunun algoritması

1) Konum vektörü ve değişim vektörü oluşturulur.
2) Düzgün dağılım yardımıyla $r_1, r_2, ..., r_M$, M rastgele sayıları çizilir.
3) $\tau_j = \dfrac{1}{\alpha_j(x)} \ln\left(\dfrac{1}{r_j}\right)$ $(j=1,2,...,M)$ elde edilir.
4) $\tau \equiv \min\left\{\tau_1, \tau_2, ..., \tau_M\right\}$ en küçüğü

   $j \equiv \min\left\{\tau_1, \tau_2, ..., \tau_M\right\}$ en küçük indeks
5) $t \to t+\tau$ ve $x \to x+\eta_j$ olacak şekilde güncellenir.
6) 2.basamaktan algoritmaya devam edilir.

7. UYGULAMALAR

Çalışmamızın bu bölümünde, önceki bölümlerde ifade edilen deterministik ve stokastik yaklaşımlar Doğum-Ölüm Modeli, Lotka-Volterra Av-Avcı Modeli ve Glikoz Modeli gibi farklı boyutlardaki sistemlere uygulanacak ve elde edilen sonuçlar karşılaştırılacaktır.

7.1. Doğum-Ölüm Modeli

Deterministik Yaklaşım

Doğum-ölüm modeli, tek tür içeren bir reaksiyon modelidir. Okuyucunun, deterministik yaklaşım ile stokastik yaklaşım arasındaki farkı tek tür içeren bir reaksiyon sistemi yardımıyla daha iyi anlayacağı düşünülerek bu basit model ilk uygulama olarak yer verilmiştir. Doğum-ölüm modelinin reaksiyon sistemi aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$R_1: \quad * \xrightarrow{k_1} S$$

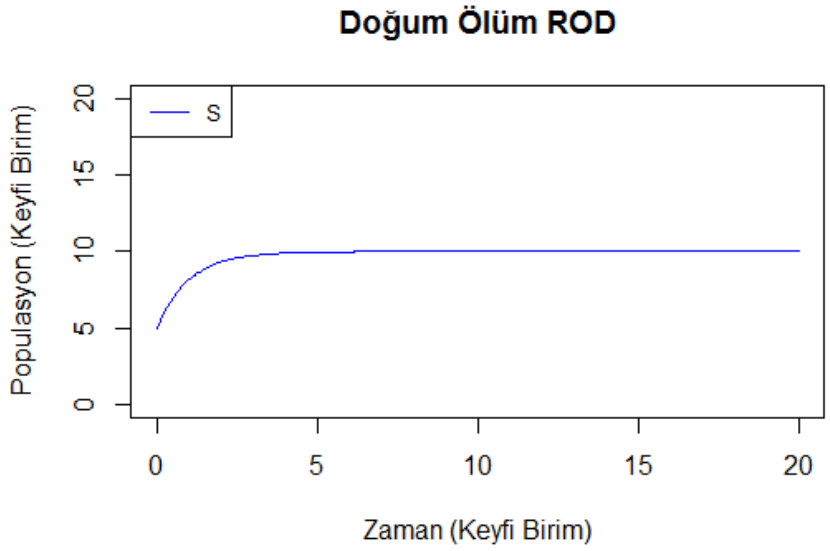
$$R_2: \quad S \xrightarrow{k_2} \varnothing$$

Bu reaksiyon sisteminde $k_1 > 0$ reaksiyon oranına sahip R_1 reaksiyonu doğum, $k_2 > 0$ reaksiyon sabitine sahip R_2 reaksiyonu ise ölüm reaksiyon kanalı olarak adlandırılır.

Sistemin t anındaki konum vektörü, $X(t) = S(t)$ olarak ifade edilir. Konum vektörünün başlangıç sayısı $S(0) = 5$, $t \in [0, 20]$ olup deterministik reaksiyon oran sabitlerinin vektör gösterimi $k = (k_1, k_2)^T = (10,1)^T$ şeklindedir. Burada ilk reaksiyonda S türü k_1 oranında artmakta iken, ikinci reaksiyonda $k_2[S(t)]$ oranında azalmaktadır. Aşağıda doğum-ölüm modelinin ROD verilmiştir.

$$\frac{d}{dt}\left[S(t)\right] = k_1 - k_2[S(t)] \tag{7.1}$$

Buradaki ROD, verilen deterministik reaksiyon oran sabitleri ve sistemin başlangıç anındaki konumu Algoritma 2 kullanılarak çözümlendiğinde Şekil 7.1. elde edilmiştir (Ogras ve Altıntan, 2021).



Şekil 7.1. Doğum-Ölüm reaksiyon sisteminin deterministik modelleme ile elde edilen (7.1) denkleminin $S(0)=5,\ k=(10,1)^T,\ t\in[0,20]$ alınarak, Algoritma 2 yoluyla elde edilen sonucu

Buradaki şekilde sistemin dengede olması görülmektedir. Sistemin dengede olması, $S(0)=5$ başlangıç konumundayken zamanla artıp belirli bir zamandan sonra sabit ilerlemesini ifade eder. Yani, $\frac{d}{dt}[S(t)]=0$'dır. Bu ise $[S(t)]=\frac{k_1}{k_2}=10$ olduğu zaman mümkündür.

Algoritma 2: Doğum-Ölüm Modeli için oluşturulan ROD algoritması

```
#*********************************************************************#
                Doğum-Ölüm ROD Algoritması
#*********************************************************************#
#---------------------------------------------------------------------------------------------
# Fonksiyonun girdileri
#---------------------------------------------------------------------------------------------
# t                 : Zaman adimlari
# Y                 : Her zaman adimi icin konumu gosteren matris
# reaksiyon.orani : Her reaksiyonun oranindan olusan vektor
#---------------------------------------------------------------------------------------------
#Reaksiyonlar
#R_1: S-->*
#R_2: *-->S
#---------------------------------------------------------------------------------------------
library(deSolve);library(lattice)
Dogum_Olum<-function (t, Y, reaksiyon.orani){
  with(as.list(reaksiyon.orani),{
    dYdt<-reaksiyon.orani[2]-reaksiyon.orani[1]*Y
    return(list(c(dYdt)))})
}
```

Stokastik Yaklaşım

Doğum-ölüm modelinin stokastik yaklaşımı için Tablo 7.2.'de net değişim vektörleri ve eğilim fonksiyonları verilmiştir.

