

172525

YILDIZ ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ELEKTRİK MÜHENDİSLİĞİ BÖLÜMÜ

SİTRİK ASİD SİKLSUNUN (ÇEVİRİM)
BOND GRAF TEKNİĞİ İLE MODELLENMESİ VE SIMULASYONU

TÜRKİYE
BİLİMSEL ve TEKNİK
ARAŞTIRMA KURUMU
KÜTÜPHANESİ

Yıldız Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsünde

"DOKTOR MÜHENDİS"

Unvanı verilmesi için kabul edilen tezdır.

Yük. Müh.

Galip CANSEVER

Tezin Enstitüye verildiği tarih: 27 Nisan 1984

Tezin savunulduğu tarih : 19 Haziran 1984

Doktora Yöneticisi : Prof.Dr. Çelik AKTAŞ (Y.Ü.)

Jüri Üyesi : Prof.Dr. Nevzat BABAN (İ.Ü.)

Jüri Üyesi : Prof. Basri ÇETİN (Y.Ü.)

İstanbul, 1985

Ö N S Ü Z

Bu tezin hazırlanmasında, değerli fikirleri, önerileri ve yapıcı uyarılarıyla bana destek olan hocam Prof.Dr.Çelik AKTAŞ'a değerli yardım ve ilgileri için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Sağlığında, hasta haliyle, kıymetli zamanlarını ayırıp değerli görüş ve fikirlerinden yararlandığım, K.T.Ü.Mühendislik Fakültesi Profesörlerinden merhum hocam Prof.Dr.Necdet ŞEN'e ve tezin hazırlanmasında biokimyasal sistemlerle ilgili görüş ve fikirlerini beraber yaptığımız çalışmalarda bana aktaran İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof.Dr.Nevzat BABAN'a gösterdikleri ilgiden dolayı teşekkür ederim.

Öte yandan, her türlü fikirlerinden yararlandığım ve yapıcı uyarılarıyla beni destekleyen Y.Doç.Dr.Halit PASTACI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Galip CANSEVER
Nisan 1984, İSTANBUL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
SUMMARY	v
KULLANILAN SEMBOLLER	vii
1. BİOKİMYASAL SİSTEMLER	1
1.1. Giriş -----	1
1.2. BİOKİMYASAL OLAYLARIN MÜHENDİSLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ -----	3
1.3. CANLI SİSTEMİ OLUŞTURAN HÜCRELERİN ORTAK YAPISI VE GENEL FONKSİYONEL ORGANİZASYONU -	6
1.4. ENZİM SİSTEMLERİ -----	15
1.5. ENZİMLERİN AKTİVİTESİ, ENZİM KİNETİĞİ -----	16
1.6. MICHEALIS-MENTEN DENKLEMLERİYLE ENZİM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ -----	20
1.7. BİYOLOJİK OKSİDASYONLAR -----	25
2. LİNEER, ÇOK KAPILI VE KARMAŞIK YAPILI SİSTEMLERİN EN GENEL DURUM İÇİN MODELLENMESİ	29
2.1. BOND GRAFLAR -----	29
2.2. BOND GRAF TEKNİĞİ -----	30
2.3. BİOKİMYASAL ENERJETİKLERİN BOND GRAF GÖSTERİLMİ VE BİOKİMYASAL ANALİZ -----	39
2.4. BİOKİMYASAL SİSTEMLERDE SERBEST ENERJİ ----	49
2.5. KATALİZ ETKİSİ VE AKTİVASYON ENERJİSİ -----	52
2.6. HÜCRELERİN ARALARINDAKİ DURUMA GÖRE MODELLENMESİ -----	57
2.7. $E+S \rightarrow E+P$ REAKSİYONUN ELEKTRİKSEL ANALOGU VE BOND GRAF MODELİ -----	64
3. SİTRİK ASİD SİKLUSUNUN MODELLENMESİ	75
3.1. SİTRİK ASİD SİKLUSU -----	78
3.2. SİTRİK ASİD SİKLUSUNUN BOND GRAF MODELİ ---	83

	<u>Sayfa</u>
4. SİTRİK ASİD SIKLUSUNUN MATEMATİK MODELİ	95
4.1. SİTRİK ASİD SIKLUSU İÇİN KURULAN BOND GRAF MODELİNDEN DURUM DENKLEMLERİ BİÇİMİNDE MATEMATİK MODELİNİN ELDE EDİLMESİ -----	95
5. SİTRİK ASİD SIKLUSUNUN SİMULASYONU	113
5.1. DİGİTAL BİLGİSAYAR SİMULASYONU -----	113
5.1.1. Sitrik Asid Siklusunun α KGA-SCOA-SAS Ara Kesitindeki Substrat Kimyasal Potansiyellerinin Digital Simulasyo- nu İçin Çözüm Algoritması -----	121
5.1.2. Örnek Çözüm -----	123
5.2. ANALOG BİLGİSAYAR SİMULASYONU -----	129
6. ÇALIŞMANIN TARTIŞILMASI	133
YARARLANILAN KAYNAKLAR	137
ÖZGEÇMİŞ	149

Ö Z E T

Bu tezde, "Bond Graf" tekniğinin sağladığı olanaklardan yararlanarak, hücre içindeki lineer, çok kapılı ve karmaşık yapılı sistemler incelenmiş ve araştırma konusu olarak da hücre içersindeki sitrik asid siklusunun (çevrim) modellenmesi ve simulasyonu yapılmıştır.

Kullanılagelmekte olan biokimyasal sistemlerin çözüm yöntemlerinde, şimdiye kadar birçok mühendislik yöntemlerinin uygulanmasıyla çeşitli geometrik ve matematik model ve çözümler önerilmiştir. Ancak bu yöntemler kullanıldığında sonuca çok uzun hesaplamalarla gidilebilmektedir. Bu nedenle, ardışıl ve kompleks sistemlerle karşılaşılması durumunda çözüm için kolay bir yöntem bugüne kadar önerilmemiştir. Böylece, hem karmaşık yapılı sistemlerin modellenmesi ve hem de ATP (Adenosine Tri-Phosphate)'lerin elde edildiği sitrik asit siklusunun (çevrim) modellenmesi ve simulasyonu bu tezin esas amacını gütmektedir.

Tezin ilk bölümünde, biokimyasal sistemlerin analiz yöntemleri Michealis-Menten yöntemine göre incelenmiş olup, bununla ilgili reaksiyon kinetiği ve biolojik oksidasyonlara (elektron transferi) yer verilmiştir(3,29,43,45).

İkinci bölümde, lineer, çok kapılı ve karmaşık yapılı sistemlerin nasıl modellenebileceği, bond graf yöntemiyle gösterilmiştir. Bu gösterilişte, hücrelerin aralarındaki seri ve

paralel bağlanma durumları dikkate alınmış ve tek kademeli ($E+S \rightarrow E+P$) biokimyasal sistemlere ait bond graf modellerinin kurulmaları ve buna ilişkin elektriksel analog devrelerinin çıkartılmaları yer almıştır.

Tezin üçüncü bölümünde sitrik asid siklusu sisteminin bond graf modeli elde edilerek, dördüncü bölümde de bu modele ait matematik ifadeler elde edilmiş ve bu ifadelerin durum denklemleri biçiminde gösterilişi sağlanmıştır. Beşinci bölümde ise bir uygulama olarak sitrik asid siklusunun bir ara kesiti olan bir reaksiyon ($\alpha KGA-SCOA-SAS$) ele alınmış olup bu reaksiyonunun digital ve analog simulasyonu yapılmıştır.

Tezin altıncı bölümünde önerilen yöntem olan bond graf yönteminin King-Altman, Volkenstein-Goldstein, Fischer-Schulz, Cleland, Cheruy yöntemleriyle karşılaştırılmaları yapılmış ve yöntemin getireceği kolaylıklar karşılaştırmalı bir şekilde Tablo 6.1'de toplanmıştır.

S U M M A R Y

In this thesis the modeling and simulation of citric acid cycle which is inside the cell was achieved as a linear system with multi-port and complex structure by using the advantage of the "Bond Graph" technique.

It has been proposed some different geometrical and mathematical models and solution by applying a lot of engineering techniques and procedures for the solution methods take along calculation time to obtain the result. That's why it is proposed on easy method for the system that are as a chain. Thus, the modeling both of the complex systems and citric acid cycle where the ATP is obtained is the main goal of this thesis.

In the first section of the thesis, the methods of the biochemical systems were studied with the Michealis-Menten's method and related of what was explained the reaction of kinetic and biological oxidation (the transfer electron). In the second section, the modeling way of the complex and multi-port systems, the bond graph technique and the modeling of cells related with their places, the structure of the bond graph modeling for single range biochemical systems and their electrical analog circuits took part.

In the third section the bond graph of the system and

in the fourth section state equations of the mathematical expressions were obtained. In the fifth section, digital and analog simulation were shown by taking account a reaction which is an interface of citric acid cycle (α KGA-Scoa-SAS).

Finally, in the conclusion section (section six) comparances of the proposed method (Bond Graph Method) was shown on a table (Table 6.1) with the other King-Altman, Volkenstein-Goldstein, Fischer-Schulz, Cleland, Cheruy methods.

KULLANILAN SEMBOLLER

GL	→ Glucose
HK	→ Hexokinase
ATP	→ Adenosine Tri-Phosphate
GL6	→ Glucose-6-Phosphate
PHI	→ Phospho-Hexoisomerase
FR6	→ Fructose-6-Phosphate
F16	→ Fructose 1,6-Diphosphate
AL	→ Aldolase
PHK	→ Phosphate-Hexokinase
PGD	→ Phospho-Glyceraldehyde
DHP	→ Dhydroxyacetone-Phosphate
NAD	→ Nicotinamide Adenine Dinucleotide
PGK	→ Phosphoglycerate Kinase
NADH	→ Dihyronicotinamide Adenin Dinucleotide
EN	→ Enolase
PEP	→ Phosphoenol Pyruvic Acid
PGA	→ Phosphoglycerate Acid
PK	→ Pyruvate Kinase
PA	→ Pyruvic Acid
LA	→ Lactic Acid
2H	→ 2H
CO ₂	→ CO
ACOA	→ Acetyl-CoA
COA	→ CoA-SH
CS	→ Citrate Synthase
HO	→ H ₂ O
CA	→ Citric Acid
AC	→ Aconitase
CAA	→ CIS Aconitic Acid
ICD	→ Isocitrate Dehydrogenase
OOA	→ Oxalosuccinic Acid
αKGA	→ α-Ketoglutaric Acid
αKD	→ α-Ketoglutarate Dehydrogenase

SCOA	→ Succinyl-CoA
ST	→ Succinate Thiokinase
GTP	→ Guanosine Tri-Phosphate
IP	→ Inorganic Phosphate
GDP	→ Guanasine Diphosphate
FAD	→ Flavin Adenine Dinucleotide
FADH	→ Dhydro Flavin Adenine Dinucleotide
SD	→ Succinate Dehydrogenase
SAS	→ Succinic Acid
FA	→ Fumaric Acid
LMA	→ L-Malic Acid
MD	→ Malete Dehydrogenase
OAA	→ Oxaloacetic Acid
PCB	→ Pyruvate Carboxylase
LDG	→ Lactic Dehydrogenase
THK	→ Thiokinase
ICA	→ Isocitric Acid
μ_j	→ j. iyonun elektrokimyasal potansiyeli
μ_j^0	→ j. iyonun standart serbest enerjisi
z_j	→ j. iyon tarafından taşınan yüklerin sayısı
V	→ Elektrik potansiyeli
c_j	→ j. iyonun konsantrasyonu
γ	→ j. iyonun aktivite katsayısı
R	→ Gaz sabiti
T	→ Sıcaklık (Mutlak)
F	→ Faraday sabiti
J_i	→ i. komponentteki mol sayısındaki değişim hızı
n_i	→ i. iyonun mol sayısı
C_i	→ Kimyasal kapasitans
v^f	→ Reaksiyonun ileri yöndeki stoikiometrik katsayıları
v^r	→ Reaksiyonun geri yöndeki stoikiometrik katsayıları
γ	→ Reaksiyonun net stoikiometrik katsayısı
ξ	→ Reaksiyonun ilerlemesi
J^R	→ Reaksiyonun hızı
TD	→ Bond graf transduseri
S	→ Reaksiyonun entropisi

H	→ Reaksiyonun entalpisi
A^f	→ Reaksiyonun ileri yöndeki afinitesi
A^r	→ Reaksiyonun geri yöndeki afinitesi
A	→ Reaksiyonun Termodinamik afinitesi
A_o^f	→ Reaksiyonun ileri yöndeki referans afinitesi
A_o^r	→ Reaksiyonun geri yöndeki referans afinitesi
k_f	→ Reaksiyonun ileri yöndeki hız sabiti
k_r	→ Reaksiyonun geri yöndeki hız sabiti
K_{eq}	→ Reaksiyonun denge sabiti
v_f	→ Reaksiyonun ileri yöndeki hızı
v^r	→ Reaksiyonun geri yöndeki hızı

BİRİNCİ BÖLÜM BİOKİMYASAL SİSTEMLER

1.1. Giriş

Bilim ve teknolojiye geliştirilen sistemlerin, modern kontrol teorisi ve sistem analizi yöntemlerine göre, kontrol edilebilirliği, gözlenebilirliği, gerekli matematik ifadelerin çıkartılarak uygulama alanlarına sokulması gerçekleştirilmiş durumdadır. Bir sistemin geliştirilmesi, daha önceden sistemin davranışına ilişkin çözüm yöntemlerinin geliştirilmesiyle yapılabilir. Ancak, doğada varolan bir sistem söz konusu ise, bu sistemin davranışlarının bir kontrol düzenine uyduğu açıktır. Bilim ve teknolojinin bu denli ileri gitmesini sağlayan insanın kendi vücudunda da son derece karmaşık bir sistem ve kontrol düzeni vardır. Bu nedenle insan vücudundaki bu sistem ve sisteme ait kontrol mekanizması tam olarak çözülebiliyor ise, insan sağlığını ilgilendiren yeni gereksinmelerin ve çağdaş teknolojik gelişmelerin doğal sonucu olarak çok önemli ve ilginç bir uzmanlık dalı da genel olarak canlılara ait problemleri çözecek bir bilim dalı olmuştur.

Bir sistemin iş yapabilmesi için tabii olarak bir enerjiye gereksinimi vardır. İnsan bünyesinin, fonksiyonlarını yerine getirmesi için de bir enerjiye gereksinimi olacağından, bu enerji, hücre içersindeki mitokondriumlarda meydana gelen biokimyasal reaksiyon zincirinden sağlanan enerjidir.

Biolojik sistemlerin incelenmeleri için, günümüze kadar birçok mühendislik yöntemlerinin uygulanmasıyla, çeşitli geometrik ve matematik model ve çözümler geliştirilmiştir. Enzim reaksiyonlarının kinetiği üzerine lineer graflar kullanılarak sürekli durumlar için ilk çalışmayı (1956) yapan King-Altman(3,43,45,76) topolojik yöntemlerin kullanılabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada King-Altman ikilisi, enzimlerin mümkün olabilir, bütün farklı durumlarını uygun dizilişlerle geometrik olarak hız sabitleri ve konsantrasyonlar cinsinden vektör diyagramları ile göstermiştir. Daha sonra Volkenstein-Goldstein (1966), elektrik devreleri için kullanılan Mason-Zimmerman'ın işaret akış diyagramlarını (Signal flow graphs) enzim reaksiyon kinetiğinin çözümüne uygulamıştır(43,76). Lineer graflarla topolojik olarak çalışmalar yapan King-Altman'ın önerdiği yöntemi(45) Fromm (1970) sistematik olarak ele almıştır(76,91). Bir başka yöntem olan, sistemlerin matrisyel biçimde bilgisayar uygulamasını da Fischer-Schulz birlikte önermişlerdir(3,30,45). Yine buna benzer bir çalışmada Lam-Priest, lineer graflarla bilgisayarın birlikte kullanılabileceğini göstermiştir(3,30,45). Aslında, öne sürülen bu uygulamalar, Michealis-Menten denklemlerinin farklı şekilde ele alınarak geliştirilmiş şeklidir(30,76). Çok substratlı (madde) biokimyasal reaksiyonlarda çözüm için uygulanan yöntem Cleland (1963) yöntemidir(30,76). Cleland, ele aldığı bu Ping Pong (çok substratlı sistem) reaksiyonlarını kendi aralarında Uni Uni, Uni Bi, Bi Uni, Bi Bi ve Ter Bi şeklinde sınıflara ayırıp lineer graflar kullanarak çözüm yoluna gitmiştir. Cleland yönteminden yararlanan Cheruy (1968), bir matematik model geliştirmiş ve bu modelin analog bilgisayarlar kullanarak, simülasyonu üzerinde çalışmalar yapmıştır(76,90,91,107).

Karmaşık yapıli sistemler için uygulanması çok zor olan ve uzun hesaplamaları gerektiren bu yöntemler tek kademe li reaksiyonlar için dahi uzun hesapları gerektiren yöntem-

lerdir. Gerçekte biolojik sistemlerin enerjetik özelliğinden yararlanıp, bunu, geometrik bir biçimde doğrudan doğruya bir modellemeye aktarmak mümkündür. Analog ve digital bilgisayar simülasyonuna ve hem de matematik model geliştirmeye uygun olan bu yöntem bond graf yöntemidir.

Yukarıda yapılan açıklamanın sonucu olarak bu araştırmanın konusu, hücre içersindeki mitokondriumlarda oluşan sitrik asit siklusu biokimyasal reaksiyon zincirinin, önce bond graflarla matematik modelinin çıkartılması ve sonra zincir sisteminin analog ve digital simülasyonunun geliştirilmesi olarak seçilmiştir.

1.2. BİOKİMYASAL REAKSİYONLARIN MÜHENDİSLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bir bilimin, özellikle yeni ve büyük gelişmeler gösterdiği zamanlarda, bilimler sistemi içindeki yerinin tanımlamaya çalışılması, hem kapsam hem de yöntemler bakımından yararlıdır. Biomühendislik, mühendislik bilgileriyle bioloji bilgilerinin bazı problemlerinin çözümünde beraberce kullanılmasının çok ötesinde, bir yandan mühendislik biliminin diğer yandan ise bioloji biliminin gelişmelerinin organik bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Biomühendislik bilimi içersinde olan biokimyasal olayların topolojik biçimde çözümü, bu olayların bir sistem olarak ele alındığında ortaya çıkar. Bu sistem ise, elemanların birbirleriyle etkileşimli bir biçimde bağlı bulunduğu bir fonksiyonu gerçekleştiren sınırlı bir ortam şeklinde tanımlanabilir.

Sistem içersinde bir enerji dönüşümü olmadığı durumlarda, sistem elemanlarına ilişkin fiziksel yasaların uygulanmasıyla, fiziksel sistemlerin çözümü kolaylıkla yapılabilir. Karmaşık yapıli sistemlerde ise enerjinin birbirine dö-

nüshümü açısından bakıldığında, enerjetik sistemler, ortak karakterdeki fiziksel yasalarla tanımlanarak, değişik fiziksel elemanlar için ortak topoloji yani analogiden hareket edilir. Böylece, sistemin türü ne olursa olsun, benzerlik yasa ve ilkelerin kullanılmasıyla sistem çözümü elde edilebilir.

Dolayısıyla, elektriksel analogileri bulunarak, elektrik devreler teorisinin geliştirilmiş topolojik çözüm yöntemleri ile elektriksel olmayan toplu bileşenli sistemlerin çözümü ve elektrik devre elemanlarının davranışlarından hareket edilerek de analog bilgisayarlarla yukarıda adı geçen sistemlerin simülasyonu yapılabilir.

Sistemin kendisini oluşturan bileşenlerin enerji alıp verdiği enerji kapıları arasında bir ağ yapı olduğundan, bu kapılar ve aralarındaki elemanların fiziksel davranışlarından hareketle sistemin topolojisi kurulabilir. Bu topoloji, bütün elemanların sistem içersinde birbirleri ile olan ara-etkileşimleri ve elemanların matematik tanımlarının göz önüne alınmasıyla "Fonksiyonel" ve "Fiziksel" olarak iki şekilde tanımlanabilir. Bunların birincisi, daha eski olan ve sistem bileşenlerini tanımlayan işaret değişkeni (iç-değişkeni ve uç-değişkeni) cinsinden elde edilir. İkincisi ise sistemdeki enerji kapıları arasındaki "Enerjinin Sakınımı İlkesi"ni kütle, momentum ve enerji tüketiminin değişimleri için fiziksel (yasaları uygulamakla elde edilir(36,74,94)).

Sistemlerin, fonksiyonel değişkenlerle analizini yapabilmek için, sistemin enerji kapılarına ilişkin fonksiyonel değişkenler cinsinden süreklilik denklemleri,

- 1- Mekanik sistemler için "Newton"
- 2- Elektrik sistemleri için "Kirchhoff'un Akım"
- 3- Akışkan sistemler için "Maddenin Korunumu"

yasaları uygulanarak yazılır. Aynı şekilde uygunluk denklemleri

leri;

1- Mekanik sistemler için, sistemin "Geometrik Yerleşim" dengesi,

2- Elektrik sistemleri için, "Kirchhoff'un Gerilim Yasası",

3- Akışkan ve ısı sistemler için, "İki Nokta Arasındaki Basınç ve Sıcaklık Değişimleri"

yasa ve topolojileri uygulanarak yazılır. Ancak, sistem modellemesi yapılırken kullanılacak teknikler sistemin yapısına bağlı olarak değişir.

Bu şekilde, modellemede klasik devre teknikleri kullanılarak lineer grafla modelleme yapılır. Sistem elemanları çok kapılı elemanlardan oluşuyorsa bu kez "uç graflar" kullanılarak topolojik bir yöntem geliştirilir. Lineer durumlarda iyi sonuçlar veren uç graflar için enerji kapılarında fonksiyonel değişkenlerin birbirleriyle olan matematik bağıntılarını hesaplama durumu vardır. Ayrıca, sistemdeki enerji kapıları arasındaki enerji alışverişinin başka bir kapı tarafından kontrolü söz konusu olduğunda yeni tanımların yapılması gerekir. İşte bütün bu güçlükleri ortadan kaldıran "Bond graf" tekniği ile tüm sistemlerin modellenmesi yapılabilir(8,12,23,36,107).

Biolojik sistemlerde reaksiyon ya tek substrat girişli veya çok substrat girişli olabilir ve çıkıştan reaksiyon sonunda bir ürün alınır. Bu ürün eğer varsa bir sonraki reaksiyonun substratı olabilir ve böylelikle zincirleme bir reaksiyon oluşur. Reaksiyona giren substrat bir etki eden büyüklük olup çıkıştan tepki gösteren bir büyüklük olan ürün alınır. Böylece sistem analizi yöntemlerine göre, sisteme ilişkin kinetik ve enerjetik yapılardan yararlanarak biyolojik sistemler modellenenir(38,48,65,66,94,99).

1.3. CANLI SİSTEMİNİ OLUŞTURAN HÜCRELERİN ORTAK YAPISI VE GENEL FONKSİYONEL ORGANİZASYONU

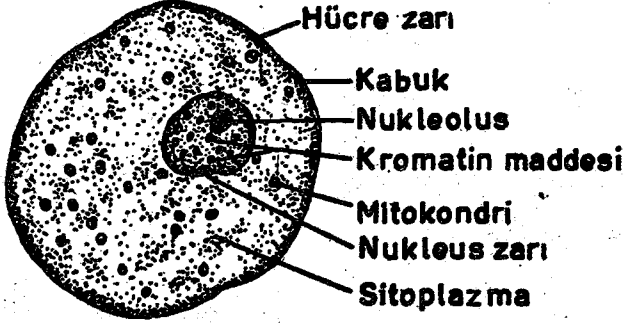
Vücudumuz çok çeşitli hücrelerden ve hücreler arasındaki ortamı dolduran organik ve anorganik maddelerden kurulmuştur. Çeşitli doku ve organların kendi özel hücre cinsleri ve bunlarla ilgili özel fonksiyonları vardır. Modelleyeceğimiz sistemin hücre içersinde olması dolayısıyla, bütün hücreler için ortak olan esas hücre yapısını ve hücresel fonksiyonun genel karakterini belirtmek gerektir. Bu nedenle hücre nedir, nasıl yapılmıştır ve nasıl çalışır sorularının üzerinde durmak gerekecektir.

a) PROTOPLAZMA

Canlı ile cansız arasındaki farkları düşünerek, canlı organizmaların vücut maddesini, anorganik doğanın cansız olarak kabul edilen maddelerinden ayırtetmek isteyen araştırmacılar, canlı madde özelliklerinin protoplazmada toplandığını, protoplazmanın genel olarak canlı madde diye kabul edilebileceğini öne sürmüşlerdir(16). Dünyamızda bağımsız canlı organizmalar olarak ayrı ayrı yaşayan tek hücreli varlıkların, veya bitki, hayvan ve insan şeklindeki çok hücreli canlı organizmaların vücudunda yaşayan çeşitli hücrelerin hatta organizasyonu bir hücre kadar bile gelişmiş olmayan bakteri, virus gibi daha aşağı ve daha küçük canlı organizmaların vücut maddelerinin hepsi protoplazmadan yapılmıştır(9,10,16,45).

Genel olarak bir hücrede protoplazma, ışık mikroskobu ile görülebilen başlıca iki bölüme ayrılır (Şekil 1.1).

PROTOPLAZMA

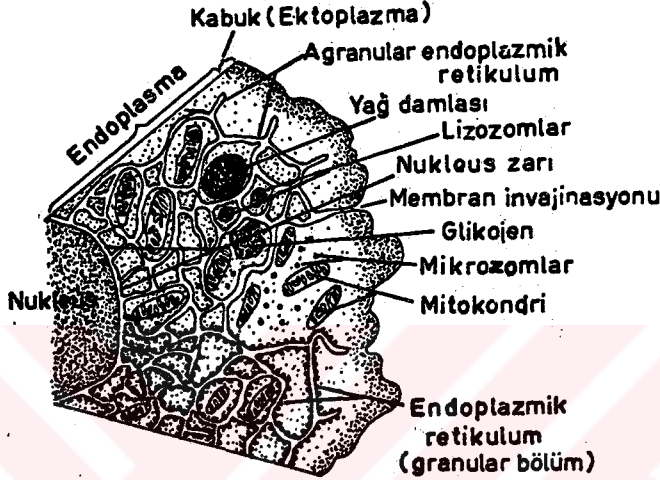


ŞEKİL 1.1. Bir hücrenin ışık mikroskobu ile görülebilen yapısı ve başlıca bölümleri

Biri nükleoplazma veya karyoplazma ile dolu olan çekirdek veya nükleus, diğeri, nükleus ile hücre zarı arasında kalan sitoplazma. Nükleus ile sitoplazmayı birbirinden ayıran bir çekirdek zarı, sitoplazmayı hücre etrafındaki ortamdan ayırmak üzere sitoplazmanın dış yüzünde şekillenmiş ve bitki hücrelerinde sellüloz birikimi ile ayrıca kalınlaşmış bir hücre zarı (membran) da dikkati çeker.

Çeşitli hücre türlerinde, hücre zarının aldığı farklı özellikler ve meydana getirdiği birçok organeller (titrek tüyler, kamçılar, hücre ağzı, hücre anüsü) vardır. Ayrıca sitoplazma içinde hücre zarının uzantısı ve devamı halindeki birtakım ince borucuklar, elektron mikroskobu ile görülebilen ve önemi gittikçe daha iyi anlaşılan bir yapı teşkil ederler. Bir çeşit hücre içi damar sistemi gibi olan bu yapı, yer yer genişlemiş kesecikler ve daha çok ince borucuklar şekli gösteren bu ağ sistemi, *endoplazmik retikulum*'dur(45). Çekirdek zarı ile de bağlantılı olan endoplazmik retikulum, hücre çevresindeki ortam ile çekirdeğin içi arasında da ulaşma elverişlidir (Şekil 1.2).

PROTOPLAZMANIN YAPI TAŞLARI



ŞEKİL 1.2. Bir hücrenin elektron mikroskobu ile görülebilen ince yapısı. Başlıca sitoplazmik organelleri, sitoplazmanın ufak bir bölümünü bir arada gösteren şema.

Şunu önemle belirtmek gerekir ki bu intrasellüler, damar sisteminin sitoplazması içinde sadece maddelerin bir yerden bir yere taşınması için kullanılan basit bir ulaştırma şebekesi değil, aynı zamanda bu ulaşımına tamamiyle hakim olan bir kontrol sistemi gibi çalışmaktadır. Yani endoplazmik retikulum, hücre sitoplazması içinde bir yerden bir yere taşıdığı maddeleri aynı zamanda gerekli şekilde değiştiren ve işleyen ve çeşitli kimyasal ve fizyolojik görevleri de yerine getiren bir özelliğe sahiptir(14).

b) Protoplazmanın Yapı Taşları

Protoplazmanın ortalama dörtte üçü sudan oluşmuştur. Geri kalan bölüm ise, bu intrasellüler suyun oluşturduğu sıvı ortamda erimiş ya da oldukça büyük moleküller veya molekül

yığınlarından oluşmuş partiküller halinde dağılmış veya hücre içindeki sabit yapıları, mekanik işler görmeye yarayan aletleri, organelleri, oluşturacak şekilde birleşmiş maddelerdir.

Sudan başka, protoplazmanın diğer başlıca maddeleri, elektrolitler, proteinler, lipidler ve karbon hidratlar olarak sayılabilir.

Intrasellüler ortamın en önemli elektrolitleri, potasyum, magnezyum, fosfat, sülfat ve bikarbonat iyonlarıdır. Sodyum ve klor iyonları ekstrasellüler ortamda daha çok önem taşırlar. Fakat hücre içinde çok az miktarda bulunurlar.

Hücre içinde bu iyonların görevi, birçok kimyasal reaksiyonlar için anorganik gereç ve bazı önemli enzimler için katalizör olmaktır. Hücre içindeki ve çevresindeki osmotik basınç düzeyi de bu iyonlarla birlikte yakın bir değişim içinde bulunur(109).

c) Protoplazmadan Karyoplazma ve Sitoplazma Ayırımı. Sitoplazmik İç Organeller

Hücre altı düzeydeki daha ilkel canlılarda, örneğin bakterilerde, bütün hayatsal fonksiyonlar, bir canlı madde niteliğindeki protoplazmanın görevidir. Zamanla, yani evrim ilerledikçe, belirli fonksiyonlar bu ilk plazmanın (yani protoplazmanın) farklılaşmış, organelleşmiş belirli kısımlarına ait olur. Bu iş bölümü daha karmaşık fonksiyonların daha ayrıntılı ve daha verimli yapılmasına olanak hazırlar.

Bu evrimde ilk göze çarpan büyük farklılaşma bir nükleus (çekirdek) bölgesinin meydana çıkmasıdır. Nükleus zarı ile çevrili özel bölge, protoplazmanın diğer bölgelerinden hem kimyasal bileşim, hem de fonksiyonel organizasyon bakımından farklılıklar kazanır. Çekirdek zarı, iki taraf arasın-

daki madde alış verişini ve fonksiyonel ilişkileri kontrol eden etkili bir sınır oluşturur. Bu sınırın iç tarafında kalan ve kromozomlar gibi önemli organelleri oluşturan protoplazmaya çekirdek plazması anlamına gelen *karyoplazma* adı verilir(44). Bunun dışındaki bölgeyi dolduran protoplazma ise hücre plazması anlamına gelen *sitoplazma* dır(14).

d) Bir Organel Olarak Hücre Membranı, Membranların Genel Fonksiyonları ve Hücrede Membranlı İç Organeller

Hücrelerin elektron mikroskopunla incelenmeye başladığı günümüzde, hücre içi ince yapılardan bir çoğunun ya dışını saran veya iç yapısına katılan zar oluşturduğu anlaşılmaktadır. Membran yapısında, birçok enzimler ve zardan geçmesi gereken maddeleri taşıyan özel moleküller vardır.

Enzimlerin daha çok lipid tabakanın iç yüzünde ve burada bulunan protein tabakasında yer aldığı kabul edilmekte ve zardaki kimyasal faaliyetlerin, özellikle enerji kullanan olayların zarın sitoplazmaya daha yakın olan iç yüzünde yoğunlaşmış olduğuna inanılmaktadır(44,47).

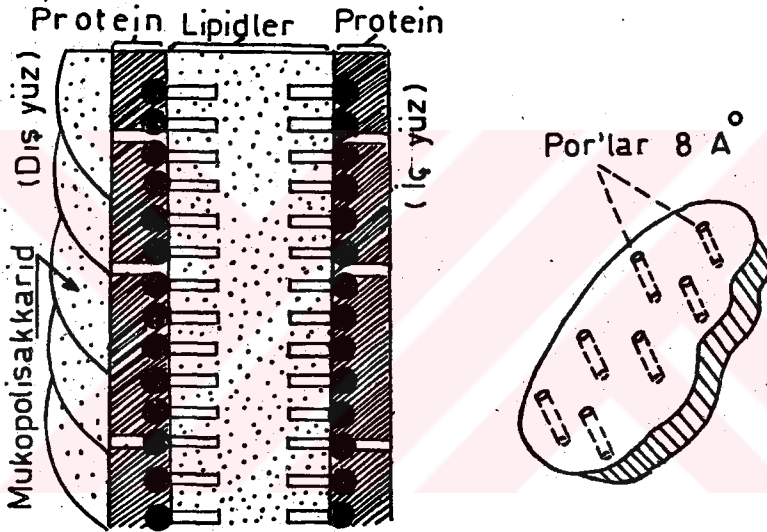
İki yanda birer protein tabakası ve ortada lipid tabakası içeren, lipid ve protein tabakalar arasında da birer ince fosfolipid tabakası gösteren sematik zar yapısı birçok araştırmacılar tarafından unit membran (birim zar) olarak isimlendirilmektedir. Bütün zarlarda bu ortak yapı bulunmakla birlikte, yerine ve görevine uygun olarak hücrenin dış zarı ve hücre içindeki çeşitli organellerin taşıdığı zarlar birbirinden az çok farklı ve her biri özel ayrı elemanlara da sahip olabilirler.

Son bulgulara göre animal hücrelerin (insan dahil) dış zarlarında da, zarın dış yüzünü kaplayan bir mukopolisakkarid

tabakasının varlığını düşünmek gerekmektedir. O halde hücrelerin dış zarı, unit zar yapısında varolan moleküler tabakalardan başka, en dış yüzünde, bir mukopolisakkarid ile kaplıdır(16,107)(Şekil 1.3).

BİR ORGANEL OLARAK HÜCRE MEMBRANI

HÜCRE ZARI



ŞEKİL 1.3. Hücre zarının yeni görüşlerle tahmin edilen hipotetik yapısı. İntrasellüler zar yapılarının daha sade olan birim zar (unit membrane) tipine göre burada ve sadece dış yüzde bir mukopolisakkarid tabakasının da yer aldığı dikkati çekmektedir.

Dış zarın kimyasal bileşimi de, son bulgulara göre % 62 protein, % 35 lipid, % 3 kadarda polisakkaridden oluşmuştur. Lipidlerin, % 60'ı fosfolipid, % 25'i kolesterol ve % 15'diğer lipidlerdir.

Başka bir görüşle, porlar, yüzeyleri proteinle kaplı ince kanallar şeklinde olmayıp, bir por, zarın bir yüzünden öbür yüzüne kadar uzanan büyük bir protein molekülünün lipid tabakayı da yarıp geçerek yerleşmiş olduğu bir alandır. Bu

protein molekülünün içinde kalan aralıklar, su moleküllerinin ve suda eriyen diğer küçük moleküllerin bulunduğu ve uygun koşullar altında geçebildiği bir yol, bir kanal görevi yapmaktadır.

Membran yapısında bulunan deliklerin (porların) yaklaşık 7-8 Å çapında oldukları hesaplanan bu deliklerin bir hücredeki toplam sayısının da, hücre yüzeyinin yaklaşık 1/1600 oranında bir bölümünü kaplayacak kadar olduğu anlaşılmaktadır(44).

Porların, zardaki protein ve lipid tabakalar içinden bir ince kanal halinde geçtiği ve kanal yüzeyinin de mono moleküler bir protein tabakası ile döşeli olduğu; ilk öne sürülen görüşlerdendir. Ancak şunu belirtmek gerekir ki, porların yapısı hakkındaki bilgiler, zar hakkındaki diğer bilgiler gibi henüz oldukça hipotetiktir. Yani, birtakım dolaylı bulgulara göre böyle olabileceği düşünülmüş, en yakın olasılıklardan biri niteliğinde olarak öne sürülmüş görüşlerdir.

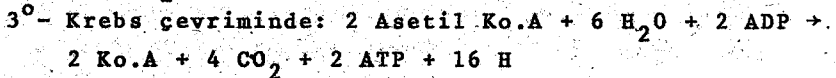
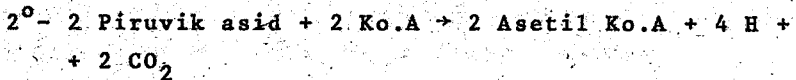
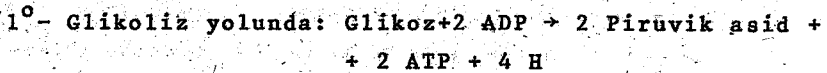
e) Hücrelerin O_2 Kullanabilmesi ve Oksidatif Enerji Organelleri: Mitokondriler

Dünyamızda tamamıyla oksijensiz yaşayan küçük ve ilkel canlı bir (anaerob bakteriler ve mayalar) vardır. Bunlarda enerji ihtiyacı yine bazı besinlerin başka bir şekilde parçalanmasıyla, örneğin glikozun pirüvik aside ve sonra alkole ya da laktik aside çevrilmesi yoluyla elde edilir. Glikozun anaerob koşullarda laktik asit üretimi yönünde yıkılması, insanda da işleyen ve yararlanılan bir mekanizmadır. Fakat bu şekilde bir besin maddesinin taşıdığı kimyasal enerjiden ancak ufak bir kısım açığa çıkarılabilir. Aynı maddeden, örneğin glikozdan alınabilecek tüm kimyasal enerji ancak glikozun tamamını CO_2 ve H_2O haline çevirmekle alınabilir. Bu ise daha karmaşık biokimyasal olaylarla ve bu arada O_2 'in de kullanı-

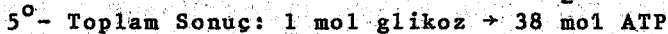
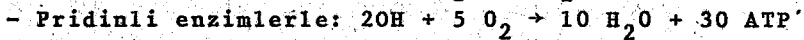
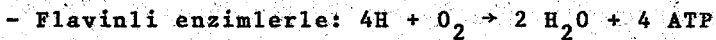
membran bu yapıyı sağlamıştır. Dış mitokondri membranı organelin çevresini sararken iç mitokondri membranı içe doğru kıvrımlar yaparak adeta birtakım raflar meydana getirmiştir. Gerekli oksidatif enzimlerin sıralanmış olduğu bu raflar, canlı hücrede oksidasyon yolundaki hızlı kimyasal reaksiyonların çeşitli basamaklarının meydana geldiği yerlerdir. Bu yerlerde Asetil Ko-enzim A'nın enzimden enzime geçtikçe kademe kademe yakılması ve nihayet CO_2 ve H_2O 'ya dönüşmesi ile her basamakta kimyasal enerji açığa çıkar. Bu enerji ile bol miktarda ATP üretilmiş olur.

Mitokondriler, O_2 kullanan bütün canlılarda hücre sitoplazmasının enerji üreten ocakları, enerji santralleri olarak kabul edilmektedir. Çünkü en bol miktarda ATP üretimi mitokondrilerde olur. Hücrelerde fosfoglukonat çevrimi üzerinden 1 mol glikozun parçalanması ile 36 mol ATP elde edilir. Diğer taraftan glikoliz, Krebs çevrimi, oksidatif fosforilasyon mekanizmalarında oluşan glikoz yıkımı sonuç olarak daha verimlidir ve 38 mol ATP verir(31).

Özet olarak, hücrelerde glikozdan ATP'nin elde edilmesini şematik olarak gösterirsek;



4°- Oksidatif fosforilasyonda:



Mitokondrilerde üretilen ATP, her hücrenin ihtiyacına

göre çeşitli organellerde belirli fonksiyonların görülmesini sağlar. ATP enerjisi, membranlarda aktif transport için, endoplazmik retikulumda çeşitli sentezler için (protein sentezi), iskelet kası hücrelerinde ise kasılma için kullanılır(9, 10,16,44).

1.4. ENZİM SİSTEMLERİ

Enzimler ya da fermentler hücrelerde üretilen protein, karbon, hidrat ve lipid gibi maddelerden biri olup protein özelliğindedir. Diğer proteinlerden en büyük farkı, hücre içinde veya bazı vücut sıvılarında geçen biyolojik reaksiyonları kataliz edebilmesidir. Bu nedenle enzimlere *biyolojik katalizörler* adı verilir(109). Bu katalizörlerin kataliz yeteneği çok yüksek olup yalnız maddelere (substrat) özgüdür. Yani enzimler özel katalizör olarak görev yaparlar. Bu görev; reaksiyonları hızlandırmak, eksergonik ve reversibl tipte olan biyolojik reaksiyonları olanaklı hale getirmektir.

Enzimler, ufak miktarları ile birçok reaksiyonları kataliz ederek oldukça uzun sayılabilen bir işlerlik (aktivite) döneminden sonra, yıprandıklarından proteinler gibi ömürlerini yitirerek yıkılırlar*.

Hücre içersinde olan ve sayıları on'a kadar çıkan enzimlerin dizi reaksiyonuna uğrayan bir bileşik enzimlerle beraber ürünleri oluşturmurlar ve oluşan her ürün bir sonraki enzimin substratı olur. Dizinin enzimlerinden biri ya da birkaçı öbürlerine göre daha aktiftir. Buna örnek olarak mitokondrinin zarına yapışık oksidasyon enzimleri gösterilebilir.

Vücutta, yeni yapılmış aktif olmayan enzimlerde (proenzim) bulunabilir. Bunlar, hidrojen iyonu veya bir aktivele-

* Yıkılma: Bir maddenin başkabir maddeye (ürüne) dönüşmesi..

yici enzim ya da bir proteolitik enzim gibi bir etkenle aktif duruma getirilebilir. Bunlar bir kez aktifleştikten sonra artık bundan sonra kendi proenzimlerini aktifleyebilirler. Bu olaya *otomatik katalizleme* adı verilir(43,45,46,109).

