

ENZİMATİK REAKSİYONLARIN KİMYASAL LANGEVİN-LEVY DENKLEMİYLE MODELLENMESİ

MODELING ENZYMATIC REACTIONS VIA CHEMICAL LANGEVIN-LEVY EQUATION

Mustafa A. Altinkaya

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü
İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü
mustafaaltinkaya@iyte.edu.tr

Ercan E. Kuruoğlu

Istituto di Scienza e Tecnologie della Informazione
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa, İtalya
ercan.kuruoglu@isti.cnr.it

ÖZETÇE

Kimyasal Langevin Denklemi (KLD) kimyasal reaksiyonların stokastik modellemesi için yararlı bir yaklaşıklık betimlemektedir. KLD'ye dayalı τ -atlama algoritması, sistemdeki her reaksiyonu her molekülün mevcut konsantrasyonunu koruduğu kabul edilebilecek şekilde çok kez ateşleyerek, reaksiyon sistemindeki her molekülün miktarını τ periyodu ile güncellemektedir. KLD'deki Brown hareketinin yerine Levy uçuşu konmasıyla KLD'nin daha çabuk yakınsaması beklenebilir. Bu çalışma laktuloz hidrolizi sırasındaki enzimatik transgalaktosilasyon reaksiyonunu betimleyen ayrıntılı kinetik model örneği üzerinde τ -atlama'da Gauss yerine alfa (Levy)-kararlı artımların kullanılabilirliğini göstermektedir.

ABSTRACT

Chemical Langevin Equation (CLE) describes a useful approximation in stochastic modeling of chemical reactions. CLE-based τ -leaping algorithm updates the quantities of every molecule in a reaction system with a period of τ , firing every reaction in the system so many times that the concentration of each molecule can be assumed to remain in the current concentration state. Substituting the Brownian motion in the CLE with a Levy flight, one might expect the CLE to converge more rapidly. This work shows that alpha (Levy)-stable increments can be used in τ -leaping, demonstrating it with the example of a detailed kinetic model describing the enzymatic transgalactosylation reaction during lactulose hydrolysis.

1. GİRİŞ

Gillespie'nin çalışmaları öncesinde, kimyasal tepkimeye giren moleküller sisteminin zamanla değişimini hesaplamada klasik yöntemi bu sistemin kimyasal ana denklemini (KAD) kurmak ve çözmek şeklindeydi [1]. Böylece tüm reaksiyon sistemi, değişkenleri olasılıklar olan bir türev denklemi kümesi olarak tanımlanıyordu. Bu türev denklemlerinin çözümü genel olarak zordur. Gillespie'nin önerdiği, sistemin tüm ara reaksiyonlarının ayrı ayrı benzetiminin yapıldığı ve sonra istatistiksel yöntemle konsantrasyonların bulunduğu stokastik benzetim algoritması (SBA) önemli bir kolaylık getirmiştir

[2]. Böylece stokastik benzetimin amacı, sistemdeki her bir maddenin molekül sayılarından oluşan durum vektörü $\mathbf{X}(t)$ 'nin başlangıç durumu $\mathbf{X}(0)$ 'dan sonraki değişimini tanımlamak olarak belirlenir.

SBA Monte Carlo teknikleri ile sistemdeki maddelerin hangi reaksiyonu ve ne kadar süre sonra yapacağını belirlemek üzere ortak dağılımlarına göre bir (τ, μ) çifti belirlemektedir. Burada, τ önceki reaksiyondan şimdiki reaksiyona kadar geçen süreyi, μ ise hangi reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir. Daha sonra, SBA zamanı τ kadar ilerletir ve durum vektörünü günceller. Son olarak her bir reaksiyon kanalının ateşlenme olasılığını veren eğilim fonksiyonları hesaplanır. Böylece gerçekleşen $\mathbf{X}(t)$ sürecinde bir döngü tamamlanmış olur.