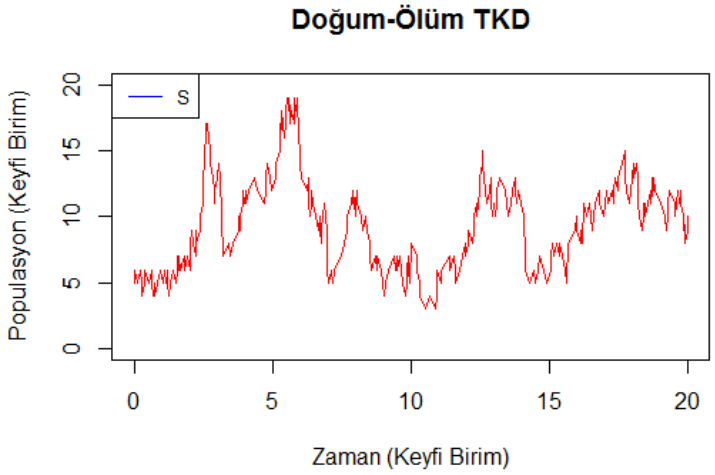
Tablo 7.1. Doğum-Ölüm Modelinin eğilim fonksiyonları ve net değişim vektörleri

Reaksiyon	Net değişim vektörleri	Eğilim fonksiyonları
$* \xrightarrow{c_1} S$	$\eta_1 = 1$	$\alpha_1(x) = c_1$
$S \xrightarrow{c_2} \varnothing$	$\eta_2 = -1$	$\alpha_2(x) = c_2 s$

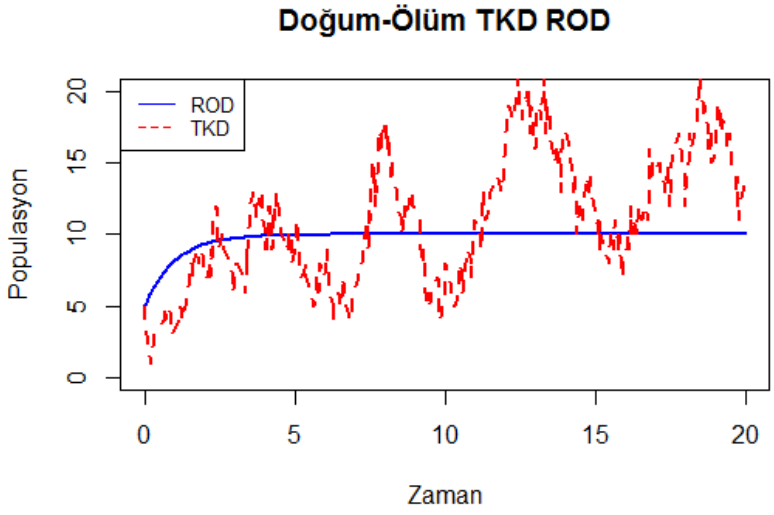
Bu durumda TKD aşağıdaki şekilde oluşturulur.

$$\frac{\partial}{\partial t} p(s,t) = c_1 p(s-1,t) - c_1 p(s,t) + c_2 (s+1) p(s+1,t) - c_2 s p(s,t) \tag{7.2}$$

Başlangıç değerleri önceki bölümle aynı alınarak; yani $S(0) = 5$, $c = (c_1, c_2)^T = (10,1)^T$, $t \in [0,20]$ iken Algoritma 1'de verilen Gillespie'nin doğrudan metodu ile elde edilen simülasyon sonuçları Şekil 7.2.'de görülebilir. Şekil 7.3.'te ise stokastik yaklaşım ve deterministik yaklaşım ile elde edilen simülasyon sonuçları bir arada verilmiştir (Ogras ve Altıntan, 2021).



Şekil 7.2. Doğum-ölüm reaksiyon sisteminin stokastik yaklaşım ile elde edilen (7.2) denkleminin S(0)=5, $c = (10,1)^T$, $t \in [0,20]$ alınarak Algoritma 1 yoluyla elde edilen simülasyon sonuçları



Şekil 7.3. Doğum-ölüm reaksiyon sisteminin deterministik modelleme ile elde edilen (7.1) denklemi ve stokastik modelleme ile elde edilen (7.2) denkleminin birlikte elde edilen simülasyon sonuçları

Şekil 7.3.'te görülmektedir ki, deterministik yaklaşımda elde ettiğimiz ROD düz bir çizgi ile gösterilirken, stokastik yaklaşımda elde ettiğimiz TKD kesik kesik çizgilerle gösterilmiştir. Bu durum, doğrudan metot algoritması ile oluşturduğumuz Şekil 7.2.'nin her bir simülasyonda farklı rastgele değişkenlerin üretilmesiyle şekillerin tamamen aynı olmayıp benzerinin oluşmasını ifade eder. Ayrıca stokastik yaklaşımda konum vektörünün kesikli olması Şekil 7.2.'de de görüldüğü üzere kesikli bir grafiğin oluşmasını temsil eder.

Algoritma 1: Gillespie'nin doğrudan metot algoritması

```
#************************************************************************ #
#                Gillespie algoritması                                     #
#************************************************************************ #
#-------------------------------------------------------------------------#
# Gillespie fonksiyonunun girdileri
#-------------------------------------------------------------------------#
# harcanan.listesi  : Her reaksiyonun reaktantlarının molekül sayılarının listesi
# uretilen.listesi  : Her reaksiyonun ürünlerinin molekül sayılarının listesi
# reaksiyon.orani   : Her reaksiyonun oranından oluşan vektör
# Y.baslangic       : Konum moleküllerinin başlangıç sayısı
# t.total           : Maksimum zaman
#-------------------------------------------------------------------------#
#-------------------------------------------------------------------------#
# Gillespie fonksiyonunun çıktıları
#-------------------------------------------------------------------------#
# Y                 : Her zaman adımı için konumu gösteren matris
# Satırların sayısı : Belirli zamandaki toplam iterasyon(yineleme) sayısı
# sütunların sayısı : Konum moleküllerinin toplam sayısı
# V.egilim          : Her bir zaman adımı için her reaksiyonun eğilimini gösteren matris
# Time              : Her zaman adımını gösteren vektör
#-------------------------------------------------------------------------#
```

```
Gillespie_tez<-function(harcanan.listesi, uretilen.listesi, reaksiyon.orani, Y.baslangic,
t.total){
  t<-0
  sayac<-1
  stokiometrik.matris<-uretilen.listesi-harcanan.listesi
  v<-dim(stokiometrik.matris)
  turlerin.sayisi<-v[1];reaksiyonlarin.sayisi<-v[2];

  Y <- as.vector(Y.baslangic)
  Y<-Y.baslangic
  V.egilim<-egilim(Y,harcanan.listesi,reaksiyon.orani)
  Time<-matrix(0,nrow=1,ncol=10000000)
  Y.tum<-matrix(0,nrow=turlerin.sayisi ,ncol=10000000)
  Time[1]<-t
  Y.tum[,1]<-Y

  while(t<t.total & sum(Y<0)==0 & sum(V.egilim)!=0){

    reac.prob <- V.egilim/sum(V.egilim)
    t.step <- -log(runif(1))/sum(V.egilim)
    t<-t+t.step
    sonraki.reaksiyon <- sample(1:reaksiyonlarin.sayisi,1,prob=reac.prob)
    Y<-Y+stokiometrik.matris[,sonraki.reaksiyon]
    V.egilim<-egilim(Y,harcanan.listesi,reaksiyon.orani)

    sayac<-sayac+1
    Time[sayac]<-t
    Y.tum[,sayac]<-Y
}

  return(list(Time[(1:sayac)],Y.tum[,(1:sayac)]))

}

#*************** Gillespie Fonksiyonun sonu ****************************
#***********************************************************************
#               Eğilim Fonksiyonu
#***********************************************************************
#-----------------------------------------------------------------------------------------#
# Eğilim fonksiyonunun girdileri
#-----------------------------------------------------------------------------------------#
# harcanan.listesi  : Her reaksiyondaki reaktantların molekül sayılarının listesi
# uretilen.listesi    : Her reaksiyonun ürünlerinin molekül sayılarının listesi
# x                   : Sistemin başlangıç değeri
#-----------------------------------------------------------------------------------------#
# Eğilim fonksiyonunun çıktıları
#-----------------------------------------------------------------------------------------#
# Reaksiyon_egilimi  : Her reaksiyonun eğilim fonksiyonunu gösteren vektör
# Toplam_egilim       : Eğilim fonksiyonlarının toplamı
#-----------------------------------------------------------------------------------------#
```

```
egilim<-function(x,harcanan.listesi,reaksiyon_sabiti){

 #bu dosya eğilim fonksiyonlarını hesaplar.
 # * ---->S, S_{1}+S_{2}+...+S_{n} ---> *

 v=dim(harcanan.listesi)
 turlerin_sayisi=v[1];reaksiyonlarin_sayisi=v[2];
 reaksiyon_egilimi=matrix(0,reaksiyonlarin_sayisi,1);
 for  (i in 1:reaksiyonlarin_sayisi){
  if (sum(harcanan.listesi[,i])==0){
   reaksiyon_egilimi[i]=reaksiyon_sabiti[i]
  }
  else if(sum(harcanan.listesi[,i])==2 & sum(harcanan.listesi[,i] != 0)==1 ){

reaksiyon_egilimi[i]=0.5*reaksiyon_sabiti[i]*x[which(harcanan.listesi[,i]!=0)]*(x[wh
ich(harcanan.listesi[,i]!=0)]-1)
  }
  else{
   reaksiyon_egilimi[i]=reaksiyon_sabiti[i]*prod(x[which(harcanan.listesi[,i]!=0)])
  }
 }

 toplam_egilim=sum(reaksiyon_egilimi)
 return(reaksiyon_egilimi)
}
```