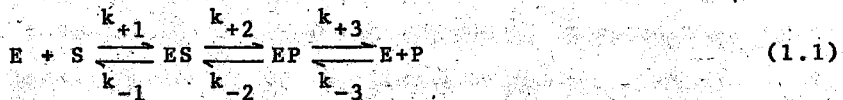
1.5. ENZİMLERİN AKTİVİTESİ, ENZİM KİNETİĞİ

Enzimlerin başlıca biofonksiyonları, olanaklı olan kimyasal reaksiyonların, belirli koşullar altında, hızlanmasını sağlamaktır. Enzimlerin bu yetenekleri onların aktivitesini ifade eder ve kataliz ettiği reaksiyon hızlanması ölçüsü onların aktivitesinin ölçüsü olduğu kadar miktarlarının da ölçüsüdür.

Kimyasal kinetik teriminden, kimyasal reaksiyonların hızları anlaşılır. Enzimlerin kataliz ettiği kimyasal reaksiyonların da bir kinetiği ve sonuç olarak da enzimlerin de bir kinetiği söz konusudur(3,11,14,29,43,45,109).

Enzim Kinetiği

Bir enzimle, katalizli bir reaksiyonda oluşan kısa ömürlü bir ara ürün yani *enzim-substrat kompleksi* (ES), bir ara basamak üzerinden, bir *enzim-ürün kompleksi** (EP)'ye dönüşür. Daha sonra, bir serbest enzime (E) ve bir reaksiyon ürününe (P) yıkılır. Burada, enzim reaksiyonunun her basamağının hız sabitleri de reaksiyonun ileri yöndekileri k_{+n} 'lerle ve reaksiyonun geri yöndekileri k_{-n} 'lerle gösterilerek, denklem 1.1 düzenlenebilir(43,45,46).



* Enzim-ürün kompleksi: Enzim-product kompleksi.

Gerçekte, enzimle katalizlenmiş bir reaksiyonun hızıyla, enzim ve substrat konsantrasyonu arasındaki ilişkinin matematik olarak açıklanabilmesi için, denklem 1.1. şu varsayımlar altında daha da sadeleşir.

Enzim-substrat kompleksi, enzim-ürün kompleksine ($ES \rightarrow EP$) çok kısa bir sürede dönüştüğünden ($ES \rightarrow EP$) yerine ($ES \rightarrow E+P$) yazılabilir. Bu son reaksiyon ($E+S \rightleftharpoons ES$) reaksiyonundan daha yavaş oluşur. Bundan dolayı tüm reaksiyonun hızı belirlenebilir ve ($E+P \rightarrow ES$) ters reaksiyonu ise, dikkate alınmayabilir. Bu durum bir enzim reaksiyonunun başlangıç hızının bulunmadığı durumdur. İşte bu varsayımlara göre yukarıdaki denklem



şekline dönüşür.

Enzimsel bir reaksiyonun hızı enzimin etkisiyle birim zamanda ortaya çıkan ürünün ya da kaybolan substratın miktarıyla ölçülür. Enzimin moleküler aktivitesi, optimal koşullarda bir molekül enzim tarafından bir dakikada değiştirilmiş olan substrat moleküllerinin sayısıdır(29,31,45).

Enzim kinetiğinde enzim katalizi sonucu olarak reaksiyonların hızlanması bazı koşullara bağlıdır. Bu koşullar; reaksiyonun oluşacağı fizikokimyasal ortam, zaman, enzim miktarı ve ortamda bulunan substrat miktarı gibi değişkenlerdir. Fizikokimyasal ortam ise özellikle tuz içeriği, pH, inhibitör ve aktivatörler ve sıcaklık gibi büyüklüklerin etkisi altındadır. Bu büyüklükler, enzimin hiç çalışmaması, az veya çok çalışması durumuna etki ederler(29).

Zaman açısından reaksiyonun hızı, konsantrasyona bağlı olmaksızın birim zamanda değişikliğe uğramış substrat miktarının sabit bulunduğu bir reaksiyon, *sıfırıncı mertebeden* bir reaksiyon olarak değerlendirilir. Buna göre; substrat miktarı azalışı/zaman değişikliği=sabit'dir.

Diğer taraftan, birim zamanda değişikliğe uğramış substrat miktarının mevcut substrat miktarıyla orantılı olduğu reaksiyonlar vardır. Bu reaksiyonlara da *birinci mertebeden* reaksiyonlar denilir(44,110).

Birinci Mertebeden Reaksiyonlar

Birinci mertebeden reaksiyonlar için substrat-ürün (A→P) reaksiyonu ele alınıp, reaksiyon hızı yazıldığında (1.39) denklemi,

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A] \quad (1.3)$$

şeklinde elde edilir(43). Bu denklemdeki {A}, A'nın molar konsantrasyonunu ve $-d[A]/dt$, A'nın molar konsantrasyonunun zamana göre azalma miktarını gösterir. K ise reaksiyon hız sabiti olup boyutu s^{-1} dir.

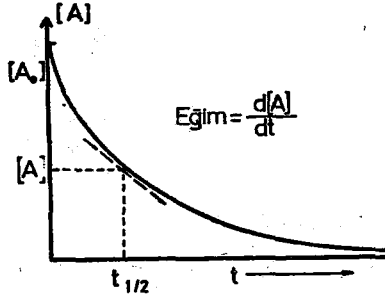
Kinetik hesaplamalar için, yukarıdaki ifadenin integrali hesaplanarak,

$$\log \frac{[A_0]}{[A]} = \frac{kt}{2,303} \quad (1.4)$$

bulunur. Bu denklemde $[A_0]$; $t=0$ anındaki substratın konsantrasyonudur. Konsantrasyonun yarılanma süresi ise,

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k} \quad (1.5)$$

şeklinde hesaplanır ve bu süre $\{A_0\}$ 'dan bağımsızdır(29,45) (Şekil 1.5).



ŞEKİL 1.5. Birinci mertebeden bir reaksiyonda konsantrasyonun zamana göre değişimi.

İkinci Mertebeden Reaksiyonlar

İkinci mertebeden reaksiyonlar (iki substratlı reaksiyonlar) $(A+B \rightarrow P)$ şeklinde gösterilir. Reaksiyon hızları,

$$-\frac{d[A]}{dt}, -\frac{d[B]}{dt}, \frac{d[P]}{dt} \text{ şeklinde gösterilip}$$

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A]\{B\} \quad (1.6)$$

yazılabilir. Bu denklemde k , ikinci dereceden hız sabiti olup $m^{-1}s^{-1}$ boyutundadır.

(1.6) denkleminin integrali hesaplandığında reaksiyonun oluşması için geçecek zaman

$$t = \frac{2,303}{k\{A_0\} - \{B_0\}} \log \frac{\{B_0\}\{A\}}{\{A_0\}\{B\}} \quad (1.7)$$

olarak bulunur(90).

Bazı koşullar altında ikinci mertebeden reaksiyonlar birinci mertebeden reaksiyonlar gibi davranırlar, çünkü, re-

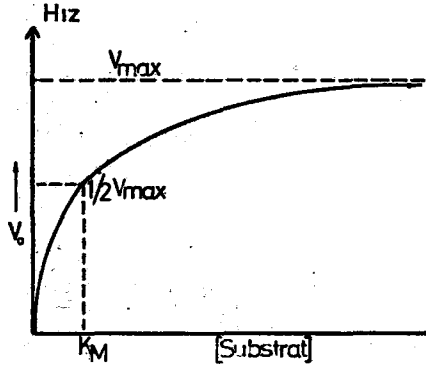
aksiyona giren A ve B reaktantlarından birinin konsantrasyonu çok düşük diğeriinki ise yüksek olduğu durumlarda reaksiyon hızı sadece konsantrasyonu yüksek olan substratın yoğunluğuna bağlıdır.

Üçüncü mertebeden reaksiyonlarda reaksiyon hızı, reaksiyona giren üç substratın konsantrasyonuna bağlıdır(91).

1.6. MICHAELIS-MENTEN DENKLEMLERİ İLE ENZİM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ

Kimyasal reaksiyonların kinetiklerinin genel prensipleri, enzimle katalizlenmiş reaksiyonlara uygulanır(47). Şekil 1.6'da görüldüğü gibi, enzim içeren bir reaksiyonda substrat konsantrasyonu ile birlikte reaksiyonun hızı doyma bölgesine ulaşmıştır. Bu özellik ise enzimsiz reaksiyonlarda yoktur. Yani enzimsiz reaksiyonlarda olay ya çok yavaş veya hiç oluşmaz(14). ($A \rightarrow P$) gibi bir reaksiyon ele alındığında, substratın düşük konsantrasyonlarında başlangıç hızı, substrat konsantrasyonunun bir oranıdır. Bu durum ise substrat konsantrasyonuna göre birinci mertebeden olup, konsantrasyon artış gösterdiğinde başlangıç hızı düşerek substrat konsantrasyonu bu durumdan sonra artış göstermeyecek ve reaksiyonun hızı ise maksimum hıza ulaşacaktır. Bu durumda reaksiyon sıfırıncı mertebeden duruma gelecektir. Bundan sonra reaksiyon hızı sabit olup substrat konsantrasyonundan bağımsız olarak ilerleme gösterecektir. Bütün enzimler bu durumu yani satürasyon durumunu gösterirler(29,47,110).

Enzim aksiyonu ve kinetiğinin genel teorisini 1913 yılında L.Michaelis ve M.L.Menten geliştirmiş olup, daha sonra bu teori üzerinde G.E.Briggs ve J.B.S.Haldane çalışmaları yapmıştır(43). Bu teori enzim kinetiği ile uğraşanların en çok kullandığı bir teoridir(76).



ŞEKİL 1.6. Enzimle katalizlenmiş bir reaksiyonun hızına substrat konsantrasyonunun etkisi

Daha evvelden tek kademeli bir reaksiyon için



yazılmıştı. Bu türetmede, Briggs ve Haldane, serbest enzimlerin konsantrasyonunu $\{E\}$, enzim-substrat kompleksinin konsantrasyonunu $\{ES\}$, toplam enzim konsantrasyonu $\{E_T\}$ ve substrat konsantrasyonunu $\{S\}$ şeklinde göstermiştir. Reaksiyonun ilerlemesi için $\{S\}$ substrat konsantrasyonu $\{E\}$ 'den çok büyüktür.

O halde şimdi, $\text{ES} \xrightarrow{k_{+2}} \text{E} + \text{P}$ denklemi göz önüne alınarak başlangıç hızı olan V_0 bulunabilir. Yani,

$$V_0 = k_{+2} \{E + S\} \quad (1.9)$$

dir. Bununla beraber, her (k_{+2}) ve $\{ES\}$ ifadelerinden direk olarak V_0 bulunamaz ve diğer değişkenleri içeren başka bir

ifadenin de tanımlanması gerekir ki bu da $E + S \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_{+1}} ES$ ifade-
sinden iki aşamalı bir denklem yazmakla sağlanır (64,76,90).

$$\frac{d\{ES\}}{dt} = k_{+1}(\{E_T\} - \{ES\})\{S\} \quad (1.10)$$

Bu denklemde k_{+1} ikinci mertebeden bir reaksiyonun hız sabitidir. Reaksiyonun başlangıç durumunda ileri yön için $\{S\}$ 'in büyük bir konsantrasyona ve $\{P\}$ 'nin de sıfır konsantrasyona sahip olduğu göz önüne alınarak,

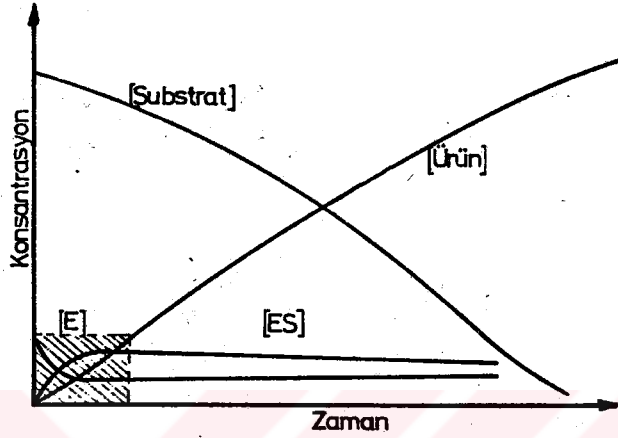
$$-\frac{d\{ES\}}{dt} = k_{+1}\{ES\} + k_{+2}\{ES\} \quad (1.11)$$

denklemleri yazılabilir. Bu ifade ise, $\{ES\}$ kompleksinin oluştuğu andaki hızının, $\{ES\}$ 'nin kırınım bölgesindeki hızına eşit olduğunu gösterir. Reaksiyon kararlı duruma girdiğinde ise $\{ES\}$ konsantrasyonunun sabit kaldığı bir duruma erişildiği anlaşılır. Dolayısıyla,

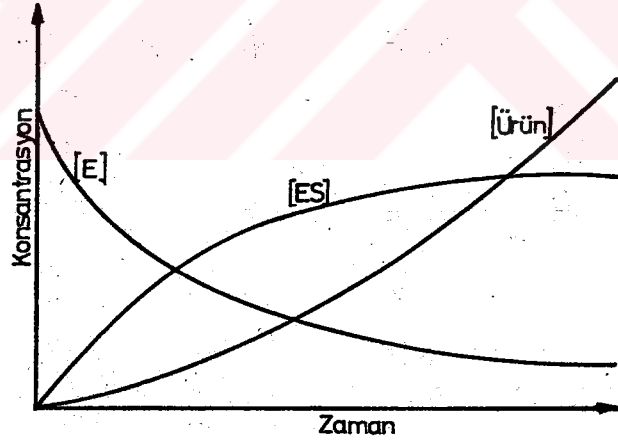
$$k_{+1}(\{E_T\} - \{ES\})\{S\} = k_{-1}\{ES\} + k_{+2}\{ES\} \quad (1.12)$$

denklemleri yazılabilir.

Şekil 1.7 a'da reaksiyona giren ve reaksiyondan çıkan elemanların zamana göre değişimlerinin yönleri ve Şekil 1.7 b de ise Şekil 1.7 a daki taralı kısmın büyütülmüş şekli görülmektedir.



ŞEKİL 1.7 a) Reaksiyona giren ve reaksiyondan çıkan elemanların konsantrasyonlarının zamana göre değişimi



ŞEKİL 1.7 b) Şekil 1.7. a'nın taralı kısmının büyütülmüş şekli

Denklem 1.12 yeniden düzenlendiğinde,

$$\frac{\{S\}(\{E_T\} - \{ES\})}{\{ES\}} = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}} = K_M \quad (1.13)$$

yazılabilir. Bu denklemdeki K_M 'e Michealis-Menten sabiti adı verilir(45). Bu denklemden $\{ES\}$ 'nin kararlı durumu çözülebilir ve

$$\{ES\} = \frac{\{E_T\}\{S\}}{K_M + \{S\}} \quad (1.14)$$

olur. Reaksiyonun başlangıç hızı olarak (1.9) denkleminde $V_o = k_{+2}\{ES\}$ olarak bulunmuştur, (1.9) denklemine (1.14) denklemini yerine koyduğumuzda,

$$V_o = k_{+2} \frac{\{E_T\}\{S\}}{K_M + \{S\}} \quad (1.15)$$

bulunmuş olur. Burada, substrat konsantrasyonu çok yüksek olduğundan, reaksiyon sistemindeki enzimlerin hepsi $\{ES\}$ kompleksi olarak gözüktür. Enzim, saturasyon durumuna geldiğinde maksimum başlangıç hızına erişerek,

$$V_{\max} = k_{+2}\{E_T\} \quad (1.16)$$

olur. (1.16) denklemini (1.15) denklemine yerine koyduğumuzda,

$$V_o = \frac{V_{\max}\{S\}}{K_M + \{S\}}$$

bulunur. Bu ise Michealis-Menten denklemidir.

Yukarıda incelenen bu eşitlik, bir substratlı enzimle katalizlenmiş bir reaksiyonun başlangıç hızını verir. Şekil 1.6'dan görüleceği üzere başlangıç hızı tam manasıyla reaksiyonun maksimum hızının yarısına eşittir. O halde,

$$\frac{V_{\max}}{2} = \frac{V_{\max}\{S\}}{K_M + \{S\}} \quad (1.17)$$

$$K_M = \{S\} \quad (1.18)$$

olur. Bu inceleme sonucu olarak, bir substratlı bir reaksiyonun başlangıç hızında substrat konsantrasyonu, Michealis-Menten sabitine eşittir. Bu sabitin boyutu ise mol/litre-dir(1,2,3,43,45,46,91,92,109).

1.7. BİYOLOJİK OKSİDASYONLAR

Hücrelerin canlı olarak çalışmalarına devam edebilmesi ve metabolizma olaylarının gerçekleşebilmesi için enerjiye gereksinim vardır. Besinlerle alınan bir kısım enerjiden zengin maddeler, organizmada enerjiden yoksun olan metabolizma ürünlerine dönüşür ve organizma için enerji kazancına sebep olur. Bu reaksiyona *eksergonik reaksiyon* denir. Organizmada yeniden enerjiden zengin madde sentezini amaç edinen ve potansiyel artışına neden olan reaksiyonlara da *endergonik reaksiyon* lar adı verilir. Organizmadaki bu madde ve enerji değişimleri yapım* doğrultusunda ise *anabolizma*, yıkım doğrultusunda ise *katabolizma* adı verilir. Vücuttaki biyolojik oksidasyon tek kademeli yarı patlayıcı bir olay değil, katabolizma yoluyla, birbirini takip eden oksido-redüksiyon olaylarıyla besin maddesinin potansiyel enerjisinin basamak basamak ve yavaş oluşan kompleks bir olaydır. Bu reaksiyonda besin maddesinin yanışı oksijenle direkt oksidasyon tarzında olmayıp genellikle reversibl veya irreversibl reaksiyonlar zinciri tarzındadır. Gerçekte biyolojik reaksiyonda maddeden özel dehidrojenazlar yardımıyla hidrojenin ayrılması, bunun elektron ve yerine göre birlikte proton taşıyan enzimlere verilmesi ve sonunda hidrojenin oksijene doğru taşınarak H_2O 'ya dönüşmesi temel mekanizmayı oluşturur.

Maddelerin Oksidasyonu ve Redüksiyonu

Bir maddenin oksidasyonu *elektron kaybetmesi*, redüksiy-

* Yapım: Bir veya birkaç maddenin belli bir maddeye dönüşmesi

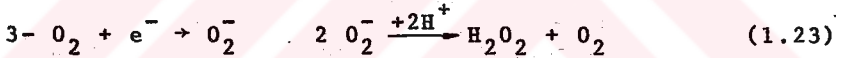
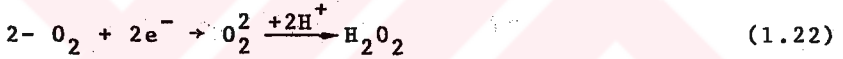
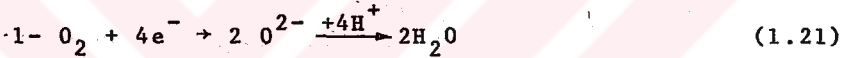
yonu ise elektron kazanması şeklinde tanımlanır(29,43,45).

a) Molekülisel Hidrojenin Oksidasyonu (H_2)



Bu reaksiyonlarda görüldüğü gibi hidrojen iki elektron kaybetmiş oksijen ise iki elektron kazanmıştır.

b) Molekülisel Oksijenin Redüksiyonu (O_2)



Yukarıdaki reaksiyonlardan (1.21) reaksiyonunda oksijen iyonu, (1.22) reaksiyonunda peroksit iyonu ve (1.23) reaksiyonunda da süperoksit iyonu oluşmuştur.

Bu örneklerde görüldüğü gibi oksitlenmede elektron kaybı vardır. Ancak, organik maddelerde elektronla beraber H^+ iyonunun da molekülden ayrıldığı görülür. Yani organik maddelerde oksitlenme olayı aslında bir dehidrojenizasyondur. Redüksiyon olayında da bunun tersi olur. Yani elektronla beraber H^+ alınır. Yalnız başına bir H^+ nın molekülden uzaklaşması bir oksitlenme değil bir iyonlaşmadır. Oksitlenmede esas, elektronun ve H^+ birlikte ayrılmasıdır. Oksitlenme esnasında önce H^+ ve daha sonra e^- ayrılır. En sık rastlanan oksidasyonlar $2H(2H^+ + 2e^-)$ ayrılması biçimindedir(45,76). Bu oksidasyonlar enzimlerde de aynı şekilde oluşur.

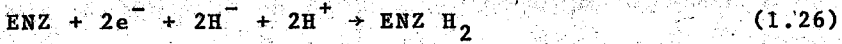
Oksidasyon:



veya



Redüksiyon:



veya



dır. Bu örneklerden anlaşılacağı üzere, oksidasyon ve redüksiyon birbirine sıkı bağlı ve beraber olan olaylardır(109).

Yalnız elektron ve protonun ya da hidrid iyonunun reaksiyonlardan çıktığı veya reaksiyonlara girdiği her reaksiyona termodinamikte "*Yarım Reaksiyon*" adı verilir. Buna göre oksidasyon ve redüksiyon birer yarım reaksiyondur. Ancak ikisi bir araya geldiğinde birbirini tamamlayarak bir tam reaksiyon oluştururlar. Bu nitelikteki iki maddeyi içeren bir ortama "*Redoks Sistemi*" adı verilir. Dolayısıyla elektronları ve protonları veren bu iki madde arasında oksidasyondan redüksiyona doğru elektron taşınması söz konusudur. Yani bir elektrik akımı oluşacak demektir. Oluşacak bu elektrik akımı, reaksiyona giren madde ile reaksiyondan çıkan ürün arasında elektriksel bir potansiyel meydana getirecektir. Bu nedenle, maddelerin elektron alma ve verme gücünün ölçüsü de "*Redoks Potansiyeli*" adını alır. Bu potansiyel ise iki sistem arasında ölçülecek potansiyel farkıdır. O halde redoks potansiyeli, bir elektrik potansiyelidir ve her redoks potansiyeli sıfır olarak kabul edilen bir standart redoks sistemi ($\frac{1}{2}\text{H}_2 \rightarrow \text{H}^+ + e^-$) in potansiyeliyle karşılaştırılarak ölçülür. Bunun birimi ise volt'dur (mV)(14,43,45,46).

Örnek olarak pürivat-laktat dönüşümü göz önüne alınırsa, bu reaksiyonda pürivat oksitlenir, laktat ise redüklenir. Bir başka deyişle pürivat elektron verir, laktat ise elektron alır. Burada doğal olarak, reaksiyona giren ve reaksiyondan çıkan maddelerin potansiyelini standart redoks sisteminin potansiyeliyle karşılaştırdığımızda, pürivatın potansiyeli laktatın potansiyelinden daha pozitif ve elektron akışı da pürivattan laktata doğrudur. Bu sistemin redoks potansiyeli ise $E_o = -0,19 \text{ V}$ veya $E_o = -190 \text{ mV}$ 'tur. Diğer taraftan redoks potansiyelin aynı zamanda bir redoks potansiyel enerjisiyle bağıntısı vardır. Bu potansiyel enerjisi ise termodinamikte kullanılan "Gibbs Serbest Enerjisi" dir. Birimi ise cal/mol olup, bu enerji aynı zamanda bir elektrik işi olarak da düşünülebilir(14,15,19,43,45,64,65,76).

İKİNCİ BÖLÜM

LİNEER ÇOK KAPILI VE KARMAŞIK YAPILI SİSTEMLERİN EN GENEL DURUM İÇİN MODELLENMESİ

2.1. BOND GRAFLAR

Bond graflar, dinamik sistemler ve kontrol mühendisliğinden esinlenerek MIT*'de 1961 yılında Paynter tarafından ortaya atılan ve yine aynı yerde Karnopp, Rosenberg ve Thoma tarafından geliştirilen, nedensellik ilkesinden hareketle genel türden, toplu parametrelili fiziksel yapıdaki dinamik sistemlerin, devre biçiminde modellenmesini, analizini ve bilgisayar (analog, digital, hibrid) simülasyonunu sağlayan operasyonel karakterde topolojik diyagramlardır(48,49,77,95,97). Klasik anlamda bilinen devre grafları (fonksiyonel graflar, akış diyagramları, Euler düzlemsel grafları) ile bond graflar arasında sıkı bir benzerlik bulunmaktadır. Bond graf yönteminin klasik topolojik düzlemsel graflarla yapılan sistem analizine üstün gelen yanı, herhangi bir karmaşık fiziksel sistemin model ve simülasyonunu elde etmek için geometrik ve gözleme dayanan bir yolla doğrudan doğruya sisteme bakarak karar verebilme olanağının sağlanmasıdır.

* MIT: Massachusetts Institute of Technology, A.B.D.

2.2. BOND GRAF YÖNTEMİ

Fizik (mühendislik) uygulamalarında en çok kullanılan dört adet temel güç-enerji değişkeni vardır. Bunlar, çaba, akış, momentum ve yer değiştirme değişkenleridir. Çaba değişkenleri; gerilim, kuvvet, basınç ve sıcaklık gibi olan değişkenlerdir. Akış değişkenleri ise; akım, hız, açısal hız ve hacim akışı gibi olan değişkenlerdir. Momentum değişkenleri ise; çaba değişkeninin zaman integrali olup, lineer momentum açısal momentum ve basınç momentumu gibi değişkenlerdir. Ve son olarak da yer değiştirme değişkeni akışın zamana göre integrali olan yük; yerdeğiştirme, rotasyon, hacim ve ısı enerjisidir. Bu değişkenlerden hareket ederek çeşitli bilim sahalarında kullanılan bond graf yönteminin güç bağlaşımları aşağıdaki gibi gösterilir(7,8,32,37).

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

$$\frac{F}{v} \rightarrow : \text{Translasyonel mekanik sistem (Doğrusal hareketli sistem)}$$

$$\frac{\tau}{\omega} \rightarrow : \text{Rotasyonel mekanik sistem (Döner hareketli sistem)}$$

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

$$\frac{T}{s} \rightarrow : \text{Termodinamik sistem}$$

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

$$\frac{C}{\dot{y}} \rightarrow : \text{Konsantrasyonel sistem}$$

Bu güç bağlaşımları A ve B gibi iki enerji kapısı arasındaki güç alışverişini gösterirler. Bu güç bağlaşımlarındaki

yarım ok, gücün aktarılış yönünü göstermekte olup, çaba ve akış değişkenlerinin çarpımlarının skalerliğinden dolayı, yönü bu değişkenlerden bağımsızdır. Çaba değişkeninin yönü ise bu bağlaç bileşeni çizgisinin bir tarafına dik bir çizgi (stroke) çizilerek ($\text{---} \downarrow \text{veya} \uparrow \text{---}$) şeklinde gösterilir. Bu yönlendirme işlemine nedensellik-polaritelendirilmesi adı verilir. Bu tanımlardan yararlanarak verilen bir sistemin bond graf modeli, sistemin tüm enerji kapılarının belirlenmesiyle çizilir. Bu kapılar ise üç türdür;

- a) iki kapılılar (enerji veren ve enerji alan)
- b) seri çok kapılılar
- c) paralel çok kapılılar

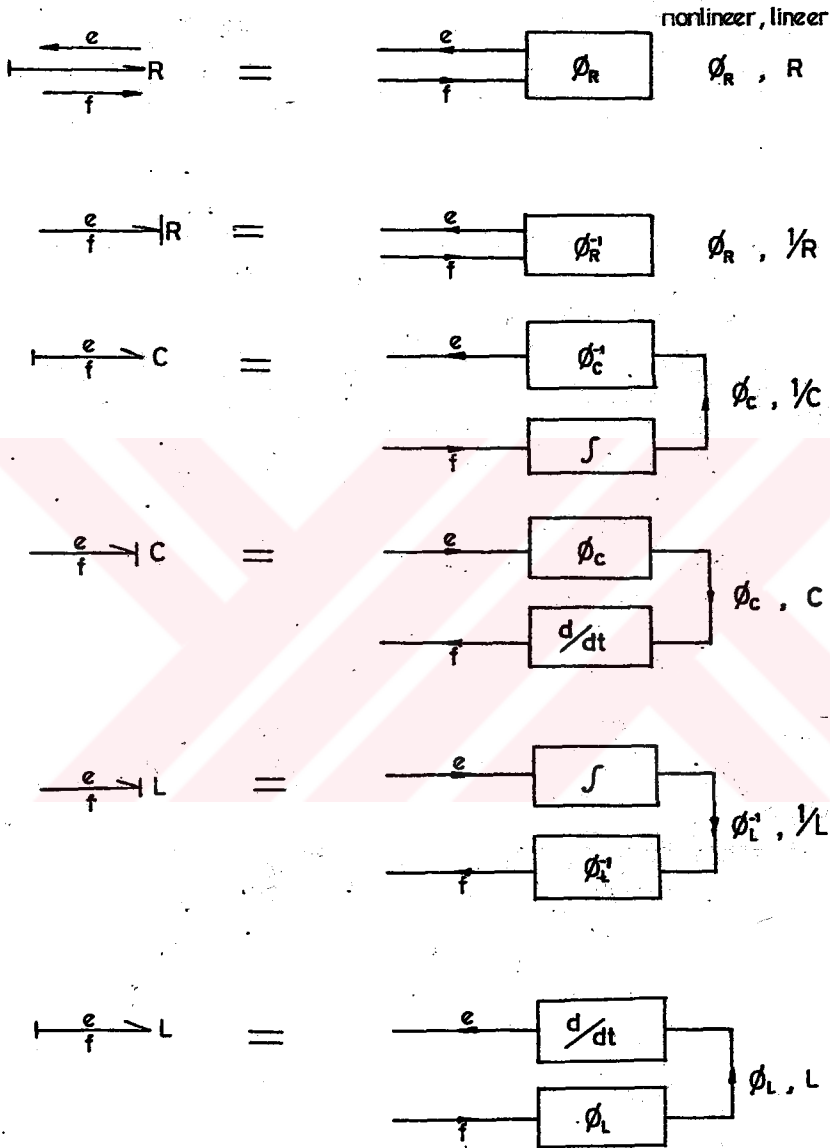
dır. Seri çok kapılılar (1) sembolüyle, paralel çok kapılılar ise (0) sembolüyle gösterilir. Seri çok kapılılarda akış değişkeni (f) ortak, paralel çok kapılılarda ise çaba değişkeni (e) ortaktır.

Sistem içersinde, enerji aynı değişkenler elde edilmek üzere belli bir oranda değişiyorsa, bu tür bileşene *fiziksel transformator* denir ve (TR) sembolü ile gösterilir. Yine, sistem değişkenlerinin bir enerji modundan diğerine aktarılışı sırasında aralarında çaprazlamasına bir değişme oluyorsa bu da (JR) ile gösterilir ve *fiziksel jirator* adını alır. Ancak bu enerji dönüşümleri başka bir enerji kapısı tarafından kontrol ediliyorsa, bu kapı değişkenleri tarafından modüle edildiklerinden bu tür çok kapılılar (MTR) ve (MJR) ile gösterilirler.

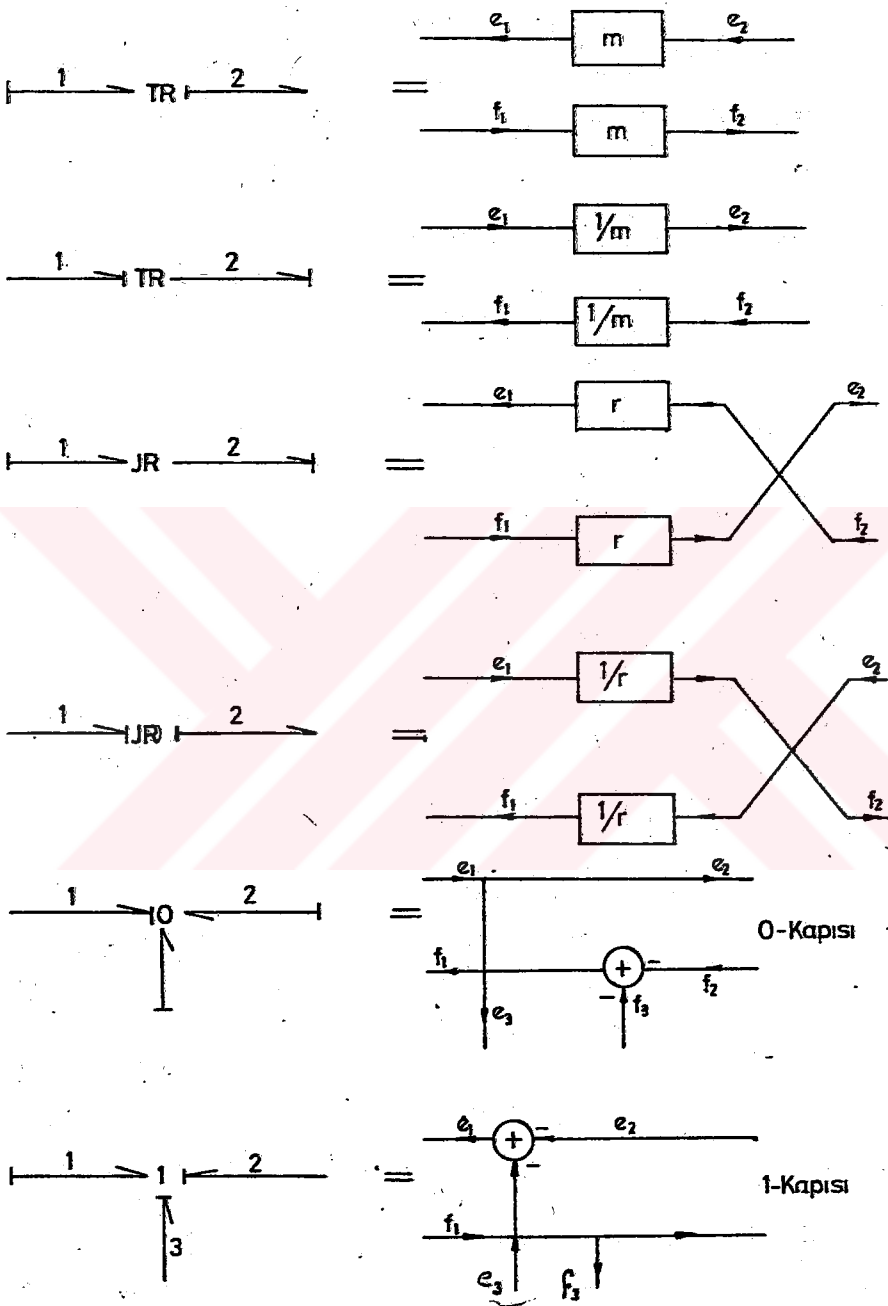
Bir sistemin, bond graf modelinin çizimi için, önce sistemdeki tüm (0) ve (1) kapılarıyla enerji modları arasındaki (TR), (JR), (MTR) ve (MJR) bağlaşımları ve sonra sistem bileşenlerinin bu kapılara göre bağlaşımlarının diyagramda gösterilmeleri gerekir. Modelleme için çeşitli sınıf, tek ve

Bileşen	Bileşenin Sembolü	Bileşenin Gösterilimi	Bileşenin nedensellik polaritelerendirilmesi	Bileşenin Matematik Tanımı
Güç bağlacı Caba, akış	e, f	$\frac{e}{f}$	—————	$P = e \cdot f$
Kaynak	S_e S_f	$\frac{S_e}{f}$ $\frac{e}{S_f}$	$\frac{S_e}{f}$ $\frac{e}{S_f}$	$e(t) = S_e(t)$ $i(t) = S_f(t)$
Direnc	R	R ———	R ——— R ———	$e_R(t) = f_R(i_R)$ $i_R(t) = g_R(e_R)$
Enerji Birliktriler	Kapasite	C	C ——— C ———	$e_c(t) = g_c(\int i_c dt)$ $i_c(t) = \frac{d}{dt} f_c(e_c)$
	İndüktans	L	L ——— L ———	$i_L(t) = g_L(\int e_L dt)$ $V_L(t) = f_L \frac{di_L(t)}{dt}$
Enerji Dönüştürücüler	TR	$\frac{e_1}{f_1} \xrightarrow{(m)} TR \xrightarrow{e_2}{f_2}$	$\frac{e_1}{f_1} \xrightarrow{(n)} TR \xrightarrow{e_2}{f_2}$ $\frac{e_1}{f_1} \xrightarrow{(n)} TR \xrightarrow{e_2}{f_2}$	$\begin{bmatrix} e_1 \\ i_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & n \\ n & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} i_1 \\ e_2 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} i_1 \\ e_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1/n \\ 1/n & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e_1 \\ i_2 \end{bmatrix}$
	JR	$\frac{e_1}{f_1} \xrightarrow{(r)} JR \xrightarrow{e_2}{f_2}$	$\frac{e_1}{f_1} \xrightarrow{(r)} JR \xrightarrow{e_2}{f_2}$ $\frac{e_1}{f_1} \xrightarrow{(r)} JR \xrightarrow{e_2}{f_2}$	$\begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & r \\ r & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} i_1 \\ i_2 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} i_1 \\ i_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1/r \\ 1/r & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \end{bmatrix}$
0-Bağlantısı	0	$\frac{e_1}{f_1} \xrightarrow{0} \frac{e_2}{f_2}$ e_3/f_3	$\frac{e_1}{f_1} \xrightarrow{0} \frac{e_2}{f_2}$ e_3/f_3	$e_1 = e_2 = e_3$ $f_1 - f_2 + f_3 = 0$ $P_1 + P_2 - P_3 = e(f_1 + f_2 + f_3) = 0$
1-Bağlantısı	1	$\frac{e_1}{f_1} \xrightarrow{1} \frac{e_2}{f_2}$ e_3/f_3	$\frac{e_1}{f_1} \xrightarrow{1} \frac{e_2}{f_2}$ e_3/f_3	$f_1 = f_2 = f_3$ $e_1 - e_2 - e_3 = 0$

TABLO 2.1. Bir ve iki kapılı sistemlerin bond graf gösterilimleri ve matematik tanımları

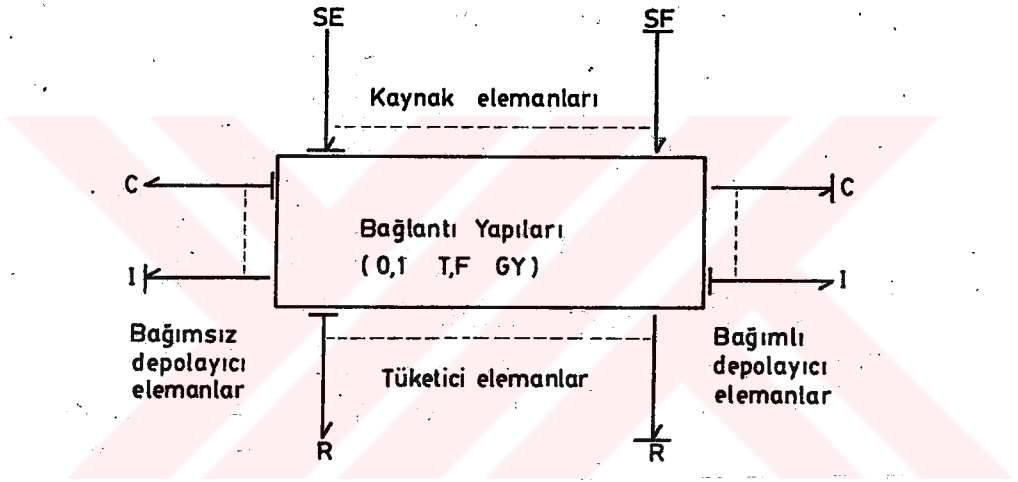


TANIM 2.1.a. Bond graf gösterilimlerinin simulasyon için gerekli blok diyagramları



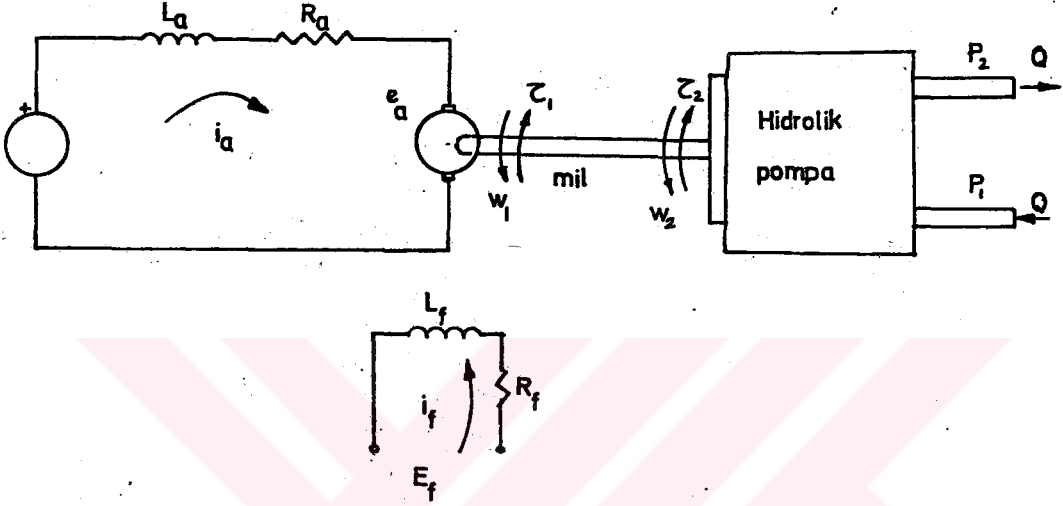
TABLO 2.1.b. Tablo 2.1.a'nın devamı

iki kapılı fiziksel sistem bileşenlerinin gösterilmesi ve polaritelendirilmesi Tablo 2.1'deki gibi alınır. Tablo 2.1'den hareket ederek, lineer çok kapılı ve karmaşık yapıları bir sistemin genelleştirilmiş bir retikülasyon şeması Şekil 2.1'de görüldüğü gibi çizilebilir.



ŞEKİL 2.1. Genel bir sistemin, sistem notasyonu ile retikülasyonu

Şekil 2.1'deki retikülasyon şeması genel olarak, lineer çok kapılı ve karmaşık yapıları bir sisteme aittir. Bu retikülasyon şeması genelde, elektrik, mekanik, hidrolik, akustik, elektromekanik, elektrohidrokinamik, kimyasal v.b. sistemlerin çözümünde kullanılacaktır. Konuya açıklık getirmek amacıyla ve bönd graf modelinin çizilişini göstermek üzere Şekil 2.2'de görülen sistemi ele alalım.



ŞEKİL 2.2. Elektrohıdrodinamik sistem

Şekil 2.2'deki görülen sistem, bir D.C elektrik motoru ile bir hidrolik pompanın mil yardımıyla çalıştırılmasıdır.