Sistemdeki molekül sayısı çoksa veya eğilim fonksiyonları büyükse SBA'nın işlem yoğunluğu çok artar. Bu durumda sistemin zaman eksenini birbirini izleyen aralıklara bölerek yalnızca her bir zaman aralığında her bir reaksiyon kanalının kaç kez ateşlendiğini belirleyen τ -atlama yöntemi [3] işlem miktarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Atlama aralığı, τ , sistemdeki herhangi iki molekülün reaksiyona girme eğilimini farkedilir ölçüde (makroskopik olarak ihmal edilebilir) yüksek düzeyde) değiştirmeyecek şekilde seçilir. Böylece her bir reaksiyon kanalının tepkimeye girme eğilimi sabit kalır ve kanallar bu zaman aralığı içinde diğer kanallardan bağımsız olarak ateşlenir. Her bir reaksiyon kanalının bu zaman aralığında ateşlenme adedi bir Poisson değişkendir. Bu Poisson değişken reaksiyona girme eğilimi ile τ 'nin çarpımı çok büyüdüğünde yaklaşık olarak Gauss bir değişken gibi davranmaya başlar. Başka bir deyişle Poisson yerine Gauss dağılımlı değişkenler üretilebilir. SBA'yı tanımlayan ayrık Markov sürece, sürekli bir Markov süreç ile yaklaşılabilir bu işlem Kimyasal Langevin Denklemi'ne (KLD) karşılık gelir. Bu yüzden Gauss dağılımlı rasgele değişkenlerle gerçekleştirilen atlama "Langevin atlama" yöntemi olarak anılır ve Brown hareketine dönüşür.

Bu çalışmada Langevin atlama Gauss dağılımlı bir gürültü terimi yerine alfa (Levy)-kararlı bir gürültü terimiyle yapılmaya geliştirilmektedir. Makalenin 2. bölümünde Kimyasal Langevin Levy Denklemi (KLLD) anlatılmakta, 3. bölümde ise KLD az sayıda molekülü biyokimyasal reaksiyonlara genelleştirilmektedir. 4. bölümde yöntemin uygulandığı enzimatik bir reaksiyonun kinetik modeli verilmekte, 5. bölümde benzetim çalışmaları anlatılmakta, 6. bölümde ise bu çalışmanın sonucu verilmektedir.

Bu çalışma TUBİTAK (109E209 nolu proje) ve CNR (İtalya) tarafından desteklenmektedir.

978-1-4673-0056-8/12/\$26.00 ©2012 IEEE

2. KİMYASAL LANGEVİN-LEVY DENKLEMİ

İyi karışmış ve M adet reaksiyon yoluyla etkileşen N adet molekülün dinamik stokastik davranışlarını KAD belirler. Daniel Gillespie 2000'de yayınlanan makalesinde [4] belirli dinamik koşullar altında KAD'nin Langevin denkleminin bir şekli olan ve kendisinin KLD olarak adlandırdığı şekle dönüştüğünü göstermiştir. Bu algoritma kimyasal fizik çevrelerinde çoklukla kullanılmakta olup kimyasal süreçlerin benzetiminde en güncel yöntem olarak kabul görmektedir.

İstatistiksel fizikte, bir Langevin denklemi, serbestlik derecelerinin bir altkümesinin zamanla değişimini gösteren bir stokastik türev denklemidir [5]. Bu serbestlik dereceleri sistemin tipik olarak diğer mikroskopik değişkenlere kıyasla oldukça yavaş değişim gösteren kollektif (makroskopik) değişkenlerdir. Hızlı (mikroskopik) değişkenler Langevin denklemindeki stokastik bileşeni oluştururlar.

Orijinal Langevin denklemi bir sıvının içindeki bir parçacığın diğer parçacıklarla çarpışmalarıyla ortaya çıkan rasgele hareket olarak adlandırılan Brown hareketini tanımlar,

$$m \frac{d^2 \mathbf{x}}{dt^2} = -\lambda \frac{d\mathbf{x}}{dt} + \boldsymbol{\eta}(t). \quad (1)$$

Burada m parçacığın kütlesini gösterirken, ilgilenilen serbestlik derecesi parçacığın konumunu gösteren \mathbf{x} 'tir. Parçacığın üzerindeki kuvvetler parçacığın hızıyla doğru orantılı viskoz kuvvet (Stoke kanunu) ile sıvıdaki moleküllerle çarpışmaların etkisini temsil eden bir gürültü terimi olan $\boldsymbol{\eta}(t)$ 'dir. Kuvvet $\boldsymbol{\eta}(t)$ Gauss dağılımlıdır ve ilinti fonksiyonu

$$\langle \eta_i(t) \eta_j(t') \rangle = 2\lambda k_B T \delta_{i,j} \delta(t-t'), \quad (2)$$

olur. Burada k_B Boltzman sabiti, T ise sıcaklığı göstermektedir. Zaman farkının fonksiyonu $\delta(\cdot)$ yaklaşık bir ifadedir; asıl rasgele gücün moleküllerin çarpışma sürelerine karşılık gelen sonlu bir ilinti süresi vardır. Bununla birlikte, Langevin denklemi "makroskopik" bir parçacığın hareketini çok daha uzun bir zaman ölçeğinde tanımlamak için kullanılmaktadır ve bu limite δ -ilintisi ve Langevin denkleminin çözümü kesin olur. Langevin denkleminin diğer bir prototipik özelliği ise sönümlenme katsayısı lambda'nın rasgele gücün ilinti fonksiyonunun içinde yer almasıdır.