7.2. Lotka-Volterra (Av-Avcı) Modeli

Deterministik Yaklaşım

Lotka-Volterra Modeli av ve avcı arasındaki ilişkiyi tanımlayan bir modeldir. Reaksiyon sisteminde $S_1(Av)$ ve $S_2(Avcı)$ olmak üzere iki tür mevcuttur. Reaksiyon sistemi aşağıdaki şekildedir.

$$R_1: \quad S_1 \xrightarrow{k_1} 2S_1$$

$$R_2: \quad S_1 + S_2 \xrightarrow{k_2} 2S_2$$

$$R_3: \quad S_1 \xrightarrow{k_3} \varnothing$$

$$R_4: \quad S_2 \xrightarrow{k_4} \varnothing$$

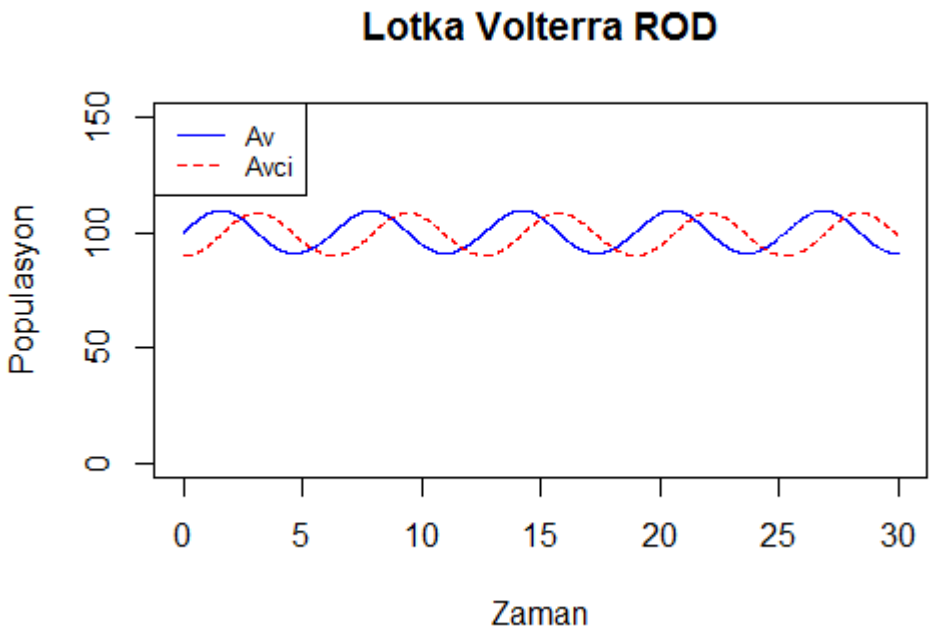
Bu sistemde R_1 reaksiyonu avların doğmasını, R_2 reaksiyonu avcıların avı yemesini, R_3 ve R_4 reaksiyonları ise sırasıyla avların ve avcıların ölmesini modeller. Söz konusu reaksiyonlara ait reaksiyon oran sabitleri sırasıyla $k_1 > 0$, $k_2 > 0$, $k_3 > 0$, $k_4 > 0$ şeklindedir.

Sistemin t anındaki konum vektörü, $X(t)=(S_1(t),S_2(t))^T$ ile ifade edilirken uygulamamızda konum vektörünün başlangıç değeri $X(0)=(100,90)^T$ olarak alınacaktır. Deterministik reaksiyon oran sabitleri $k=(k_1,k_2,k_3,k_4)^T=(1,0.01,0.01,1)^T$ ve $t\in[0,30]$ olarak belirlenmiştir. Av-avcı modeli için ROD aşağıdaki şekildedir.

$$\frac{d}{dt}[S_1(t)]=k_1[S_1(t)]-k_2[S_1(t)][S_2(t)]-k_3[S_1(t)]$$

$$\frac{d}{dt}[S_2(t)]=k_2[S_1(t)][S_2(t)]-k_4[S_2(t)] \qquad (7.3)$$

Buradaki ROD, verilen deterministik reaksiyon oran sabitleri ve sistemin başlangıç anındaki konumu Algoritma 3 kullanılarak çözümlendiğinde Şekil 7.4. elde edilmiştir (Ogras ve Altıntan, 2021).



Şekil 7.4. Lotka- Volterra reaksiyon sisteminin deterministik modelleme ile elde edilen (7.3) denkleminin $X(0)=(100,90)^T$, k=$(1,0.01,0.01,1)^T$, $t\in[0,30]$ alınarak, Algoritma 3 yoluyla elde edilen sonucu

Burada dalgasal bir şekil görülmektedir. Bunun nedeni, Lotka-Volterra modelinde av veya avcının tamamen yok olmamasından kaynaklanmaktadır. İlk durumda avın çok olması görülürken zamanla avcının avı tüketmesi ile avda azalma görülür ancak avın tamamen azalması avcının da zamanla azalacağı tehlikesini beraberinde getirir. Ekolojik denge açısından her iki tür de dalgasal artış-azalış göstermektedir.