- e, f : Çaba ve akış değişkenleri
- P, Q : Akışkan basıncı ve debisi
- V, F : Öteleme hızı ve kuvvet
- τ, ω : Dönme momenti ve açısal hız
- A : Piston alanı
- T, n : Enerji dönüştürücü oranları
- R, B : Elektrik ve mekanik dirençler
- I_r, I_m : Rotor ve mil eylemsizlik momentleri
- K_m : Mil burulma katsayısı

Şekil 2.2'deki elektrohidrokinamik sistemin bond graf modelindeki enerji kapıları, i_f ve i_a akımlarının dolastığı çevreler, ω_1 ve ω_2 açısal hızlarının etkilediği mekanik dönmeler, mildeki τ dönme momenti ve Q debisinin etkilediği akışkan akışı olup, fiziksel bileşenler ve enerji dönüştürücüler göz önüne alınarak bond graf modeli Şekil 2.3'deki gibi çizilir. Buradan görüleceği gibi (1) kapıları için akım, hız ve debi değişkenleri, (0) kapıları için moment değişkeni ortak değişken alınmıştır. Elektrik enerjisinin mekanik enerjiye çevrilme işlemi, model üzerinde alan akımıyla kontrol edilen bu durum modüle edilen bir jiratorle gösterilmiştir. Pompa da basınç dönüşüm oranı pompa katsayısına eşit olarak bir transformator ile gösterilmiştir. Burada, L_a , L_f ve R_a , R_f doğru akım motorunun indüktans ve dirençlerini, I , I_p ve B_r , B_p mil ve pompanın eylemsizlik moment ve sürtünmelerini, K_m milin burulma katsayısını göstermektedir. E_g , E_f elektrik kaynaklarını, P_1 , P_2 pompanın akışkan girişi ve çıkışındaki basınçları göstermektedir. Buradaki kuşkusuz en önemli işlerden biri nedensellik dik çizgilerin belirlenmesidir. Bunun için hemen söylenmesi gereken husus bu yönlendirmenin, enerji biktiren fiziksel bileşenlerin nedensel değişkenlerinin durum değişkenlerini kullanabilecek biçimde seçilmiş olmalarıdır. Bu düşünce özellikle bond graflarla sistem modellerinin kano-nik biçimlerinin bulunmasında büyük rol oynar. Bu şekilde, L , I ve K fiziksel bileşenlerinin nedensellikleri bu amacı gerçeklemek için Şekil 2.3'de görüldüğü gibi, R ve B lerin nedensellikleri de ilgili topolojik düşünceyi bütünleyici anlamda olmak üzere seçilmişlerdir. (MJR) ve (TR) kapılarının nedensellikleri bağlı oldukları kapıların türüne göre (burada (1) kapısı durumu görüldüğü) seçilmiştir. Pompanın akışkan girişi bir akış kaynağı, çıkışı da basınç kaynağı gibi düşünülmüştür (Kuşkusuz bunun tersi de düşünülebilir) (12,20,37, 44,51,60,70,77,96,97).

Şekil 2.3'deki bond graf modelinden yararlanarak tüm enerji kapılarındaki matematik tanımlar yazılabilir.

(0) kapısı denklemi (mil için)

$$Z_2 = I_p \frac{d\omega_2}{dt} + B_p \omega_2 + \tau_5 \quad (1) \text{ kapısı denklemleri (hidrolik pompa girişi)}$$

$$P' = k_p \cdot \omega_2$$

TR dönüştürücü denklemleri
(hidrolik sistem için)

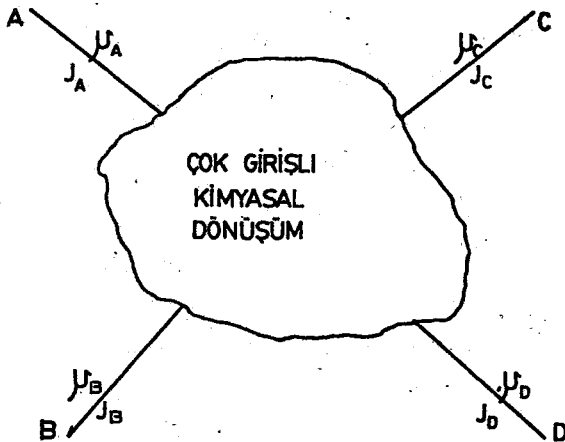
$$\tau_5 = k_p \cdot Q$$

(1) kapısı denklemleri (hidrolik pompa çıkışı)

$$P^* = P_2 - P_1$$

2.3. BİOKİMYASAL ENERJETİKLERİN BOND GRAF GÖSTERİLİMİ VE BİOKİMYASAL ANALİZ

Kimyasal ve biokimyasal reaksiyonlar, bir sistem olarak ele alındığında, bu sistemin çok uçlu bir sistem olduğu görülebilir. Reaksiyona giren değişkenler substrat, reaksiyondan çıkanlar ise ürün dür. Çok uçlu sistemin, substrat ve ürün maddelerinin tanıtımı için bunların uç değişkenlerini, kimyasal potansiyel $\mu_i(t)$ cinsinden ve iç değişkeni olan mol sayılarındaki değişim hızını da $J_i(t)$ ile göstererek, bu çok uçlu sistemin analizini yapmak mümkün olur. Şekil 2.4, A, B, C, D substrat ve ürünlerini ve substrat ve ürün sayısı kadar uçlu bir kimyasal sistemi göstermektedir(23,29,38)



Reaksiyona giren kimyasal elemanların karışımındaki her bir kimyasal elemanın mol sayısı (n) ile kimyasal potansiyeli (μ) arasındaki bağıntı; kimyasal eleman bir reaktant ise, *deşarj edilmiş bir kapasitör*, kimyasal eleman bir reaksiyon ürünü ise, *şarj edilmiş bir kapasitör* ile gösterilir(8, 38,39,54).

Bir kondansatörün kapasitesini, uçları arasındaki gerilimi (e) ve depoladığı yük miktarı (q) cinsinden $C = \frac{q}{e}$ şeklinde yazmak mümkündür. Aynı şekilde kimyasal bir kapasite için,

$$C = \frac{\partial q}{\partial e} = \left. \frac{\partial n_i}{\partial \mu_j} \right|_{V,T,n_j} \quad (2.1)$$

yazılabilir(38). Burada, (j) değişkeni reaksiyon sayısını, (i) değişkeni de eleman sayısını belirtmektedir. Bu şekilde (j) reaksiyonunun (i) elemanının kapasitesi, sabit hacim, sabit sıcaklık ve sabit reaksiyon mol sayısına göre denklem 2.1'deki gibi tanımlanır(38). O halde mol sayısı için, $n=C \cdot \mu$ yazılarak her iki tarafın diferansiyeli alındığında, j. reaksiyonun i. elemanı için mol sayısındaki değişim miktarını 2.2'deki gibi türetmek mümkündür.

$$dn_i = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{\partial n_i}{\partial \mu_j} d\mu_j \quad (2.2)$$

Aynı şekilde, j reaksiyonunun i elemanı üzerinden geçen akış değişkeni de kimyasal kapasite cinsinden yazılabilir.

$$J_i = \frac{dn_i}{dt} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M C_{ij} \frac{d\mu_j}{dt} \quad (2.3)$$

Denklem 2.3'de C_{ij} , çok uçlu sistemin kapasite matrisi

sini gösteren bir elemandır. Denklem 2.3 vektörel olarak;

$$\underline{J} = \underline{C} \underline{\dot{\mu}} \quad (2.4)$$

denklemini ile ifade edilir. $\underline{C}$ çok kapılı kapasite gösterilimi, N adet kapasite gösterilimi şeklinde, her biri tek tek bir elemanla ifade edilebilir. Bu nedenle bir eleman için kimyasal potansiyel ve kimyasal kapasite, denklem 2.5'deki gibi yazılır(19,38).

$$\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln (n_i/V)$$

$$C_i = \frac{\partial n_i}{\partial \mu_i} = \frac{n_i}{RT} = \frac{c_i V}{RT} \quad (2.5)$$

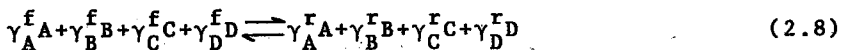
Burada, μ_i , μ_i^0 , n_i , C_i ve c_i sırasıyla, i elemanın; kimyasal potansiyeli, standard kimyasal potansiyeli, mol sayısı, kimyasal kapasitesi ve konsantrasyonu dur. Bu kapasitenin akış değişkeni J_i , 2.3 ve 2.5 denklemlerinden denklem 2.6'daki gibi yazılır(38,65).

$$J_i = \frac{dn_i}{dt} = \frac{dn_i}{d\mu_i} \cdot \frac{d\mu_i}{dt} = C_i \frac{d\mu_i}{dt} \quad (2.6)$$

Bir kimyasal reaksiyonun genel ifadesi, substrat ve ürün cinsinden;



şeklinde yazılabilir. Burada, a , b , c ve d reaksiyonun stoikiometrik katsayılarıdır. Reversibl reaksiyonlar için, ileri ve geri yöndeki stoikiometrik katsayıları γ_i^f ve γ_i^r şeklinde ifade edilebilir(73). Bu şekilde genel reaksiyon ifadesi denklem 2.7'den denklem 2.8 durumuna getirilir.



Denklem 2.8 genel bir ifade olup, buradaki katsayılardan bazıları sıfırdır. Yani $\gamma_C^f = \gamma_D^f = \dots = \gamma_A^r = \gamma_B^r = 0$ dır. Reaksiyonun genel stoikiometrik katsayısı ise,

$$-\gamma_i = \gamma_i^f - \gamma_i^r \quad (2.9)$$

şeklindedir. Tek kademeli bir reaksiyon için, reaksiyona giren ve reaksiyondan çıkan substratların ve ürünlerin mol sayılarındaki değişimlerin, her bir elemana ilişkin stoikiometrik katsayılara oranı birbirine eşittir(55,64,65).

Genel olarak, denklem 2.10 reaksiyonun ilerlemesini ve zamanla değişimini gösteren (ξ) ile yazıldığında denklem 2.11 elde edilir (Aris, 1969; De Donder and van Rysselberghe, 1936)(4,38)

$$\frac{dn_i}{\gamma_i} = d\xi \quad (2.11)$$

Denklem 2.11'deki ifadenin zamanla değişimi, denklem 2.12'deki reaksiyon hızı (J^R)'yi vereceğinden,

$$J^R = d\xi/dt \quad (2.12)$$

olur. i elemanın mol sayılarındaki değişim hızı denklem 2.11 den,

$$\frac{dn_i}{dt} = \gamma_i J^R = -(\gamma_i^f - \gamma_i^r) J^R \quad (2.13)$$

durumuna getirilebilir. Bu durum, tek kademeli bir reaksiyon için söz konusu olup, M kademeli bir reaksiyonda j reaksiyonun stoikiometrik katsayısı (γ_{ij}) ile gösterilerek 2.13 denklemi denklem 2.14 şekline getirilir(92,105).

$$\frac{dn_i}{dt} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \gamma_{ij} J_j^R \quad (2.14)$$

Reversibl reaksiyonlar için, ileri ve geri yöndeki stoikiometrik katsayılar, bond graf gösteriliminde ayrı ayrı gösterileceklerinden, denklem 2.14, denklem 2.15 durumuna getirilir.

$$\frac{dn_i}{dt} = - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \gamma_{ij}^f J_j^R + \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \gamma_{ij}^r J_j^R \quad (2.15)$$

Buradaki, γ_{ij}^f ve γ_{ij}^r ifadeleri, ileri ve geri yöndeki stoikiometrik katsayıları olarak, bond graf transduserlerinin ölçek faktörleridirler(48,49,65).

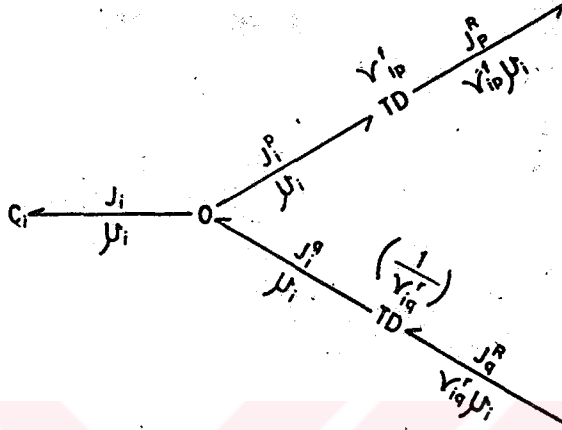
Bond graf gösteriliminde, bir reaktant,

$$C_i \xrightarrow[\frac{\mu_i}{J_i}]{} TD \xrightarrow[\frac{\mu_i}{J_i^R}]{} \quad (2.16)$$

bir ürüne dönüştüğünde,

$$\xrightarrow[\frac{\mu_j}{J_j^R}]{} TD \xrightarrow[\frac{\mu_k}{J_k}]{} C_j \quad (2.17)$$

şeklinde gösterilir(38,39,91). Buradaki (k) değişkeni, ürün elemanlarını belirtir. Bu şekilde, bir reaksiyon için, bond graf modeli Şekil 2.5'de görüldüğü gibidir:



ŞEKİL 2.5. Bir kimyasal reaksiyonun bond graf modelinin transducerlarla birlikte gösterilimi

Şekil 2.5'de görülen kimyasal reaksiyonda, i. eleman, p. reaksiyonda bir reaktant, q. reaksiyonda ise bir ürün görünümündedir. C_i kapasitesi, bir sıfır kapısında iki reaksiyona bağlı durumdadır. Bir bond graf transduserinin $(\frac{e_1}{f_1} \rightarrow TD \xrightarrow{\frac{e_2}{f_2}})$ transformasyon oranı (r), lineer transformasyon (matris) şeklinde denklem 2.18'de olduğu gibi gösterilir(63,65).

$$\begin{bmatrix} e_2 \\ f_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r & 0 \\ 0 & 1/r \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e_1 \\ f_1 \end{bmatrix}$$

Şekil 2.3'deki kimyasal reaksiyonun, sıfır kapısında, KCL uygulandığında, C_i kapasitesinin akış değişkeni $J_i = J_i^q - J_i^p = \gamma_{iq}^r J_q^R - \gamma_{ip}^r J_p^R$ şeklinde olup, bu enerji kapısına ilişkin kimyasal potansiyeller ise her bir kolda aynıdır. Burada μ_i ve J_i , kapı değişkenleri olup, dışarıdan ölçülebilirler. Reaksiyon hızı J^R ise her bir koldaki kimyasal potansiyeller tarafından sürülen bir iç değişkendir(64,65).

Bir kimyasal reaksiyonun dengeye yakın durumları için reaksiyon hızını affiniteler cinsinden yazmak gerekir(38). Bu nedenle, kapalı bir sistem için Gibbs denklemi, denklem (2.19) daki gibi yazılır(15).

$$TdS = dU + PdV - \sum_{i=1}^N \mu_i dn_i \quad (2.19)$$

Burada, T, S, U, P, V, μ_i ve n_i sırasıyla; ortamın sıcaklığı ($^{\circ}K$), sistemin entropisi (cal), sistemin iç enerjisi, sistemin basıncını, hacmini, kimyasal potansiyeli ve mol sayısını belirtmektedir. Ancak, n_i , burada kimyasal elemanın dönüşüme uğradıktan sonraki mol sayısıdır.

$$dn_i = \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^M \gamma_{ij} d\xi_j \quad (2.20)$$

şeklinde ifade edilir. (2.20) denklemi (2.19) denkleminde yerine konulduğunda (2.21) denklemi elde edilir.

$$TdS = dU + PdV - \sum_{j=1}^M \left(\sum_{i=1}^N \gamma_{ij} \mu_i \right) d\xi_j \quad (2.21)$$

Denklem 2.12'deki parantez içersindeki ifade, reaksiyonun hızlı veya yavaş olmasını kontrol eden afinite dir. 0 halde, denklem 2.21'i afinite cinsinden yazıldığında

$$A_j = - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \gamma_{ij} \mu_i \quad (2.22)$$

$$TdS = dU + PdV + \sum_{j=1}^M A_j d\xi_j \quad (2.23)$$

şeklinde ifade edilir. Dengede olmayan bir termodinamik reaksiyon için toplam enerji değişimi,

$$dS = dS_e + dS_i \quad (2.24)$$

şeklindedir. Bu şekilde Gibbs ifadesi, çevre entropi değişimi ve iç entropi değişimi 2.25 ve 2.26 denklemleriyle tanımlanır.

$$TdS_e = dU + PdV \quad (2.25)$$

$$TdS_i = \sum_{j=1}^M A_j d\xi_j \quad (2.26)$$

Çok uçlu kimyasal sistemin dağılım fonksiyonu,

$$T \frac{dS_i}{dt} = \phi = \sum_{j=1}^M A_j \frac{d\xi_j}{dt} = \sum_{j=1}^M A_j J_j^R \quad (2.27)$$

şeklinde ifade edildiğinde, reaksiyonun oluşumunda ve hızında etkili olan afiniteleri görmek mümkündür. Afiniteler, reaksiyonda sürücü kuvvet durumunda olup, reaksiyonun özelliğine göre, ileri yöndeki reaksiyonlar için,

$$A^f = \sum_{i=1}^N \gamma_i^f \mu_i \quad (2.28)$$

ve geri yöndeki reaksiyonlar için,

$$A^r = \sum_{i=1}^N \gamma_i^r \mu_i \quad (2.29)$$

şeklinde tanımlanırlar. Termodinamik afinite ise

$$A = A^f - A^r = \sum_{i=1}^N (\gamma_i^f - \gamma_i^r) \mu_i = - \sum_{i=1}^N \gamma_i \mu_i \quad (2.30)$$

şeklinde değerlendirilir. Reaksiyonun oluşumu sırasında standart afiniteler de göz önüne alınacağından, her bir ileri ve geri yöndeki standart afiniteler için denklem 2.31 yazılabilir.

$$A_o^f = \sum_{i=1}^N \gamma_i^f \mu_i^o$$

$$A_o^r = \sum_{i=1}^N \gamma_i^r \mu_i^o \quad (2.31)$$

ileri ve geri yöndeki standart afinitelerin farkı,

$$A_o^f - A_o^r = \sum_{i=1}^N \gamma_i \mu_i^o = RT \ln K_{eq} \quad (2.32)$$

bulunur. K_{eq} , reaksiyonun denge sabiti olup, reaksiyonun hızı ise,

$$J^R = k_f \prod_{i=1}^N c_i \gamma_i^f - k_r \prod_{i=1}^N c_i \gamma_i^r \quad (2.33)$$

şeklinde ifade edilir. 2.33 denkleminde, k_f ve k_r ileri ve geri yöndeki hız sabitleri olup, c_i , γ_i^f ve γ_i^r sırasıyla i elemanın konsantrasyonu ve ileri ve geri yön için stoikiometrik katsayılarıdır. Denge sabiti ise,

$$K_{eq} = \exp \{ (A_o^f - A_o^r) / RT \} \quad (2.34)$$

şeklinde yazılarak, 2.35 denklemi 2.33 denkleminde yazılır.

$$k_f \exp \{ -A_o^f / RT \} = k_r \exp \{ -A_o^r / RT \} = K \quad (2.35)$$

Konsantrasyon ifadesini kimyasal potansiyel cinsinden $c_i = \exp \{ (\mu_i - \mu_i^o) / RT \}$ şeklinde ifade ederek, 2.34 ve 2.35 denklemlerinden reaksiyon hızını

$$J^R = k_f \exp \{ -A_o^f / RT \} \exp \{ A^f / RT \} - k_r \exp \{ -A_o^r / RT \} \exp \{ A^r / RT \}$$

$$J^R = K (\exp \{ A^f / RT \} - \exp \{ A^r / RT \}) \quad (2.36)$$

şeklinde ifade edilebilir.

Denklem 2.36'daki reaksiyon hız ifadesinde, ileri yön-
deki hızı (v^f) $\propto \exp\{A^f/RT\}$ ve ters yöndeki hız (v^r)
 $\propto \exp\{A^r/RT\}$ şeklinde ifade ederek denklem 2.37 elde edilir.

$$J^R = v^f - v^r \quad (2.37)$$

Denklem 2.36'da termodinamik afiniteyi oluşturan A^f ve
 A^r reaksiyon hızı J^R 'nin bağımsız değişkenleridir(64,91,93).
Denge durumları için termodinamik afinite (A), $\bar{A}$ şeklinde
ifade edilir ve $\bar{A}=0$ olur. O halde $\bar{A}^f = \bar{A}^r$ olacağından reak-
siyon hızı $\bar{J}^R=0$ olacaktır. 2.36 denkleminde, dengeye yakın
durumlar için, reaksiyon hızının küçük bir değişimi

$$\delta J^R = \left(\frac{\kappa}{RT} \exp\{\bar{A}^f/RT\} \right) (\delta A^f - \delta A^r) \quad (2.38)$$

yazılabilir. Yukarıdaki açıklamalardan yararlanarak,

$\delta J^R = J^R - \bar{J}^R = J^R$ ve $\delta A^f - \delta A^r = \delta A = A - \bar{A} = A$ denklemleri yazı-
labilir. Dengeye yakın durumlarda reaksiyon hızı,

$$J^R = \left(\frac{\kappa}{RT} \exp\{\bar{A}^f/RT\} \right) A = L_R A \quad (2.39)$$

olup, L_R katsayısı

$$L_R = \frac{\kappa}{RT} \exp\{\bar{A}^f/RT\} = \frac{\bar{v}^f}{RT} \quad (2.40)$$

şeklinde ifade edilerek sabit bir değere sahiptir.

Denklem 2.40'dan görüleceği üzere reaksiyon hızı J^R li-
neer ve sadece afiniteye bağlı bir fonksiyon olup, orijinden
geçen bir doğru şeklindedir. Sonuç olarak bir biokimyasal sis-
temde, reaksiyonun oluşması ve reaksiyon hızının değişimi o re-
aksiyona ilişkin afiniteye bağlıdır. Ancak, afinite ile kimya-
sal potansiyel arasında da lineer bir bağıntı olduğundan, sit-
rik asid siklusunun modellenmesi yapılırken reaksiyon hızla-
rının ifade edilmesi kimyasal potansiyeller cinsinden olacak-
tır. Bu nedenle, ileride açıklanacağı üzere bir biokimyasal
sistemin modellenmesi elektrik devreleri teorisinden yararlan-
arak yapılmış olacaktır.

2.4. BİOKİMYASAL SİSTEMLERDE SERBEST ENERJİ

Gibbs'in serbest enerji ifadesi, sabit basınç ve sıcaklıkta denklem 2.41'deki gibidir.

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad (2.41)$$

Burada; ΔG sistemin serbest enerji değişimini, ΔH entalpi değişimini, ΔS entropi değişimini ve T mutlak sıcaklığı gösterir. ΔG ve ΔH enerji terimlerinin birimleri "cal" olup, ΔS 'in cal. $^{\circ}K^{-1}$ ve T 'nin de $^{\circ}K$ 'dır. Ancak, Gibbs'in bu serbest enerji ifadesi denge durumlarında geçerli olup, dengeden çok uzak olan durumlarda geçerli değildir(11,15,32).

Kimyasal reaksiyonun serbest enerji değişimiyle reaksiyonun denge sabiti arasındaki esas bağıntıları, bütün biokimyasal enerjetikler göz önüne alınarak genelleştirilmiş bir reaksiyon için



yazılabilir. Burada a, b, c, d sırasıyla A, B, C, D substratlarının molekül sayıları (stoikiometrik katsayı)'dır. Sabit sıcaklıkta ve basınçta serbest enerji değişimi

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{\{C\}^c \{D\}^d}{\{A\}^a \{B\}^d} \quad (2.42)$$

şeklinde yazılır. Burada ΔG° , reaksiyonun standart serbest enerji değişimi dir ve anılan kimyasal reaksiyon için sabittir. Bu nedenle, herhangi bir kimyasal reaksiyon için denge durumunda, sistemin hiçbir iş yapma kabiliyeti olmadığından dolayı $\Delta G = 0$ yazılır(32,38). Denklem 2.42'i denge hali için tekrar düzenlenirse,

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln \frac{\{C\}^c \{D\}^d}{\{A\}^a \{B\}^b} \quad (2.43)$$

şeklini alır. Denge durumu için denge sabiti K'_{eq}

$$K'_{eq} = \frac{\{C\}^c \{D\}^d}{\{A\}^a \{B\}^b} \quad (2.44)$$

elde edilerek ve denkl m 2.43'de yerine konularak denklem 2.45 bulunmuş olur.

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K'_{eq} \quad (2.45)$$

Bu denklemde R gaz sabiti olup $R = 1,98 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ 'dir. ΔG° ise her molde oluşan enerjidir. Bu şekilde herhangi bir sıcaklıkta verilen reaksiyon için K'_{eq} denge sabitinden standart serbest enerji değişimi hesaplanabilir. Eğer denge sabiti 1 ise $\Delta G^{\circ} = 0.0$ ve reaktantın 1 mol nde oluşan serbest enerji değişimi sıfır olup, 1 mol olarak komple ürüne dönüştürülür. Eğer denge sabiti 1'den büyük ise standart serbest enerji değişimi ΔG° negatif, 1'den küçük ise ΔG° pozitifdir. Negatif standart serbest enerjili kimyasal reaksiyonlar *exergonik* pozitif standart serbest enerjili kimyasal reaksiyonlar ise *endergonik* olarak isimlendirilir.

Buraya kadar üzerinde durulan konular, bütün kimyasal reaksiyonlar için geçerlidir, ancak biokimyasal enerjetiklerde bazı ayrıcalıklar vardır(44,45). Biokimyasal sistemlerin termodinamik analizine uygun kurallar şunlardır:

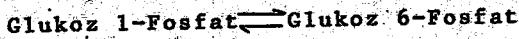
1- Her ne zaman sulandırılmış bir sistemde su bir reaktant veya bir ürün ise sistemin yoğunluğu, suyun molar yoğunluğunun gerçekten 55,5 M olmasına rağmen 1 olarak alınır.

2- Biokimyasal enerjetiklerde, referans durum olarak $pH = 7.00$, $pH = 0.00$ 'a tercih edilir ve fizikokimyada bu şekilde kullanılır. Standart serbest enerji değişimi $pH = 7.00$ 'de ΔG^0 şeklinde ve $pH = 0.00$ 'da ise ΔG^0 şeklinde gösterilir.

3- Herbir reaktantın ve ürünün iyonizasyon kapasitesinin standart durum olarak biokimyasal enerjetiklerde kullanılan ΔG^0 değeri, onun $pH = 7.00$ 'de varolan iyonlaşmış ve iyonlaşmamış şekillerinin karışımıdır.

4- Biokimyasal sistemlerin standart serbest enerji değişimleri daha evvel enerji biriminin kalori olarak ifade edilmesine rağmen, son zamanlarda "Biokimya Uluslararası Komisyonu", herbir mol başına joule veya kilojoule olarak birimlendirilmesini kararlaştırmıştır ($1 \text{ cal} = 4,18 \text{ J}$). Bu çalışmada serbest enerji değişimlerinin birimi kalori olarak alınmıştır.

Örnek olarak, standart serbest enerji değişimini, denge halinde fosfoglukomutoz enziminin reversibl bir reaksiyonu katalizleyerek hesaplanabileceği söylenebilir.



Bu kimyasal reaksiyon glukoz 1-fosfatın $0,020 \text{ M}$ olması halinde fosfoglukomutaz enzimi ilavesiyle reaksiyon ileri yönde oluşur veya glukoz 6-fosfat $0,02 \text{ M}$ ise reaksiyon ters yönde oluşur. Son denge karışımı her bir durum için $0,001 \text{ M}$ glukoz 1-fosfat ve $0,019 \text{ M}$ glukoz 6-fosfat (25°C 'de ve $pH 7.0$ 'de) bulunur. Buradan denge sabiti hesaplanarak

$$K'_{eq} = \frac{\{\text{Glukoz 6-Fosfat}\}}{\{\text{Glukoz 1-Fosfat}\}} = \frac{0,019}{0,001} = 19$$

bulunur. O halde standart serbest enerji değişimi

$$\Delta G'_0 = -RT \ln K'_{eq}$$

$$\Delta G'_0 = -1,987 \cdot 299 \ln 19$$

$$\Delta G'_0 = -1,745 \text{ Cal.mol}^{-1}$$

dir. İşaretin negatif olması reaksiyonun eksergonik olmasının belirtisidir(14,45).

2.5. KATALİZ ETKİSİ VE AKTİVASYON ENERJİSİ

Canlılardaki biokimyasal reaksiyonların oluşması ve hızlandırılması için, canlı tarafından üretilen biokatalizörler vardır, bu biokatalizörlere biokimya bilim dalında enzim adı verilir. Enzimler, kataliz ettikleri reaksiyon sonunda yeniden aktif molekül halinde ortaya çıkarlar ve birçok defa reaksiyonlara katılırlar. Ancak, protein yapısında olduklarından dolayı organizmada belirli bir zaman içinde görev gördükten sonra yıkılırlar. Her enzimin, yapımı ve yıkımı sonunda ortaya çıkan dinamik dengesi dolayısıyla bir düzeyi söz konusudur. Örneğin, alanin transaminanz (glutarik pürivik transaminanz) (GPT) enzimi normal insanlarda kan serumunda 5-35 ünite arasında bulunmaktadır. Bu enzim organizmada devamlı olarak yapılmakta ve diğer yandan da yıkılmaktadır. İşte bu yapım ve yıkım sonucunda homeostatik bir denge ortaya çıkarak yukarıda belirtilen GPT'nin normal kan düzeyi meydana gelir(9,10).

Önceki bölümlerde reaksiyonun oluşması için, reaksiyon ortamında bir enerjinin var olması gerektiğine değinildi. Bu enerji ya dışardan temin edilen bir ısı enerjisidir veya moleküllerin çarpışmasından doğan bir enerjidir. Eğer enerji yetmezliği durumu varsa reaksiyonun oluşması söz konusu değildir. Reaksiyonu oluşturacak enerji aktivasyon enerjisi ve-

ya serbest aktivasyon enerjisi* olarak isimlendirilir(45).

$A + B \rightleftharpoons AB^\ddagger$ şeklindeki bir reaksiyon göz önüne alındığında denge sabiti,

$$K^\ddagger = \frac{\{AB^\ddagger\}}{\{A\}\{B\}}$$

olacağı kuşkusuzdur. Bu durumda aktivasyon serbest enerjisi A ve B reaktantların $AB^\ddagger$ formasyonundan, $\Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger$ şeklinde olur.

H.Eyring(45) tarafından geliştirilen, karmaşık yapıllı en genel bir sistem için *Geçiş Durumu Teorisi*'nde(29)* reaksiyon hızı, A, B ve $AB^\ddagger$ konsantrasyonlarına bağlı olduğundan,

$$v = \frac{RT}{Nh} \{AB^\ddagger\} \quad (2.46)$$

dır. Burada R ve T sırasıyla gaz sabiti ve mutlak sıcaklık olup, N Avagadro sayısı, h ise Planck sabitidir. $K^\ddagger$ tanımından hareket ederek, $\{AB^\ddagger\} = K^\ddagger\{A\}\{B\}$ yazılacağından $\{AB^\ddagger\}$ denklem 2.46 hız denkleminde yerine konarak

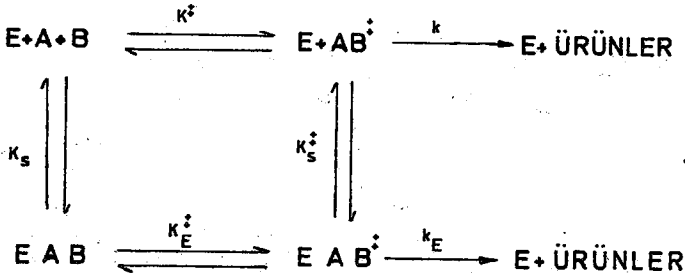
$$v = \frac{RT}{Nh} K^\ddagger\{A\}\{B\} = k\{A\}\{B\} \quad (2.47)$$

elde edilir. Burada k ikinci dereceden hız sabiti olup $\frac{RT}{Nh} K^\ddagger$ şeklinde ifade edilir. Bu ise geçiş durumları için çok önemli bir bağıntıdır.

Reaksiyonların geçiş durumları için serbest enerji değişimlerini akış diyagramları üzerinde enzimli ve enzimsiz reaksiyonlar için gösterirsek, önce bu reaksiyonların kimyasal denklemlerini yazmak gerekir(76).

*Serbest aktivasyon enerjisi: Aktivasyon engelini en üstündeki geçiş durumuna, belli bir sıcaklıktaki substratın 1 molünün bütün moleküllerini getirmek için gerekli olan enerji değişimidir.

*Geçiş Durumu Teorisi: Transition State Theory.

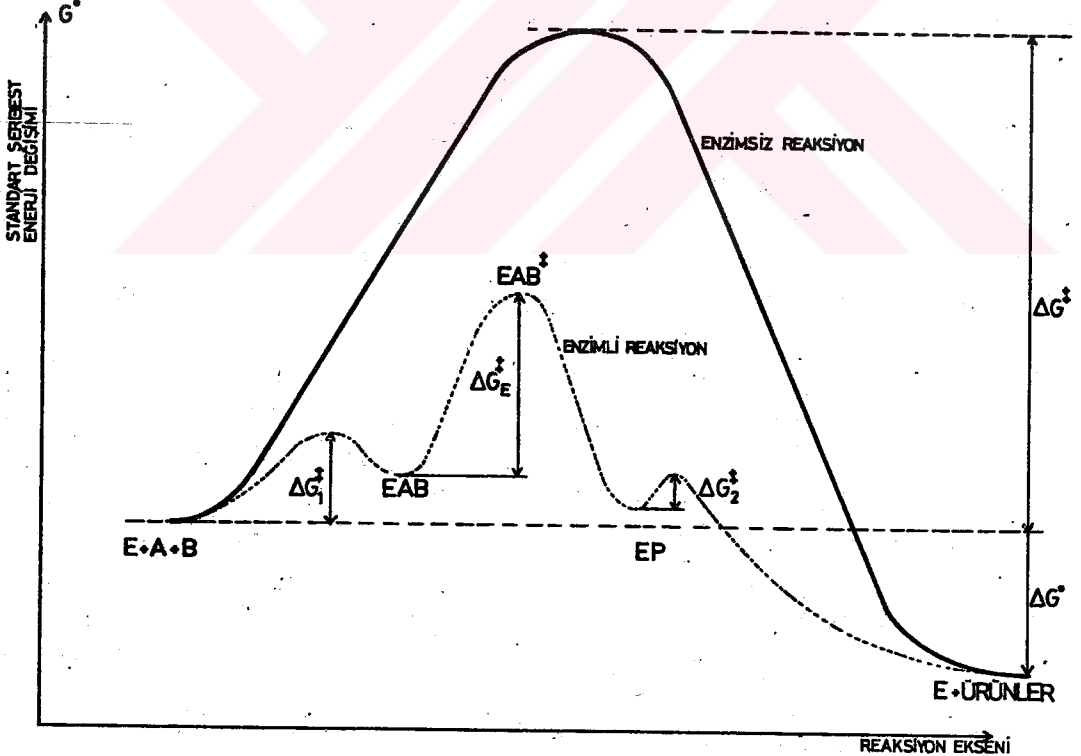


ŞEKİL 2.6. İki substratlı E-S kompleksi akış diyagramı

Akış diyagramından görüleceği üzere

$$K_S K_E^{\ddagger} = K_s^{\ddagger} K_S^{\ddagger} \quad (2.48)$$

yazılabilir.



ŞEKİL 2.7. $A+B \rightarrow P$ şeklindeki bir reaksiyonun enzimli veya enzimsiz olma durumuna göre gerektirdiği aktivasyon enerjisinin durumu

Sekil 2.7'den görüleceği üzere, reaksiyonun son aşamasına kadar devam etmesi için, enzimsiz reaksiyonlarda $\Delta G^\ddagger$ ve enzimli reaksiyonlarda da $\Delta G_E^\ddagger$ ve enzimli reaksiyonlarda da $\Delta G_E^\ddagger$ serbest enerjilerine gereksinim vardır. Enzimli reaksiyonlarda EAB kompleksinin oluşması için, önce $\Delta G_1^\ddagger$ serbest enerji değişimine, daha sonra geçiş durumu kompleksi için $\Delta G_E^\ddagger$ serbest enerji değişimine, daha sonra geçiş durumu kompleksi için $G_E^\ddagger$ serbest enerjisine ve EP kompleksi için de $\Delta G_2^\ddagger$ serbest enerjisine gereksinim vardır. Son olarak enzimli ve enzimsiz reaksiyonlar için EP kompleksinden sonra başlangıç durumuna göre ΔG^0 enerjisine gereksinim duyulur ve reaksiyon sona erer.

Ancak, enzimli reaksiyonlarda bu enerji değişimleri enzimin cinsine bağlı olup, reaksiyonun ilerlemesi için gerekli serbest enerji değerinde artmalar veya azalmalar söz konusudur. Örneğin H_2O_2 'nin H_2O ve O_2 yıkılması 1 mol H_2O_2 için 18 kcal'lik bir aktivasyon enerjisi gerektirdiği halde bu 18 kcal'lik aktivasyon enerjisi katalizör olarak demir kullanıldığında bu değer 13 kcal'ye platin kullanıldığında 12 kcal'ye ve bir karaciğer enzimi olan katalaz kullanıldığında ise 5 kcal'dan daha aşağı bir değere iner.

Ürünler ve reaktantlar arasındaki serbest enerji farkını ifade eden ΔG , biyolojik enerjetikle yakından ilgilidir. Serbest enerji bir kimyasal reaksiyonda elde edilecek maksimum faydalı iş olarak tanımlanabilir. Aynı zamanda bir kimyasal veya biokimyasal dönüşüm, elde edilecek faydalı iş miktarını ve bir substratın böyle bir dönüşüm potansiyeline sahip olup olmadığını da belirler.

$\Delta G = H - T \times \Delta S$ eşitliğini göz önüne aldığımızda;

$\Delta G > 0$ ise dışarıdan enerji verilmeksizin reaksiyonun oluşması söz konusu olamaz, ancak ters yöndeki reaksiyon kendiliğinden oluşur.

$\Delta G < 0$ ise reaksiyon kendiliğinden başlama ve ilerleme eğilimi gösterir ve bu sırada serbest enerji açığa çıkar.

$\Delta G = 0$ ise bir denge durumu söz konusudur ve reaksiyonda net bir kimyasal değişiklik gözlenemez.

Reaksiyonun $\Delta G < 0$ durumuna termodinamikte egzergonik reaksiyon ve $\Delta G > 0$ durumuna ise endergonik reaksiyon denir.

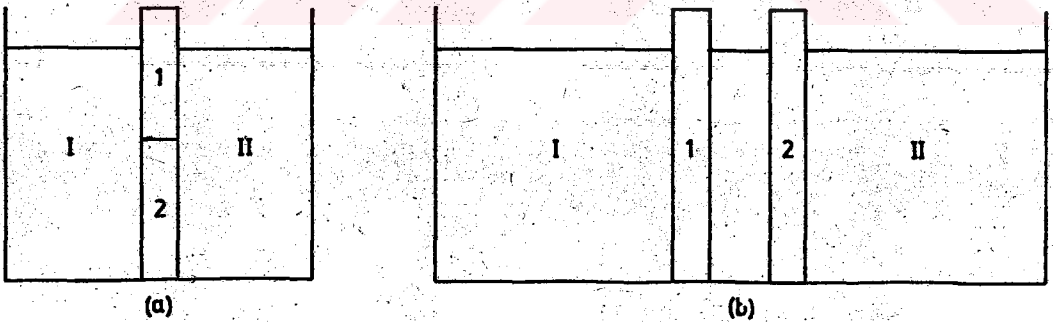
Bu nedenle, ΔG için bir reaksiyonun gerçekleşme potansiyelini belirleyen ve son denge durumunu gösteren bir termodinamik fonksiyon olduğu söylenebilir.

Organizmaların enzimler tarafından katalizlenen binlerce egzergonik ve endergonik kimyasal reaksiyonlardan oluştuğu göz önünde tutulursa; termodinamik bir fonksiyon olan ΔG ve metabolizma arasındaki bağıntı açıklığa kavuşur. Örneğin, aktif taşıma, hücresel hareket, bioluminesans ve makromoleküllerin ve düşük molekül ağırlıklı metabolitlerin sentezi gibi endergonik reaksiyonlar ele alındığında, bunların bir kısmının termodinamik reaksiyon oldukları ve ΔG 'lerinin sıfırdan büyük oldukları ve bu reaksiyonların oluşması için de yüksek enerjili bileşikler (asetil CoA, ADP, asetil fosfat, fosfoenolpürvat, kreatinfosfat, argininfosfat, gibi)'den enerji alarak, reaksiyonu gerçekleştirdikleri söylenebilir.

Yağların, karbohidratların ve proteinlerin yıkılmaları ve oksidasyonlarıyla yüksek enerjili bileşikler, eksergonik reaksiyonlar şeklinde oluşur. Bu yüksek enerjili bileşikler daha sonra, ATP yapımında, ATP'de biosentez'de, aktif transport'da mekanik iş'de, bioluminesans'de, sinir iletiminde ve vücut ısısında kullanılırlar(45,73,104).

2.6. HÜCRELERİN ARALARINDAKİ DURUMLARA GÖRE MODELLENMESİ

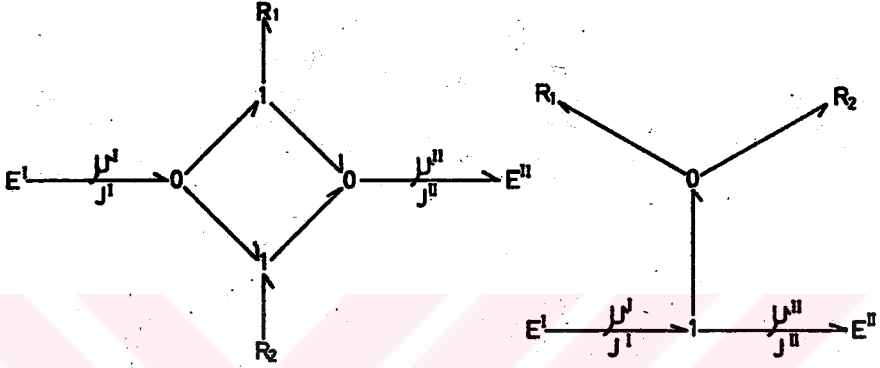
Hücre içersindeki biolojik reaksiyonların faaliyetlerine devam edebilmesi için, kan yoluyla hücreye bazı hammadelerin girmesi gerekir. Hücre içersine bu giriş membran adını verdiğimiz zardan olmaktadır. Bu zar bazı maddelere geçirgen bazılarına da yalıtkan görevini yapmaktadır(31). Membran, hücrenin her tarafını kuşatarak üzerinde bulunan $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompasıyla hücrenin faaliyetini devam ettirir. Ancak, vücut dokusunda bulunan hücreler kendi aralarında ve kan yoluyla gelen besinlerle bir biolojik reaksiyona sahiptir. Ayrıca hücreler kendi aralarında seri ve paralel olmak üzere kombinasyonlar oluşturur. Bu nedenle hücreler arasındaki metabolik reaksiyonların matematik modeli ve bunların transient durumları bond graf yöntemiyle tam ve açık bir şekilde gösterilebilir(13,17). Membranların seri ve paralel durumları da Şekil 2.8'de olduğu gibi gösterilebilir.