Brown hareketi çeşitli doğal olaylarda karşılaşılan temel bir rasgele süreçtir. Fakat Brown hareketi ile betimlenemeyecek kadar dürtün karakter taşıyan başka doğal olaylar da vardır. Bu süreçlerden biri Brown hareketinin bir genellemesi olan "Levy uçuşu" olarak adlandırılan süreçtir. Brown hareketinden farklı olarak Levy sürecinde artış süreci Gauss yerine alfa-kararlı bir süreçtir [6].

Levy hareketi teknik yazında pek çok kez çalışılmış ve çeşitli sinyal tiplerini modellemek için benimsenmiştir. Bu yüzden Levy hareketini modellemek üzere Langevin türü denklemleri geliştirmek doğal bir araştırma yönü olmuştur [7].

Çok ilginçtir ki, Gillespie'nin vardığı sonuca τ -atlama yönteminden yola çıkılarak (Gillespie tarafından da ortaya atıldığı üzere [8]) ve KLD'ye ulaşılan merkezi limit teoreminin uygulanması ile de ulaşılabılır [9]. Eğer onun yerine Paul Levy'nin geliştirdiği genellenmiş merkezi limit teoremi [6] kullanılırsa, bu kez alfa-kararlı dağılıma ulaşılır. Bu da bizi klasik Langevin denklemi yerine Langevin-Levy denklemine götürür. Yukardaki denklem üzerinden ifade edersek, $\boldsymbol{\eta}(t)$ Levy uçuşunu modelleyen alfa-kararlı bir dağılıma sahip olur. Biz kimyasal reaksiyonların

modellenmesinde anlattığımız alfa-kararlı dağılım kullanımının çok daha fazla esneklik getireceğine ve KLD'nin daha hızlı yakınsamasını sağlayacağına inanıyoruz.

3. KLD'NİN BİYOKİMYASAL REAKSİYONLAR İÇİN GENELLEŞTİRİLMESİ

Gillespie'nin çalışmalarının inorganik reaksiyon sistemlerini modellemekte başarılı olmakla birlikte birçok biyokimyasal reaksiyona, özellikle tek veya az sayıda moleküllü enzimatik reaksiyonlara uygulanamayacağına dair görüşler bulunmaktadır. İnorganik sistemlerde Gillespie'nin her bir molekülün serbetçe hareket edebildiği, iyi karışmış sistem yaklaşımı kabul edilebilir. Halbuki biyokimyasal sistemler tepkiyen moleküllerin serbetçe hareket edememeleri yüzünden farklı koşullar altındadır. Tek moleküllü enzimatik reaksiyonların bu kategoride oldukları söylenebilir [10, 11]. Bu biyokimyasal reaksiyonlarda aynı zamanda alt-reaksiyonlar olarak adlandırabileceğimiz ara reaksiyon aşamaları bulunmaktadır. Böyle bir katalitik enzimatik reaksiyonda bir sonuç ürünü oluştuğunu kabul edecek olursak, Tablo 1'de verilen reaksiyon sistemindeki gibi ve çok sayıda molekülün gerçekleştirdiği reaksiyonlardaki ortalama parametrelerin kullanılması yerine deneyde tek molekülün enzimatik reaksiyonundaki tekrarlı reaksiyonların stokastik zaman adımları kaydedilmiş olacaktır. Bu reaksiyon adımlarının bilgisi o reaksiyonun gerçekleşmesi için gerekli bekleme süresinin olasılık yoğunluk fonksiyonunu verecektir.