Algoritma 3: Lotka-Volterra (Av-Avcı) Modeli için oluşturulan ROD algoritması

```
#*********************************************************************#
#       Lotka-Volterra      (Av-Avcı)       Modeli      ROD      Algoritması          #
#*********************************************************************#
#---------------------------------------------------------------------------------------#
# Fonksiyonun girdileri
#---------------------------------------------------------------------------------------#
# t                 : Zaman adimlari
# Y                 : Her zaman adimi icin konumu gosteren matris
# reaksiyon.orani : Her reaksiyonun oranindan olusan vektor
#---------------------------------------------------------------------------------------#
#Reaksiyonlar
#R_1: S_1-->2S_1
#R_2: S_1+S_2-->2S_2
#R_3: S_2-->*
#R_4: S_1-->*
#---------------------------------------------------------------------------------------#
library(deSolve);library(lattice)

Lotka_Volterra <-function (t, Y, reaksiyon.orani){
  Av<-Y[1]
  Avci<-Y[2]
  with(as.list(reaksiyon.orani),{
    dAvdt<-reaksiyon.orani[1]*Av-reaksiyon.orani[2]*Av*Avci-reaksiyon.orani[4]*Av
    dAvcidt<-reaksiyon.orani[2]*Av*Avci-reaksiyon.orani[3]*Avci
    return(list(c(dAvdt,dAvcidt)))})
}
```

Stokastik Yaklaşım

Av-avcı modelinin stokastik yaklaşım için Tablo 7.2.'de net değişim vektörleri ve eğilim fonksiyonları verilmiştir.

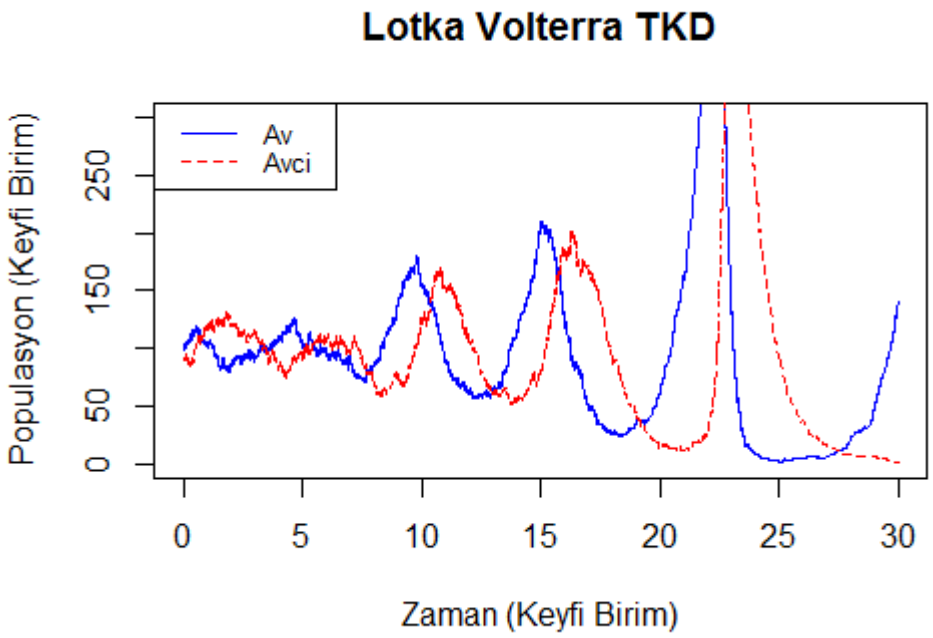
Tablo 7.2. Av-avcı modelinin net değişim vektörleri ve eğilim fonksiyonları

Reaksiyon	Net değişim vektörleri	Eğilim fonksiyonları
$S_1 \xrightarrow{c_1} 2S_1$	$\eta_1 = (1,0)^T$	$\alpha_1(x) = c_1 s_1$
$S_1 + S_2 \xrightarrow{c_2} 2S_2$	$\eta_2 = (-1,1)^T$	$\alpha_2(x) = c_2 s_1 s_2$
$S_1 \xrightarrow{c_3} \varnothing$	$\eta_3 = (-1,0)^T$	$\alpha_3(x) = c_3 s_1$
$S_2 \xrightarrow{c_4} \varnothing$	$\eta_4 = (0,-1)^T$	$\alpha_4(x) = c_4 s_2$

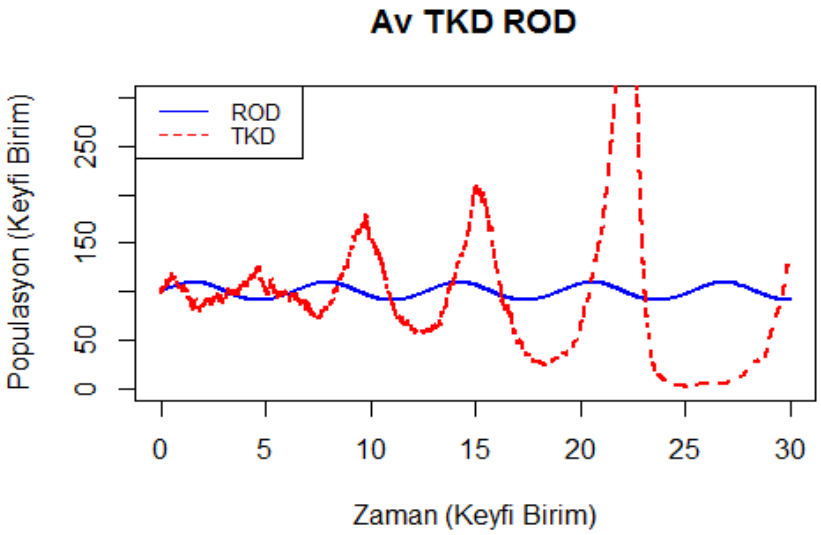
Bu durumda TKD aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$\frac{\partial}{\partial t}p(x,t) = c_1(s_1-1)p(s_1-1,s_2,t) - c_1 s_1 p(s_1,s_2,t)$$
$$+c_2(s_1+1)(s_2-1)p(s_1+1,s_2-1,t) - c_2 s_1 s_2 p(s_1,s_2,t)$$
$$+c_3(s_1+1)p(s_1+1,s_2,t) - c_3 s_1 p(s_1,s_2,t)$$
$$+c_4(s_2+1)p(s_1,s_2+1,t) - c_4 s_2 p(s_1,s_2,t)$$