Şekil 2.8. Membranların bağlantı durumları. a) Paralel, b) Seri

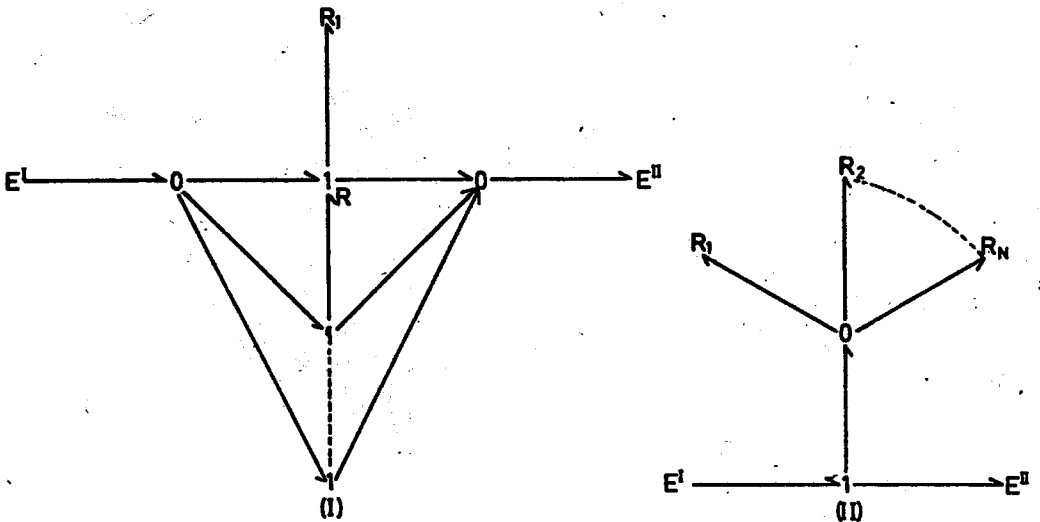
Şekil 2.8'den görülen bu paralel ve seri bağlantı durumları kimyasal potansiyel ve kimyasal direnç cinsinden bondgraf modelleriyle çıkartılacak olursa Şekil 2.9 elde

edilir.



Şekil 2.9. Paralel iki membran için eşdeğer bond graf gösterilimi

Bu gösterilim genelleştirilerek N membran için bond graf gösterilimi yapılabilir (Şekil 2.10).



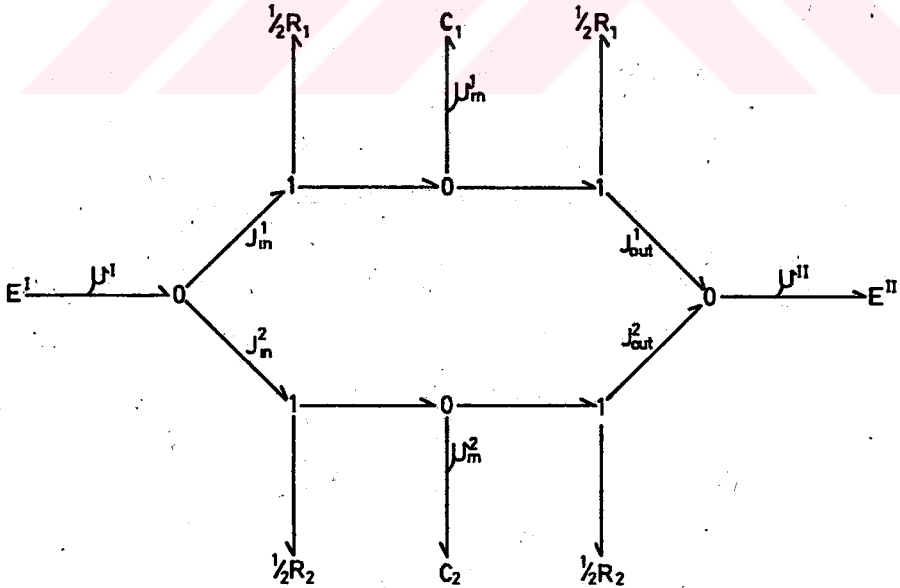
Şekil 2.10. Paralel N membran için eşdeğer bond graf gösterilimi

Paralel Membranlar

Paralel membran dizilişinin bond graf modeli Şekil 2.13 de gösterilmiştir. Bu durumda I nolu bölümden II nolu bölüme taşınan iyonlar her iki durum için de aynıdır(36,38). Dolayısıyla R_1 ve R_2 'nin birbirine paralel olma özelliğinden yararlanarak her iki durum için aynı akış değişkeni yazılabilir.

$$J = \frac{R_1 + R_2}{R_1 + R_2} \Delta\mu \quad (\Delta\mu = \mu^I - \mu^{II}) \quad (2.49)$$

Denklem 2.49'da görülen bu durum kararlı hâl durumu olup, transient durumlarda membran kapasitelerinin hesaba katılması gerekir. Bu kapasiteler de göz önüne alındığında iki paralel membranın transient durumu için bond graf gösterilim Şekil 2.11'deki gibi olur.



Şekil 2.11. Paralel membranların analizinde kullanılan uygun bir model

Şekil 2.15'den görüleceği üzere herbir membran, bir R-C difüzyon zinciri halinde gösterilir. Bu zincir üzerindeki potansiyel ise denklem 2.50'deki gibidir.

$$\Delta\mu = \mu^I - \mu^{II} = R_1 \langle J_1 \rangle = R_2 \langle J_2 \rangle \quad (2.50)$$

Burada

$$\langle J_i \rangle = \frac{1}{2} \{ J_i^i(t) + J_o^i(t) \} \quad (i = 1, 2)$$

olup, i membrandan geçen ortalama akışı ifade eder. Bu ortalama akış, reaksiyon boyunca sabittir. Dolayısıyla $\langle J_i \rangle$ bu sistemin, lineer zamanla değişmeyen (linear-time-invariant) dinamik sabitidir(40,43,65).

Şekil 2.11'de I nolu kolu göz önüne alalım. I nolu kapasite içinden geçen akış değişkeni,

$$J_m^I = C_1 \frac{d\mu_m^I}{dt} \quad (2.51)$$

olur. I nolu membran için, KVL'yi uygulandığında,

$$\mu^I = \frac{1}{2} R_1 J_i^I + \mu_m^I \quad (2.52)$$

elde edilir. Aynı şekilde, II nolu membran için KVL uygulanırsa,

$$\mu^{II} = \mu_m^I - \frac{1}{2} R_1 J_o^I \quad (2.53)$$

elde edilir.

$$\mu^I + \mu^{II} = 2 \mu_m^I + \frac{1}{2} R_1 (J_i^I - J_o^I) \quad (2.54)$$

$$J_i^I - J_o^I = J_m^I \quad (2.55)$$

$$\mu^I + \mu^{II} = 2 \mu_m^1 + \frac{1}{2} R_1 J_m^1 \quad (2.56)$$

Denklem 2.51, 2.56'da yerine konulduğunda

$$\mu^I + \mu^{II} = 2 \mu_m^1 + \frac{1}{2} R_1 C_1 \frac{d\mu_m^1}{dt} \quad (2.57)$$

olur. Denklem 2.57'den yararlanarak denklem 2.58 elde edilir.

$$\frac{d\mu_m^1}{dt} = 2 \frac{\mu^I + \mu^{II} - 2\mu_m^1}{R_1 C_1} \quad (2.58)$$

Benzer yoldan hareket ederek II. kol için denklem 2.58 gibi bir denklem elde edilebilir.

$$\frac{d\mu_m^2}{dt} = 2 \frac{\mu^I + \mu^{II} - 2\mu_m^2}{R_2 C_2} \quad (2.59)$$

Hücrelerdeki membranlar arasından difüzyon şeklinde geçen iyonların oluşturduğu ortalama kimyasal potansiyelin $\langle \mu \rangle = \frac{1}{2} (\mu^I + \mu^{II})$ denklemi denklem 2.58 ve 2.59'da yerine konulduğunda durum denklemleri elde edilir. Denklem 2.60.

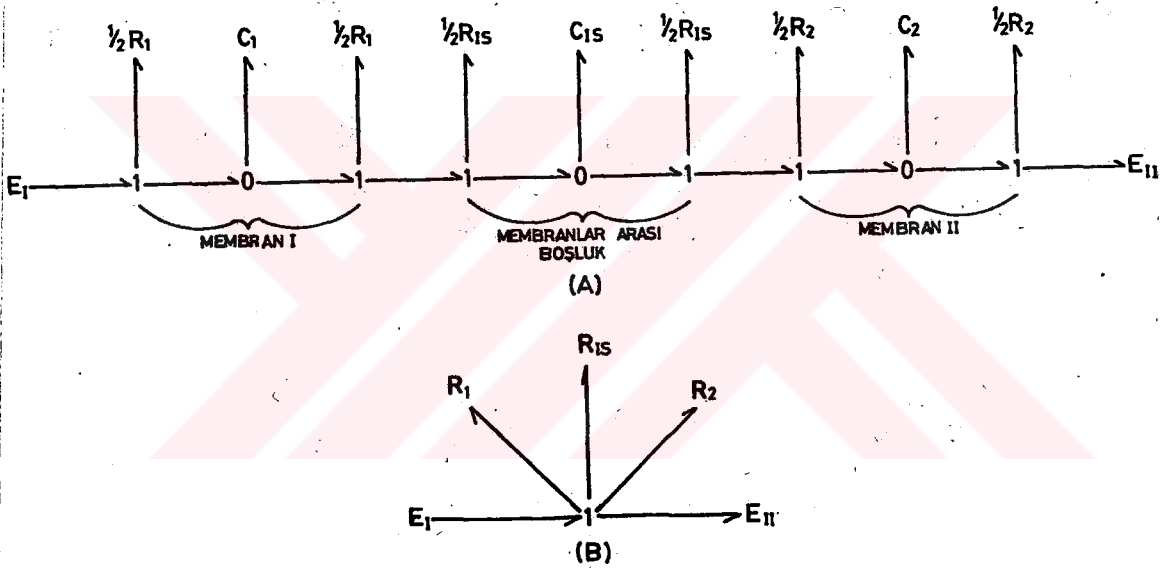
$$\dot{X} = AX + BU$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mu_m^1 \\ \mu_m^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{4}{R_1 C_1} & 0 \\ 0 & -\frac{4}{R_2 C_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_m^1 \\ \mu_m^2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{4}{R_1 C_1} \\ \frac{4}{R_2 C_2} \end{bmatrix} \langle \mu \rangle \quad (2.60)$$

Seri Membranlar

Şekil 2.8 b'de görüldüğü gibi I ve II membranları birbirlerine seri olarak bağlı durumdadır. İyonların taşınması, zamana bağlı bir çalışma olduğundan, membranlar arasında bu-

lunan IS boşluğu ihmal edilemez. Şekil 2.12a'da herbir membran ve membranlar arası boşluk bond graf modeli üzerine uygun bir şekilde yerleştirilmiş olup, daha sonra Şekil 2.16b'de olduğu gibi sadeleştirilmiştir. Ancak bu sadeleştirme kararlı durumlar için geçerli olup, transient durumlarında Şekil 2.12a modeli kullanılır.



Şekil 2.12. a) Membranlar arası IS boşluğuyla ayrılmış transient durumundaki seri membran dizilişi
b) Kararlı durumda seri membran dizilişi

Paralel membran için yukarıda uygulanan yöntem şimdi seri membranlar için de uygulanırsa 2.61 denklemi elde edilmiş olur.

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mu_m^1 \\ \mu_m^2 \\ \mu_{IS} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{-2(2R_1+R_{IS})}{C_1 R_1 (R_1+R_{IS})} & 0 & \frac{2}{C_1 (R_1+R_{IS})} \\ 0 & \frac{-2(2R_2+R_{IS})}{C_2 R_2 (R_2+R_{IS})} & \frac{2}{C_2 (R_2+R_{IS})} \\ \frac{2}{C_{IS} (R_1+R_{IS})} & \frac{2}{C_{IS} (R_2+R_{IS})} & \frac{-2(R_1+R_2+2R_{IS})}{C_{IS} (R_1+R_{IS}) (R_2+R_{IS})} \end{bmatrix}$$

$$x \begin{bmatrix} \mu_m^1 \\ \mu_m^2 \\ \mu_{IS} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{2}{C_1 R_1} & 0 \\ 0 & \frac{2}{C_2 R_2} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu^I \\ \mu^{II} \end{bmatrix} \quad (2.61)$$

Eğer, membranlar arası boşluk yeteri kadar küçük ise, yani zaman sabiti $T = R_{IS} C_{IS}$ diğer iki membranın zaman sabitlerinden küçük ise, bu hipoteze dayanarak, membranlar arası boşluğun kimyasal potansiyeli denklem (2.62) deki şeklini alır.

$$\mu_{IS} = \frac{(R_2+R_{IS}) \mu_m^1 + (R_1+R_{IS}) \mu_m^2}{R_1+R_2+2R_{IS}} \quad (2.62)$$

Denklem 2.61'deki durum denklemlerinde denklem 2.62 yerine konulduğunda

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mu_m^1 \\ \mu_m^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{2}{C_1} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_1+R_2+2R_{IS}} \right) & \frac{2}{C_1} \left(\frac{1}{R_1+R_2+2R_{IS}} \right) \\ \frac{2}{C_2} \left(\frac{1}{R_1+R_2+2R_{IS}} \right) & -\frac{2}{C_2} \left(\frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_1+R_2+2R_{IS}} \right) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_m^1 \\ \mu_m^2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{2}{C_1 R_1} & 0 \\ 0 & \frac{2}{C_2 R_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu^I \\ \mu^{II} \end{bmatrix} \quad (2.63)$$

elde edilmiş olur.

Bu şekilde, hücreler arasındaki konumlara göre, membranların seri veya paralel bağlanması durumu, bond graf yöntemiyle modellenerek, matematik olarak, 2.60 ve 2.63 denklemleriyle tanımlanır. Bu matematik ifadelerden hareket ederek, bir hücrede veya hücre gruplarında varolan $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ (Sodyum - Potasyum) pompasının çalışması da matematik olarak ifade edilebilir. Sodyum-Potasyum pompasının çalışması durumunda, sodyum hücre dışına ve potasyum da hücre içine iletilir. Bu pompa membran içinde bulunmaktadır. Sodyum-Potasyum pompasının çalışması için gerekli enerji ATP tarafından sağlanarak, hücre içersindeki biokimyasal reaksiyonların oluşumu sağlanır. Hücre membranları, dokularda bulunan iyonları geçirmezse de Na^+ 'u orta derecede, K^+ 'u ise oldukça daha fazla olmak üzere geçirir. $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompasının nasıl çalıştığının ayrıntıları bugün bilim adamlarının üzerinde en çok uğraştığı konulardan biridir. Gerçekte günümüzde iyonların aktif iletimiyle ilgili olaylar henüz tam anlamıyla bilinmiyorsa da, yapılan çalışmalar sonucunda iyonların aktif hale gelmesini sağlayan ATP'nin ADP'ye hidrolizlenmesi görevini yapan bir enzimin varlığından bahsedilmektedir. Bu şekilde daha evvel global olarak kararlı durumlarda çalışması tıbbi açıdan açıklanan bu pompanın, bond graf yöntemiyle hem kararlı ve hem de transient durumlarda mühendislik açısından değerlendirilerek, sistem teorisi gözüyle sözü geçen pompanın tam anlamıyla çalışması açıklığa kavuşturulabilir. Tabii olarak böyle bir sistemin tam anlamıyla çalışmasını açıklamak, bilim dünyasının şu ana kadar çözümlayemediği problemlerden birçoğunu halletmesi demektir.

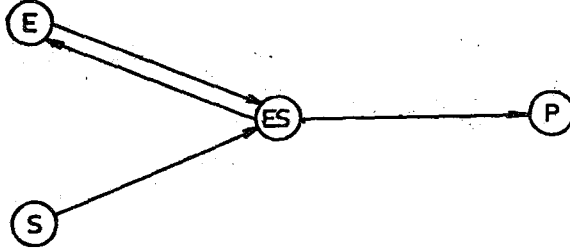
2.7. $\text{E} + \text{S} \rightarrow \text{E} + \text{P}$ REAKSİYONUNUN ELEKTRİKSEL ANALOGU VE BOND GRAF MODELİ

$\text{E} + \text{S} \rightarrow \text{E} + \text{P}$ reaksiyonunun bond graf modelinin hazırlanmasından önce bu reaksiyona ait akış diyagramının çizilmesi gerekir. Dolayısıyla Şekil 2.13'de görülen akış diyagramı

üzerinden reaksiyonun akış yönüne göre benzerlik (analoji) yasalarından yararlanılarak bir ilişki kurulmaya çalışılır(99, 100). Bu ilişki aşağıda belirtilmiştir. Akış diyagramları çizilirken diyagram üzerinde bağlantı yolları, reaksiyonun akış yönü (güç akış yönü), kimyasal potansiyeller ve akış değişkenlerinin yönü açık bir biçimde belirtilmelidir. Bu şekilde bu özelliklere sahip olan akış diyagramları üzerinden bond graf modeline geçilebilir.

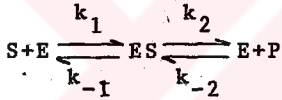
Elektrik devrelerinde iki düğüm noktası arasına bağlanmış bir devre elemanının harcadığı güç (P), iki düğüm arasındaki elektriksel potansiyel farkı (V) ile anılan devre elemanı üzerinden geçen akımın (I) çarpımına, yani $P = V \cdot I$ 'ye eşittir. Biokimyasal reaksiyonlarda güç $P = \mu \cdot J$ şeklinde ifade edilir. Burada J, akış değişkeni olup, substrat tarafından ürün tarafına akan ve birim zamanda çözünen substratın veya ürünün molekül sayısıdır. μ çaba değişkeni ise bir enerji kapısından diğer enerji kapısına enerji aktarılmasını sağlayan veya akımın akmasını zorlayan etken olarak iki enerji kapısı arasındaki potansiyel farkı olarak reaksiyonun hangi yöne işleyeceğini ve reaksiyonun hızına kumanda eden serbest iç enerji veya konsantrasyondur (serbest iç enerji konsantrasyonun bir fonksiyonudur). Ürünün oluşma hızını direk olarak kontrol eden akış değişkenleridir ve akış değişkenlerini de kontrol eden substrat ve ürün konsantrasyonlarıyla serbest iç enerjilerdir(109).

Yukarıda açıklanan özelliklerden yararlanarak $E+S \rightarrow E+P$ reaksiyonun akış diyagramı çizilebilir.



Şekil 2.13. $E+S \rightarrow E+P$ biokimyasal reaksiyonun akış diyagramı

Şekil 2.13'deki akış diyagramından reaksiyon denklemi yazıldığında



bulunur. Bu denklemden görüldüğü gibi S ve E, reaksiyona girip bir aktivasyon engelinden sonra, k_1 reaksiyon hız sabitiyle ES kompleksini oluştururlar. Daha sonra k_2 reaksiyon hız sabitiyle bir aktivasyon engelinden sonra, reaksiyon sonucunda E ve P oluşur. Eğer reaksiyonlar reversibl ise ES, $E+S$ şeklinde ve $E+P$ 'de ES şeklinde, k_{-1} ve k_{-2} hız sabitleriyle ürünü oluştururlar. Böylece enzim gerek reversibl ve gerekse irreversibl reaksiyonlarda tekrar ortaya çıkmakta ve her iki durum için de bir geri besleme elemanı olarak görev yapmaktadır. Substrat ise başka bir kimyasal enerji görünümünde ortaya çıkmaktadır. Ancak bu kimyasal enerjinin substrat durumu ile ürün durumu arasındaki oran ve etkileri farklıdır. Bu dönüşümü bir enerji dönüştürücü elemanı notasyonu (TD) modellendirmek gerekir(23,35,66).

Elektrik devrelerinde, bir 2-uçlunun yükü ile gerilimi arasındaki bağıntı, her (t) anında (q-v) düzleminde tanımla-

nabiliyorsa, bu iki uçlu kapasite elemanıdır ve biokimyasal reaksiyonlarda ise kimyasal potansiyel $\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln (n_i/V)$ denklemiyle ifade edilir(19). Bu denklemde (n_i/V) konsantrasyonu yani c_i 'yi verir. O halde n_i 'nin artması $C_i = c_i V$ kapasitesini artıracığından, μ_i kimyasal potansiyeli de artacaktır. Bu nedenle biokimyasal reaksiyonun her kademesinde S, ES, E ve P'nin bir reaksiyona girebilme ya da iş yapabilme kapasiteleri olacaklarından, bunların kapasiteleri olan C_S , C_{ES} , C_E ve C_P varlığından bahsedilebilir. Bu kimyasal kapasiteler, gerek transient ve gerekse sürekli durumlar için elektrik devrelerindeki kapasiteler gibi aynı davranışları gösterirler(38,39). Reaksiyon sırasında, S ve E'nin birleşmesinde ve ES (Enzim-Substrat) kompleksinin P ve E olarak ayrışmasında reaksiyon ya sistemden dışarıya enerji verme veya sistemden içeriye enerji alma durumu vardır. Ancak reaksiyonların hızlandırılması ve mümkün hale getirilmesinde çok önemli rol oynayan enzimler, ya tamamıyla ya da büyük bir kısmıyla protein yapısında olduklarından dolayı organizmada belirli bir zaman içinde görev gördükten sonra yıkılırlar. Fakat her enzimin belirli bir yapımı ve yıkımı söz konusu olduğundan ortaya çıkan dinamik bir denge dolayısıyla model üzerinde belirli bir düzeyi gösterebilmek için geri besleme yolu üzerine bir enzim kaynağının (C_E) konulması gerekir(1,2).

Yukarıdaki açıklamalardan görüldüğü gibi, biokimyasal sistemlerle, elektriksel sistemler arasında sıkı bir benzerlik vardır. Bu benzerlikler sonucunda, biokimyasal sistemlerin modellenmesi ve simulasyonu mümkün hale gelir.

Elektriksel sistemlerde ve biokimyasal sistemlerde kullanılan yedi temel büyüklüğün birimleri, elektriksel ve biokimyasal olarak türetilir.

Akış Değişkeni

Bir iletkenin bir saniyede geçen elektrik yükü sayısıdır. Bu tanım sözü edilen her iki sistem için geçerli olup, elektriksel sistem için, elektron sayısının zamana oranı olarak değerlendirilir ve birim olarak A (ampère) şeklinde gösterilir. Biokimyasal sistemlerde bu büyüklük, mol sayısının zamana oranı olarak bulunur ve mol/sn şeklinde gösterilir.

Çaba Değişkeni

Elektronların bir iletken içinde hareket etmesi için uygulanan potansiyel farkıdır. Bu nedenle elektriksel sistemler için birimi V(volt) ve biokimyasal sistemler için de birimi mol başına enerji birimi olarak cal (kalori) dir (cal/mol).

Bu iki büyüklüğün tanımından diğer büyüklükler türetilir.

Direnç

- 1- Elektriksel: $R = V/I$ (volt/ampère)
- *2- Biokimyasal: $R = \mu/J$ (cal.mol⁻¹/mol.s⁻¹)

Yük Miktarı

- 1- Elektriksel: $q = I.t$ (A.s)
- 2- Biokimyasal: $n = J.t$ ($\frac{\text{mol}}{\text{s}}$. s = mol)

Kapasite

- 1- Elektriksel: $C = q/V$ ($\frac{\text{A.s}}{\text{V}}$)
- 2- Biokimyasal: $C = n/\mu$ (mol/cal.mol⁻¹)

* Bu tanımlar yazara aittir.

Güç

1- Elektriksel: $P = V.I$ (volt.ampère=watt) veya $\left(\frac{\text{joule}}{\text{sn}}\right)$

*2- Biokimyasal: $P = \mu.J \left(\frac{\text{cal}}{\text{mol}} \cdot \frac{\text{mol}}{\text{sn}} = \frac{\text{cal}}{\text{sn}}\right)$

Enerji

1- Elektriksel: $U = P.t \left(\frac{\text{J}}{\text{s}} \cdot \text{s} = \text{joule}\right)$

*2- Biokimyasal: $G = P.t \left(\frac{\text{cal}}{\text{s}} \cdot \text{s} = \text{cal}\right)$

Görüldüğü gibi, elektriksel ve biokimyasal sistemlerde kullanılan birimler birbirinin benzeridir. Bunları bir tablo halinde Tablo 2.2'deki gibi düzenleyebiliriz.

ELEKTRİKSEL			BİOKİMYASAL		
Büyükük	Sembol	Birim	Büyükük	Sembol	Birim
Gerilim kaynağı	e	-	Substrat+Enzim	S+E	-
Gerilim	E	volt	Kimyasal potansiyel	μ	cal.mol^{-1}
Akım	I	ampère	Kimyasal akış	J	mol.s^{-1}
Direnc	R	ohm	Kimyasal direnç	R	$\frac{\text{cal mol}^{-1}}{\text{mol s}^{-1}}$
Yük miktarı	q	coulomb	Mol sayısı	n	mol
Kapasite	C	farađ	Kimyasal kapasite	C	mol/cal mol^{-1}
Güç	P	watt	Kimyasal güç	P	cal.s^{-1}
Enerji	U	joule	Kimyasal enerji	G	cal

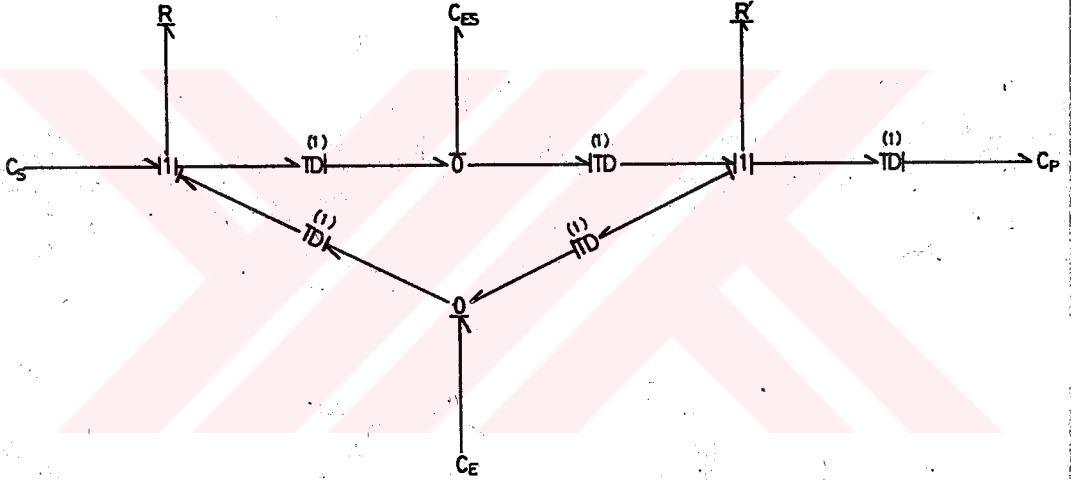
Tablo 2.2. Elektriksel ve biokimyasal sistemler arasındaki benzerlik

* Bu tanımlar yazara aittir.

Biyokimyasal reaksiyon akış diyagramı	Bond graf modeli	Elektrik devresi eşdeğeri
	 Üç uçlu eşdeğer	
	 Dört uçlu eşdeğer	
 Sıfır kapısı	 C1 C2 C3	
	 n=2 TD	
	 C	
	 R C n=1 TD	
	 İki uçlu direnç	

TABLO 2.3- Biokimyasal reaksiyonların bond graf modeli ve bu modele ait elektrik eşdeğer devresi.

Tablo 2.2 ve Tablo 2.1'den hareket ederek $E+S \rightarrow E+P$ reaksiyonunun bond graf modeli Şekil 2.14'deki gibi çizilir(1,2, 19,21,74).



Şekil 2.14. $E+S \rightarrow E+P$ reaksiyonunun bağlaç polaritesi ve güç polaritesi verilmiş bond graf modeli

Şekil 2.9'dan görüleceği üzere bu model, irreversibl reaksiyonlar içindir. Reversibl reaksiyonlar için çizilecek model sayısı iki olacaktır. Eğer irreversibl reaksiyonlar için bir model kullanılacaksa çift oklu olarak yönlendirilecektir. Şekil 2.14'deki model üzerinde ürünü pozitif yönde etkileyecek güç polarite yönleri esas alınmıştır. Bu nedenle, Şekil 2.14, karmaşık reaksiyonlar için uygun bir modeldir.

Reaksiyon sonucunda bir ürünün alınmasını sağlayan çaba değişkeninin, (1) kapıları için uygunluk denklemleri;

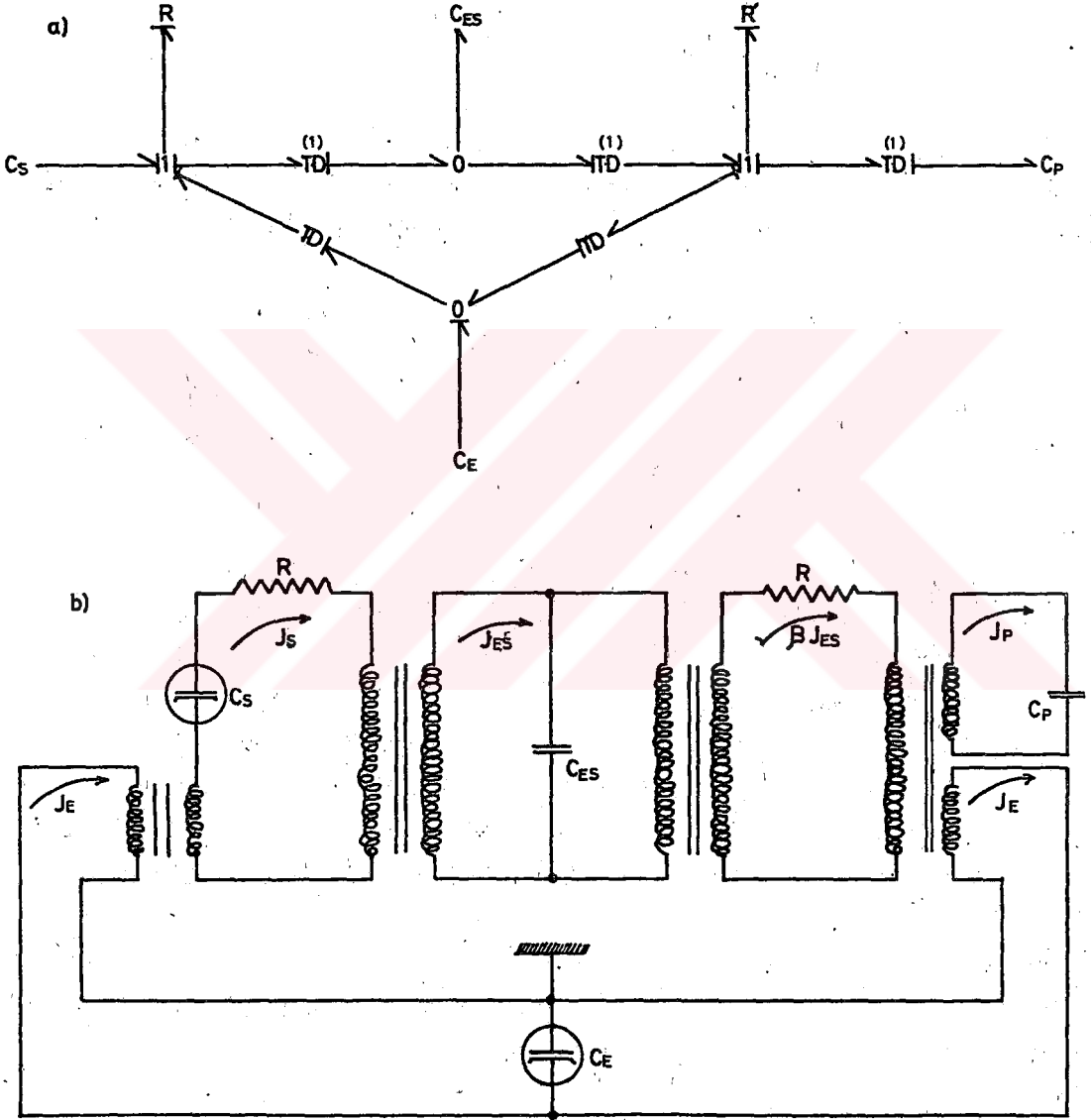
$$\sum_{n=1}^n \mu_n = 0 \text{ ve } (0) \text{ kapıları için ise } \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_n \text{ 'dir. Ay-}$$

nı zamanda süreklilik denklemleri; (1) kapılarında $J_1 = J_2 = J_3 \dots = J_n$ ve (0) kapılarında ise

$$\sum_{i=1}^i J_i = 0.$$

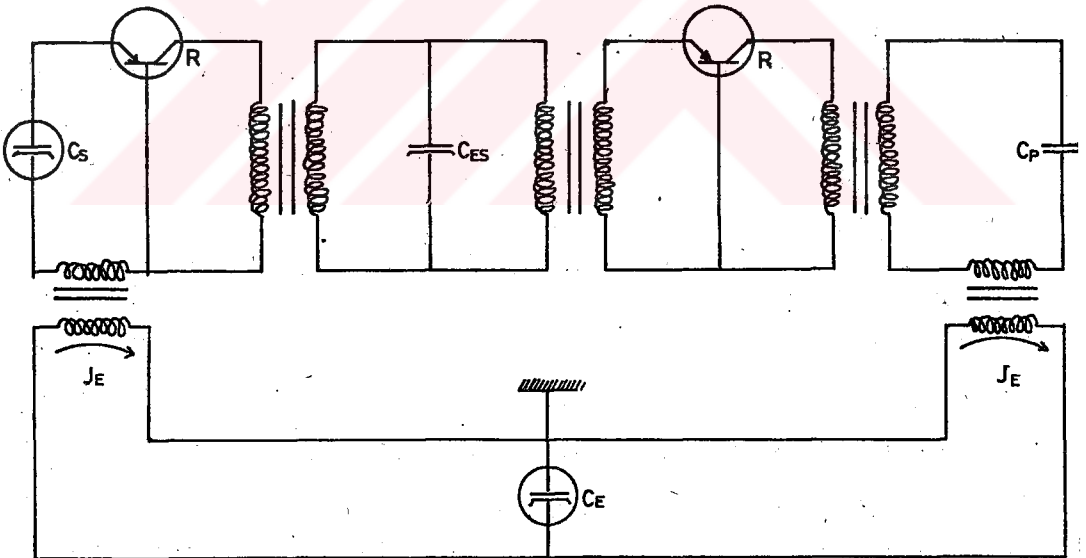
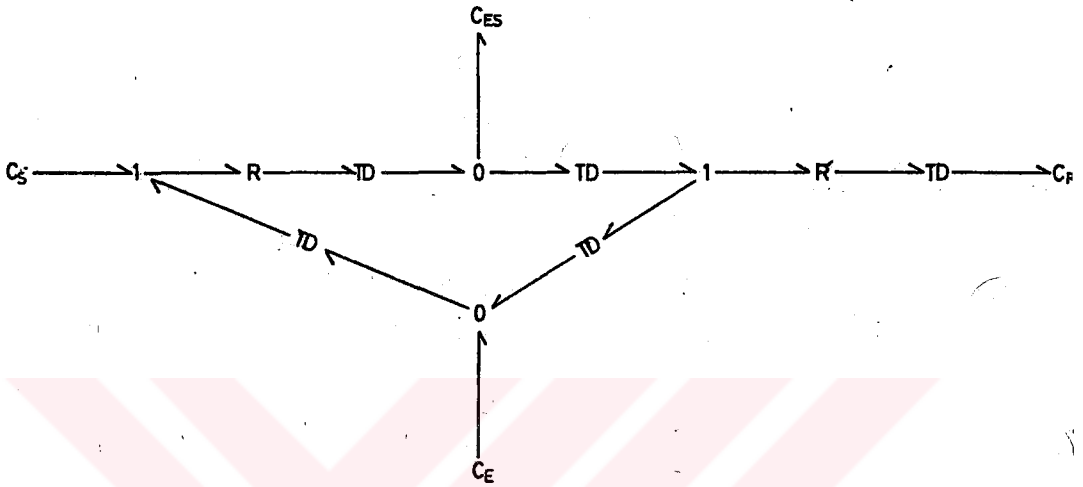
dir(27,84). Reaksiyon sırasında denge durumunu sağlayan sto-kiometrik katsayıları (TD) şeklinde göstererek J ve μ değerlerindeki değişiklikleri de göstermek mümkündür.

Şekil 2.14'deki modelden, sistemler arası analogiden ve bond graf modeline özgü olan karmaşık yapıları bir sistemin tek bir sistemmiş gibi gösterilmesinden hareket ederek, bir elektrik devresi modeline geçilebilir. Bu elektrik devresi modeli sistem tasarımı olanaklarını sağlar. Model üzerinden elektrik analog modeline geçerken, modeldeki (1) ve (0) kapıları belirlenip elektrik devre analizine göre çevre ve düğüm çiftleri bulunur. Daha sonra (1) kapıları için (1) çevresine bağlı olan diğer elemanlar belirlenip çevre üzerindeki yerlerine yerleştirilir(74,90,95). Bu elemanlar L ve C gibi enerji biriktiren veya (TR) ve (JR) gibi enerji dönüştüren elemanlar olabildiği gibi R tipinden enerji tüketen elemanlar da olabilir. Ayrıca bu elemanın model üzerinde gözüken C_S ve C_E gibi aktif bir eleman olması da mümkündür. Aynı şekilde (0) kapıları için de çevre elemanları kendi aralarında uygun bir şekilde yerleştirilirler(61). Bu şekilde, elektrik devresinin analogu Şekil 2.15'deki gibi çizilmiş olur. Ancak Şekil 2.15'deki R kayıp elemanı her t anında orijinden geçen bir doğru olarak, yani lineer bir direnç olarak alınmıştır. Bazı kimyasal reaksiyonlarda bu R elemanı her (t) anında orijinden geçen bir doğru olmayabilir, yani lineer olmayan bir direnç özelliğini gösterebilir. Bu takdirde, R kayıp elemanlarını bir transistörle gösterebiliriz. Bu transistör ise, ses frekanslarında çalışan bir transistör olup R direnci de transistörün transfer direnci olmaktadır. Bu türlü devrelerin elektriksel analog devresi Şekil 2.16'da çizilmiş olup, Tablo 2.3'de de kullanılan eşdeğer devreler gösterilmiştir(48,51,57,58,97).



ŞEKİL 2.15: a) Tek kademeli bir biokimyasal reaksiyonun Bondgraf modeli.

b) Elektrik devresi modeli.



ŞEKİL. 2.16: Reaksiyonda kayıp elemanın Lineer özellik göstermemesi durumunda elde edilen Bondgraf modeli ve elektrik devresi.

ÖÇONCO BÖLÖM

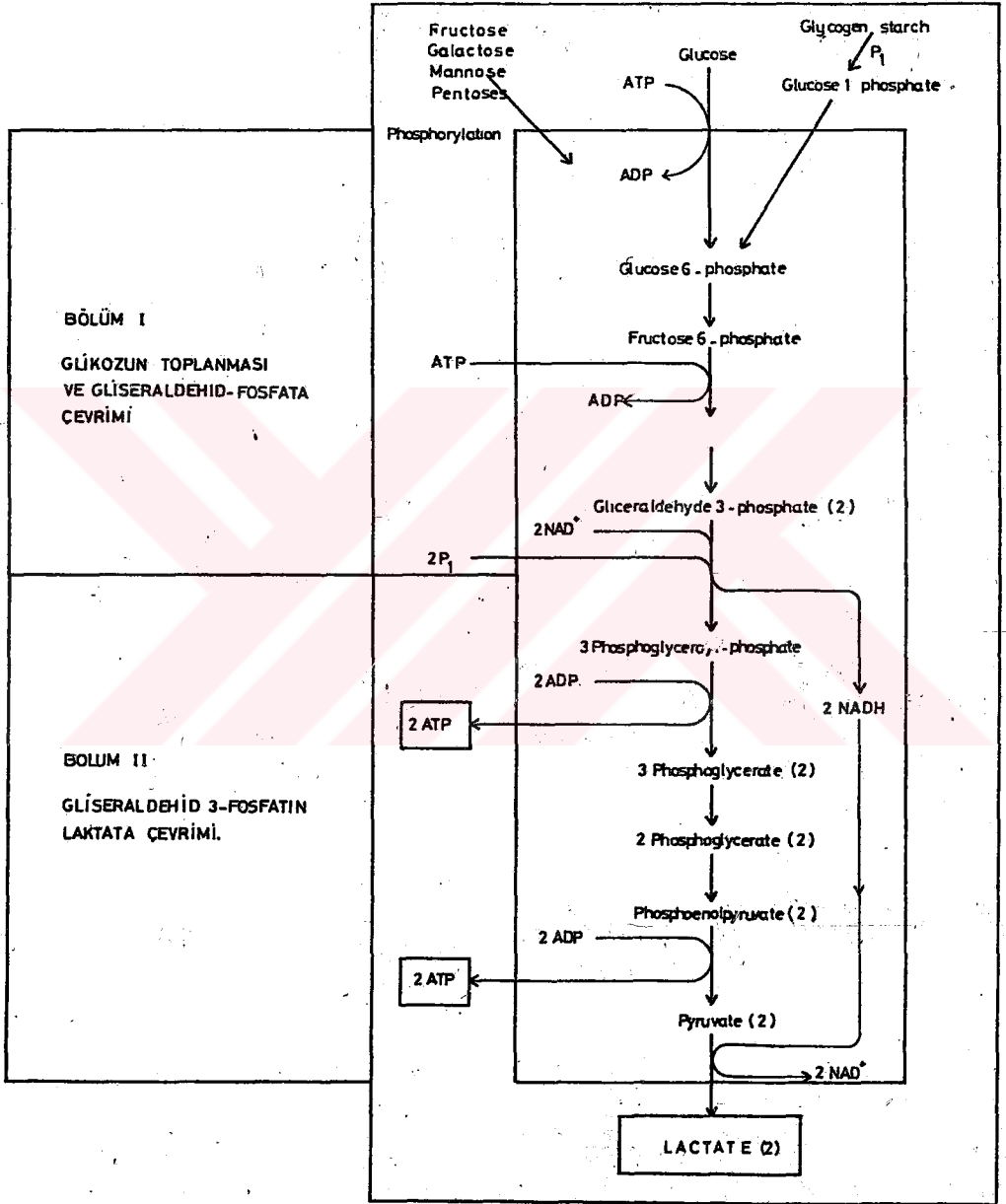
SİTRİK ASİD SİKLUSUNUN (ÇEVİRİM) MODELLENMESİ

Canlı bir sistemi oluşturan yapı taşları hücrelerdir. Sistemin çalışmasını sağlayan bu yapı taşları hücre içersinde bulunan mitokondriumlarda metabolik reaksiyonların oluşumundan elde edilen ATP formasyonundaki enerjiyle sistemin hayatini devam ettirirler. Bu oluşan biokimyasal reaksiyonlar, tek kademeli bir reaksiyon olmayıp reaksiyon zinciri şeklindedir. Bu reaksiyon zincirinin tek kademeli olmaması, tek kademeli reaksiyonda açığa çıkan yüksek enerjinin, hücreyi dolayısıyla tüm canlı sistemi tahrip etmemesi içindir. Bu biokimyasal reaksiyon sistemi üç ana kısımdan oluşur.

- a) Karbonhidrat metabolizması veya Embden-Meyerhoff yolu
- b) Sitrik asid siklusu, Krebs siklusu veya trikarboksilik asid siklusu
- c) Elektron taşıma zinciri (Flavoprotein-sitokrom zinciri)

a) Karbonhidrat Metabolizması

Bu reaksiyon zinciri, esas zincirin giriş bölümünü oluşturur. Reaksiyona giriş glikozla olmaktadır. Glikoz, karbonhidrat metabolizmasının ana maddesi olup, gıda ile alınan



ŞEKİL: 3.1 EMBDEN MEYERHOFF YOLU (KARBONHİDRAT METABOLİZMASI)

karbonhidratlardan elde edilerek kan yoluyla hücreye girerler. Glikozdan laktik aside kadar geçen reaksiyonların tümüne *glikoliz* adı verilir. Glikoz ve laktik asid, oksidasyonun aynı düzeyinde bulunduklarından, glikolizde oksijen gerekmez. Yani glikozdan laktik aside kadar geçen reaksiyon zinciri anaerobik şartlarda oluşur. Glikolizin amacı, organizmaya gerekli kimyasal enerjiyi ve yüksek enerjili fosfat bileşiklerini (ATP) özellikle O_2 gerektirmeden ve kısa yoldan glikoz yıkımıyla sağlamaktır. Glikolizde, glikoz molekülü başına elde edilen toplam enerji, glikozun oksidasyonu ile elde edilenine göre çok azdır. Fakat en önemli özelliği az oksijen basıncında dahi dokulara gereken enerjiyi bu yoldan bularak yaşamlarını sürdürebilmesidir.

In vitro (canlıdan alınan numuneler üzerinde çalışma) denemelerde türlü hücre tiplerinin, O_2 azlığında ve yokluğunda, glikozdan büyük miktarda laktik asid oluşturarak depo ettikleri görülür. Oksijen verildiğinde glikoliz işlemi sona erer (Pasteur Reaksiyonu). Bu durumda piruvat ve laktat kaybolarak glikojen artması görülür (11,31,34,45). Bu reaksiyonun tersi ise, dokulara *in vitro* glikoz verilirse, glikoliz hızlanır ve O_2 tüketimi sıfır düzeyine iner, dolayısıyla pürivat ve laktat artar (Crabtree etkisi). Özellikle çizgili kasların çok çalışmaları sırasında meydana gelen ileri derecedeki glikoliz, O_2 eksikliğindeki anaerobik bir glikolizin tipik bir örneğidir. Kas faaliyeti için gereken enerji bu yoldan sağlanır. Gerçekte, kas kasılması aerobik (O_2) ortamda olursa laktik asid toplanmaz, pürivik asid de, CO_2 ve suya kadar yıkılır.

Kan yoluyla gelip, hücre membranlarından içeri giren glikoz, heksokinaz enzimi ve ATP ile birlikte reaksiyona girerek GL6'yı oluştururlar. GL6'da fazlalık durumu varsa, glikoz-1-fosfat, üridin difosfoglukoz yoluyla glikojen yoluyla depo edilir. Aynı zamanda FR6, F16, DHP, PGD, PGA ve PEP üze-

rinden pürivik aside yıkılır. Pürivik asid ise, sitrik asid siklusuna girerken LA, OAA, ACOA ve alanine yıkılır(31,34,40, 45).

b) Sitrik Asid Siklusu

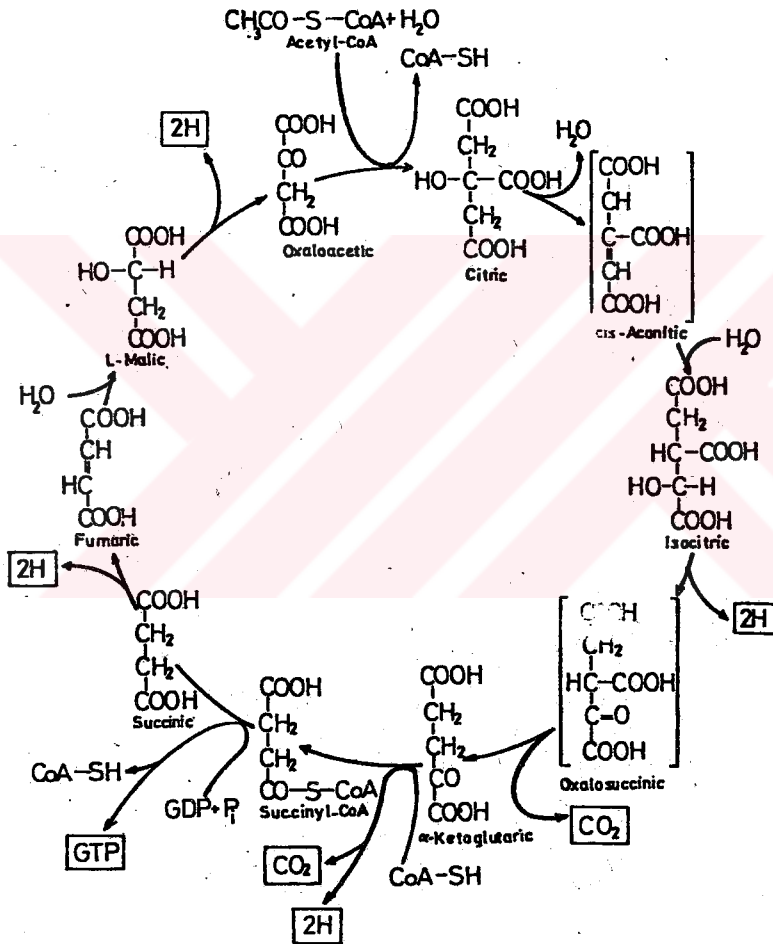
Asetil-CoA'nın CO_2 ve H atomlarına metabolize edildiği bir reaksiyonlar zinciridir. Şekil 3.2'de görüldüğü gibi, asetil-CoA, sitrik asid ve HS-CoA'yı oluşturmak için 4 karbon asidli oksalasetik asid (OAA) ile reaksiyona girer. Bunu izleyen ardışıl 7 reaksiyonda tekrar OAA'yı yapmak için 2CO_2 molekülü koparak ayrılır ve 4 çift H atomu elektron taşıma zincirine aktarılarak 12 ATP ve 4 H_2O oluşur, bunun 2 mol suyu siklus içinde kullanılır. Sitrik asid siklusu, karbonhidrat, yağ ve bazı amino asidlerin CO_2 ve H_2O 'ya oksitlendiği genel bir yoldur. Bu siklusa en büyük giriş asetil-CoA'dan olmaktadır. Pürivik asid OAA oluşturmak için CO_2 ile reaksiyona girerek, birçok amino asid deaminasyonla sitrik asid siklusunun ara ürünlerine dönüşebilir. Ancak, pürivik asidle reaksiyona giren CO_2 bir artık madde olmayıp yapıcılık özelliğini taşır ve bu nedenle diğer CO_2 reaksiyonlarında da yapıcı özelliği yüksek olan bir substrat durumuna geçer.

Embden-Meyerhoff yolunun anaerobik şartlarda çalışmasına karşılık sitrik asid siklusu aerobik şartlarda çalışır ve oksijensiz ortamlarda hiçbir fonksiyon görmez.

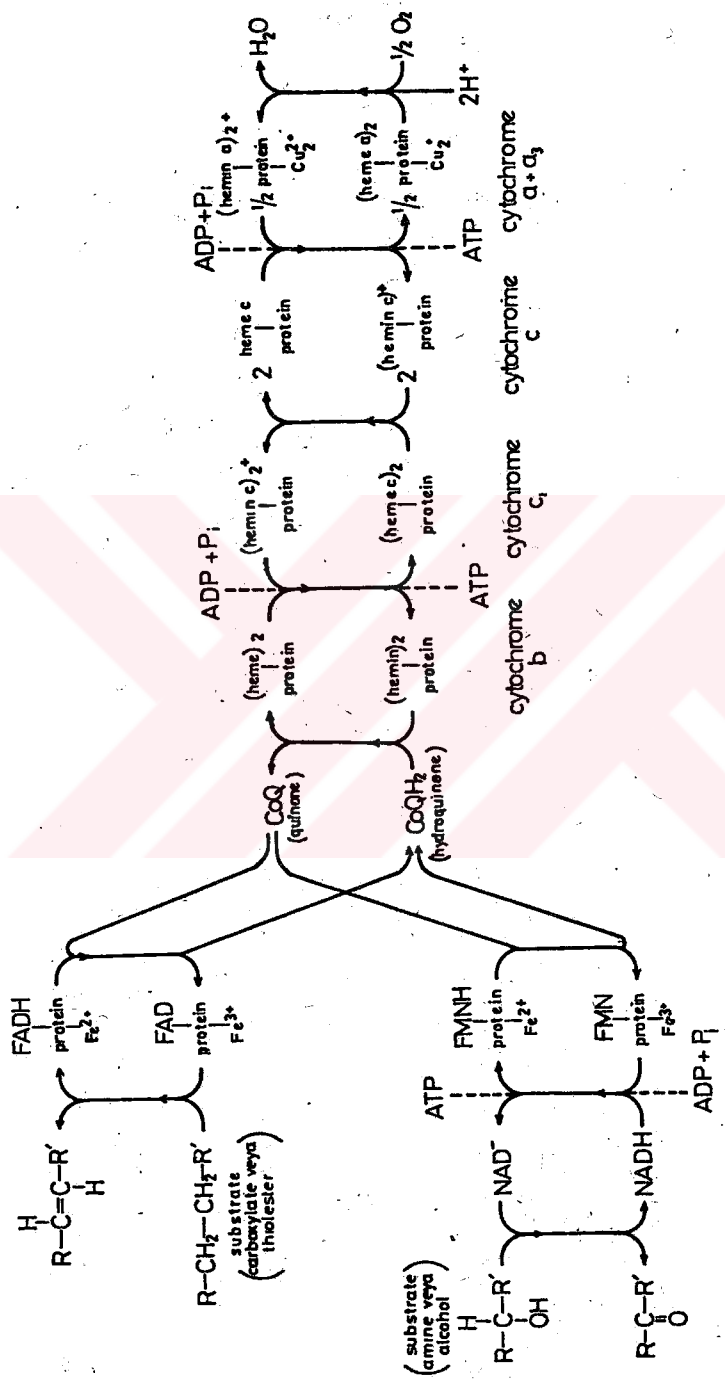
c) Elektron Taşıma Zinciri (Flavoprotein-Sitokrom Zinciri)

Biolojik oksidasyon; maddelerin, oksijenle birleşerek hidrojen (H^+) veya elektron kaybetmesidir. Oksidasyonun aksine olan olay ise indirgemedir. Biolojik oksidasyon reaksiyonlarının çoğunda özel bir reaksiyondan sorumlu özellikle protein yapısında olan enzimlerle katalizlenirler. Kofaktör*

*Kofaktör: Yardımcı faktör (Cofactor).



ŞEKİL 3.2: Sitrık asit siklusu



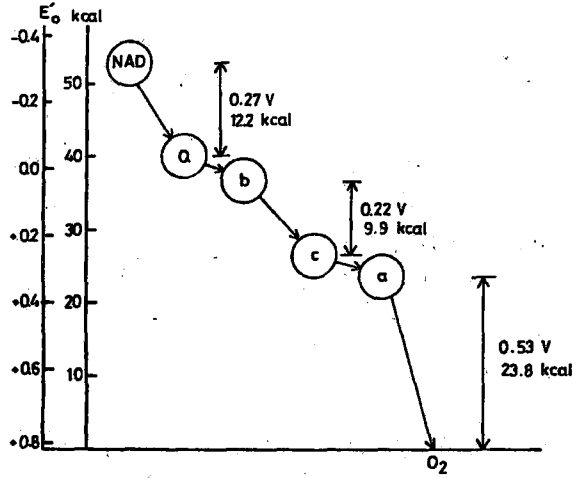
ŞEKİL 3.3. Mitokondrium'daki elektron taşıma zinciri (oksidatif fosforillizasyon)

(basit iyonlar) ya da koenzimler (organik, protein olmayan maddeler) genellikle reaksiyon sonucu oluşan ürünleri taşıyıcı olarak, iş görürler. Enzimlerden farklı olarak koenzimler değişik reaksiyonları katalizleyebilirler.

Bazı koenzimler hidrojen alıcı olarak iş görürler. Biyolojik oksidasyonların alışılacağı bir türü, R-OH grubundan hidrojenin uzaklaştırılarak, R-O'nun yapımıdır, Şekil 3.3 den görüleceği üzere böyle bir hidrojenin uzaklaştırılmasında, NADH ve NADPH yapmak için NAD^+ ve NADP^+ hidrojeni tutarak, hidrojen NAD^+ ve NADP^+ yı tekrar oksitlemek için elektron taşıma zincirine aktarılır.

Elektron taşıma zinciri H_2O 'nun yapılması için hidrojeni oksijene taşıyan enzimler zinciridir. Zincirdeki her enzim indirgenmiş olup hidrojen zinciri reaksiyonun bir ileri safhasına geçildikten sonra tekrar oksitlenir. Herbir enzim protein olmayan prostetik gruba bağlı bir proteindir. Flavoprotein'in prostetik grubu B kompleks vitaminin bir türü olan riboflavindir. Sitokromların prostetik grubu porfinin yapısında olup demir içerir ve hemoglobine benzer(45,46). Flavoprotein'e hidrojenin aktarılması ADP'den ATP'nin yapımıyla olur ve flavoprotein sitokrom sistemiyle taşınmanın daha ileri devresinde herbir çift proton taşınmasında fazladan 2 mol ATP oluşur. Bu durumda oksidasyona bağlı olarak ATP'nin oluşuna, "oksidatif fosforilasyon" denir. Reaksiyonlar, ADP'nin yeterli olarak teminine dayanır ve geribeslemeli kontrolün denetimi altındadır. Dokularda, daha fazla ATP'nin kullanılışı ADP'nin daha fazla oluşmasına ve bunun sonucunda da oksidatif fosforilasyon hızının daha çabuk olmasına neden olur(107).

Şekil 3.3'de görülen elektron taşıma zincirindeki sitokromların kendi aralarındaki enerji potansiyellerini ve elektrik potansiyel farklarını Şekil 3.3a'dan görmek mümkündür.



Şekil 3.3.a. Flavoprotein-sitokrom zincirindeki potansiyel farkları

Enerji Yapımı

Glikoz ve glikojenin pürivik aside metabolize edilmesi sırasında enerjiden zengin fosfat birleşiklerinin meydana gelişi Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Bir mol fosfogliseraldehidin fosfoglisirik aside dönüşümü 1 mol ATP, 1 mol fosfoenol pürivik asidin pürivik aside dönüşümü diğer 1 mol ATP'yi oluşturur. Herbir mol glukoz 6-fosfat 2 mol fosfogliseraldehid oluşturduğundan, herbir mol glukozun pürivata metabolize edilmesiyle 4 mol ATP oluşur. Bütün bu olaylar anaerobik ortamda meydana gelip ve sonuç olarak enerjinin oksijen olmaksızın oluşmasını, ya da daha uygun olarak substrat seviyesinde anaerobik oksidasyonu gösterir. Bununla beraber, fruktoz-6-fosfat'dan fruktoz-1,6-difosfat'ın yapımında ve hücre içinde glukozun fosforilasyonunda birer mol ATP kullanılır. Sonuç olarak glikojenden bu yolla glikoz metabolizması ve enerji yapımı oksijen olarak bir süre daha devam edebilir. O₂ tekrar verildiği zaman toplanan laktik asid yeniden pürivik aside dönüşür ve NADH hidrojenini flavoprotein-sitokrom zincirine aktarır.

Aerobik glikoliz sırasında ATP'nin yapımı anaerobik şartlara göre 19 kat daha büyüktür. Flavoprotein-sitokrom yoluyla NADH'in oksitlenmesinden dolayı 6 mol ATP oluşur. Ayrıca, 2 mol pürivik asidin Ac-CoA'ya dönüşümüyle oluşan 2 mol NADH'dan da 6 mol ATP oluşur. Tam olarak aerobik sitrik asid siklusunun bir dönüşü ile 12 mol ATP meydana gelir. Bu nedenle, Embden-Meyerhoff ve sitrik asid siklusu yoluyla aerobik olarak her bir mol kan glikozunun metabolizmasından, net olarak

$$38 \text{ mol} = \{2 + (2.3) + (2.3) + (2.12)\} \text{ ATP}$$

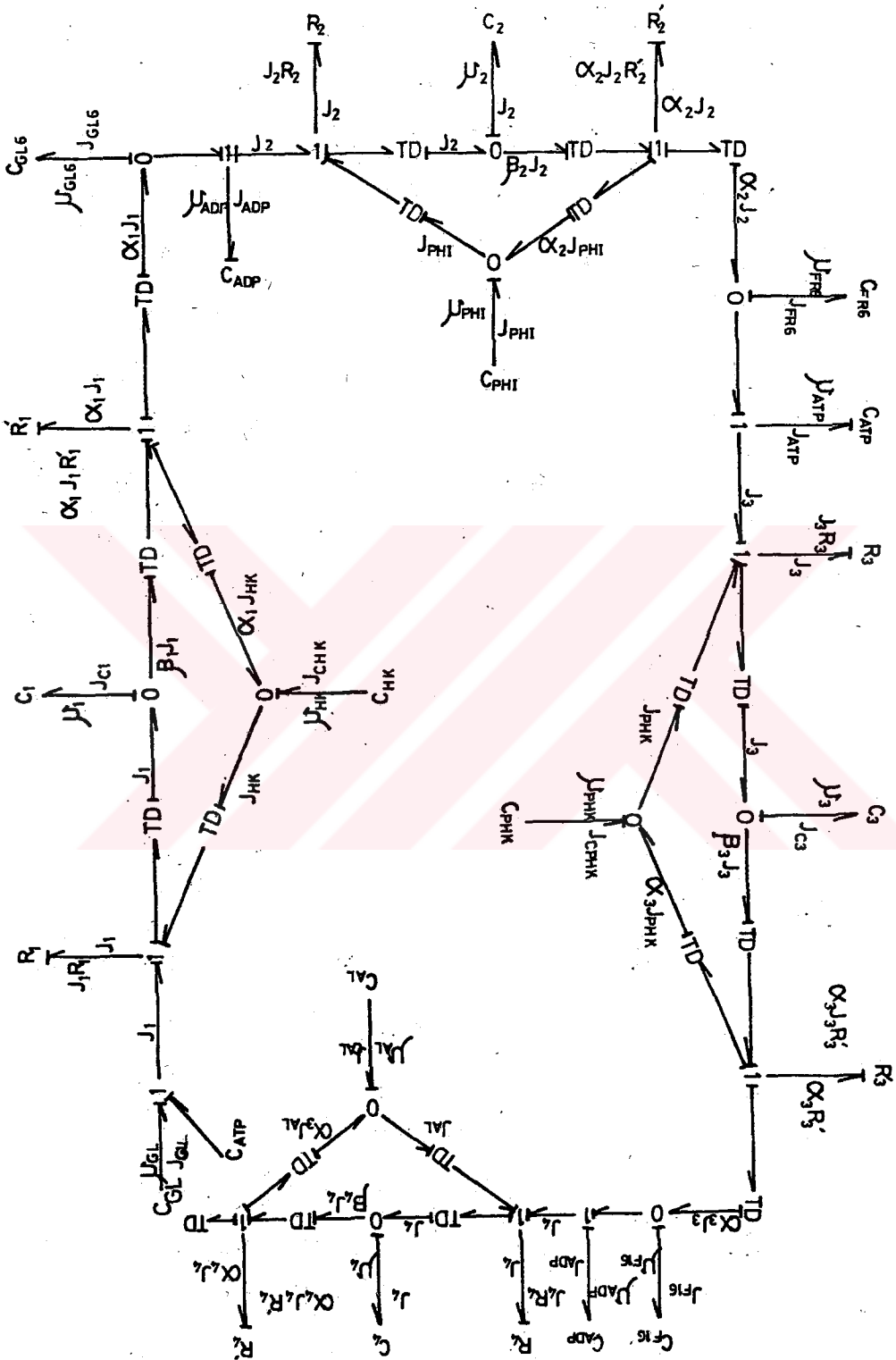
oluşur. ATP (Adenozine trifosfat) enerji kaynağı olarak, canlı sistemin çok daha fazla enerjiye gereksinim duyduğu durumlarda, çevrimlerin hızları artarak daha fazla ATP oluştururlar. Bu durum ise fazla güç istenen durumlarda söz konusudur. Tersine olarak uyku veya çok daha az çabanın gerektiği durumlarda çevrimlerin hızları azalarak ATP'nin mol sayısı da düşer. Çevrimlerin hızlarının artışı veya azalışı durumları vücutta bazı uyarıcı (reseptör) maddeler tarafından sağlanır(34, 40,45).

3.2. SİTRİK ASİD SIKLUSUNUN BOND GRAF MODELİ

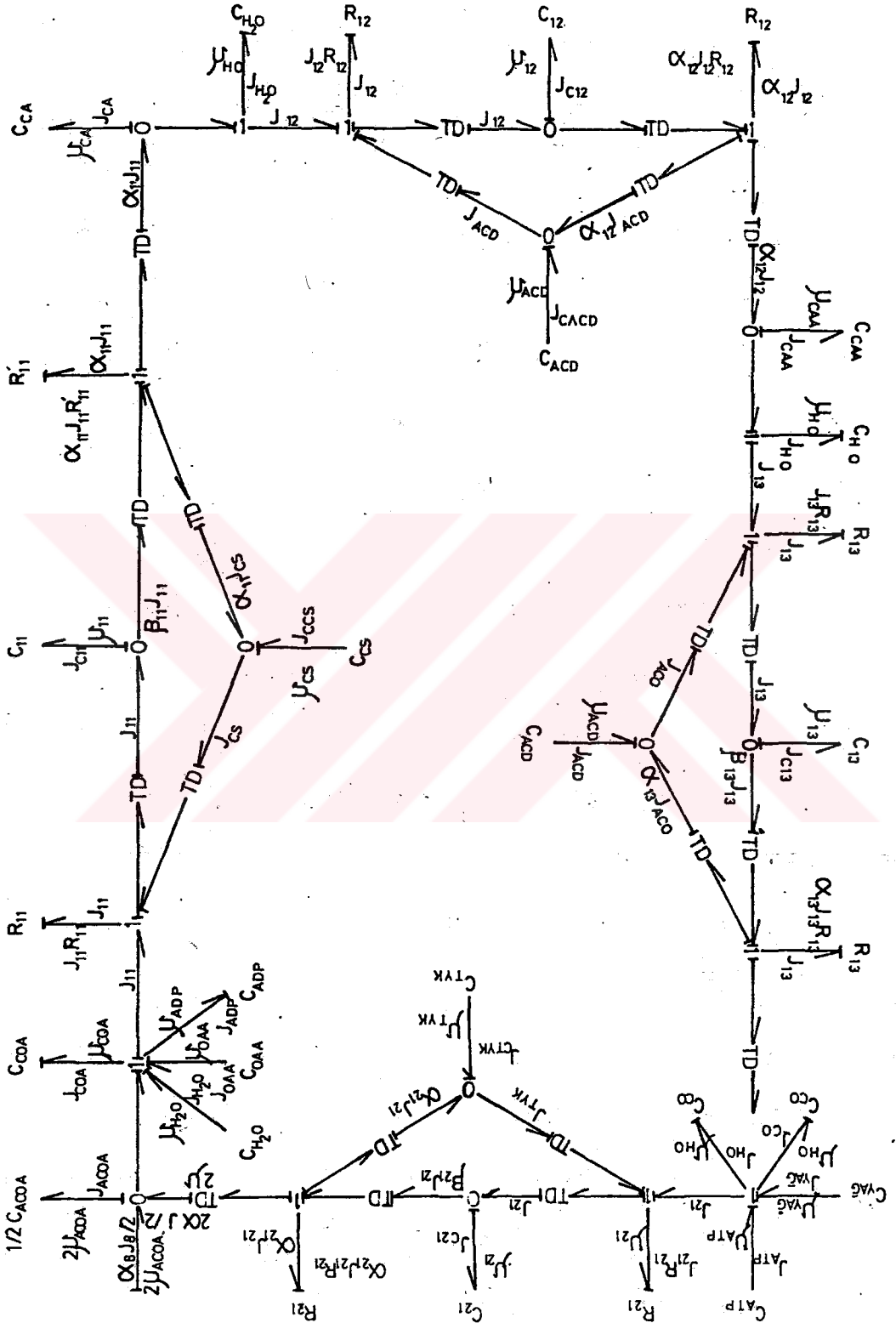
Sitrik asid siklusuna ait metabolik yörünge (pathways) incelendiğinde, biokimyasal reaksiyonların tek kademeli olmadığı, oluşan ürünün tekrar substrat durumuna geçerek bir sonraki reaksiyonda ürün oluşturduğu gözlenebilir. Çevrimde her bir reaksiyonun oluşması için her bir substrata özgü enzimler vardır. Bu enzimlerle birlikte substrat dahil bazı ara maddeler de reaksiyona girmekte, reaksiyon sonucu bir ürün oluşturmaktadır. Bu ara ürünler reaksiyon için gerekli enerjiyi sağlayan maddelerdir. Çevrimin ana maddesi (elektriksel dilde sistemi besleyen kaynak) glukozdur. Daha evvel değinildiği gibi pürivik aside kadar olan biokimyasal reaksiyon zincirine

Embden-Meyerhoff yolu ve daha sonra sitrik asid'den başlayıp tekrar sitrik asid oluşuncaya kadar geçen yola da sitrik asid siklusu adı verilir ve sitrik asid siklusu tüm çevrimin esasını oluşturur. Daha sonra sitokrom-flavoprotein zincirine girilerek, burada maddeler biolojik oksidasyonlara uğrayarak vücudun enerji kaynağı olan ATP'leri oluştururlar. Sözü edilen bu yapının akış diyagramı Şekil 3.4 ve Şekil 3.11'de görülmektedir. Bu nedenle karmaşık yapılı biokimyasal bir sistemin çözümünün ve incelenmesinin yapılabilmesi için önce modellenmesi gerekir. Şekil 3.4 ve 3.11'deki biokimyasal sistemin bond graf modeli, bölüm 2.7'de açıklandığı gibi tek kademeli biokimyasal reaksiyonun bond graf modeline benzer olarak genelleştirilmiştir. Bu durum ise şekiller 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.12, 3.13'de görülmektedir. Bu modeller, bağlaç polariteleri (nedensellik) ve güç yönleriyle birlikte belirtilmiş modellerdir.

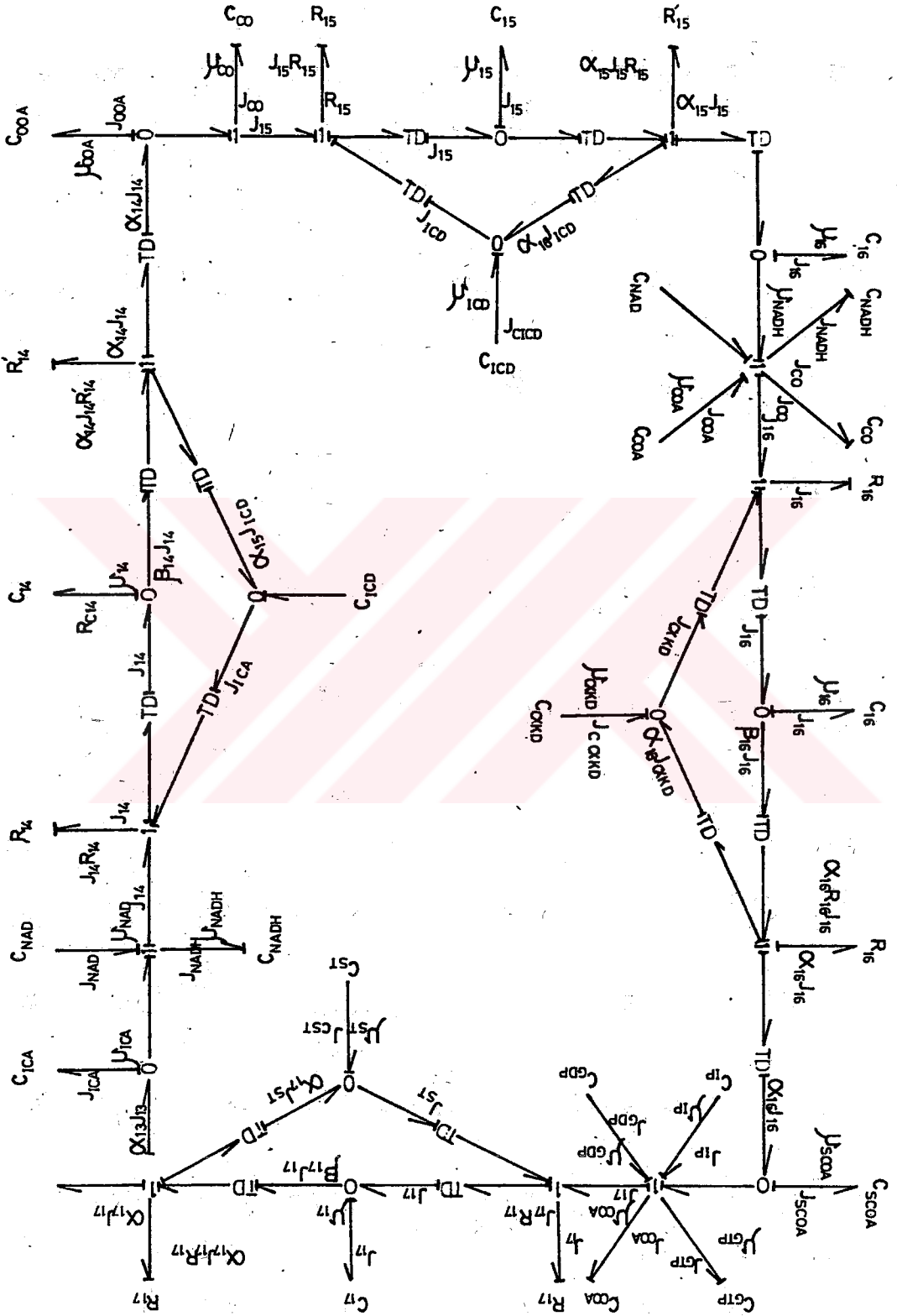
Bond graf yöntemiyle çalışmalara yeni başlayanlar için bu modeller yöntemin son uygulama kademesi olduğundan yeni uygulayıcılar açısından bazı ara kademelerin takip edilmeleri de gerekir. Bu ara kademeler; önce sistemin fiziksel enerji kapılarına ayrılması, sonra fiziksel kapılardan ilkel bond graf modellerine geçiş ve daha sonra sırasıyla güç polariteleri verilmiş olan bond graf modellerinin hazırlanmasıyla, bağlaç polariteleri verilmiş olan bond graf modellerinin hazırlanmasıdır(86,90,95,96,101).



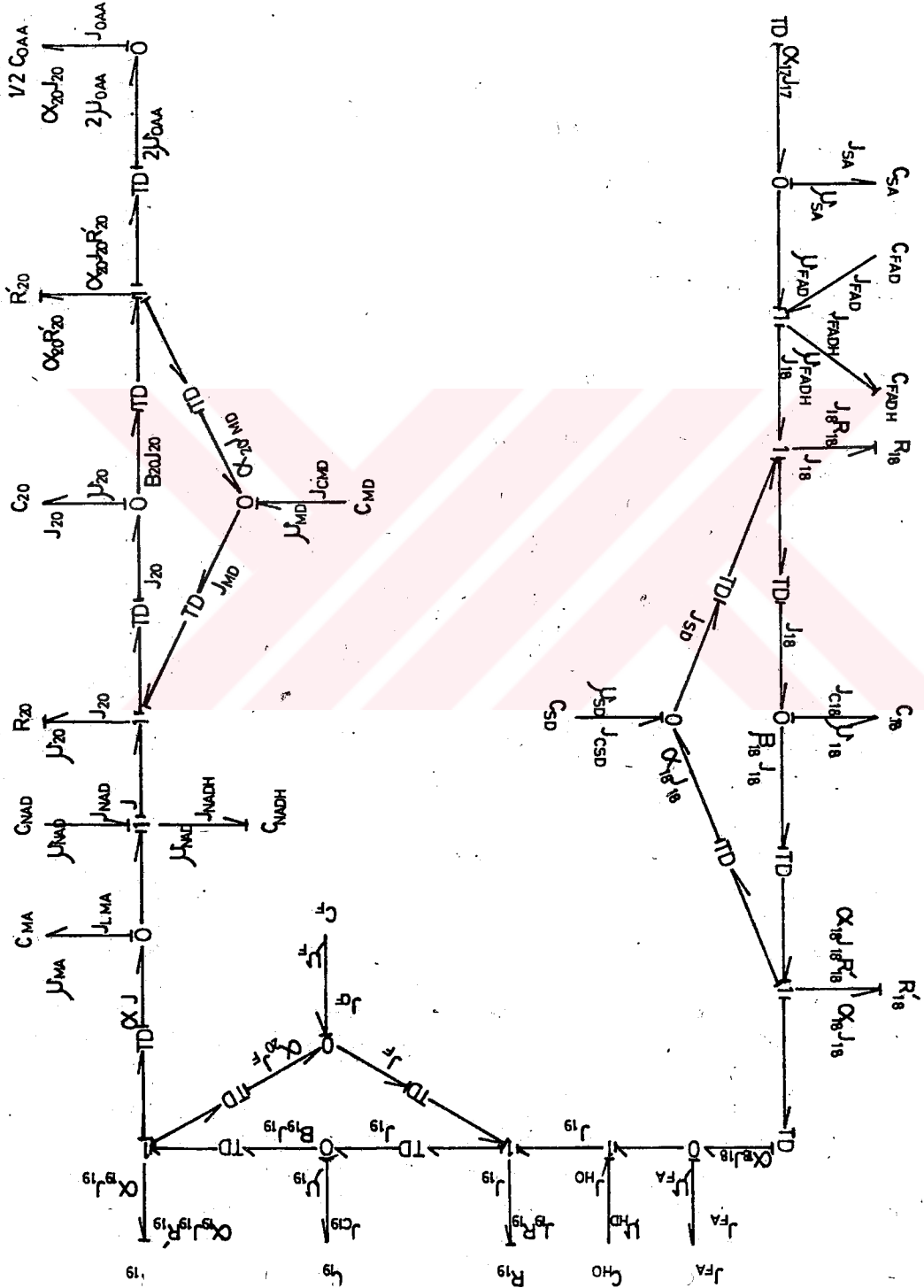
ŞEKİL 35: ŞEKİL 34'ün Bağlaç palariteli bondgraf modeli



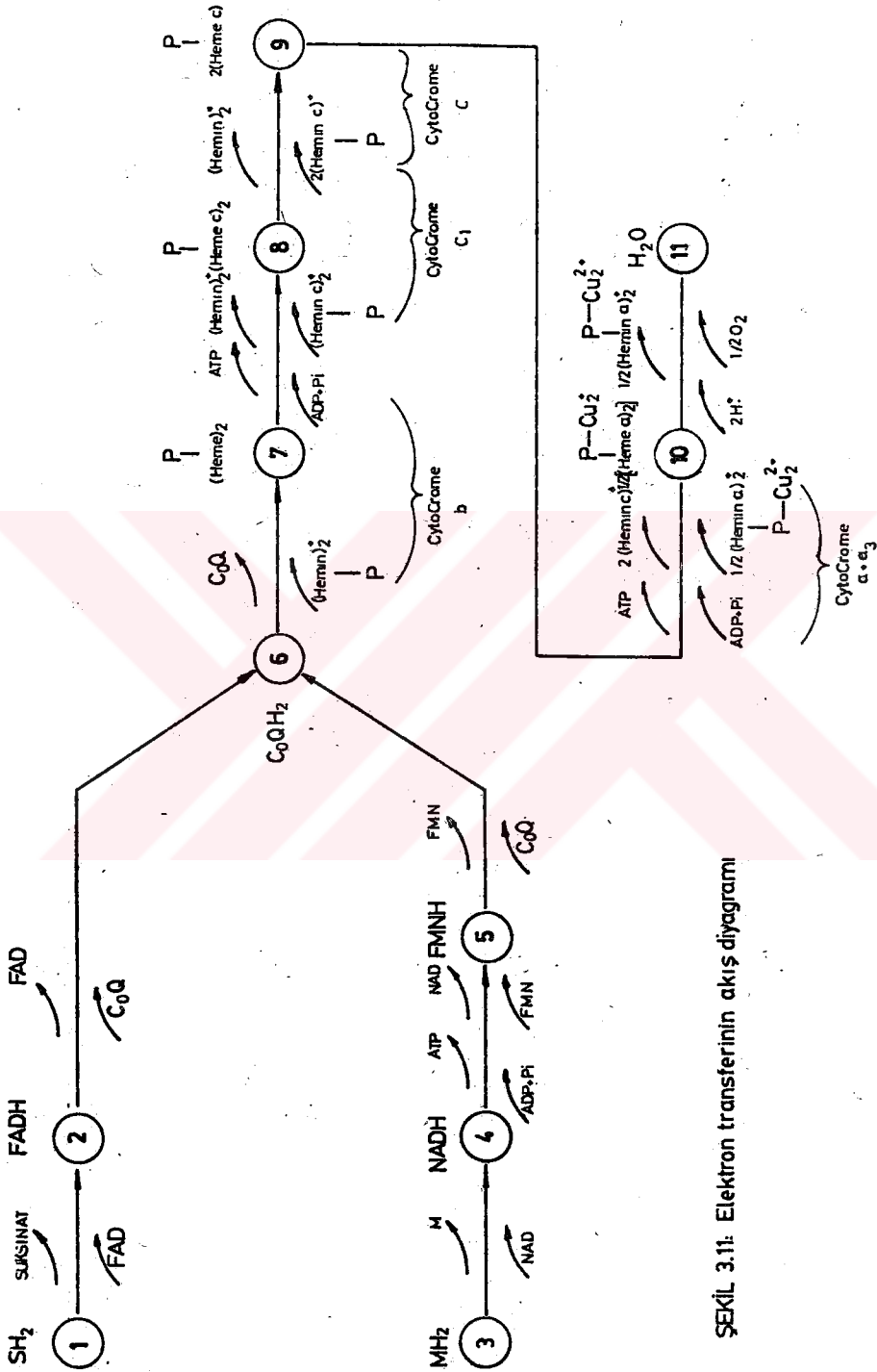
ŞEKİL 3.7: ŞEKİL 3.6'nin devamı.