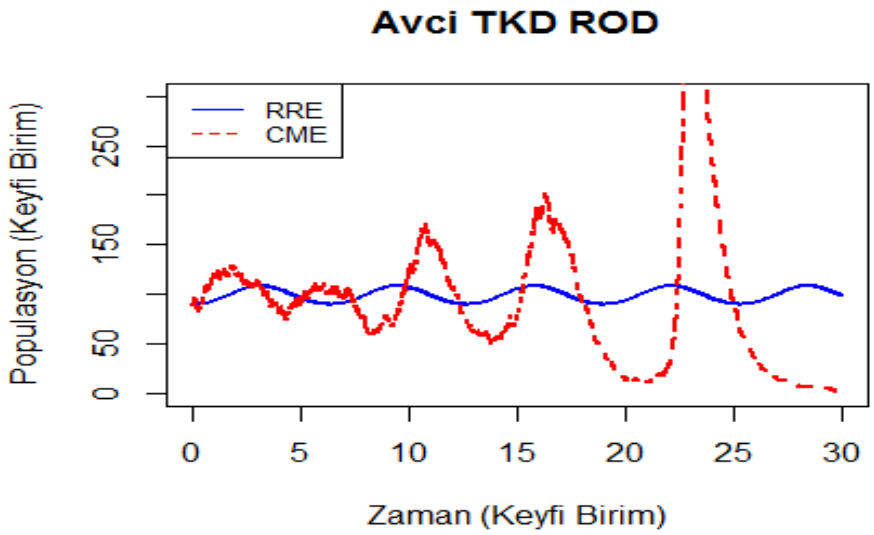
Başlangıç değerleri $X(0) = (100,90)^T$, $c = (c_1,c_2,c_3,c_4)^T = (1,0.01,0.01,1)^T$ iken $t \in [0,30]$ için Algoritma 1'de verilen Gillespie'nin doğrudan metodu ile elde edilen simülasyon sonuçları Şekil 7.5.'de görülebilir. Av modeli için, deterministik modelde elde edilen ROD ile doğrudan metodun simülasyon sonuçları Şekil 7.6.'da, avcı içinse Şekil 7.7.'de gösterilmiştir (Ogras ve Altıntan, 2021).



Şekil 7.5. Lotka-Volterra modelinin stokastik yaklaşım ile elde edilen (7.4) denkleminin $X(0) = (100,90)^T$, $c = (1,0.01,0.01,1)^T$, $t \in [0,30]$ alınarak Algoritma 1 yardımıyla elde edilen sonucu



Şekil 7.6. Lotka-Volterra modelinin deterministik yaklaşım ile elde edilen (7.3) ROD ile stokastik yaklaşım ile elde edilen (7.4) TKD'nin doğrudan metot ile elde edilen simülasyonunun Av için karşılaştırılması



Şekil 7.7. Lotka-Volterra modelinin deterministik yaklaşım ile elde edilen ROD (7.3) ile stokastik yaklaşım ile elde edilen TKD'nin (7.4) doğrudan metot ile elde edilen simülasyonunun Avcı için karşılaştırılması

Şekil 7.5., Şekil 7.6. ve Şekil 7.7.de elde edilen simülasyonlar, doğrudan metot algoritmasının yalnızca bir kez çalıştırılması sonucunda elde edilmiştir. Bu şekillerde görülen sıçramalar da algoritmanın bir kez çalıştırılmasından kaynaklanmaktadır.

7.3. Glikoz Modeli

Deterministik Yaklaşım

Glikoz modeli, altı türün etkileşime girmesi ile oluşan bir reaksiyon sistemidir (Klipp ve ark., 2009). Aşağıda glikoz modelinin reaksiyon sistemi verilmiştir.

$$R_1: \quad * \xrightarrow{k_1} Glikoz$$

$$R_2: \quad Glikoz + ATP \xrightarrow{k_2} Glikoz6P + ADP$$

$$R_3: \quad Glikoz6P \xrightarrow{k_3} Fruc6P$$

$$R_4: \quad Fruc6P \xrightarrow{k_4} Glikoz6P$$

$$R_5: \quad Fruc6P + ATP \xrightarrow{k_5} Fruc1.6P_2 + ADP$$

$$R_6: \quad Fruc1.6P_2 \xrightarrow{k_6} Fruc6P$$

$$R_7: \quad Fruc1.6P_2 \xrightarrow{k_7} *$$

$$R_8: \quad ADP \xrightarrow{k_8} ATP$$

Sistemin $t \geq 0$ anındaki konum vektörü, $X(t) = (Glikoz, Glikoz6P, Fruc6P, Fruc1.6P_2, ATP, ADP)^T$ ile ifade edilirken konum vektörünün başlangıç değeri $X(0) = (8,2,1,3,5,5)^T$ olarak belirtilmiştir. Deterministik reaksiyon oran sabitleri ise $k = (0.25, 0.03, 0.1, 1, 1, 1, 1, 2.5)^T$ ve $t \in [0,30]$ şeklindedir. Glikoz modelinin ROD aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$\frac{d}{dt}[Glikoz] = k_1 - k_2[Glikoz][ATP]$$

$$\frac{d}{dt}[Glikoz6P] = k_2[Glikoz][ATP] - k_3[Glikoz6P] + k_4[Fruc6P]$$

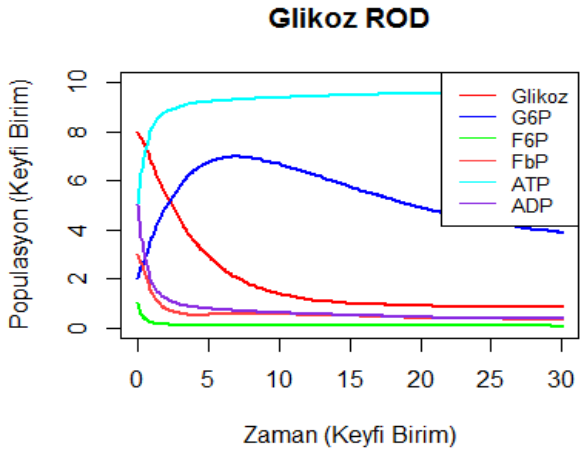
$$\frac{d}{dt}[Fruc6P] = k_3[Glikoz6P] - k_4[Fruc6P] - k_5[Fruc6P][ATP] + k_6[Fruc1.6P_2]$$

$$\frac{d}{dt}[Fruc1.6P_2] = k_5[Fruc6P][ATP] - k_6[Fruc1.6P_2] - k_7[Fruc1.6P_2] \qquad (7.4)$$

$$\frac{d}{dt}[ATP] = -k_2[Glikoz][ATP] - k_5[Fruc6P][ATP] + k_8[ADP]$$

$$\frac{d}{dt}[ADP] = k_2[Glikoz][ATP] + k_5[Fruc6P][ATP] - k_8[ADP]$$

ROD, sistemin başlangıç anındaki konumu ve deterministik reaksiyon oran sabitleri ile Algoritma 4 kullanılarak çözümlendiğinde Şekil 7.8. elde edilmiştir (Ogras ve Altıntan, 2021).