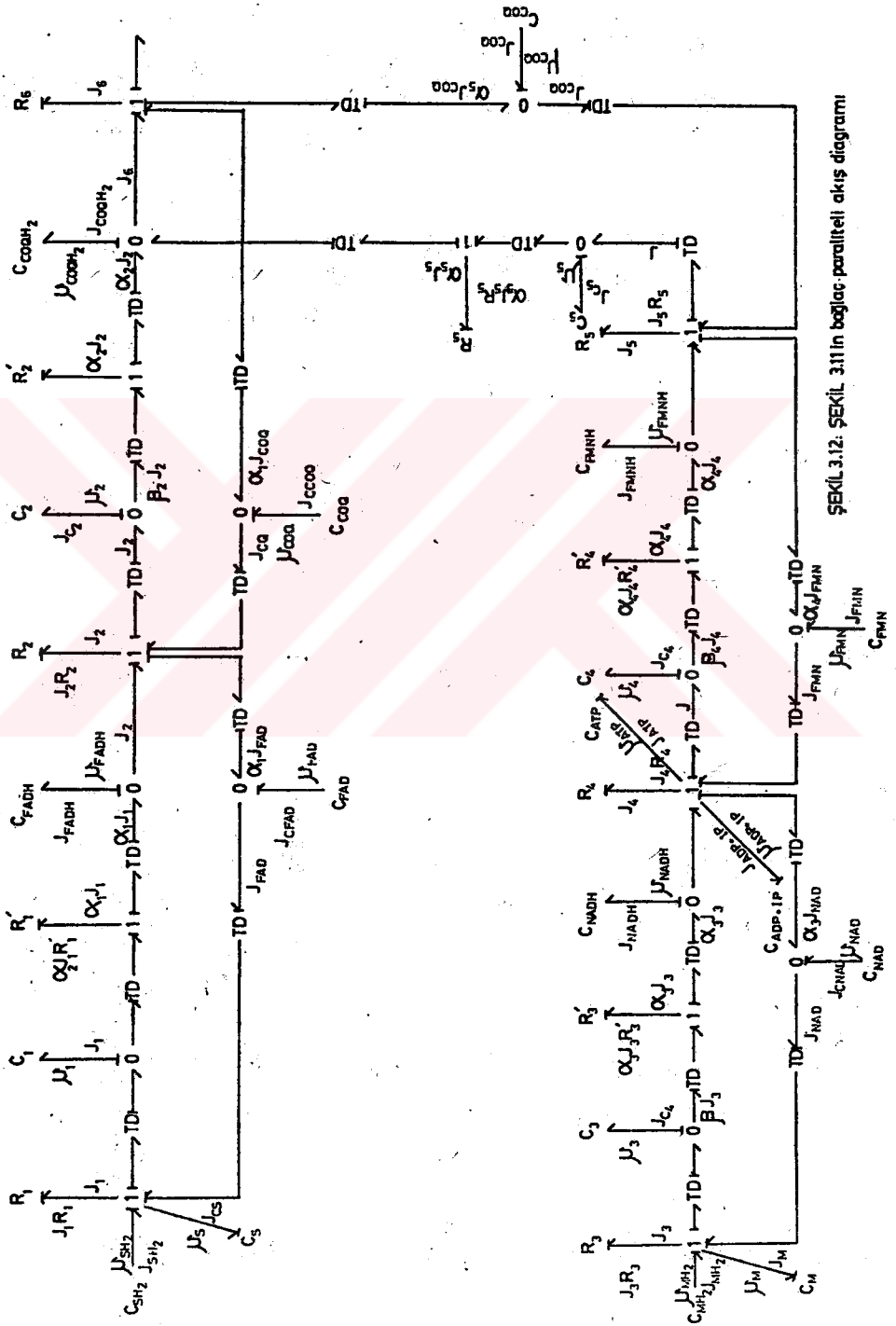
ŞEKİL 3.8: ŞEKİL 3.7'nin devamı



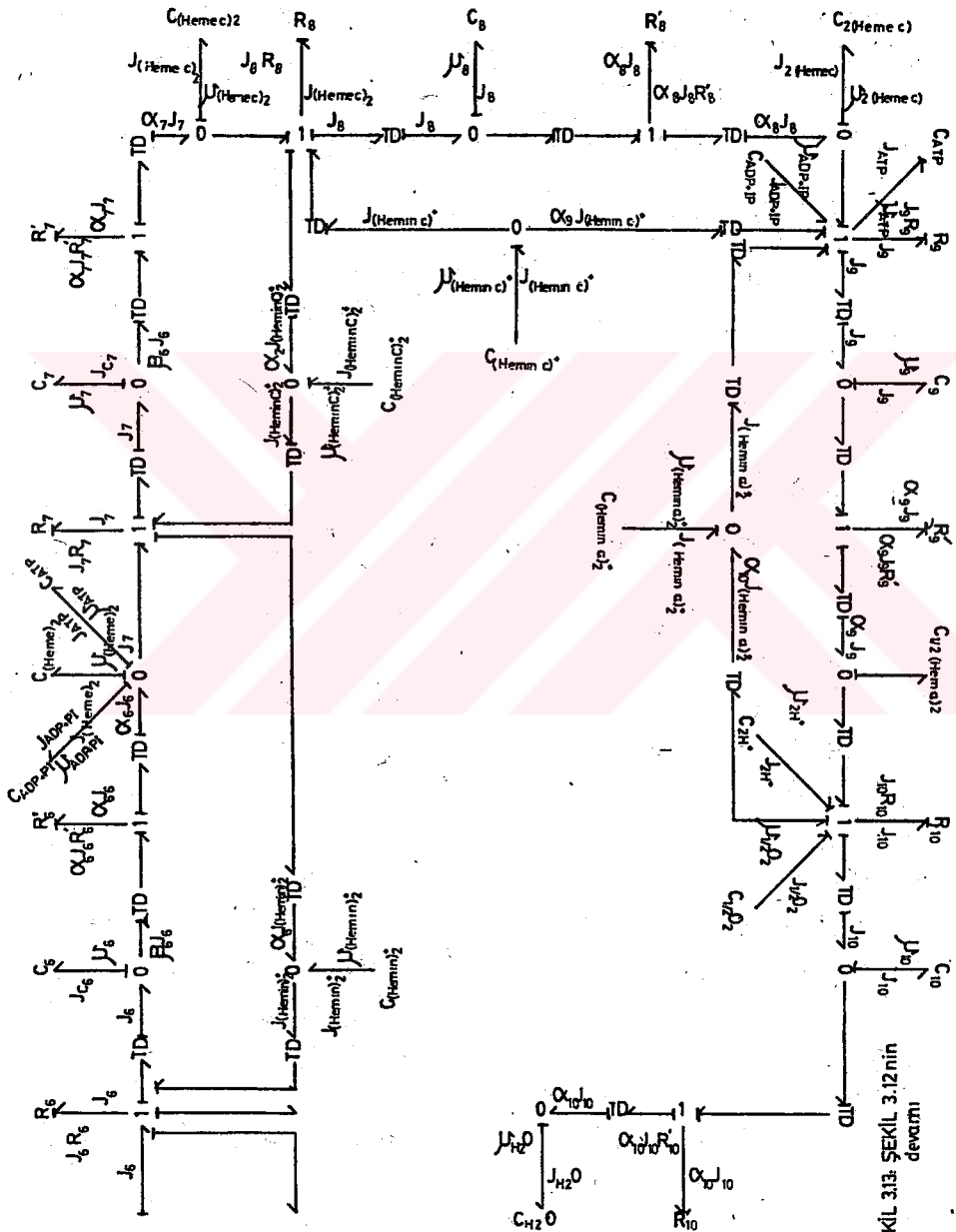
ŞEKİL 3.9: ŞEKİL 3.8'in devamı



ŞEKİL 3.11: Elektron transferinin akış diyagramı



ŞEKİL 3.12: ŞEKİL 3.11 in bağlacı paralel akış diagramı



DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

SİTRİK ASİD SIKLUSUNUN MATEMATİK MODELİ

4.1. SİTRİK ASİD SIKLUSU İÇİN KURULAN BOND GRAF MODELİNDEN DURUM DENKLEMLERİ BİÇİMİNDE MATEMATİK MODELİN ÇIKARTILMASI

S_e , S_f , C, I, R, O, l, TF, GY ana yapı taşları üzerine kurulan bond graf modelinden matematik modele geçerken, model üzerine yerleştirilecek S_e , S_f , C, I, R, TF ve GY yapı taşlarının belirlenen (1) ve (0) jonksiyonlarına göre alabileceği çaba ve akış değişkenleri de uygun notasyonlarla belirtilir. Sistemin yapısal özelliğine göre sistemde bulunacak bağımlı ve bağımsız jonksiyonlardan sadece bağımsız (1) ve (0) jonksiyonları göz önüne alınarak, bu jonksiyonlara ilişkin uygunluk ve süreklilik denklemleri yazılır. Bu uygunluk ve süreklilik denklemlerinden yararlanılarak sistemi topluca formüle eden uygun bir denklem takımı durum denklemleri biçiminde elde edilir(28,34,98,99).

Biokimyasal reaksiyonlarda veya diğer karmaşık yapıllı sistemlerde, sisteme gerek pozitif ve gerekse negatif yönde etki edecek tüm değişkenlerin model üzerinde gösterilmesi gerekir. Model üzerinde eksik değişkenler olduğunda, enerji dengesi veya enerji potansiyeli eşitliği üzerine kurulan bu denklem takımında eşitsizlik söz konusu olacağından, bu özellikten yararlanarak biokimyasal sistemlerde bazı ara ürüple-

rin varlığı ortaya çıkar. Bilim adamlarının bu ara ürünleri bulmalarına yardımcı olan bu yöntem, gerek klasik biokimyasal modelleme yöntemlerine göre ve gerekse diğer karmaşık yapıllı sistemlerin günümüzdeki modelleme yöntemlerine göre oldukça başarılı ve üstün tarafları olan bir yöntemdir.

Şekil 3.5 ve devamı olan karmaşık yapıllı bir biokimyasal sistemin (sitrik asit siklusu) bond graf modeli üzerinde (1) ve (0) jonksiyonlarına ait sistem denklemleri aşağıdaki gibi yazılır(74).

Bu çevrime ilişkin esas giriş glikozla beraber başladığı için yazılacak denklemlerin glikozdan başlayarak devam etmesi gereklidir. HK enziminin (R) ye ilişkin (1) enerji kapısı için uygunluk denklemi yazıldığında 4.1 denklemi elde edilir.

$$\mu_{GL} + \mu_{ATP} + \mu_{HK} = \mu_1 + \mu_{R_1} \quad (4.1)$$

Aynı şekilde HK enziminin (R')'ye ilişkin 1 enerji kapısı için de (4.2) uygunluk denklemi yazılır.

$$\mu_{GL6} + \mu_{R'_1} + \mu_{HK} = \mu_1 \quad (4.2)$$

Denklem 4.2'de elde edilen μ_1 ifadesini denklem 4.1'de yerine konulduğunda denklem 4.3 elde edilmiş olur.

$$\mu_{GL6} = \mu_{GL} + \mu_{ATP} - \mu_{R'_1} - \mu_{R_1} \quad (4.3)$$

(4.3) denkleminde R_1 ve R'_1 ne ilişkin kimyasal potansiyeller, akış değişkenine R direnç elemanı değerine ve reaksiyon sonunda halen varolan enzim miktarı değerine göre yazıldığında $\mu_{R_1} = J_1 R_1$ ve $\mu_{R'_1} = J_1 \alpha_1 R'_1$ olur. Dolayısıyla (4.3) denklemi (4.4)'deki durumunu alır.

$$\mu_{GL6} = \mu_{GL} + \mu_{ATP} - J_1(R_1 + \alpha_1 R'_1) \quad (4.4)$$

Denklem 4.4 göz önüne alındığında, GL'den GL6'nin elde edilmesinin, tek kademeli bir reaksiyon örneğini oluşturduğunu görmek mümkün olur. Aslında GL6, GL'nin bir ürünü olarak gözükürse de, GL6, bir sonraki reaksiyonun substratı durumundadır. Bu şekilde, burada bir ardışıklık söz konusu olup, bundan sonraki reaksiyonun matematik ifadesinde GL6'yı substrat olarak almak gerekir. O halde GL6-FR6 reaksiyonu için uygunluk denklemleri yazılırken bu özelliklerin göz önüne alınmasıyla FR6'ya ilişkin kimyasal potansiyel ifadesi GL6 ve diğer parametrelere bağlı bir denklem olarak elde edilir.

$$\mu_{FR6} = \mu_{GL6} - \mu_{ADP} - J_2(R_2 + \alpha_2 R'_2) \quad (4.5)$$

(4.4) ve (4.5) denklemlerinden görüleceği üzere her iki reaksiyona ait bulunan enzimlerin kimyasal potansiyelleri denklemlerde gözükmemektedir. Bu nedenle, bu açıklamadan çıkacak sonuç şudur: *Enzimler biokimyasal reaksiyonlarda katalizör görevlerini yerine getirirler, yani reaksiyona girip reaksiyonu hızlandırdıktan sonra reaksiyondan dışarı çıkarak ya aynı reaksiyonu hızlandırırlar ya da ömürlerini verirler.* Dolayısıyla bundan sonraki reaksiyon denklemleri

$$\mu_{F16} = \mu_{FR6} + \mu_{ATP} + J_3(R_3 + \alpha_3 R'_3) \quad (4.6)$$

$$\mu_{PGD} = \mu_{F16} - \mu_{ADP} + J_4(R_4 + \alpha_4 R'_4) \quad (4.7)$$

olarak belirlenmiş olur.

Bölüm 2.3'de açıklandığı üzere bazı biokimyasal reaksiyonların stokiometrik katsayılarından dolayı, bond graf transformatörünün üzerine transformasyon oranı olarak (+2), diğerlerinin üzerine de ya (+1) veya hiç bir şey yazılmadan model kurulacaktır. Yani bu demektir ki 1 mol substrat başına

2 mol ürün elde edilecek ve aynı zamanda ürünün çaba ve akış değişkenleri de bu oranda değişecektir. O halde şimdi bu kriterlerden hareket ederek reaksiyonun diğer bölümlerine ilişkin denklemler yazılabilir.

$$\mu_{PGA} = \frac{1}{2} \{ \mu_{PGD} - \mu_{NADH} - \mu_{ATP} + \mu_{NAD} - J_5 (R_5 + \alpha_5 R'_5) \} \quad (4.8)$$

$$\mu_{PEP} = \frac{1}{2} \{ \mu_{PGA} - J_6 (R_6 + \alpha_6 R'_6) \} \quad (4.9)$$

$$\mu_{PA} = \frac{1}{2} \{ \mu_{PEP} - \mu_{ATP} - J_7 (R_7 + \alpha_7 R'_7) \} \quad (4.10)$$

$$\mu_{ACOA} = \frac{1}{2} \{ 2\mu_{PA} - \mu_{CO} - \mu_{2H} - \mu_{NADH} - \mu_{ADP} + \mu_{NAD} - J_8 (R_8 + \alpha_8 R'_8) \} \quad (4.11)$$

$$\mu_{OAA} = \frac{1}{2} \{ 2\mu_{PA} + \mu_{CO} + \mu_{ADP} - \mu_{ATP} - J_{22} (R_{22} + \alpha_{22} R'_{22}) \} \quad (4.12)$$

$$\mu_{ACOA} = \frac{1}{2} \{ \mu_{YAG} - \mu_{CO} - \mu_{HO} + \mu_{ATP} - J_{10} (R_{10} + \alpha_{10} R'_{10}) \} \quad (4.13)$$

$$\mu_{CA} = 2\mu_{ACOA} - \mu_{COA} - \mu_{ADP} - J_{11} (R_{11} + \alpha_{11} R'_{11}) \quad (4.14)$$

$$\mu_{CA} = 2\mu_{OAA} + \mu_{HO} - J_{21} (R_{21} + \alpha_{21} R'_{21}) \quad (4.15)$$

$$\mu_{CAA} = \mu_{CA} - \mu_{HO} - J_{12} (R_{12} + \alpha_{12} R'_{12}) \quad (4.16)$$

$$\mu_{ICA} = \mu_{CAA} - \mu_{HO} - J_{13} (R_{13} + \alpha_{13} R'_{13}) \quad (4.17)$$

$$\mu_{OOA} = \mu_{ICA} + \mu_{NAD} - \mu_{NADH} - J_{14} (R_{14} + \alpha_{14} R'_{14}) \quad (4.18)$$

$$\mu_{\alpha KGA} = \mu_{OOA} - \mu_{CO} - J_{15} (R_{15} + \alpha_{15} R'_{15}) \quad (4.19)$$

$$\mu_{SCOA} = \mu_{\alpha KGA} - \mu_{NADH} - \mu_{CO} + \mu_{NAD} + \mu_{COA} - J_{16} (R_{16} + \alpha_{16} R'_{16}) \quad (4.20)$$

$$\mu_{SA} = \mu_{SCOA} + \mu_{IP} + \mu_{GDP} - \mu_{GTP} - \mu_{COA} - J_{17} (R_{17} + \alpha_{17} R'_{17}) \quad (4.21)$$

$$\mu_{FA} = \mu_{SA} + \mu_{FAD} - \mu_{FADH} - J_{18} (R_{18} + \alpha_{18} R'_{18}) \quad (4.22)$$

$$\mu_{LMA} = \mu_{FA} + \mu_{HO} - J_{19}(R_{19} + \alpha_{19}R'_{19}) \quad (4.23)$$

$$\mu_{OAA} = \frac{1}{2} \{ \mu_{LMA} + \mu_{NAD} - \mu_{NADH} - J_{20}(R_{20} + \alpha_{20}R'_{20}) \} \quad (4.24)$$

$$\mu_{LA} = \frac{1}{2} \{ 2\mu_{PA} + \mu_{NADH} - \mu_{NAD} - J_9(R_9 + \alpha_9R'_9) \} \quad (4.25)$$

Bu şekilde, (1) enerji kapıları için tüm reaksiyonun uygunluk denklemleri yazılabilir. (0) enerji kapıları için de süreklilik denklemleri yazılarak tüm sisteme ilişkin matematik model kurulmuş olur.

Kimyasal ve biokimyasal reaksiyonlarda, gerek substrat gerek ürün ve gerekse ES kompleksinden her birinin birer analog kapasiteye sahip bulunduğunu ve bu kimyasal veya biokimyasal kapasitelerinde ürün veya substratın iş yapabilme özelliğini ortaya koyması ve özellikleri bakımından da elektriksel kapasitelerle analog özellikte oldukları bilinir(44).

Bu kapasiteler bond graf modelinde substratlar için C_s , enzimlerin cinsini belirten indisler model üzerinde, reaksiyon içinde aldığı isimlerle anılırlar. Bu duruma göre (0) enerji kapıları için kapasite elemanının içinden geçen akış değişkeni ifadesi genel olarak, j akış değişkeni, C kimyasal kapasiteyi ve μ çaba değişkeni olmak üzere

$$J = C \frac{d\mu}{dt}$$

şeklinde yazılır.

Buna göre, GL6 için bu eşitliği kullanarak,

$$J_{GL6} = \alpha_1 J_1 - J_2 \quad (4.26)$$

ve

$$J_{GL6} = C_{GL6} \cdot \frac{d\mu_{GL6}}{dt} \quad (4.27)$$

denklemleri yazılabilir. Denklem (4.27) (4.26)'da yerine konursa (4.28) denklemi elde edilmiş olur.

$$\dot{U}_{GL6} \cdot C_{GL6} = \alpha_1 J_1 - J_2 \quad (4.28)$$

Aynı şekilde FR6 için süreklilik denklemi yazıldığında

$$J_{FR6} = \alpha_2 J_2 - J_3 \quad (4.29)$$

$$J_{FR6} = C_{FR6} \cdot \frac{d\dot{U}_{FR6}}{dt} \quad (4.30)$$

$$\dot{U}_{FR6} \cdot C_{FR6} = \alpha_2 J_2 - J_3 \quad (4.31)$$

denklemleri elde edilir. Biokimyasal reaksiyon akışı sırasında bulunan diğer sıfır enerji kapıları için de aynı yoldan hareket edilerek süreklilik denklemlerinin yazılmaları mümkündür.

$$\dot{U}_{F16} \cdot C_{F16} = \alpha_3 J_3 - J_4 \quad (4.32)$$

$$\dot{U}_{PGD} \cdot C_{PGD} = \alpha_4 J_4 - J_5 \quad (4.33)$$

Şekil 3.6'dan görüleceği üzere, bir mol PGD'den 2 mol PGA oluşur. Model üzerinde, 2 mol PGA, bond graf transformatörünün üzerine (+2) koymak suretiyle gösterilebilir. Bond graf transformatörünün çıkışı, kimyasal potansiyelin, kimyasal kapasitenin ve akış değişkenin değerlerini değişikliğe uğratacağından, PGA ürününe ilişkin bu değişkenler hesaplanarak model üzerine yerleştirilmeleri gerekir. Elektrik devre teorisinde bir kapasitenin üzerindeki yük miktarı $Q=CV$ ifadesine göre hesaplanır. Benzer şekilde PGA ürününün veya substratın yükü de $Q_{TPGA} = C_{TPGA} \cdot V_{TPGA}$ 'dır (8,44,99). Dolayısıyla, C_{TPGA} kapasitesi yerine iki adet seri bağlanmış kapasite gösterilebilir. Buradan PGA ürününün toplam kapasitesi,

$C_{TPGA} = \frac{C_{PGA} \cdot C_{PGA}}{C_{PGA} + C_{PGA}} = \frac{1}{2} C_{PGA}$ olarak hesaplanacağından, eşdeğer kapasitenin uçları arasındaki potansiyel farkı

$\mu_{TPGA} = \mu_{PGA} + \mu_{PGA} = 2\mu_{PGA}$ ile ifade edilebilir. Akış değişkeni ise, $Q_{TPGA} = C_{TPGA} \cdot V_{TPGA} = \frac{1}{2} C_{PGA} \cdot 2\mu_{PGA} = C_{PGA} \cdot \mu_{PGA}$ denklemini uyarınca, yük miktarı sabit olduğundan aynı zaman içerisinde akış değişkeni de değişmeyeceğinden $J = J_{PGA}$ olur (37,38).

Bu özelliklerden yararlanarak diğer denklemler yazılacak olursa,

$$\dot{\mu}_{PGA} \cdot C_{PGA} = \frac{\alpha_5 J_5}{2} - J_6 \quad (4.34)$$

$$\dot{\mu}_{PEP} \cdot C_{PEP} = \frac{\alpha_6 J_6}{2} - J_7 \quad (4.35)$$

$$\dot{\mu}_{PA} \cdot C_{PA} = \frac{\alpha_7 J_7}{2} - J_8 - J_9 - J_{22} \quad (4.36)$$

$$\dot{\mu}_{ACOA} \cdot C_{ACOA} = \frac{\alpha_8 J_8}{2} + \frac{\alpha_{10} J_{10}}{2} - J_{11} \quad (4.37)$$

$$\dot{\mu}_{CA} \cdot C_{CA} = \alpha_{11} J_{11} - J_{12} + J_{23} \quad (4.38)$$

$$\dot{\mu}_{OAA} \cdot C_{OAA} = \frac{\alpha_{22} J_{22}}{2} + \frac{\alpha_{20} J_{20}}{2} - J_{23} \quad (4.39)$$

$$\dot{\mu}_{CAA} \cdot C_{CAA} = \alpha_{12} J_{12} - J_{13} \quad (4.40)$$

$$\dot{\mu}_{ICA} \cdot C_{ICA} = \alpha_{13} J_{13} - J_{14} \quad (4.41)$$

$$\dot{\mu}_{OOA} \cdot C_{OOA} = \alpha_{14} J_{14} - J_{15} \quad (4.42)$$

$$\dot{\mu}_{\alpha KGA} \cdot C_{\alpha KGA} = \alpha_{15} J_{15} - J_{16} \quad (4.43)$$

$$\dot{\mu}_{SCOA} \cdot C_{SCOA} = \alpha_{16} J_{16} - J_{17} \quad (4.44)$$

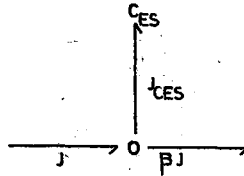
$$\dot{\mu}_{SA} \cdot C_{SA} = \alpha_{17} J_{17} - J_{18} \quad (4.45)$$

$$\dot{u}_{FA} \cdot C_{FA} = \alpha_{18} J_{18} - J_{19} \quad (4.46)$$

$$\dot{u}_{LMA} \cdot C_{LMA} = \alpha_{19} J_{19} - J_{20} \quad (4.47)$$

$$\dot{u}_{LA} \cdot C_{LA} = \frac{\alpha_9 J_9}{2} \quad (4.48)$$

eşitlikleri, (0) enerji kapıları için, kimyasal potansiyelin türevi, kimyasal kapasite ve akış değişkeni cinsinden yazılmış olur. Bunlardan başka, geri besleme çevrimi boyunca bulunan sıfır enerji kapıları için sisteme ilişkin yardımcı denklemler yazılabilirse de bu denklemler bağımlı denklem takımları olacağından sistem çözümünde kullanılmazlar. Kimyasal veya biyokimyasal reaksiyonlarda sürekli durumlar için enzim-substrat kompleksinin konsantrasyonu sabittir. Yani, $\frac{d\{ES\}}{dt} = 0$ dır. Denklem 2.4'den görüleceği üzere kimyasal potansiyel mol sayısının bir fonksiyonudur. Aynı zamanda mol sayısı da kapasitenin bir fonksiyonu olduğundan çaba değişkeni değeri de sürekli durumlar için $\frac{du_{ES}}{dt} = 0$ sonucunu verir. ES kompleksinin bağlı bulunduğu enerji kapısı için bond graf modeli çizilecek olursa aşağıdaki şekil elde edilir(48,72).



Bu şekle ait süreklilik denklemi ise,

$$J = \beta J + J_{CES}$$

ve

$$J_{CES} = J - \beta J$$

şeklindedir. Diğer taraftan,

$$J_{CES} = C_{ES} \frac{d\mu_{ES}}{dt}$$

yazılabileceğinden sürekli durumlar için,

$$\frac{d\mu_{ES}}{dt} = 0$$

olacağından

$$C_{ES} \frac{d\mu_{ES}}{dt} = J - \beta J$$

ve

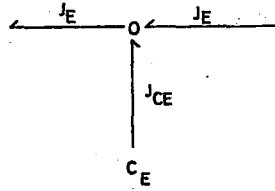
$$J = \beta J$$

denklemini elde edilir.

Bu ifadeden sürekli durumlar için ES komplekslerinin ilişkin olduğu (0) enerji kapılarının süreklilik denklemlerinin bağımlı olduğu sonucu ortaya çıkar. Bundan dolayı geri besleme çevrimi üzerinde bulunan bu ES komplekslerinin bağlı bulunduğu (0) enerji kapıları için denklemlerin yazılmalarına gerek duyulmaz. Ayrıca, geri besleme çevrimi üzerinde bulunan enzimlerin bağlı bulunduğu C_E 'lere ilişkin (0) enerji kapıları, C_{ES} (0) enerji kapılarından farklı bir durum arzeder.

Model üzerinde, C_E enzim kapasitesinin, çıkışa bir ürün verdikten sonra tekrar geriye dönen enzim mol sayısı hızı αJ_E şeklinde gösterilmiştir. Burada, $0 < \alpha < 1$ durumu var olup, α , reaksiyon sonucunda ömrünü yitirmeyen enzim miktarını, $(1-\alpha)$ ise reaksiyon sonucunda ömrünü yitiren veya ömrü dolan enzim miktarlarını gösterir. Bond graf modeli üzerinde C_E kaynağının okunun doğrultusu güç yönü olarak (0) enerji kapısına doğru alınır. Bu şekilde C_E 'nin burada aktif bir kaynak durumunda olduğu görülür. Çünkü hücre içerisinde

Ömrü dolan veya aktivitesini yitiren enzimlerin yerine hemen yenileri üretilmektedir. Dolayısıyla tekrar substratla birleşmeye başlayacak enzim moleküllerinin bir kısmı yeni üretilen, diğeri de, reaksiyon sonunda geriye dönen enzim şeklinde düşünülebilir(55,73,74,83). Bu enerji kapısına ilişkin bond graf modeli çizilecek olursa bu durum daha açık olarak görülür.



Yukarıdaki şekilden yararlanarak, $J_E = J_{CE} + \alpha J_E$ yazılabilir. Buradan J_{CE} çekilirse, $J_{CE} = J_E (1-\alpha)$ ifadesi elde edilir. Denklem 2.3'den yararlanarak J_{CE} , kapasite ve çaba değişkeni cinsinden yerine konulursa $C_E \frac{d\mu_E}{dt} = J_E (1-\alpha)$ denklemi yazılabilir. Bu ifade genelleştirilerek ve sistemdeki tüm reaksiyonlar için $\mu_E C_E = J_E (1-\alpha)$ yazılarak J_E 'lerin çözümü analog ve digital türden yapılabilir. Ancak, reaksiyon sırasındaki ürünlerin oluşumu ile ilgili denklemlerde J_E 'lere gerek duyulmaz(62,72,83,92).

Bond graf modelinden (0) ve (1) enerji kapılarına ilişkin uygunluk ve süreklilik denklemleri yazıldıktan sonra, geri besleme çevrimi boyunca (0) enerji kapıları dışındaki bağımsız denklemler düzenlenerek aşağıdaki bağıntılar bulunabilir. Denklem 4.4'den J_1 ifadesi,

$$J_1 = \frac{\mu_{GL6} - \mu_{GL} - \mu_{ATP}}{R_1 + \alpha_1 R'_1} \quad (4.49)$$

olarak bulunur. Aynı şekilde denklem 4.5'den J_2 düzenlenerek

$$J_2 = \frac{\mu_{FR6} - \mu_{GL6} + \mu_{ADP}}{R_2 + \alpha_2 R'_2} \quad (4.50)$$

ifadesi bulunmuş olur. Diğer reaksiyonlardaki akış değişkenleri için de aynı yöntem uygulanırsa diğer akış değişkenleri türetilir. O halde;

$$J_3 = \frac{\mu_{F16} - \mu_{FR6} - \mu_{ATP}}{R_3 + \alpha_3 R'_3} \quad (4.51)$$

$$J_4 = \frac{\mu_{PGD} - \mu_{F16} + \mu_{ADP}}{R_4 + \alpha_4 R'_4} \quad (4.52)$$

$$J_5 = \frac{2\mu_{PGA} - \mu_{PGD} + \mu_{NADH} + \mu_{ATP} - \mu_{NAD}}{R_5 + \alpha_5 R'_5} \quad (4.53)$$

$$J_6 = \frac{2\mu_{PEP} - \mu_{PGA}}{R_6 + \alpha_6 R'_6} \quad (4.54)$$

$$J_7 = \frac{2\mu_{PA} - \mu_{PEP} + \mu_{ATP}}{R_7 + \alpha_7 R'_7} \quad (4.55)$$

$$J_8 = \frac{2\mu_{ACO} - 2\mu_{PA} + \mu_{CO} + \mu_{2H} + \mu_{NADH} + \mu_{ADP} - \mu_{NAD}}{R_8 + \alpha_8 R'_8} \quad (4.56)$$

$$J_{22} = \frac{2\mu_{OAA} - 2\mu_{PA} + \mu_{CO} - \mu_{ATP} + \mu_{ADP}}{R_{22} + \alpha_{22} R'_{22}} \quad (4.57)$$

$$J_{10} = \frac{2\mu_{ACO} - \mu_{YAG} + \mu_{CO} + \mu_{HO} - \mu_{ATP}}{R_{10} + \alpha_{10} R'_{10}} \quad (4.58)$$

$$J_{11} = \frac{\mu_{CA} - 2\mu_{ACO} + \mu_{CO} + \mu_{ADP}}{R_{11} + \alpha_{11} R'_{11}} \quad (4.59)$$

$$J_{12} = \frac{\mu_{CAA} - \mu_{CA} + \mu_{HO}}{R_{12} + \alpha_{12} R'_{12}} \quad (4.60)$$

$$J_{13} = \frac{\mu_{ICA} - \mu_{CAA} + \mu_{HO}}{R_{13} + \alpha_{13} R'_{13}} \quad (4.61)$$

$$J_{23} = \frac{\mu_{CA} - 2\mu_{OAA} - \mu_{HO}}{R_{23} + \alpha_{23} R'_{23}} \quad (4.62)$$

$$J_{14} = \frac{\mu_{OAA} - \mu_{ICA} - \mu_{NAD} + \mu_{NADH}}{R_{14} + \alpha_{14} R'_{14}} \quad (4.63)$$

$$J_{15} = \frac{\mu_{KGA} - \mu_{OAA} + \mu_{CO}}{R_{15} + \alpha_{15} R'_{15}} \quad (4.64)$$

$$J_{16} = \frac{\mu_{SCOA} - \mu_{KGA} + \mu_{NADH} + \mu_{CO} - \mu_{NAD} - \mu_{COA}}{R_{16} + \alpha_{16} R'_{16}} \quad (4.65)$$

$$J_{17} = \frac{\mu_{SA} - \mu_{SCOA} - \mu_{IP} - \mu_{GDP} + \mu_{GTP} + \mu_{COA}}{R_{17} + \alpha_{17} R'_{17}} \quad (4.66)$$

$$J_{18} = \frac{\mu_{FA} - \mu_{SA} - \mu_{FAD} + \mu_{FADH}}{R_{18} + \alpha_{18} R'_{18}} \quad (4.67)$$

$$J_{19} = \frac{\mu_{LMA} - \mu_{FA} - \mu_{HO}}{R_{19} + \alpha_{19} R'_{19}} \quad (4.68)$$

$$J_{20} = \frac{2\mu_{OAA} - \mu_{LMA} - \mu_{NAD} + \mu_{NADH}}{R_{20} + \alpha_{20} R'_{20}} \quad (4.69)$$

$$J_9 = \frac{2\mu_{LA} - 2\mu_{PA} - \mu_{NADH} + \mu_{NAD}}{R_9 + \alpha_9 R'_9} \quad (4.70)$$

eşitlikleriyazılabilir. Biokimyasal reaksiyonların oluşumu sırasında kollardan geçen akış değişkenleri, kimyasal potansiyel ve kayıp elemanları cinsinden bu şekilde ifade edilebilirler. Reaksiyonun veya bir ürünün oluşması için substratlarla ürün arasında bir elektriksel potansiyel farkının oluşması, bir başka deyişle, substratların toplam kimyasal potansiyellerinin, ürünün kimyasal potansiyelinden daha pozitif olması demektir. Bulunan bu akış değişkenleri, kimyasal potan-

siyelerin türevleri, kimyasal kapasiteler, kayıp elemanları ve enzimlerin ömür faktörleri cinsinden yazılıp, lineer transformasyon şeklinde (matris) gösterilebilecek şekilde düzenlenir ve gereken kısaltmalar yapılırsa, durum uzayı ve vektörleri için gerekli olan birinci mertebeden lineer diferansiyel denklemler bulunmuş olur. Bu kısaltmalar kayıp elemanları cinsinden yazılacak olursa;

$$\begin{array}{ll}
 R_1 + \alpha_1 R'_1 = r_1 & R_{12} + \alpha_{12} R'_{12} = r_{12} \\
 R_2 + \alpha_2 R'_2 = r_2 & R_{13} + \alpha_{13} R'_{13} = r_{13} \\
 R_3 + \alpha_3 R'_3 = r_3 & R_{14} + \alpha_{14} R'_{14} = r_{14} \\
 R_4 + \alpha_4 R'_4 = r_4 & R_{15} + \alpha_{15} R'_{15} = r_{15} \\
 R_5 + \alpha_5 R'_5 = r_5 & R_{16} + \alpha_{16} R'_{16} = r_{16} \\
 R_6 + \alpha_6 R'_6 = r_6 & R_{17} + \alpha_{17} R'_{17} = r_{17} \\
 R_7 + \alpha_7 R'_7 = r_7 & R_{18} + \alpha_{18} R'_{18} = r_{18} \\
 R_8 + \alpha_8 R'_8 = r_8 & R_{19} + \alpha_{19} R'_{19} = r_{19} \\
 R_9 + \alpha_9 R'_9 = r_9 & R_{20} + \alpha_{20} R'_{20} = r_{20} \\
 R_{10} + \alpha_{10} R'_{10} = r_{10} & R_{21} + \alpha_{21} R'_{21} = r_{21} \\
 R_{11} + \alpha_{11} R'_{11} = r_{11} & R_{22} + \alpha_{22} R'_{22} = r_{22} \quad (4.71)
 \end{array}$$

şeklini alırlar. Denklem 4.28'de denklemler 4.49 ve 4.50 yerine konursa GL6 için kimyasal potansiyelin türevi lineer transformasyona uygun olarak denklem 4.72'deki gibi yapılabilir. Aynı şekilde diğer eşitlikler için de bu şekilde hareket edilerek durum uzayı vektörlerinin eşitlikleri yazılabilir.

$$\begin{aligned}
 \dot{\mu}_{GL6} = & \frac{1}{C_{GL6}} \left(\frac{\alpha_1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \mu_{GL6} - \frac{1}{C_{GL6}} \cdot \frac{\alpha_1}{r_1} \cdot \mu_{GL} \\
 & - \frac{1}{C_{GL6}} \cdot \frac{\alpha_1}{r_1} \cdot \mu_{ATP} - \frac{1}{C_{GL6}} \cdot \frac{1}{r_2} \cdot \mu_{FR6} - \frac{1}{C_{GL6}} \cdot \frac{1}{r_2} \cdot \mu_{ADP} \quad (4.72)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mu_{FR6} = & \frac{1}{C_{FR6}} \left(\frac{\alpha_2}{r_2} + \frac{1}{r_3} \right) \mu_{FR6} - \frac{1}{C_{FR6}} \cdot \frac{\alpha_2}{r_2} \cdot \mu_{GL6} + \frac{1}{C_{FR6}} \cdot \frac{\alpha_2}{r_2} \mu_{ADP} \\ & + \frac{1}{C_{FR6}} \cdot \frac{1}{r_3} \cdot \mu_{F16} + \frac{1}{C_{FR6}} \cdot \frac{1}{r_3} \cdot \mu_{ATP} \end{aligned} \quad (4.73)$$

$$\begin{aligned} \mu_{F16} = & \frac{1}{C_{F16}} \left(\frac{\alpha_3}{r_3} + \frac{1}{r_4} \right) \mu_{F16} - \frac{1}{C_{F16}} \cdot \frac{\alpha_3}{r_3} \cdot \mu_{FR6} - \frac{1}{C_{F16}} \cdot \frac{\alpha_3}{r_3} \cdot \mu_{ATP} \\ & - \frac{1}{C_{F16}} \cdot \frac{1}{r_4} \cdot \mu_{PGD} - \frac{1}{C_{F16}} \cdot \frac{1}{r_4} \cdot \mu_{ADP} \end{aligned} \quad (4.74)$$

$$\begin{aligned} \mu_{PGD} = & \frac{1}{C_{PGD}} \left(\frac{\alpha_4}{r_4} + \frac{1}{r_5} \right) \mu_{PGD} - \frac{1}{C_{PGD}} \cdot \frac{\alpha_4}{r_4} \cdot \mu_{F16} + \frac{1}{C_{PGD}} \cdot \frac{\alpha_4}{r_4} \cdot \mu_{ADP} \\ & - \frac{1}{C_{PGD}} \cdot \frac{2}{r_5} \cdot \mu_{PGA} - \frac{1}{C_{PGD}} \cdot \frac{1}{r_5} \cdot \mu_{NADH} - \frac{1}{C_{PGD}} \cdot \frac{1}{r_5} \cdot \mu_{ATP} \\ & + \frac{1}{C_{PGD}} \cdot \frac{1}{r_5} \cdot \mu_{NAD} \end{aligned} \quad (4.75)$$

$$\begin{aligned} \mu_{PGA} = & \frac{1}{C_{PGA}} \left(\frac{\alpha_5}{r_5} + \frac{1}{r_6} \right) \mu_{PGA} - \frac{1}{2C_{PGA}} \cdot \frac{\alpha_5}{r_5} \cdot \mu_{PGD} + \frac{1}{2C_{PGA}} \cdot \frac{\alpha_5}{r_5} \cdot \mu_{NADH} \\ & - \frac{1}{2C_{PGA}} \cdot \frac{\alpha_5}{r_5} \cdot \mu_{NAD} + \frac{1}{2C_{PGA}} \cdot \frac{\alpha_5}{r_5} \cdot \mu_{ATP} - \frac{1}{C_{PGA}} \cdot \frac{1}{r_6} \cdot \mu_{PEP} \end{aligned} \quad (4.76)$$

$$\begin{aligned} \mu_{PEP} = & \frac{1}{C_{PEP}} \left(\frac{\alpha_6}{r_6} + \frac{1}{r_7} \right) \mu_{PEP} - \frac{1}{2C_{PEP}} \cdot \frac{\alpha_6}{r_6} \cdot \mu_{PGA} - \frac{1}{C_{PEP}} \cdot \frac{2}{r_7} \cdot \mu_{PA} \\ & - \frac{1}{C_{PEP}} \cdot \frac{1}{r_7} \cdot \mu_{ATP} \end{aligned} \quad (4.77)$$

$$\begin{aligned}
 \mu_{PA} = & \frac{1}{C_{PA}} \left(\frac{\alpha_7}{r_7} + \frac{2}{r_8} + \frac{2}{r_9} + \frac{2}{r_{22}} \right) \mu_{PA} - \frac{1}{2C_{PA}} \cdot \frac{\alpha_7}{r_7} \cdot \mu_{PEP} \\
 & + \frac{1}{C_{PA}} \left(\frac{\alpha_7}{2r_7} + \frac{1}{r_{22}} \right) \mu_{ATP} - \frac{2}{C_{PA}} \cdot \frac{1}{r_8} \cdot \mu_{ACOA} - \frac{1}{C_{PA}} \left(\frac{1}{r_8} + \frac{1}{r_{22}} \right) \mu_{CO} \\
 & - \frac{1}{C_{PA}} \cdot \frac{1}{r_8} \cdot \mu_{2H} + \frac{1}{C_{PA}} \left(\frac{1}{r_9} - \frac{1}{r_8} \right) \mu_{NADH} - \frac{1}{C_{PA}} \left(\frac{1}{r_8} + \frac{1}{r_{22}} \right) \mu_{ADP} \\
 & + \frac{1}{C_{PA}} \left(\frac{1}{r_8} - \frac{1}{r_9} \right) \mu_{NAD} - \frac{2}{C_{PA}} \cdot \frac{1}{r_{22}} \cdot \mu_{OAA} - \frac{2}{C_{PA}} \cdot \frac{1}{r_9} \cdot \mu_{LA} \quad (4.78)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \mu_{ACOA} = & \frac{1}{C_{ACOA}} \left(\frac{\alpha_8}{r_8} + \frac{\alpha_{10}}{r_{10}} + \frac{2}{r_{11}} \right) \mu_{ACOA} - \frac{1}{C_{ACOA}} \cdot \frac{\alpha_8}{r_8} \cdot \mu_{PA} \\
 & + \frac{1}{2C_{ACOA}} \left(\frac{\alpha_8}{r_8} + \frac{\alpha_{10}}{r_{10}} \right) \mu_{CO} + \frac{1}{2C_{ACOA}} \cdot \frac{1}{r_8} \cdot \mu_{2H} + \frac{1}{2C_{ACOA}} \cdot \frac{\alpha_8}{r_8} \cdot \mu_{NADH} \\
 & + \frac{1}{C_{ACOA}} \left(\frac{\alpha_8}{2r_8} + \frac{1}{r_{11}} \right) \mu_{ADP} - \frac{1}{2C_{ACOA}} \cdot \frac{\alpha_8}{r_8} \cdot \mu_{NAD} - \frac{1}{C_{ACOA}} \cdot \frac{1}{r_{11}} \cdot \mu_{CA} \\
 & + \frac{1}{C_{ACOA}} \cdot \frac{1}{r_{11}} \cdot \mu_{COA} + \frac{1}{C_{ACOA}} \cdot \frac{1}{r_{11}} \cdot \mu_{ADP} + \frac{1}{2C_{ACOA}} \cdot \frac{\alpha_{10}}{r_{10}} \cdot \mu_{HO} \\
 & - \frac{1}{2C_{ACOA}} \cdot \frac{\alpha_{10}}{r_{10}} \cdot \mu_{YAG} - \frac{1}{2C_{ACOA}} \cdot \frac{\alpha_{10}}{r_{10}} \cdot \mu_{ATP} \quad (4.79)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \mu_{CA} = & \frac{1}{C_{CA}} \left(\frac{\alpha_{11}}{r_{11}} + \frac{1}{r_{12}} + \frac{1}{r_{23}} \right) \mu_{CA} - \frac{1}{C_{CA}} \cdot \frac{\alpha_{11}}{r_{11}} \cdot 2\mu_{ACOA} \\
 & + \frac{1}{C_{CA}} \cdot \frac{\alpha_{11}}{r_{11}} \cdot \mu_{COA} + \frac{1}{C_{CA}} \cdot \frac{\alpha_{11}}{r_{11}} \cdot \mu_{ADP} - \frac{1}{C_{CA}} \cdot \frac{1}{r_{12}} \cdot \mu_{CAA} \\
 & - \frac{1}{C_{CA}} \left(\frac{1}{r_{12}} + \frac{1}{r_{23}} \right) \mu_{HO} + \frac{1}{C_{CA}} \cdot \frac{2}{r_{23}} \cdot \mu_{OAA} \quad (4.80)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \dot{\mu}_{\text{OAA}} = & \frac{1}{c_{\text{OAA}}} \left(\frac{\alpha_{20}}{r_{20}} + \frac{\alpha_{22}}{r_{22}} + \frac{2}{r_{23}} \right) \mu_{\text{OAA}} - \frac{1}{2c_{\text{OAA}}} \cdot \frac{\alpha_{20}}{r_{20}} \cdot \mu_{\text{LMA}} \\
 & - \frac{1}{2c_{\text{OAA}}} \cdot \frac{\alpha_{20}}{r_{20}} \cdot \mu_{\text{NAD}} + \frac{1}{2c_{\text{OAA}}} \cdot \frac{\alpha_{20}}{r_{20}} \cdot \mu_{\text{NADH}} - \frac{1}{c_{\text{OAA}}} \cdot \frac{1}{r_{23}} \cdot \mu_{\text{CA}} \\
 & - \frac{1}{c_{\text{OAA}}} \cdot \frac{\mu_{\text{HO}}}{r_{23}} - \frac{1}{c_{\text{OAA}}} \cdot \frac{\alpha_{22}}{r_{22}} \cdot \mu_{\text{PA}} + \frac{1}{2c_{\text{OAA}}} \cdot \frac{\alpha_{22}}{r_{22}} \cdot \mu_{\text{CO}} \\
 & - \frac{1}{2c_{\text{OAA}}} \cdot \frac{\alpha_{22}}{r_{22}} \cdot \mu_{\text{ATP}} + \frac{1}{2c_{\text{OAA}}} \cdot \frac{1}{r_{22}} \cdot \mu_{\text{ADP}} \quad (4.81)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \dot{\mu}_{\text{CAA}} = & \frac{1}{c_{\text{CAA}}} \left(\frac{\alpha_{12}}{r_{12}} + \frac{1}{r_{13}} \right) \mu_{\text{CAA}} - \frac{1}{c_{\text{CAA}}} \cdot \frac{\alpha_{12}}{r_{12}} \cdot \mu_{\text{CA}} \\
 & + \frac{1}{c_{\text{CAA}}} \cdot \frac{1}{r_{13}} \cdot \mu_{\text{ICA}} - \frac{1}{c_{\text{CAA}}} \left(\frac{\alpha_{12}}{r_{12}} - \frac{1}{r_{13}} \right) \mu_{\text{HO}} \quad (4.82)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \dot{\mu}_{\text{ICA}} = & \frac{1}{c_{\text{ICA}}} \left(\frac{\alpha_{13}}{r_{13}} + \frac{1}{r_{14}} \right) \mu_{\text{ICA}} - \frac{1}{c_{\text{ICA}}} \cdot \frac{\alpha_{13}}{r_{13}} \cdot \mu_{\text{CAA}} \\
 & + \frac{1}{c_{\text{ICA}}} \cdot \frac{\alpha_{13}}{r_{13}} \cdot \mu_{\text{HO}} - \frac{1}{c_{\text{ICA}}} \cdot \frac{1}{r_{14}} \cdot \mu_{\text{OOA}} + \frac{1}{c_{\text{ICA}}} \cdot \frac{1}{r_{14}} \cdot \mu_{\text{NAD}} \\
 & - \frac{1}{c_{\text{ICA}}} \cdot \frac{1}{r_{14}} \cdot \mu_{\text{NADH}} \quad (4.83)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \dot{\mu}_{\text{OOA}} = & \frac{1}{c_{\text{OOA}}} \left(\frac{\alpha_{14}}{r_{14}} + \frac{1}{r_{15}} \right) \mu_{\text{OOA}} - \frac{1}{c_{\text{OOA}}} \cdot \frac{1}{r_{14}} \cdot \mu_{\text{ICA}} \\
 & - \frac{1}{c_{\text{OOA}}} \cdot \frac{\alpha_{14}}{r_{14}} \cdot \mu_{\text{NAD}} + \frac{1}{c_{\text{OOA}}} \cdot \frac{\alpha_{14}}{r_{14}} \cdot \mu_{\text{NADH}} - \frac{1}{c_{\text{OOA}}} \cdot \frac{1}{r_{15}} \cdot \mu_{\text{CKGA}} \\
 & - \frac{1}{c_{\text{OOA}}} \cdot \frac{1}{r_{15}} \cdot \mu_{\text{CO}} \quad (4.84)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \dot{\mu}_{KGA} = & \frac{1}{C_{\alpha KGA}} \left(\frac{\alpha_{15}}{r_{15}} + \frac{1}{r_{16}} \right) \mu_{\alpha KGA} - \frac{1}{C_{\alpha KGA}} \cdot \frac{\alpha_{15}}{r_{15}} \cdot \mu_{OOA} \\
 & + \frac{1}{C_{\alpha KGA}} \left(\frac{\alpha_{15}}{r_{15}} - \frac{1}{r_{16}} \right) \mu_{CO} - \frac{1}{C_{\alpha KGA}} \cdot \frac{1}{r_{16}} \cdot \mu_{SCOA} \\
 & - \frac{1}{C_{\alpha KGA}} \cdot \frac{1}{r_{16}} \cdot \mu_{NADH} + \frac{1}{C_{\alpha KGA}} \cdot \frac{1}{r_{16}} \cdot \mu_{NAD} \\
 & + \frac{1}{C_{\alpha KGA}} \cdot \frac{1}{r_{16}} \cdot \mu_{COA}
 \end{aligned} \tag{4.85}$$

$$\begin{aligned}
 \dot{\mu}_{SCOA} = & \frac{1}{C_{SCOA}} \left(\frac{\alpha_{16}}{r_{16}} + \frac{1}{r_{17}} \right) \mu_{SCOA} - \frac{1}{C_{SCOA}} \cdot \frac{\alpha_{16}}{r_{16}} \cdot \mu_{\alpha KGA} \\
 & + \frac{1}{C_{SCOA}} \cdot \frac{\alpha_{16}}{r_{16}} \cdot \mu_{NADH} + \frac{1}{C_{SCOA}} \cdot \frac{\alpha_{16}}{r_{16}} \cdot \mu_{CO} - \frac{1}{C_{SCOA}} \cdot \frac{\alpha_{16}}{r_{16}} \cdot \mu_{NAD} \\
 & - \frac{1}{C_{SCOA}} \cdot \left(\frac{\alpha_{16}}{r_{16}} + \frac{1}{r_{17}} \right) \mu_{COA} - \frac{1}{C_{SCOA}} \cdot \frac{1}{r_{17}} \cdot \mu_{SA} + \frac{1}{C_{SCOA}} \cdot \frac{1}{r_{17}} \cdot \mu_{IP} \\
 & + \frac{1}{C_{SCOA}} \cdot \frac{1}{r_{17}} \cdot \mu_{GDP} - \frac{1}{C_{SCOA}} \cdot \frac{1}{r_{17}} \cdot \mu_{GTP}
 \end{aligned} \tag{4.86}$$

$$\begin{aligned}
 \dot{\mu}_{SA} = & \frac{1}{C_{SA}} \left(\frac{\alpha_{17}}{r_{17}} + \frac{1}{r_{18}} \right) \mu_{SA} - \frac{1}{C_{SA}} \cdot \frac{\alpha_{17}}{r_{17}} \cdot \mu_{SCOA} - \frac{1}{C_{SA}} \cdot \frac{\alpha_{17}}{r_{17}} \cdot \mu_{IP} \\
 & - \frac{1}{C_{SA}} \cdot \frac{\alpha_{17}}{r_{17}} \cdot \mu_{GDP} + \frac{1}{C_{SA}} \cdot \frac{\alpha_{17}}{r_{17}} \cdot \mu_{GTP} + \frac{1}{C_{SA}} \cdot \frac{\alpha_{17}}{r_{17}} \cdot \mu_{COA} \\
 & - \frac{1}{C_{SA}} \cdot \frac{1}{r_{18}} \cdot \mu_{FA} + \frac{1}{C_{SA}} \cdot \frac{1}{r_{18}} \cdot \mu_{FAD} - \frac{1}{C_{SA}} \cdot \frac{1}{r_{18}} \cdot \mu_{FADH}
 \end{aligned} \tag{4.87}$$

$$\begin{aligned} \mu_{FA} = & \frac{1}{C_{FA}} \left(\frac{\alpha_{18}}{r_{18}} + \frac{1}{r_{19}} \right) \mu_{FA} - \frac{1}{C_{FA}} \cdot \frac{\alpha_{18}}{r_{18}} \cdot \mu_{SA} - \frac{1}{C_{FA}} \cdot \frac{\alpha_{18}}{r_{18}} \cdot \mu_{FAD} \\ & + \frac{1}{C_{FA}} \cdot \frac{\alpha_{19}}{r_{19}} \cdot \mu_{FADH} - \frac{1}{C_{FA}} \cdot \frac{1}{r_{19}} \cdot \mu_{LMA} - \frac{1}{C_{FA}} \cdot \frac{1}{r_{19}} \cdot \mu_{HO} \end{aligned} \quad (4.88)$$

$$\begin{aligned} \mu_{LMA} = & \frac{1}{C_{LMA}} \left(\frac{\alpha_{19}}{r_{19}} + \frac{1}{r_{20}} \right) \mu_{LMA} - \frac{1}{C_{LMA}} \cdot \frac{\alpha_{19}}{r_{19}} \cdot \mu_{FA} \\ & - \frac{1}{C_{LMA}} \cdot \frac{\alpha_{19}}{r_{19}} \cdot \mu_{HO} - \frac{1}{C_{LMA}} \cdot \frac{1}{r_{20}} \cdot \mu_{OAA} + \frac{1}{C_{LMA}} \cdot \frac{1}{r_{20}} \cdot \mu_{NAD} \\ & - \frac{1}{C_{LMA}} \cdot \frac{1}{r_{20}} \cdot \mu_{NADH} \end{aligned} \quad (4.89)$$

$$\begin{aligned} \mu_{LA} = & \frac{1}{C_{LA}} \cdot \frac{\alpha_9}{r_9} \cdot \mu_{LA} - \frac{1}{C_{LA}} \cdot \frac{\alpha_9}{r_9} \cdot \mu_{PA} - \frac{1}{C_{LA}} \cdot \frac{\alpha_9}{r_9} \cdot \mu_{NADH} \\ & + \frac{1}{C_{LA}} \cdot \frac{\alpha_9}{r_9} \cdot \mu_{NAD} \end{aligned} \quad (4.90)$$

Bu şekilde, sitrik asid siklusuna ait biokimyasal reaksiyon sisteminin bond graf modeli üzerindeki (0) bağlaşımları için, yani kaynak ve ürün çaba değişkenlerinin kayıp elemanları ve diğer çaba değişkenleri arasındaki bağıntı bulunmuş olmaktadır.

Bulunan birinci mertebeden diferansiyel denklemler, kimyasal potansiyellerin bulunmasında ve aynı zamanda reaksiyon kinetiği konusunda da bilgi vermektedir. Bu nedenle, bu denklemler, reaksiyonun hızının, reaksiyonun olabilirliğinin, reaksiyon esnasında açığa çıkan ısı enerjilerinin, kimyasal kapasitans ve dirençlerinin ve reaksiyondaki ara maddelerinin bulunmalarında yardımcı olabildiği gibi analog ve digital simülasyon için de oldukça elverişlidir.

BEŞİNCİ BÖLÜM SİTRİK ASİD SIKLUSUNUN SİMÜLASYONU

Sistemlerin modellenmelerinde, diğer yöntemlere göre üstün tarafları olan bond graf tekniğinin üstünlüklerinden biri de kolaylıkla programlanabilir olmasıdır. Bu nedenle bond graf modelinden yararlanarak sistemlerin hem digital ve hem de analog bilgisayar simülasyonu, doğrudan doğruya sisteme bakarak gözlem yoluyla sistematik olarak yapılabilmektedir.

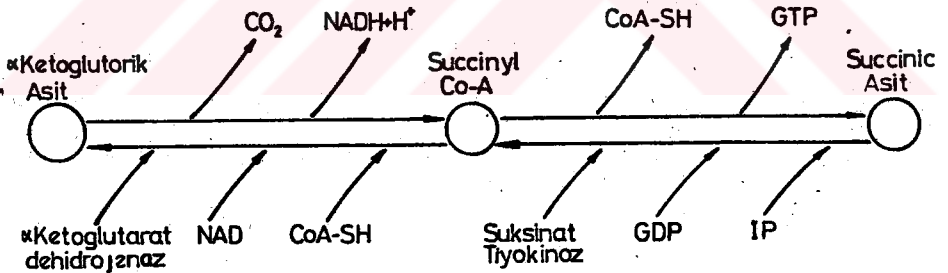
5.1. DİJİTAL BİLGİSAYAR SİMÜLASYONU

1968 li yıllarda A.B.D.'de (M.I.T.) Paynter tarafından ortaya atılan bond graf yöntemiyle yapılan ilk simülasyon 1967'de ENPORT programıyla gerçekleştirilmiştir(67,68). Enport programı, lineer, sabit, toplu parametrelili aktif ve pasif elemanların oluşturduğu sistemlerin transient cevaplarının simülasyonunda oldukça elverişli olup topolojik yönü ve modele ait programlama gücü de oldukça gelişmiş durumdadır. Ancak, 1978'li yıllarda, Hollanda, Twente Teknik Üniversitesinde, sistem modellemesini bond graf tekniğiyle yapan Dixhoorn ve arkadaşları PDP-11 serisi mini bilgisayarlarda eş zaman (real time) THTSIM programını geliştirmişlerdir(52, 53). Bu programın topolojik karakteri olan giriş ve çıkış

bağıntıları, yapı tablosu şeklinde hazırlanıp direkt olarak bilgisayara verilir. Bu nedenle, ENPORT'a göre daha pratik bir yönü vardır(13,17,22,24,77).

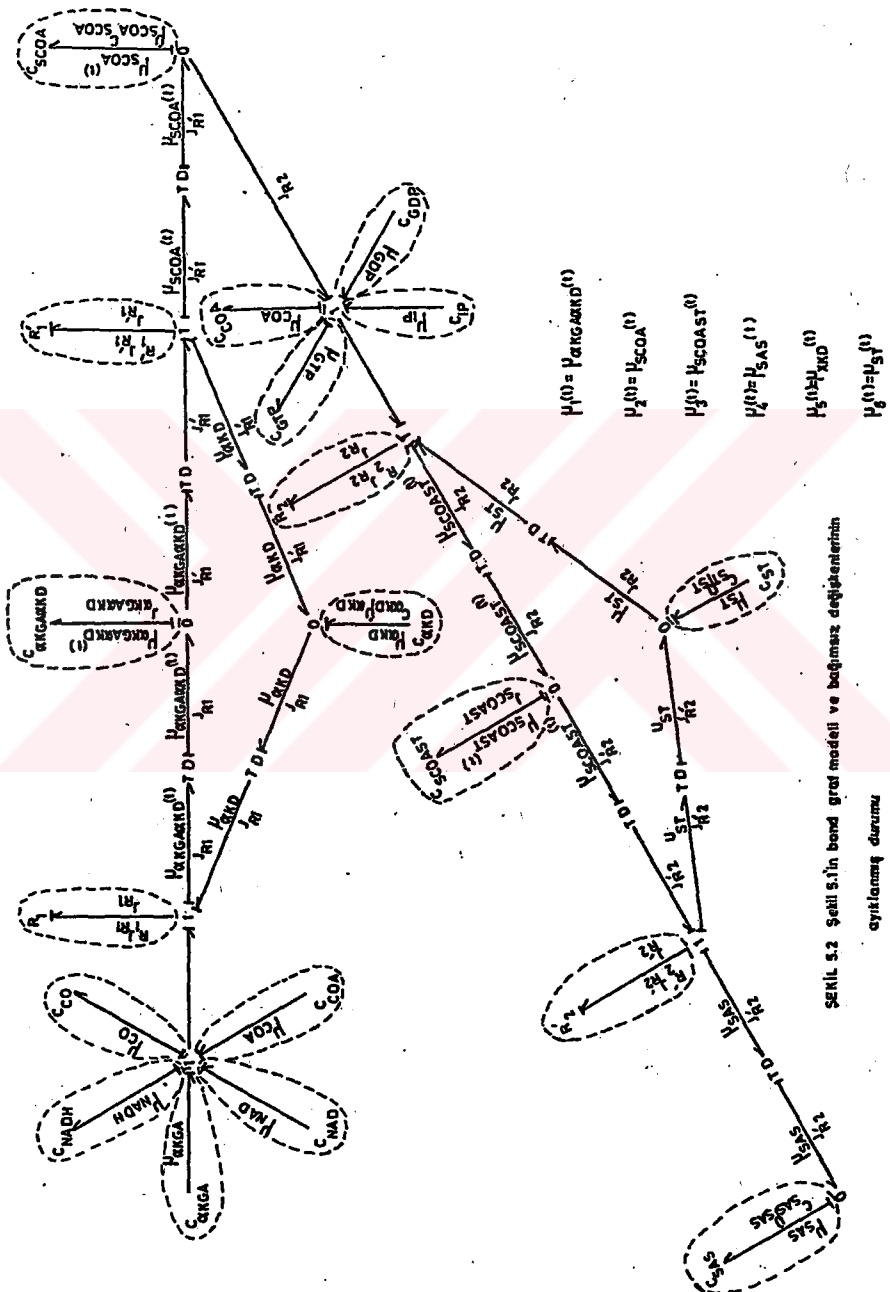
Bond graf yönteminden matematik modele geçerken nasıl ki bağımsız değişkenler göz önüne alınıyorsa, THTSIM programının yapı tablosu hazırlarken de bağımsız bağlaç elemanları topolojik olarak sistem bond grafı üzerinden ayıklanır. Bağımsız değişkenler ayıklandıktan sonra sisteme ilişkin (0) ve (1) kapılarının denklemleri yazılarak, durum değişkenleri cinsinden sistem denklemlerinin düzenlemesi yapılabilir(32, 35,41,62,95).

Digital bilgisayar simülasyonu için bu çalışmada α -Ketoglutarik asid, süksinil-CoA ve süksinik asid biokimyasal reaksiyonu ele alınmıştır. Adı geçen biokimyasal reaksiyona ait sistem akış diyagramı aşağıda gösterilmiştir.



ŞEKİL 5.1: α KGA-SCoA-SAS biokimyasal reaksiyonun akış diyagramı

Sistemin akış diyagramına ait bond graf modelinin bağımsız değişkenlerinin ayıklanmış durumu da Şekil 5.2 gibidir.



ÖNERİLEN YÖNTEME AİT CİHAZLANDIRMA DİYAGRAMININ YAPI TABLOSU:

Cıkış Değişkenleri	Bileşenler	Giriş Değişkenleri
J_{R_1}	G_1	$\mu_{\alpha KGA} + \mu_{NAD} + \mu_{CoA} - \mu_{NADH} - \mu_{CO} + \mu_{\alpha KD} - \mu_1$
μ_1	$C_{\alpha KGA \alpha KD}$	$J_{R_1} - J'_{R_1}$
J'_{R_1}	G'_1	$\mu_1 - \mu_{\alpha KD} - \mu_{SCoA}$
$\mu_{\alpha KD}$	$C_{\alpha KD}$	$-J'_{R_1} + J_{R_1}$
μ_{SCoA}	C_{SCoA}	$J'_{R_1} - J_{R_2}$
J_{R_2}	G_2	$\mu_{SCoA} + \mu_{IP} + \mu_{GDP} - \mu_{GTP} - \mu_{CoA} + \mu_{ST} - \mu_2$
μ_2	C_{SCoAST}	$J_{R_2} - J'_{R_2}$
J'_{R_2}	G'_2	$\mu_2 - \mu_{ST} - \mu_{SAS}$
μ_{ST}	C_{ST}	$-J'_{R_2} + J_{R_2}$
μ_{SAS}	C_{SAS}	J_{R_2}

Şekil 5.2'nin yapı tablosundan yararlanarak elde edilen durum denklemleri modeli:

$$J_{R_1} = G_1 (\mu_{\alpha KGA} + \mu_{NAD} + \mu_{CoA} + \mu_{\alpha KD} - \mu_{NADH} - \mu_{CO} - \mu_1) \quad (5.1)$$

$$C_{\alpha KGA \alpha KD} \mu_1 = J_{R_1} - J'_{R_1} \quad (5.2)$$

$$J'_{R_1} = G'_1 (\mu_1 - \mu_{\alpha KD} - \mu_{SCoA}) \quad (5.3)$$

$$C_{\alpha KD} \cdot \dot{\mu}_{\alpha KD} = J_{R_1} - J_{R_1'} \quad (5.4)$$

$$C_{sCoA} \cdot \dot{\mu}_{sCoA} = J_{R_1'} - J_{R_2} \quad (5.5)$$

$$J_{R_2} = G_2 (\mu_{sCoA} + \mu_{IP} + \mu_{GDP} + \mu_{ST} - \mu_{GTP} - \mu_{CoA} - \mu_2) \quad (5.6)$$

$$C_{sCoAST} \cdot \dot{\mu}_2 = J_{R_2} - J_{R_2'} \quad (5.7)$$

$$J_{R_2'} = G_2' (\mu_2 - \mu_{ST} - \mu_{sAS}) \quad (5.8)$$

$$C_{ST} \cdot \dot{\mu}_{ST} = J_{R_2} - J_{R_2'} \quad (5.9)$$

$$C_{sAS} \cdot \dot{\mu}_{sAS} = J_{R_2'} \quad (5.10)$$

Bu denklemler tekrar düzenlenirse aşağıdaki durumu alırlar:

$$C_{\alpha KGA\alpha KD} \cdot \dot{\mu}_{\alpha KGA\alpha KD} = G_1 (\mu_{\alpha KGA} + \mu_{NAD} + \mu_{CoA} + \mu_{\alpha KD} - \mu_{NADH} - \mu_{Co} - \mu_1) \quad (5.11)$$

$$+ G_1' (\mu_1 - \mu_{\alpha KD} - \mu_{sCoA})$$

$$C_{\alpha KD} \cdot \dot{\mu}_{\alpha KD} = G_1 (\mu_{\alpha KGA} + \mu_{NAD} + \mu_{CoA} + \mu_{\alpha KD} - \mu_{NADH} - \mu_{Co} - \mu_1) \quad (5.12)$$

$$+ G_1' (\mu_1 - \mu_{\alpha KD} - \mu_{sCoA})$$

$$C_{sCoA} \cdot \dot{\mu}_{sCoA} = G_1' (\mu_{\alpha KGA\alpha KD} - \mu_{sCoA} - \mu_{\alpha KD}) - G_2 (\mu_{sCoA} + \mu_{IP} + \mu_{GDP} + \mu_{ST} - \mu_{GTP} - \mu_{CoA} - \mu_2) \quad (5.13)$$

$$C_{sCoAST} \cdot \dot{\mu}_{sCoAST} = G_2 (\mu_{sCoA} + \mu_{IP} + \mu_{GDP} + \mu_{ST} - \mu_{GTP} - \mu_{CoA} - \mu_2) \quad (5.14)$$

$$+ G_2' (\mu_2 - \mu_{ST} - \mu_{sAS})$$

$$C_{ST} \cdot \dot{\mu}_{ST} = G_2 (\mu_{sCoA} + \mu_{IP} + \mu_{GDP} + \mu_{ST} - \mu_{GTP} - \mu_{CoA} - \mu_2) \quad (5.15)$$

$$+ G_2' (\mu_2 - \mu_{ST} - \mu_{sAS})$$

$$C_{sAS} \cdot \dot{\mu}_{sAS} = G_2' (\mu_{sCoAST} - \mu_{sAS} - \mu_{ST}) \quad (5.16)$$

Dikkat edilirse (5.11), (5.12) ve (5.13), (5.14) denklemlerinin ikinci tarafları ikiye ikiye aynıdır. Dolayısıyla burada durum değişkeni olarak seçeceğimiz iki kapasite bulunmakta ve sistem teorisi düşünceleri altında $C_{\alpha KD}$ ve C_{ST} 'nin bir bağımsız kaynak enzim substratı gibi davrandığı topolojik olarak görülmektedir. O halde $\mu_{\alpha KGA}$, $\mu_{\alpha KD}$ ve μ_{ST} ayrı ayrı bağımsız kaynak durumundadırlar (72,100,101,102).

$$\begin{bmatrix} C_{\alpha KGA\alpha KD} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & C_{sCoA} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & C_{sCoAST} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & C_{sAS} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{\mu}_{\alpha KGA\alpha KD} \\ \dot{\mu}_{sCoA} \\ \dot{\mu}_{sCoAST} \\ \dot{\mu}_{sAS} \end{bmatrix} = \\
 \begin{bmatrix} G'_1 - G_1 & -G_1 & 0 & 0 \\ G'_1 & -G'_1 - G_2 & G_2 & 0 \\ 0 & G_2 & G'_2 - G_2 & -G'_2 \\ 0 & 0 & G'_2 & -G'_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_{\alpha KGA\alpha KD} \\ \mu_{sCoA} \\ \mu_{sCoAST} \\ \mu_{sAS} \end{bmatrix} + \\
 \begin{bmatrix} G_1 & G_1 - G'_1 & 0 & 0 \\ 0 & -G'_1 & -G_2 & -G_2 \\ 0 & 0 & G_2 & G_2 - G'_2 \\ 0 & 0 & 0 & -G'_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_{\alpha KGA} + \mu_{NAD} + \mu_{CoA} + \mu_{NADH} - \mu_{CO} \\ \mu_{\alpha KD} \\ \mu_{IP} + \mu_{GDP} - \mu_{GTP} - \mu_{CoA} \\ \mu_{ST} \end{bmatrix}$$

Buradan durum modeli son şeklini alır ve;

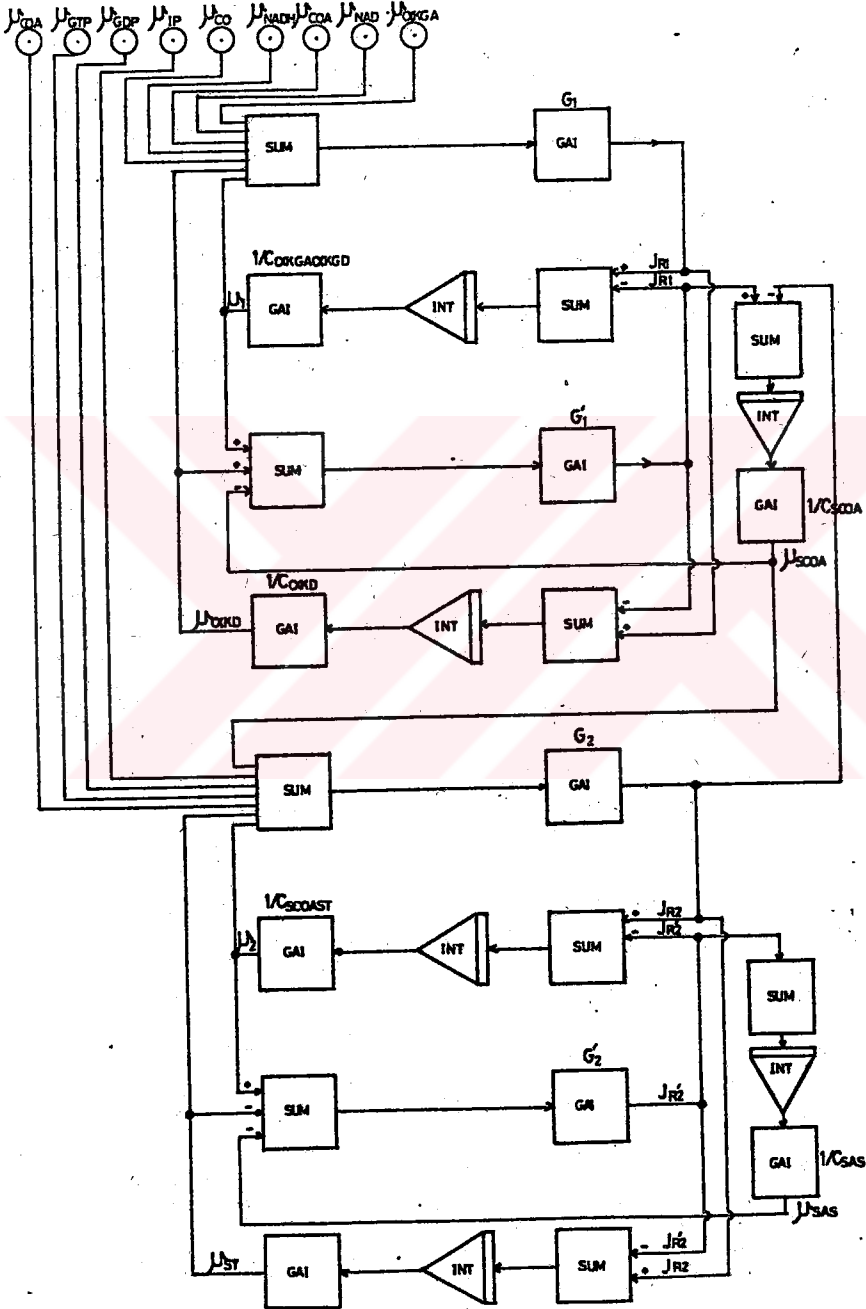
$$\begin{bmatrix} \dot{\mu}_{\alpha KGA\alpha KD} \\ \dot{\mu}_{sCoA} \\ \dot{\mu}_{sCoAST} \\ \dot{\mu}_{sAS} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{G'_1 - G_1}{C_{\alpha KGA\alpha KD}} & -\frac{G_1}{C_{\alpha KGA\alpha KD}} & 0 & 0 \\ \frac{G'_1}{C_{sCoA}} & -\frac{G'_1 + G_2}{C_{sCoA}} & \frac{G_2}{C_{sCoA}} & 0 \\ 0 & \frac{G_2}{C_{sCoAST}} & \frac{G'_2 - G_2}{C_{sCoAST}} & -\frac{G'_2}{C_{sCoAST}} \\ 0 & 0 & \frac{G'_2}{C_{sAS}} & -\frac{G'_2}{C_{sAS}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_{\alpha KGA\alpha KD} \\ \mu_{sCoA} \\ \mu_{sCoAST} \\ \mu_{sAS} \end{bmatrix} +$$

$$+ \begin{bmatrix} \frac{G_1}{C_{\alpha KGA\alpha KD}} & \frac{G_1 - G'_1}{C_{\alpha KGA\alpha KD}} & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{G'_1}{C_{sCoA}} & -\frac{G_2}{C_{sCoA}} & -\frac{G_2}{C_{sCoA}} \\ 0 & 0 & \frac{G_2}{C_{sCoAST}} & \frac{G_2 - G'_2}{C_{sCoAST}} \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{G'_2}{C_{sAS}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_{\alpha KGA} + \mu_{NAD} + \mu_{CoA} - \mu_{NADH} - \mu_{CO} \\ \mu_{\alpha KD} \\ \mu_{IP} + \mu_{GDP} - \mu_{GTP} - \mu_{CoA} \\ \mu_{ST} \end{bmatrix}$$

olarak elde edilir. Bu durum modeli $\dot{\underline{X}}(t) = \underline{A} \underline{X}(t) + \underline{B} \underline{U}$ şeklindedir. Burada $\underline{X}(t)$ durum uzayı değişkenleri vektörü, $\underline{A}$, katsayılar matrisi, $\underline{B}$, kaynak-katsayılar matrisi, ve $\underline{U}$ 'da kaynaklar matrisidir.

Sonuç olarak, sistemin önce bond graf modeli kurularak üzerindeki bağımsız değişkenler topolojik olarak çevreleme* işlemleriyle ayıklanır. Daha sonra matematik modele durum denklemleri biçiminde geçilerek lineer transformasyon şeklinde yazılır. Durum modeli, bir sistemi tanımlayan matematik

*Çevreleme: Bağımsız değişkenlerin, (0) veya (1) kapılarında bir çevrim içersine alınması.



ŞEKİL 5.3: Blok diagram öğeleri ile simülasyon donanımı. (Cihazlandırma diagramı.)

bir ifade olduğuna göre, aksine eğer sistemin durum modeli veriliyorsa bu sistemin analizi ve simülasyonu da yapılabilir(49,52,53,72,74). Bu işlem, önce sistem blok diyagramına geçmekle gerçekleştirilir. Blok diyagramından sistem parametrelerinin bulunması işlemine geçilir. Bu işlem ise bir sistem analizi işlemi olup, buradan da sistemin kendisi kurulur. Simülasyon işleminde, ya blok diyagramlarından ya da analog bilgisayardevresinden yararlanarak simülasyon işlemi gerçekleştirilir.

5.1.1. Sitrik Asid Siklusunun αKGA-SCOA-SAS Ara Kesitindeki Substrat Kimyasal Potansiyellerinin Digital Simülasyonu İçin Çözüm Algoritması

Algoritmada kullanılan büyüklüklerin açık ifadeleri:

$$G_1 = \frac{1}{R_1}, \quad G_2 = \frac{1}{R_2}, \quad G_1' = \frac{1}{R_1'}, \quad G_2' = \frac{1}{R_2'}$$

$$L_1 = \frac{G_1' - G_1}{C_{\alpha KGA \alpha KD}}, \quad L_2 = \frac{G_1}{C_{\alpha KGA \alpha KD}}$$

$$L_3 = \frac{G_1'}{C_{SCOA}}, \quad L_4 = \frac{G_1' + G_2}{C_{SCOA}}$$

$$L_5 = \frac{G_2}{C_{SCOA}}, \quad L_6 = \frac{G_2}{C_{SCOAST}}$$

$$L_7 = \frac{G_2' - G_2}{C_{SCOAST}}, \quad L_8 = \frac{G_2'}{C_{SCOAST}}$$

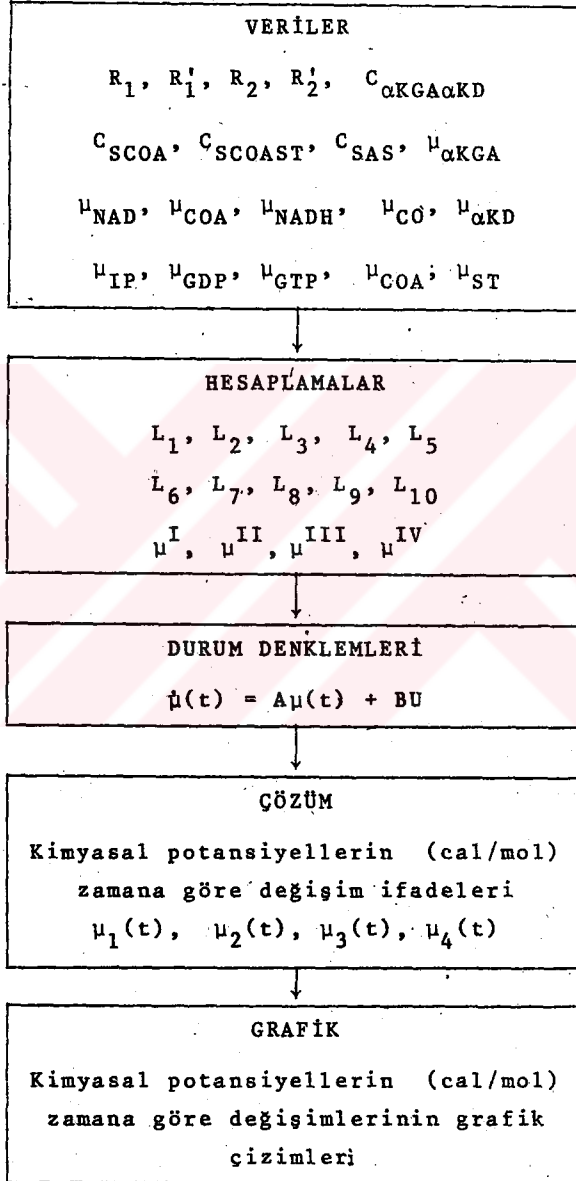
$$L_9 = \frac{G_2'}{C_{SAS}}, \quad L_{10} = -\frac{G_2'}{C_{SAS}}$$

$$I = \mu_{\alpha KGA} + \mu_{NAD} - \mu_{COA} - \mu_{NADH} - \mu_{CO}$$

$$\mu^{II} = \mu_{\alpha KD}$$

$$\mu^{III} = \mu_{IP} - \mu_{GDP} - \mu_{GTP} - \mu_{COA}, \quad \mu^{IV} = \mu_{ST}$$

ÇÖZÜM ALGORİTMASI



5.1.2. Örnek Çözüm

Durum Denklemlerinin Çözümü:

Yukarıdaki durum denklemlerini sadeleştirerek aşağıdaki şekle dönüştürebiliriz.

Bu denklemde;

$$\begin{bmatrix} \dot{x}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \dot{\mu}_1(t) \\ \dot{\mu}_2(t) \\ \dot{\mu}_3(t) \\ \dot{\mu}_4(t) \end{bmatrix} \quad |x(t)| = \begin{bmatrix} \mu_1(t) \\ \mu_2(t) \\ \mu_3(t) \\ \mu_4(t) \end{bmatrix}$$

$$[A] = \begin{bmatrix} L_1 & -L_2 & 0 & 0 \\ L_3 & -L_4 & L_5 & 0 \\ 0 & L_6 & L_7 & -L_8 \\ 0 & 0 & L_9 & -L_{10} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & -1 & -2 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix}$$

$$[B] = \begin{bmatrix} L_2 & -L_1 & 0 & 0 \\ 0 & -L_3 & -L_5 & -L_5 \\ 0 & 0 & L_6 & -L_7 \\ 0 & 0 & 0 & -L_{10} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & -1 \\ 0 & 0 & -1 & 2 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}$$

$$[U] = \begin{bmatrix} \mu^I \\ \mu^{II} \\ \mu^{III} \\ \mu^{IV} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

sayısal değerleri seçilmiş olsunlar*.

* Bu değerler önerilen yöntemin çözümünün gerçekleştirileceğini göstermek üzere seçilen değerlerdir. Gerçek çözümde kullanılacak değerler biokimyasal reaksiyondan alınacak değerler olacaktır.

$[A]$ diferansiyel geçiş matrisinden karakteristik matris,

$$\det\{A - \lambda E\} = \begin{vmatrix} -(1+\lambda) & 0 & 0 & 0 \\ -1 & -(1+\lambda) & 1 & 0 \\ 0 & -1 & -(2+\lambda) & 1 \\ 0 & 0 & 1 & -(1+\lambda) \end{vmatrix} = 0$$

şeklinde bulunarak, buradan öz değerkler*

$$\lambda_1 = -2$$

$$\lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4 = -1 \text{ (3 katlı) olarak bulunur.}$$

0 halde durum geçiş matrisi hesabı için

$$e^{[A]t} = \alpha_0(t) [E] + \alpha_1(t) [A] + \alpha_2(t) [A]^2 + \alpha_3(t) [A]^3 + \dots$$

denklemindeki α_n değerklerini hesaplamamız gerekir. Sylvester interpolasyon teoremine göre katlı kökler için aşağıdaki matris denklemini yazabiliriz

$$\begin{bmatrix} 1 & \lambda_1 & \lambda_1^2 & \lambda_1^3 \\ 0 & 0 & 1 & 3\lambda_1 \\ 0 & 1 & 2\lambda_2 & 3\lambda_2^2 \\ 1 & \lambda_2 & \lambda_2^2 & \lambda_2^3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_0 \\ \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \alpha_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{\lambda_1 t} \\ \frac{t^2}{2} e^{\lambda_2 t} \\ t e^{\lambda_2 t} \\ e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix}$$

*Özdeğer: Eigenvalue.

$\lambda_1 = -2, \lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4 = -1$ özdeğerleri yukardaki eşitlikte yerine konulduğunda yukarıdaki ifade aşağıdaki şekli alır.

$$\begin{bmatrix} 1 & -2 & 4 & -8 \\ 0 & 0 & 1 & -3 \\ 0 & 1 & -2 & 3 \\ 1 & -1 & 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_0 \\ \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \alpha_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{-2t} \\ \frac{t^2}{2} e^{-t} \\ t e^{-t} \\ e^{-t} \end{bmatrix}$$

Buradan karakteristik vektör değerleri;

$$\alpha_0 = t^2 e^{-t} - e^{-2t} + 2e^{-t}$$

$$\alpha_1 = \frac{5}{2} t^2 e^{-t} - 2t e^{-t} - 3 e^{-2t} + 3 e^{-t}$$

$$\alpha_2 = \frac{5}{2} t^2 - 3t e^{-t} - 3 e^{-2t} + 3 e^{-t}$$

$$\alpha_3 = \frac{1}{2} t^2 e^{-t} - t e^{-t} - e^{-2t} + e^{-t}$$

olarak bulunur.

$$e^{[A]t} = \alpha_0(t) [E] + \alpha_1(t) [A] + \alpha_2(t) [A]^2 + \alpha_3(t) [A]^3$$

formülü uyarınca

$$e^{[A]t} = \alpha_0(t) \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} + \alpha_1(t) \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & -1 & -2 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix}$$

$$+ \alpha_2(t) \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & -3 & 1 \\ 1 & 3 & 4 & -3 \\ 0 & -1 & -3 & 2 \end{bmatrix} + \alpha_3(t) \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ -2 & 3 & 7 & -4 \\ -4 & -7 & -8 & 7 \\ 1 & 4 & 7 & -5 \end{bmatrix}$$

ifadesi yazılabilir. Buradan durum geçiş matrisi

$$e^{[A]t} = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} \\ A_{21} & A_{22} \end{bmatrix}$$

şeklinde yazılabilir ve bu durum geçiş matrisinde

$$\begin{aligned} [A_{11}] &= \begin{bmatrix} \frac{1}{2} t^2 e^{-t} + e^{-t} & 0 \\ \frac{3}{2} t^2 e^{-t} - 2t e^{-t} - e^{-2t} + e^{-t} & -t e^{-t} - e^{-2t} + 2e^{-t} \end{bmatrix} \\ [A_{12}] &= \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ -\frac{3}{2} t^2 e^{-t} - e^{-2t} + e^{-t} & \frac{1}{2} t^2 e^{-t} + t e^{-t} + e^{-2t} - e^{-t} \end{bmatrix} \\ [A_{21}] &= \begin{bmatrix} \frac{1}{2} t^2 e^{-t} + t e^{-t} + e^{-2t} - e^{-t} & \frac{3}{2} t^2 e^{-t} + e^{-2t} - e^{-t} \\ \frac{1}{2} t^2 e^{-t} - t e^{-t} - e^{-2t} + e^{-t} & -\frac{1}{2} t^2 e^{-t} - t e^{-t} - e^{-2t} + e^{-t} \end{bmatrix} \\ [A_{22}] &= \begin{bmatrix} 2t^2 e^{-t} + e^{-2t} & -\frac{3}{2} t^2 e^{-t} - e^{-2t} + e^{-t} \\ -\frac{3}{2} t^2 e^{-t} - e^{-2t} + e^{-t} & t^2 e^{-t} + t e^{-t} + e^{-2t} \end{bmatrix} \end{aligned}$$

olarak hesaplanmış olur.