Şekil 7.8. Glikoz modelinin deterministik yaklaşım ile elde edilen reaksiyon oran denkleminin (7.5) $X(0)=(8,2,1,3,5,5)^T$, $k=(0.25,0.03,0.1,1,1,1,1,2.5)^T, t\in[0,30]$ alınarak Algoritma 4 ile elde edilen sonucu

Bu modelde altı türün etkileşimi Şekil 7.8. ve Şekil 7.9.da gösterilmiştir. Glikoz modelinde glikoz molekülü azalmaktadır. Bunun nedeni, glikoz molekülü ilk reaksiyonda üretilirken R_2 reaksiyonunda reaktant olup yanmasıdır. Aynı şekilde Glikoz6P molekülü R_2 ve R_4 reaksiyonlarında üretilirken R_3 reaksiyonunda harcanmaktadır. Fruc6P ve Fruc1.6P_2 türleri reaksiyonlarda hem reaktant hem de ürün olarak görülmektedirler. Son olarak ATP ve ADP türlerinin de R_2, R_5 ve R_8 reaksiyonlarında birbirlerine dönüştüğü görülür.

Algoritma 4: Glikoz Modeli için oluşturulan ROD algoritması

```
#*********************************************************************#
                    Glikoz ROD Algoritması
#*********************************************************************#
#---------------------------------------------------------------------------------------#
# Fonksiyonun girdileri
#---------------------------------------------------------------------------------------#
# t                    : Zaman adımları
# Y                    : Her zaman adimi icin konumu gosteren matris
# reaksiyon.orani  : Her reaksiyonun oranindan olusan vektor
#---------------------------------------------------------------------------------------#
# Reaksiyonlar
#R_1: *-->Glikoz
#R_2: Glikoz+ATP-->Gluc6P+ADP
#R_3: Gluc6P-->Fruc6P
```

```
#R_4: Fruc6P-->Gluc6P
#R_5: Fruc6P+ATP-->Fruc1.6P+ADP
#R_6: Fruc1.6P-->Fruc6P
#R_7: Fruc1.6P-->*
#R_8: ADP-->ATP
#-------------------------------------------------------------------------------------------#
library(deSolve);library(lattice)
Glikoz <-function (t, Y, reaksiyon.orani){
  Glikoz<-Y[1];G6P<-Y[2];F6P<-Y[3];FbP<-Y[4];ATP<-Y[5];ADP<-Y[6]
  with(as.list(reaksiyon.orani),{
    dGlikozdt<-reaksiyon.orani[1]-reaksiyon.orani[2]*ATP*Glikoz
    dG6Pdt<-reaksiyon.orani[2]*ATP*Glikoz-
reaksiyon.orani[3]*G6P+reaksiyon.orani[4]*F6P
    dF6Pdt<-reaksiyon.orani[3]*G6P-reaksiyon.orani[4]*F6P-
reaksiyon.orani[5]*ATP*F6P+reaksiyon.orani[6]*FbP
    dFbPdt<-reaksiyon.orani[5]*ATP*F6P-reaksiyon.orani[6]*FbP-
reaksiyon.orani[7]*FbP
    dATPdt<-reaksiyon.orani[8]*ADP-reaksiyon.orani[2]*ATP*Glikoz-
reaksiyon.orani[5]*ATP*F6P
    dADPdt<-reaksiyon.orani[2]*ATP*Glikoz+reaksiyon.orani[5]*ATP*F6P-
reaksiyon.orani[8]*ADP
    return(list(c(dGlikozdt,dG6Pdt,dF6Pdt,dFbPdt,dATPdt,dADPdt)))}
    )
}
```

Stokastik Yaklaşım

Glikoz modelinin stokastik yaklaşım ile TKD oluşturmak için net değişim vektörleri ve eğilim fonksiyonları Tablo 7.3.'te verilmiştir.

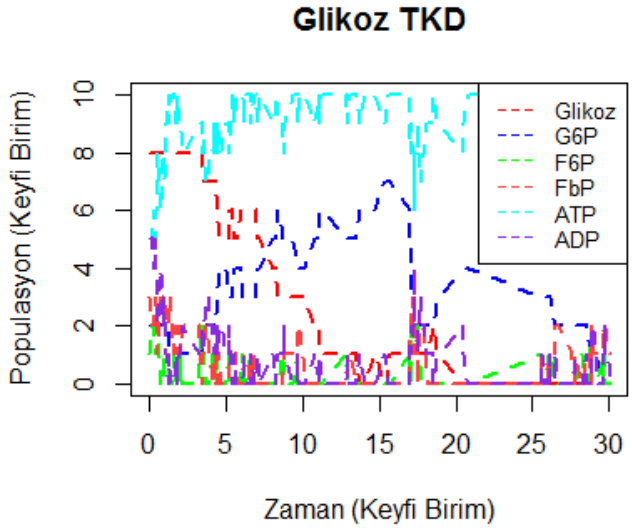
Tablo 7.3. Glikoz modelinin net değişim vektörleri ve eğilim fonksiyonları

Reaksiyon	Net değişim vektörleri	Eğilim fonksiyonları
$* \xrightarrow{c_1} Glikoz$	$\eta_1 = (1,0,0,0,0,0)^T$	$\alpha_1(x) = c_1$
$Glikoz + ATP \xrightarrow{c_2} Glikoz6P + ADP$	$\eta_2 = (-1,1,0,0,-1,1)^T$	$\alpha_2(x) = c_2 x_1 x_5$
$Glikoz6P \xrightarrow{c_3} Fruc6P$	$\eta_3 = (0,-1,1,0,0,0)^T$	$\alpha_3(x) = c_3 x_2$
$Fruc6P \xrightarrow{c_4} Glikoz6P$	$\eta_4 = (0,1,-1,0,0,0)^T$	$\alpha_4(x) = c_4 x_3$
$Fruc6P + ATP \xrightarrow{c_5} Fruc1.6P_2 + ADP$	$\eta_5 = (0,0,-1,1,-1,1)^T$	$\alpha_5(x) = c_5 x_3 x_5$
$Fruc1.6P_2 \xrightarrow{c_6} Fruc6P$	$\eta_6 = (0,0,1,-1,0,0)^T$	$\alpha_6(x) = c_6 x_4$
$Fruc1.6P_2 \xrightarrow{c_7} *$	$\eta_7 = (0,0,0,-1,0,0)^T$	$\alpha_7(x) = c_7 x_4$
$ADP \xrightarrow{c_8} ATP$	$\eta_8 = (0,0,0,0,1,-1)^T$	$\alpha_8(x) = c_8 x_6$