Çözüm için, aşağıdaki sürekli durumlar için yazılan ifade kullanılabilir.

$$[X(t)] = e^{[A]t} [X_0] + \int_0^t e^{[A](t-\tau)} [B] [U(\tau)] d\tau$$

Bu denklemde sınır şartları için $X_1(0) = X_2(0) = X_3(0) = X_4(0) = 0$ ve $\begin{bmatrix} X_0 \end{bmatrix} = 0$ seçilmiştir. O halde yukarıdaki denklem

$$\begin{bmatrix} \dot{X}(t) \end{bmatrix} = \int_0^t e^{[A](t-\tau)} [B] [U(\tau)] d\tau$$

şeklini alacaktır.

$$e^{[A]t} [B] [U] = \begin{bmatrix} \frac{1}{2}t^2 e^{-t} + e^{-t} \\ -\frac{1}{2}t^2 e^{-t} - 2te^{-t} - 2e^{-2t} + e^{-t} \\ \frac{5}{2}t^2 e^{-t} + te^{-t} + e^{-2t} - e^{-t} \\ -\frac{3}{2}t^2 e^{-t} - te^{-t} - 2e^{-2t} + e^{-t} \end{bmatrix}$$

eşitliğinden $\begin{bmatrix} \dot{X}(t) \end{bmatrix}$ durum değişkenleri matrisi;

$$\begin{bmatrix} \dot{X}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \int_0^t \left[\frac{1}{2}(t-\tau)^2 e^{-(t-\tau)} + e^{-(t-\tau)} \right] d\tau \\ \int_0^t \left[-\frac{1}{2}(t-\tau)^2 e^{-(t-\tau)} - 2(t-\tau)e^{-(t-\tau)} - 2e^{-2(t-\tau)} + e^{-(t-\tau)} \right] d\tau \\ \int_0^t \left[\frac{5}{2}(t-\tau)^2 e^{-(t-\tau)} + (t-\tau)e^{-(t-\tau)} + 2e^{-2(t-\tau)} - e^{-(t-\tau)} \right] d\tau \\ \int_0^t \left[-\frac{3}{2}(t-\tau)^2 e^{-(t-\tau)} - (t-\tau)e^{-(t-\tau)} - 2e^{-2(t-\tau)} + e^{-(t-\tau)} \right] d\tau \end{bmatrix}$$

ve kimyasal potansiyeller zamanın fonksiyonu olarak,

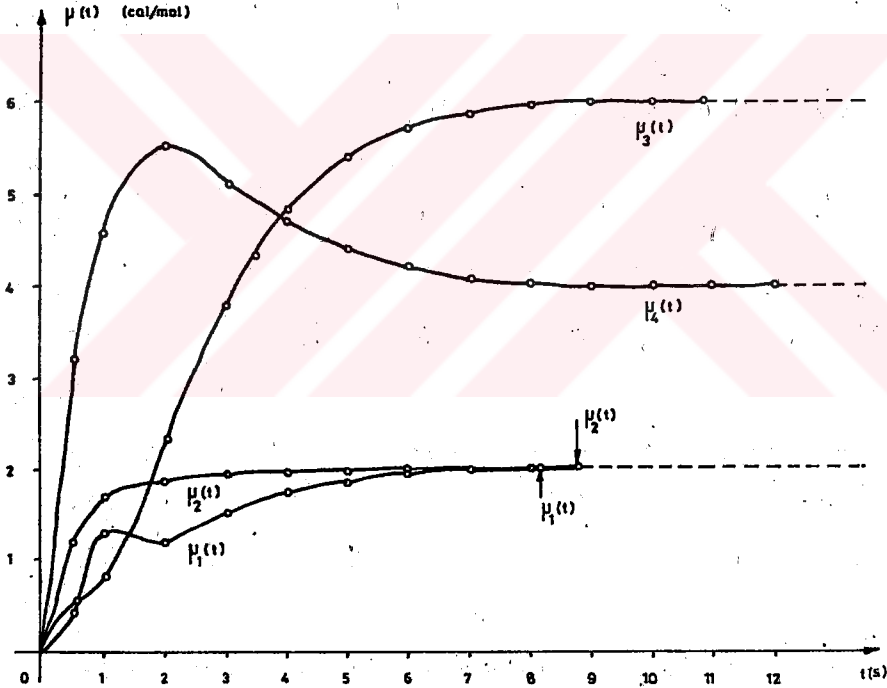
$$\mu_1(t) = -\frac{1}{2} t^2 e^{-t} - t e^{-t} - 2e^{-t} + 2$$

$$\mu_2(t) = -\frac{1}{2} t^2 e^{-t} + t e^{-t} - e^{-t} - e^{-2t} + 2$$

$$\mu_3(t) = -\frac{5}{2} t^2 e^{-t} - 6t e^{-t} - e^{-2t} - 5e^{-t} + 6$$

$$\mu_4(t) = \frac{3}{2} t^2 e^{-t} + 4t e^{-t} - 3e^{-t} - e^{-2t} + 4$$

şeklinde hesaplanırlar. Şimdi zamana bağlı olarak yukarıda ifade edilen potansiyellerin değişimini inceleyelim*.



ŞEKİL 5.2a: αKGA-SCOA-SAS ara kesitindeki kimyasal potansiyellerin zamana göre değişimi

*Grafik incelemeden görüleceği üzere potansiyel değişimleri 0-12 s aralığında incelenmiştir. Gerçekte biokimyasal değerler kullanılacağından potansiyellerin kararlı duruma geçmeleri için bu kadar büyük zaman aralığı gerekmeyecektir. Aynı zamanda potansiyellere de büyük olmayacaktır.

Şekilden görüleceği üzere seçilen sınır şartlarına uyarak zamana bağlı değişimi incelenen sitrik asid siklusunun dört adet kimyasal potansiyeli, α KGA-SCOA-SAS ara kesitinde, $t=0$ anında, sıfır kimyasal potansiyele sahip bulunmaktadır. Bu potansiyellerden $\mu_1(t)$ 8,2 saniyede, $\mu_2(t)$ 8,6 saniyede, $\mu_3(t)$ 10,8 saniyede ve $\mu_4(t)$ 12 saniyede kararlı duruma ulaşmıştır. Burada $\mu_2(t)$ ve $\mu_3(t)$ zamana göre sürekli artış göstererek kararlı duruma geçerken $\mu_1(t)$ 1 saniyede bir maksimum potansiyele ulaştıktan sonra azalmış ve 2 saniyenin sonunda yeniden sürekli artarak kararlı duruma ulaşmıştır. $\mu_4(t)$ potansiyeli ise diğer potansiyel değişimlerinden farklı olarak 2 saniyede maksimum potansiyele (overshoot) erişmiş ve zaman ilerledikçe değeri düşerek 12 saniyenin sonunda kararlı duruma geçmiştir.

Bu olay bize şunu ifade etmektedir:

Bir biokimyasal reaksiyonda oluşan kimyasal potansiyellerin son ulaşacakları kararlı kimyasal potansiyel değerleri aynı anda gerçekleşmeyebilir. Yani her kimyasal potansiyel değişiminin transient (geçici) süresi birbirinden farklıdır.

5.2. ANALOG BİLGİSAYAR SİMULASYONU

Bu tip simülasyon için digital simülasyonda olduğu gibi sitrik asid siklusunun α KGA-SCOA-SAS ara kesiti ele alınmıştır. Bu incelemede digital simülasyondaki inceleme bir kade daha ileri götürülerek kesitte meydana gelecek iki değişik potansiyel ($\mu_5(t) = \mu_{\alpha KD}$ ve $\mu_6(t) = \mu_{ST}$) de ayrıca incelenmiştir.

Daha önceden bu kesite ait durum uzayı modeli için yazılan denklemlerden (5.11, 5.12, 5.13, 5.14, 5.15, 5.16) yararlanarak analog simülasyon için gerekli denklemler çıkarılmıştır. Bunlar;

$$\begin{aligned}\dot{\mu}_1(t) &= \frac{G_1}{C_{\alpha KGA\alpha KD}} (\mu_{\alpha KGA} + \mu_{NAD} + \mu_{COA} + \mu_5 - \mu_{NADH} - \mu_{CO} - \mu_1(t)) \\ &\quad - \frac{G'_1}{C_{\alpha KGA\alpha KD}} (-\mu_2 - \mu_5 + \mu_1(t))\end{aligned}\quad (5.17)$$

$$\begin{aligned}\dot{\mu}_2(t) &= \frac{G'_1}{C_{SCOA}} (\mu_1 - \mu_5 - \mu_2(t)) - \frac{G_2}{C_{SCOA}} (\mu_3 + \mu_{IP} + \mu_{GDP} + \mu_6 \\ &\quad - \mu_{GTP} - \mu_{COA} - \mu_2(t))\end{aligned}\quad (5.18)$$

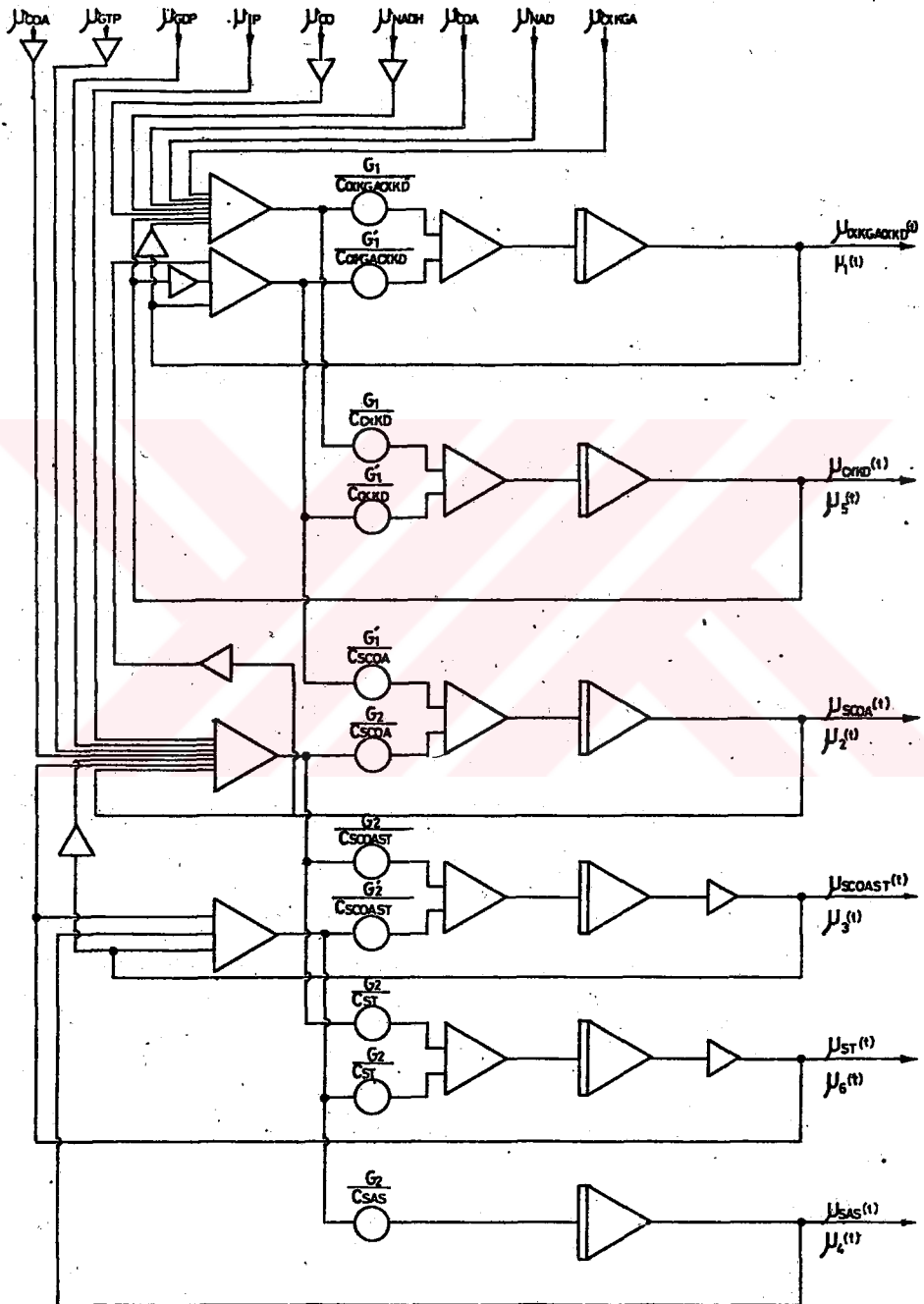
$$\begin{aligned}\dot{\mu}_3(t) &= \frac{G_2}{C_{SCOAST}} (\mu_2 + \mu_{IP} + \mu_{GDP} + \mu_6 - \mu_{GTP} - \mu_{COA} - \mu_3(t)) \\ &\quad - \frac{G'_2}{C_{SCOAST}} (-\mu_6 - \mu_4 + \mu_3(t))\end{aligned}\quad (5.19)$$

$$\dot{\mu}_4(t) = \frac{G'_2}{C_{SAS}} (\mu_3 - \mu_6 - \mu_4(t))\quad (5.20)$$

$$\begin{aligned}\dot{\mu}_5(t) &= \frac{G_1}{C_{\alpha KD}} (\mu_{\alpha KGA} + \mu_{NAD} + \mu_{COA} - \mu_1 - \mu_{NADH} - \mu_{CO} + \mu_5(t)) \\ &\quad - \frac{G'_1}{C_{\alpha KD}} (\mu_1 - \mu_2 - \mu_5(t))\end{aligned}\quad (5.21)$$

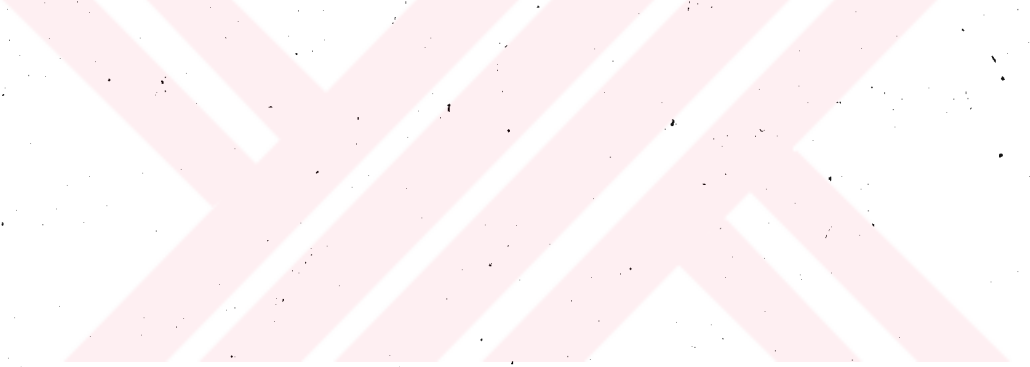
$$\begin{aligned}\dot{\mu}_6(t) &= \frac{G_2}{C_{ST}} (\mu_2 + \mu_{IP} + \mu_{GDP} - \mu_3 - \mu_{GTP} - \mu_{COA} + \mu_6(t)) \\ &\quad - \frac{G'_2}{C_{ST}} (\mu_3 - \mu_4 - \mu_6(t))\end{aligned}\quad (5.22)$$

denklemleridir. Bu denklemlere uyan analog bilgisayar simu-



ŞEKİL 5.4: Analog bilgisayar simülasyona ait diyagram

lasyonu ise Şekil 5.4'de verilmiştir(1,2,96,98,99). Sistem girişi için dokuz adet substratın kimyasal potansiyeli kullanılmış ve analog bilgisayar simülasyonu için gerekli diyagram çizilmiştir. Şekil 5.4'de görüldüğü gibi sistemin, kimyasal potansiyelli altı çıkışı bulunmakta ve bu altı çıkışa karşılık geri beslemeli devrelerde optimum (minimum) sayıda elektronik toplayıcı eleman kullanılmaktadır. Bu suretle simülasyon diyagramı, daha sistematik bir biçime sokulmuştur(13,22,33,42,72,77,78).



ALTINCI BÖLÜM ÇALIŞMANIN TARTIŞILMASI

Bu tezde yapılan çalışmalar, izotermal biokimyasal etkileşimli reaksiyon zinciri olan sitrik asid siklusunun bir elektrik sistemi olarak analizi ve kontrol teknikleri kullanılarak modellenmesi ve simülasyonudur.

İlk iki bölümde, lineer, çok kapılı ve karmaşık yapıli sistemlerin genel olarak modellenmesi ele alınmış ve daha sonra tek kademeli bir biokimyasal reaksiyonun bond graf modeli ve bu modelin de elektrik eşdeğer devresi çıkartılmıştır. Bir elektrik devresinin analizi için yazılan çevre, kesitleme ve eleman denklemlerinden en son elde edilecek olan durum denklemleri sayısal veya analog hesap makinaları kullanarak çözülebilirler.

İşte bu nedenle bu çalışmada modellenmesi yapılan sitrik asid siklusu sisteminin bond graf modelinden hareket edilerek topolojik modellenmesi yapılmış ve bu topolojik modelin de durum denklemleri yazılarak simülasyonu gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca önerilen yöntemin, sitrik asid siklusunu dinamik bir sistem olarak görüp, analizini ve bilgisayar simülasyonunu sağladığını ve henüz çok yeni bir teknik olan bond graf yönteminin biomedikal bir sistemde nasıl kullanılacağı da incelemede gösterilmiştir.

Yöntem Tipi Uygulama Alanı	King - Altman (Lineer Graf)	Volkenstein- Goldstein (SFG)	Fischer-Schulz (Matris)	Cleland (Çok Substrat)	Cheruy	ÖNERİLEN YÖNTEM Bond Graph
Tek substratlı sistem- lere uygulama kolaylığı	Kolay	Kolay	Kolay	Kolay	Kolay	Kolay
Çok substratlı sistem- lere uygulama kolaylığı	Çok zor	Çok zor	Çok zor	Kolay	Kolay	Çok Kolay
Farklı enerji ortamında uygulama kolaylığı	Uygulanamaz	Uygulanamaz	Uygulanamaz	Uygulanamaz	Uygulanamaz	Uygulanır
Durum denklemleri biçiminde çözüm ifadelerinin çıkartılması	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Analog ve digital bilgisayar uygulama kolaylığı	Zor	Zor	Kolay	Zor	Kolay	Çok Kolay
SFG ve blok diyagramına geçme kolaylığı	Zor	SFG	Zor	Zor	Zor	Kolay

TABLO 6.1. Önerilen Yöntemin Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması

Tablo 6.1'de, önerilen Elektrik-Matematik orijinli yöntemin, daha önceki kimyasal kinetik yöntemlerle karşılaştırılması yer almaktadır. Biokimyasal reaksiyonların tek substratlı olması durumunda çözüm için bütün yöntemler önerilebilir. Ancak, insan vücudundaki biokimyasal reaksiyonların çoğu çok substratlı durumdadır. Bu nedenle, King-Altman, Volkenstein-Goldstein ve Fischer-Schulz yöntemlerinin çok substratlı reaksiyonlara uygulanması çok zordur. Buna karşın Cleland ve Cheruy yöntemleriyle çözüme daha kolay yaklaşıldığı ve bond graf yöntemleriyle de çözümün çok daha kolay olduğu açıkça görülmektedir. Bu yöntemlerin farklı enerji dönüşümlerinin söz konusu olduğu ortamlarda uygulanması söz konusu olmayıp aksine bond grafların kolaylıkla uygulandığı görülmektedir. Bilgisayarlar için enuygun denklem sistemleri, optimal hesap uygulamalarında çok yararlar sağlayan durum denklemleridir. Bu nedenle matematik ifadelerin durum denklemleri biçiminde çıkartılmasına en uygun yöntemler King-Altman ve bond graf yöntemleridir. Diğer yöntemlerde bu özellik yoktur. Analog ve digital bilgisayar uygulamalarında Fischer-Schulz ve Cheruy yöntemleri elverişli olup, direk bilgisayar uygulamalarında ise bond graf yöntemi çok daha uygundur. Halbuki diğer yöntemlerde bu durum birtakım hesaplamaları gerektirir. Bazı durumlarda SFG'ye* veya blok diyagramlarına gereksinim olabilir. Bu durumu sağlayan en güçlü yöntemde bond graflardır.

Bu açıklamalardan görüldüğü ki, biokimyasal reaksiyon sistemlerinin çözümünde, bond graf yöntemi diğer yöntemlere göre çok daha kullanışlı ve başarılıdır.

Araştırmaya açık olan çalışmanın daha üst düzeydeki konuları konusunda ise daha ileri bir çalışma, biokimyasal sistemlerin çok küçük bir kesitlemesi ele alınarak bu kesit-

*SFG: Signal Flow Graph (İşaret akış diyagramı).

leme içersindeki bilinmeyen ara maddelerin bulunmasıyla ilgili çalışmadır. Buradaki hareket noktası kütle transferi, difüzyon ve kimyasal dengedir. Böylece hem aynı enerji modunda ve hem de farklı enerji modlarında bir modelleme yöntemi olan bond grafların, elektrik sistemleri teorisi yardımıyla canlı sistemlere, canlı sistem metabolizmalarına ve farmokolojisine uygulanabilirliği açıkça görülmektedir.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- 1- Aktaş,Ç. : "Elektrik ve Elektronik Ölçmelerinde Duyarlık Elemanları ve Dönüştürücüler", Mühendislik Bilimleri Yayınları No:2, İstanbul, 1981.
- 2- Aktaş,Ç. : "Elektrik ve Elektronik Ölçmelerine Giriş", İ.D.M.M.A.Yayınları 1974.
- 3- Alberty,R.A. : "Mechanism of Enzyme Action", Department of Chemistry, University of Wisconsin, 1977.
- 4- Atlan,H., Katchalsky,A. : "Tellegens Theorem for Bond Graphs and Its Relevance to Chemical Networks", Cur.Mod.Biol., Vol.5, pp.55-65, 1973.
- 5- Andry,A.N.Jr., Rosenberg,R.C. : On the Dimension of State Space for Physical Systems", Department of Mechanical Engineering, Michigan State University East Lansing, Michigan 1980.
- 6- Atlan,H., Panet, R., Sidoroff,S., Salamon,J., Weisbuch,G. : "Coupling of Ionic Transport and Metabolic Reactions in Rabbit Reticulocytes, Bond Graph Representation", J.Franklin Ins., Vol.308, No:3, pp.297-308, 1979.
- 7- Auslander,D.M., Lobdell,T.E., Chang,D. : A Large-scale Model of the Human Cardiovascular System and its Application to Ballistocardiography", Trans. ASME, J. Dyn.Syst.Meas., Control, Vol.94, No:3, pp.230-239, 1972.

- 8- Auslander,D.M. : "On Systems with Coupled Chemical Reaction and Diffusion", Trans. ASME. J. Dyn.Syst., Meas., Control, Vol.94, No:3, pp.239-248, 1972.
Oster,G.F.,
Perelson,A.
Clifford,G.
- 9- Baban,N. : "Protein Biokimyası", İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 52/2429, 1980.
- 10- Baban,N. : "Özel Görüşmeler", İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi.
- 11- Bailey,J.E. : "Biochemical Engineering Fundamentals",
Ollis,D.F. McGraw-Hill, Inc., New York, 1977.
- 12- Barnard,B.W. : "System Modelling by Diagrams the Power Bond Graph. Technique", SIMSIG-76: Simulation Conference, Monash University, Melbourne, Aust., pp.119-124, May, 1976.
- 13- Bekes,F. : "Simulation of Kinetics of Proliferating Chemical Systems", North-Holland Publishing Company, Amsterdam, Bio Systems 7 pp.189-195, 1975.
- 14- Benett,T.P. : "Modern Topics in Biochemistry", The
Fridin,E. Macmillan Company, 1973.
- 15- Berkem,A.R. : "Fizikokimya", İ.Ü.Yayınları, Sayı:2345,
Baykut,S. Kimya Fakültesi, No:30, 1976.
- 16- Bilge,M. : "Hücre Bilimi", İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 55/2461, 1980.
- 17- Blesser,W.B. : "A Systems Approach to Biomedicine", McGraw-Hill Book Company, New York, 1969.
- 18- Brown,F.T. : "Direct Application of the Loop Rule to Bond Graphs", Trans. ASME, J.Dyn. Syst., Meas., Control, Vol.94, No:3, pp.253-261, 1972.

- 19- Cansever, G. : "Bioelektrik Olaylar", İ.T.Ü. Elektrik Fakültesi, Biomühendislik Dersi Ödevi, 1981.
- 20- Dervişoğlu, A. : "Formulation of State Equations and Initial Values in Linear Active Networks with Distributions", Circuits and Systems Seminar, U.C. Berkeley, November 20, 1973.
- 21- van Dixhoorn, J.J. : "Technische Fysische Systeemleer I-II", (in Dutch) Course notes, Twente University of Technology Enschede, Netherlands, 1976.
- 22- van Dixhoorn, J.J. : "Simulation of Bond Graphs on Mini-computers", Trans. ASME, J.Dyn.Sys., Meas., Control, Vol.99, No: 1, pp.9-14, 1977.
- 23- van Dixhoorn, J.J. : "Biochemical Bond Graph Model of Rat Skeletal Muscle: An Introduction", Department of Electrical Engineering, Twente University of Technology, Enschede Netherlands 1980.
- 24- van Dixhoorn, J.J. : "Bond Graph Modeling and Interactive Simulation", Twente University of Technology, June, 1980.
- 25- van Dixhoorn, J.J. : "Bond Graphs and the Challenge of a Unified Modeling Theory of Physical Systems", Bond Graph Modeling and Interactive Simulation, pp.1-13, June, 1980.
- 26- van Dixhoorn, J.J. : "Bond Graph Modelling and Interactive Simulation'82", 10th IMACS Congress (Montreal) and at IFAC/IFIP Madrid 82, 1982.

- 27- van Dixhoorn, : "Physical Structure in System Theory",
J.J.,
Evans,F.J. Eds. Academic Press, New York, 1974.
- 28- Dransfield,P. : "Power Bond Graphs" Monash University,
Australia, 1978.
- 29- Ferdinand,F. : "The Enzyme Molecule", John Wiley and
Sons Ltd. Bristol, England, 1976.
- 30- Fisher,D.D., : "Connection Matrix Representation of
Schulz,A.R. Enzyme Reaction Sequences", Mathematical
Biosciences, No: 4, pp.189-200, 1969.
- 31- Ganong,W.F. : "Medical Physiology", San Fransisco,
California, 1977.
- 32- Gyarmati,I. : "Non-Equilibrium Thermodynamics", New
York, 1970.
- 33- Hunter,S.A., : "A Bond Graph Simulation of Skeletal
Pevra,R.A.,
Crusberg,T.C. Muscle Glucose Metabolizm", 29th Annual
Conf. on Engineering in Medicine and
Biology, Section 5.5, p.33, 6-10, Nov.
1976.
- 34- Irmak,S., : "Fizyoloji Dersleri", İ.Ü. İstanbul Tıp
Emiroğlu,F.,
Gökhan,N. Fakültesi, Cilt I-II, 1972.
- 35- Karnopp,D.C., : "Pseudo Bond Graphs for Generalized
Azarbaijani,S. Compartmental Models in Physiology",
University of California, 1980.
- 36- Karnopp,D.C., : "Analysis and Simulation of Multiport
Rosenberg,R.C. Systems-The Bond Graph Approach to
Physical System Dynamics" M.I.T., Press,
Cambridge, Mass., 1968 (68A35012).
- 37- Karnopp,D.C., : "System Dynamics; A Unified Approach",
Rosenberg,R.C. John Wiley, New York, 1974.

- 38- Katchalsky, A. : "Thermodynamics of Bionetworks", Proc. 3rd Int. Conf. from Theoretical Physics to Biology, Versailles, 1971 (Edited by M. Marois and A.G. Karger), pp.57-88, Basel, 1973. Reprinted in "Biophysics and other Topics, Selected Papers by Aharon Katzir-Katchalsky", pp.353-384, Academic Press, New York, 1976.
- 39- Katchalsky, A., : "Non-Equilibrium Thermodynamics in
Curran, P.F. Biophysics", Harvard University Press Boston, 1975.
- 40- Kline, J. : "Biological Foundations of Biomedical Engineering", Little, Brown and Company, U.S.A. 1976.
- 41- Koenig, H.E., : "Analysis of Discrete Physical Systems,
Tokad, Y., McGraw-Hill, N.Y., 1967.
Kesavan, H.K.
- 42- Kraon, R.A. : "A Conversational Simulation Program on a Small Digital Computer", Twente University of Technology, Electrical Engineering, Department, Laboratory for Control and Automation, 1974.
- 43- Lam, C.F. : "Enzyme Kinetics", Biophysical Journal, Volume 12, 1972.
- 44- Lebrun, M., : "Simulation of the Nonlinear Behavior of
Scavarda, S. an Electrohydraulic Exciter", The Society for Computer Simulation (SCS) Volume 33, Number 4, October 1979.
- 45- Lehninger, A.L. : "Biochemistry" Worth Publishers, Inc. New York, 1976.
- 46- Mahan, B.H. : "University Chemistry", Addison-Wesley Publishing Company, Ins. 1972.

- 47- Mahler, H.R., : "Biological Chemistry", Harper and Row
Cordes, E.H. Inc. New York, 1969.
- 48- Margolis, D.L. : "An Introduction to Bond Graph Techniques
for Biomedical System Modeling", Simula-
tion, Vol.25, No: 1, pp.22-26, 1975.
- 49- Martens, H.R. : Simulation of Nonlinear Multiport
Systems Using Bond Graphs", Journal of
Dynamic Systems, Measurement and Control,
March, 1973.
- 50- Martens, H.R., : "A Logical Procedure for the Construc-
Bell, A.C. tion of Bond Graphs in System Modelling",
Trans. ASME, J. Dyn. Syst. Meas., Control
Vol.94, No: 3, pp.183-188, 1972.
- 51- Maynes, J.F. : "A Multiport Approach to Modeling Elec-
tromechanical Systems", A Thesis for the
Degree of Master of Science, Michigan
State University, Department of Mechan-
ical Engineering, 1976.
- 52- Meerman, Ir. J.W.: "THTSIM/LSISIM Software Manual", Twente
University of Technology, Department of
Electrical Engineering Control and
Automation Laboratory, Enschede, The
Netherlands, April, 1978.
- 53- Meerman, Ir. J.W.: "THTSIM/SOFTWARE for the Simulation of
Continuous Dynamic Systems on small and
very small Computer Systems", Bond Graph
Modeling and Interactive Simulation,
Twente University of Technology, The
Netherlands, pp.14-28, June, 1980.
- 54- Mikulecky, D.C., : "A Simple Network Thermodynamic Method
Thomas, S.R. for Series-Parallel Coupled Flows",
Department of Physiology Medical College
of Virginia, 1979.

- 55- Mikulecky,D.C.,: "Some Network Thermodynamic Models of
Thomas,S.R. Coupled, Dynamic Physiological Systems",
J.Franklin Ins., Vol.308, No: 3, pp.309-
325, 1979.
- 56- Milhorn,H.T.Jr.,: "A Mathematical Model of the Human
Benton,R., Respiratory Control System", Biophysical
Ross,R., Journal, Vol.5, Number 1, 1965.
Guyton,A.C.
- 57- Millman,J. : "Micro Electronics", McGraw-Hill Book
Company, U.S.A., 1980.
- 58- Millman,J., : "Integrated Electronics: Analog and
Halkias,C.C. Digital Circuits and Systems" McGraw -
Hill Inc., U.S.A., 1972.
- 59- Moultrie,B. : "Upper Bounds for Port Bond Causal
Orientations of Weighted Junction
Structures", J.Franklin Ins., Vol.308,
No: 3, pp.353-359, 1979.
- 60- Ort,J.R., : "The Properties of Bond Graph Junction
Martens,H.R. Structure Matrices", Trans. ASME, J.
Dyn., Syst., Meas., Control, Vol.95,
pp.362-367, 1973.
- 61- Ort,J.R., : "A Topological Procedure for Converting
Martens,H.R. a Bond Graph to a Linear Graph", Journal
of Dynamic Systems, Measurement and
Control, September, 1974.
- 62- Ort,J.R., : "Bond Graph Junction Structure Matrices",
Martens,H.R. Department of Mechanical Engineering,
SUNY at BUFFALO Buffalo, New York, 1979.
- 63- Oster,G.F., : "Topological Representations of Thermo-
Auslander,D.M. dynamic Systems-II. Some Elemental
Subunits for Irreversible Thermodyna-
mics", Journal of Franklin Ins., Vol.
292, No: 2, August, 1971.

- 64- Oster, G.F., Perelson, A. : "Chemical Reaction Networks", IEEE Trans. Circuits and Systems, CAS-21, pp. 709-721, 1971.
- 65- Oster, G.F., Perelson, A., Katchalsky, A. : Network Thermodynamics: Dynamic Modelling of Biophysical Systems", Q.Rev.Biophys., Vol.6, pp.1-134, 1973.
- 66- Pastacı, H. : "Orta Kulaktaki Ses İletimi ve Yeni Bir Orta Kulak Modeli", Doktora Tezi, Yıldız Üniversitesi, İstanbul, 1979.
- 67- Paynter, H.M. : "Modeling and Simulation of Dynamic Systems", Fundamentals of Aerospace Instrumentation, Volume 3, ISA, 1970.
- 68- Paynter, H.M., Karnopp, D.C. : "Design and Control of Multiport Engineering Systems", Proc. of IFAC Tokyo Symposium, pp.443-454, 1975.
- 69- Perelson, A.S. : "Network Thermodynamics: An Overview", Biophys. J., Vol.15, No: 7, pp.667-685, 1975.
- 70- Perelson, A.S. : "Description of Electrical Networks Using Bond Graphs" Circuit Theory and Applications, Vol.4, pp.107-123, John Wiley and Sons, Ltd., 1976.
- 71- Perelson, A.S., Oster, G.F. : "On the Application of Network Theory to Nonisothermal Systems", Int. J. Circuit Theory Applic., Vol.4, No: 3, pp.299 - 305, 1976.
- 72- Plant, R.E., Horowitz, J.M. : "Simulation of Coupling Between Reactions and Ion Transport in Brown Adipose Tissue Using Network Thermodynamics". University of California, 1978.

- 73- Plant,R.E., : Energy Conversion in Biological Systems
Horowitz,J.M. - I. Chemical Reactions and Ion Trans-
port", J.Franklin Ins., Vol.308, No: 3,
pp.269-295, 1979.
- 74- Poyraz,M. : "Enzim Reaksiyon Sistemlerinin Otomatik
Kontrol ve Sistem Analizi Yöntemleri ile
Model ve Simulasyonu", Doktora Tezi,
Elazığ D.M.M.A., 1981.
- 75- Rietman,J. : "New System Variables for the Flow of
Thermal Energy Based on the Concept of
Exergy", Royal Naval College Den Helder
The Netherlands, 1975.
- 76- Roberts,D.V. : "Enzyme Kinetics", Cambridge University
Press, New York, 1977.
- 77- Rosenberg,R.C. : "State-Space Formulation for Bond Graph
Models of Multiport Systems", J. Trans.
ASME, J.Dyn.Syst., Meas., Control, Vol.
93, No: 1, pp.35-40, 1971.
- 78- Rosenberg,R.C. : "Multiport Models in Mechanics", J.
Trans. ASME, J. Dyn. Syst., Meas.,
Control, Vol.206, September, 1972.
- 79- Rosenberg,R.C. : "Modeling and Simulation of Large-Scale,
Linear Multiport Systems", Michigan State
University, 1973.
- 80- Rosenberg,R.C. : "A Users Guide to ENPORT-4", John Wiley,
New York, 1974.
- 81- Rosenberg,R.C. : "On Gyrobond Graphs and Their Uses",
Journal of Dynamic Systems, Meas., Con-
trol, Vol.100, 1978.
- 82- Rosenberg,R.C. : "Essential Gytrators and Reciprocity in
Junction Structures", J. Franklin Ins.,
Vol.308, No: 3, pp.343-352, 1979.

- 83- Rosenberg, R.C.,: "Solvability of Bond Graph Junction Structures with Loops", IEEE Trans. on Circuits and Systems, Vol. CAS-26, No: 2, February, 1979.
- 84- Rosenberg, R.C.,: "An Efficient Algorithm for Obtaining the Reduced Connection Equations for a Class of Dynamic Systems", Department of Mechanical Engineering, Michigan State University, East Lansing, MI, 48824/USA, 1979.
- 85- Rosenberg, R.C.,: "A Graph Theoretic Method for Identifying Implicit Two-Time-Scale Problem", Proceedings of the 20th. IEEE Conference on Decision and Control Including the Symposium on Adaptive Processes Volume 10F3, p.215, 1981.
- 86- Rosenberg, R.C.,: "A Definition of the Bond Graph Language", Trans. ASME, J. Dyn. Syst., Meas. Control, Vol.94, No: 3, pp.179-182, 1972.
- 87- Rosenberg, R.C.,: "Basis Order for Bond Graph Junction Structures", IEEE Trans. on Circuits and Systems, Vol., CAS-27, No: 10, October, 1980.
- 88- Rosenberg, R.C.,: "Modeling and Simulation of Complex Machine Systems in an Integrated Manner", 10th. IMACS World Congress on System Simulation and Scientific Computation, 1981.
- 89- Schnakenberg, J.,: "Bond Graph Representation of a Photo-reception Model", J. Franklin Ins., Vol. Tredge, J. 308, No: 3, pp.327-341, 1979.

- 90- Segel, I.H. : "Biochemical Calculations", John Wiley and Sons. Inc., New York 1976.
- 91- Sienko, M.J., : "Chemical Principles and Properties",
Plane, R.A. McGraw-Hill Kogakusha, Ltd. Tokyo, 1974.
- 92- Smerage, G.H. : "Matter and Energy Flows in Biological and Ecological Systems", J. Theor. Biol., Vol.57, pp.203-223, 1976.
- 93- Swisher, G.M. : "Introduction to Linear Systems Analysis", Matrix Pub. Inc, Champaign, Illinois, 1976.
- 94- Şen, N. : "Analysis and Simulation of the Cerebrovascular System by Network Techniques", Electrical Engineering Department, Sixth Asilomar Conference on Circuits and Systems, California, 1972.
- 95- Şen, N. : "Bond Graph Modelling of Dynamical Systems by Hamiltonian Analysis", Proc. 8th Princeton Conf. on Information Sciences and Systems, Princeton Univ., pp.542-543, 28-29, March, 1974.
- 96- Şen, N. : "Bağlaç Diyagramları Kuramı ve Uygulamaları", Elektrik Mühendisliği 225, 1975.
- 97- Şen, N. : "Bağlaç Diyagramları ile Dinamik Sistemlerin Model ve Simülasyonu", İ.T.Ü., D. Cilt 35, Yıl: 35, Sayı 5, 1977.
- 98- Şen, N. : "Topological Simulation of Dynamical Systems by Bond Graphs", K.T.Ü., Trabzon, 1977.
- 99- Şen, N. : "Çok Dallı Enzimatik Reaksiyonların Topolojik Yöntemlerle Modellenmesi ve Simülasyonu", III. Biyomühendislik Kongresi, Hacettepe Üniversitesi, 1978.

- 100- Şen,N. : "Kardiyovasküler Sistemin Bond Graf Tekniği İle Modellenmesi ve Simulasyonu", Profesörlük Takdim Tezi, K.T.Ü., 1980.
- 101- Taner,F. : "Metabolizma ve Nütrisyon Fizyopatolojisi", A.Ü. Yayınları, 1975.
- 102- Thoma,J.U. : "Bond Graphs for Thermal Energy Transport and Entropy Flow", J. Franklin Ins., Vol.292, No: 2, pp.109-120, 1971.
- 103- Thoma,J.U. : "Models, Bond Graphs and Entropy", in "Physical Structure in Systems Theory", (Edited by J.J.van Dixhoorn and F.J. Evans), pp.17-33, Academic Press, 1974.
- 104- Thoma,J.U. : "Introduction to Bond Graphs and Their Applications", Pergamon Press, Oxford, 1975.
- 105- Thoma,J.U. : "Simulation, Entropy Flux and Chemical Potential", Bio Systems, Vol.8, pp.1-9, North Holland, 1976.
- 106- Thoma,J.U. : "Systems Modelling by Bond Graphs", Department of Systems Design, University of Waterloo, 1978.
- 107- White,A.,
Handler,P.,
Hill,R. : "Principles of Biochemistry", Mc Graw - Hill, 1978.
- 108- Woo,K.B. : "Control Characteristics of Regulatory Enzyme Systems, I: Nonlinearities in Regulatory Enzyme Activities", Department of Electrical Engineering, Washington University, St.Louis, Missouri, 1972.
- 109- Yenson,M. : "İnsan Biokimyası", İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, 1981.

Ö Z G E Ç M İ S İ

Galip Cansever 1952'de Adapazarı'nda doğdu. İlk öğrenimini Adapazarı 21 Haziran İlkokulu'nda tamamladıktan sonra, 1969'da Ulaştırma Bakanlığına bağlı T.C.D.D. 4. yıllık Teknik Eğitim Okulunun Elektrik Bölümünü bitirdi. Aynı yıl Adapazarı Ali Dilmen Ortaokulu'nu dışardan sınavlara girerek bitirdi ve 1972'de İzmit Teknik Lisesi Elektrik Bölümünden mezun oldu. 1972'de İ.D.M.M.A. Elektrik Fakültesi'ne girip 1976 yılında Elektrik Mühendisi ve 1978 yılında da Yük.Müh. olan Galip Cansever 1979 Nisan ayından bu yana Yıldız Üniversitesi, Elektrik Mühendisliği Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmalarını sürdürmektedir.