Bu durumda TKD aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$\frac{\partial}{\partial t}p(x,t) = c_1 p(x_1-1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6,t) - c_1 p(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6,t)$$
$$+c_2(x_1+1)(x_5+1)p(x_1+1,x_2,x_3,x_4,x_5+1,x_6,t) - c_2 x_1 x_5 p(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6,t)$$
$$+c_3(x_2+1)p(x_1,x_2+1,x_3,x_4,x_5,x_6,t) - c_3 x_2 p(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6,t)$$
$$+c_4(x_3+1)p(x_1,x_2,x_3+1,x_4,x_5,x_6,t) - c_4 x_3 p(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6,t) \quad (7.5)$$
$$+c_5(x_3+1)(x_5+1)p(x_1,x_2,x_3+1,x_4,x_5+1,x_6,t) - c_5 x_3 x_5 p(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6,t)$$
$$+c_6(x_4+1)p(x_1,x_2,x_3,x_4+1,x_5,x_6,t) - c_6 x_4 p(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6,t)$$
$$+c_7(x_4+1)p(x_1,x_2,x_3,x_4+1,x_5,x_6,t) - c_7 x_4 p(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6,t)$$
$$+c_8(x_6+1)p(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6+1,t) - c_8 x_6 p(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5,x_6,t)$$

Verilen başlangıç değerleri ile reaksiyon oran sabitlerinin Algoritma 1'de kullanılması ile Gillespie'nin doğrudan metodu ile elde edilen simülasyon sonuçları Şekil 7.9.de görülebilir.



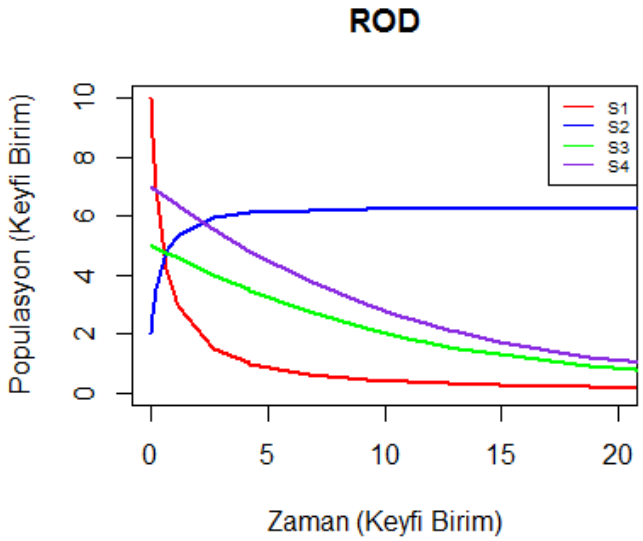
Şekil 7.9. Glikoz modelinin stokastik yaklaşım ile elde edilen (7.5) denkleminin $X(0)=(8,2,1,3,5,5)^T$, $k=(0.25,0.03,0.1,1,1,1,1,2.5)^T, t\in[0,30]$ için TKD'nin Algoritma 1 ile elde edilen simülasyon sonuçları

7.4. (4.15) Reaksiyon Modeli

Deterministik Yaklaşım

Bu bölümde bir önceki bölümlerde detaylı olarak incelediğimiz (4.15) reaksiyon sistemini ele alalım. Bu reaksiyon sistemi için sistemin $t \geq 0$ anındaki konum vektörü, $X(t)=(S_1(t),S_2(t),S_3(t),S_4(t))^T$ olarak ifade edilirken uygulamamızda konum vektörünün başlangıç değeri $X(0)=(10,2,5,7)^T$, $k=(0.005,0.1,0.1,0.1)^T$ ve $t\in[0,20]$

olarak belirlenmiştir. (4.15) ile ifade edilen reaksiyon sisteminin ROD (4.16) ile verilmiştir. (4.16) denklemine Algoritma 5'in uygulanması ile elde edilen sonuçlar Şekil 7.10.'da görülebilir (Ogras ve Altıntan, 2021).



Şekil 7.10. (4.15) reaksiyon sistemi için oluşturulan ROD'nin (4.16) ile verilen eşitinin $X(0)=(10,2,5,7)^T, k=(0.005,0.1,0.1,0.1)^T, t\in[0,20]$ için simülasyon sonuçları

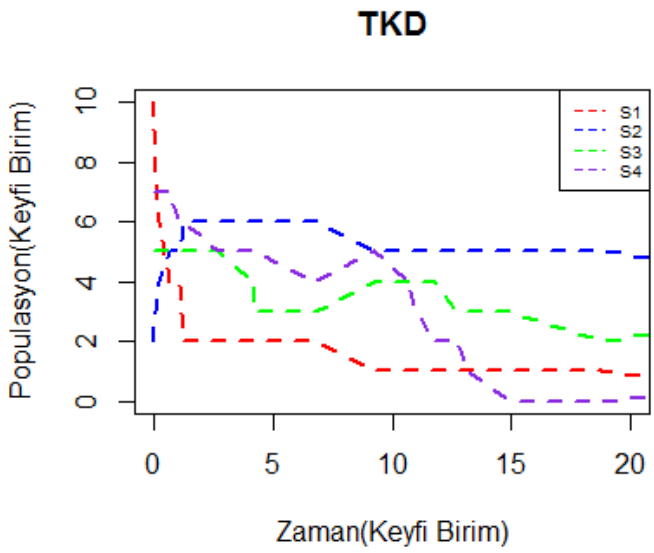
Algoritma 5 : (4.15) reaksiyon sistemi için oluşturulan ROD algoritması

```
#*************************************************************************#
            (4.15) Reaksiyon Sisteminin Algoritması
#*************************************************************************#
#-------------------------------------------------------------------------
-------------------------------#
# Fonksiyonun girdileri
#-----------------------------------------------------------------#
# t              : Zaman adimlari
# Y              : Her zaman adimi icin konumu gosteren matris
# reaksiyon.orani : Her reaksiyonun oranindan olusan vektor
#-----------------------------------------------------------------#
# Reaksiyon Sistemi
# R_1: S_1+S_2-->S_3+S_4
# R_2: 2S_1-->S_2
# R_3: S_3-->*
# R_4: S_4-->*
#-----------------------------------------------------------------#
library(deSolve);library(lattice)
Tez <-function (t, S, reaksiyon.orani){
  s1<-S[1];s2<-S[2];s3<-S[3];s4<-S[4]
  with(as.list(reaksiyon.orani),{
    ds1dt<--reaksiyon.orani[1]*s1*s2-2*reaksiyon.orani[2]*s1^2
    ds2dt<- -reaksiyon.orani[1]*s1*s2+reaksiyon.orani[2]*s1^2
```

```
  ds3dt<-reaksiyon.orani[1]*s1*s2-reaksiyon.orani[3]*s3
  ds4dt<-reaksiyon.orani[1]*s1*s2-reaksiyon.orani[4]*s4
  return(list(c(ds1dt,ds2dt,ds3dt,ds4dt)))}
  )
}
```

Stokastik Yaklaşım

Stokastik yaklaşım ile TKD oluşturmak için net değişim vektörleri ve eğilim fonksiyonları Tablo 5.1.'de verilmiştir. Bu durumda elde edilen TKD ise (5.12) ile verilmiştir. (4.15) sisteminin doğrudan metot algoritması ile elde edilen simülasyon sonuçları Şekil 7.11.'de verilmiştir.



Şekil 7.11. **(**4.15) modelinin stokastik yaklaşım ile elde edilen (5,12) TKD'nin $X(0)=(10,2,5,7)^T$, $k=(0.005,0.1,0.1,0.1)^T, t\in[0,20]$ olmak üzere Algoritma 1 ile elde edilen simülasyon sonuçları

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

8.1 Sonuçlar

Bu yüksek lisans tez çalışmasında biyokimyasal reaksiyon sistemleri kısaca tanıtılmış ve biyokimyasal reaksiyon sistemlerinin matematiksel modellemesinde yaygın olarak kullanılan iki temel yaklaşım olan deterministik ve stokastik yaklaşımın temelleri üzerinde çalışılmış ayrıca bu yaklaşımların birbirleriyle ilişkileri incelenmiştir.

Deterministik ve stokastik yaklaşımlar farklı boyutlardaki reaksiyon sistemlerine uygulanmıştır. Ayrıca R programlama dilinde yazılan algoritmalarla birlikte simülasyon sonuçları da bu iki yaklaşımı görsel olarak netleştirmiştir.

KAYNAKLAR

Altıntan, D., Koeppl, H., 2020, Hybrid master equation for jump-diffusion approximation of biomolecular reaction networks, BIT Numerical Mathematics, 60(2), 261-294.

Anderson, D. F., Kurtz, T. G., 2011, Continuous time Markov chain models for chemical reaction networks. Design and analysis of biomolecular circuits. Editörler: Koeppl, H., Setti,G., Bernardo, M. d., Densmore D., New York: Springer-Verlag,.

Arkin, A., Ross, J., McAdams, H. H., 1998, Stochastic kinetic analysis of developmental pathway bifurcation in phage λ-infected Escherichia coli cells, Genetics, 149(4), 1633–1648.

Cao, Y., Li, H., Petzold, L., 2004, Efficient formulation of the stochastic simulation algorithm for chemically reacting systems, *Journal of Chemical Physics*, 121(9), 4059–4067.

Chambers, R. P., 1967, IEEE Spectrum 4, 48.

Crudu, A, Debussche A and Radulescu, 2009, Hybrid stochastic simplifications for multiscale gene networks *BMC Systems of Biology* 3, 89.

Ganguly, A., Altıntan, D. and Koeppl, H., 2015, Jump-diffusion approximation of stochastic reaction dynamics: Error bounds and algorithms, Multiscale Model. Simul., vol.13, no.4, 1390-1419.

Gibson, M. A. and Bruck, J., 2000, Efficient exact stochastic simulation of chemical systems with many species and many channels, *Journal of Physical Chemistry*, 104, 1876-1889.

Gillespie, D. T., 1976, A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions, *Journal of Computational Physics*, 22(4), 403–434.

Gillespie, D. T., 1977, Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions, *Journal of Physical Chemistry*, 81(25), 2340–2361.

Gillespie, D. T., 1992, A rigorous derivation of the chemical master equation, *Physica A*, 188, 404-425.

Gillespie, D. T., 2007, Stochastic simulation of chemical kinetics, *The Annual Review of Physical Chemistry*, 58, pp. 35–55.

Gillespie, D. T., Hellander, A. and Petzold, L. R., 2013, Perspective: Stochastic algorithms for chemical kinetics, *The Journal of Chemical Physics*, 138, 170901.

Hasgür, İ., 2000, Matematiksel istatistik, *Seçkin Yayınevi*, Ankara.

Higham, D. J., 2008, Modeling and simulating chemical reactions, *SIAM Review*, 347-368.

Jain, M. K., 1984, Numerical Solution of Differential Equations.

Klipp, E., Liebermeister, W., Wierling, C., Kowald, A., Lehrach, H. and Herwig, R., 2009, Systems Biology: A Textbook, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Lecca, P., Laurenzi, I. and Jordan, F., 2013, Deterministic versus stochastic modelling in biochemistry and systems biology, *Woodhead Publishing*.

Lipschutz, S., 1990, Kuram ve alıştırmalarla olasılık, (çeviri ed.) Özgün, H., *Nobel,* Ankara.

Macnamara, S., Burrage, K., Sidje, R. B., 2008, Multiscale modeling of chemical kinetics via the master equation, Multiscale Modeling And Simulation, 6, 1146–1168.

Maden, S., 2006, Olasılığa giriş, *Seçkin Yayıncılık*, Ankara.

Marsaglia, G. and Bray, T. A., 1968, Comm. ACM 11, 757.

McAdams, H. H., Arkin, A., 1997, Stochastic mechanisms in gene expression, Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 814–819.

Ogras B. ve Altıntan, D., 2021, Biyokimyasal Reaksiyon Sistemlerinin Modellenmesinde Deterministik ve Stokastik Yaklaşım, *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, Basım aşamasında.

Purutçuoğlu, V. ve Ayyıldız, E., 2014, Biyoinformatik alanında istatistik, *Nobel*, Ankara.

Resat, H., Petzold, L. and Pettigrew, M. F., 2009, Kinetics modeling of biological systems, Methods Mol Biol., 541:311-335.

Roberts, G. C. K., 2013, Encyclopedia of Biophysics, EBSA, *Springer*.

Schnoerr, D., Sanguinetti G. and Grima R., 2017, Approximation and inference methods for stochastic biochemical kinetics, *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*,50, 093001.

Stewart, W. J., 1994, Introduction to the Numerical Solution of Markov Chains, Princeton University Press, NJ.

Ünver, Ö., Gamgam, H. ve Altunkaynak, B., 2013, SPSS Uygulamalı temel istatistik yöntemler, *Seçkin Yayıncılık*, Ankara.

Wilkinson, D. J., 2006, Stochastic Modelling for Systems Biology, Chapman & Hall/ CRC.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	Büşranur OĞRAŞ
Uyruğu	**:**	Türkiye Cumhuriyeti
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	
Telefon	**:**	
Faks	**:**	
e-mail	**:**	

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	**Erbil Koru Anadolu Lisesi, Selçuklu**	**2012**
Üniversite	:	**Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Matematik**	**2018**
Yüksek Lisans	:	**Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik**	**2021**
Doktora	:		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**
2016	**Değer Öğretim Kurumu**	**Öğretmen**
2020	**Pusulam Öğretim Kurumu**	**Öğretmen**

YABANCI DİLLER

İngilizce

YAYINLAR

Ogras, B., Altıntan, D., Biyokimyasal Reaksiyon Sistemlerinin Modellenmesinde Deterministik ve Stokastik Yaklaşım, *International Symposium of Scientific Research and Innovative Studies 2021 (ISSRIS 2021)*, 22-25 February 2021, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Balıkesir, Turkey.

Ogras B., Altıntan, D., 2021, Biyokimyasal Reaksiyon Sistemlerinin Modellenmesinde Deterministik ve Stokastik Yaklaşım, *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, Basım aşamasında.