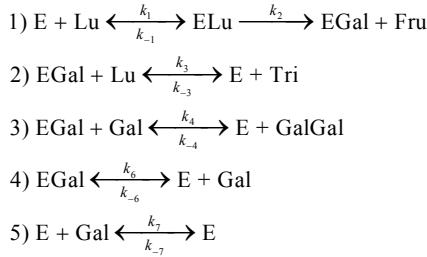
Kimyasal reaksiyonların stokastik modellenmesi yaklaşımını ve bizim bunu başarılı bir şekilde tek moleküllü enzimatik reaksiyonları da kapsayacak şekilde geliştirme amacımızı özetlemek için Gillespie yaklaşımıyla kimyasal reaksiyonların stokastik benzetimine şöyle bir açıdan bakalım. Bu modeller ilk olarak bir reaksiyonun gerçekleşmesini bir Bernoulli denemesi olarak ele alırlar. Bu denemede başarı tepkiyen(ler)in reaksiyona uğraması ve ürünün veya ürünlerin oluşması durumuna karşı gelmektedir. İyi karıştırılmış ve tepkiyenlerin konsantrasyonları benzeri koşulları sabit kalan bir sistemde, birçok Bernoulli denemesinden oluşan Binom süreci büyük bir doğrulukla bir Poisson süreci olarak gösterilebilir ve birbirini izleyen reaksiyonlar arasındaki bekleme süreleri de üstel dağılımlı olur. Son olarak, argümanı büyük olan bir Poisson rasgele değişişken yaklaşık olarak Gauss dağılımlı bir rasgele değişişken olur ve bu da KLD'ye ve τ -atlamalı Gillespie türevi stokastik yöntem bizi ulaştırır.

Enzimatik reaksiyonlarla ilgili çalışmalarda çok kez bizim modelimiz için gerekli olan kinetik verileri verilmemektedir. Bu yüzden biz çalışmamızda kinetik verilerine ulaşabildiğimiz bir enzimatik reaksiyon olan çeşitli β -galaktosidazlar kullanarak yeni oligosakkaritlerin sentezini [13] ele aldık. [13]'te laktozdan prebiyotik galaktooligosakaritlerin (GOS) üretimi çok çalışılmış bir konu olmakla birlikte, laktuloz (Lu) ile sağlanan gibi üstün özelliklere sahip yeni prebiyotik oligosakaritlerin sentezine ilginin artmakta olduğu söylenmektedir. Bu yüzden Lu'dan enzimatik oligosakarit sentezi mekanizmasının anlaşılmasının hem ürün kalitesini artıracığı hem de çalışma koşullarının eniyilenmesi ile üretim verimliliğini artıracığı belirtilmektedir. Ayrıca Lu hidrolizinde enzimatik transgalaktosilasyon reaksiyonu için detaylı bir kinetik model verilen makalede, geliştirilen modelin iki farklı β -galaktosidazın çeşitli sıcaklıklarda ve çeşitli reaktif ajan konsantrasyonlarında deneysel verilerle karşılaştırılması bulunmaktadır. [13]'te verilen deneysel

verilerin bizim geliştirdiğimiz yazılımların karşılaştırılması ve KLD'nin Levy dağılımlı stokastik bileşenli sürümü olan önerdiğimiz KLLD'nin başarımının araştırılması için uygun olduğuna karar verdik.

4. KİNETİK MODEL

Oligosakaritlerin Lu'dan elde edilme mekanizmasının GOS'ların laktozdan sentezine benzer olduğu hipotezi [13]'te oluşturulan kinetik model için başlangıç noktası olarak belirtilmektedir. Böylece oluşturulan modelde Lu'nun hem reaktif ajan hem de konsantrasyon yüksek olduğunda trisakarit (Tri) oluşturan başlıca alıcı olması nedeniyle glikosil alıcı olarak davrandığı kabul edilmektedir. Ayrıca galaktoz (Gal) galaktosil-enzim kompleksi (EGal) oluşturmak üzere serbest enzime bağlanacak, EGal ise yine Gal veya fruktozun (Fru) alıcı olduğu transgalaktosilasyon reaksiyonlarıyla galaktosil-Gal disakariti (GalGal) ve galaktosil-Fru disakariti (GalFru) oluşturacaktır. Ayrıca disakarit ve Tri sentezinin geridönülür olduğu kabul edilmiştir. Modelde parametre sayısını düşük tutmak üzere daha üst dereceli sakaritlerin oluşumunun gözardı edildiği de belirtilmektedir. Ayrıca Pectinex Ultra SP-L'den edinilen β -galaktosidazla yapılan deneylerden yapılan çıkarımla disakarit olarak yalnızca GalGal oluşumunun dikkate alındığı ifade edilmektedir. Bütün bu teorik değerlendirmeler sonucunda Pectinex Ultra SP-L'den edinilen β -galaktosidazla yapılan reaksiyonlar için reaksiyon mekanizması Tablo 1'de verildiği şekilde oluşturulmuştur. Burada reaksiyonlar sırasıyla EGal kompleksinin, Tri'nin ve GalGal disakaritinin oluşumunu, hidrolizi ve Gal ile inhibasyonu göstermektedir.



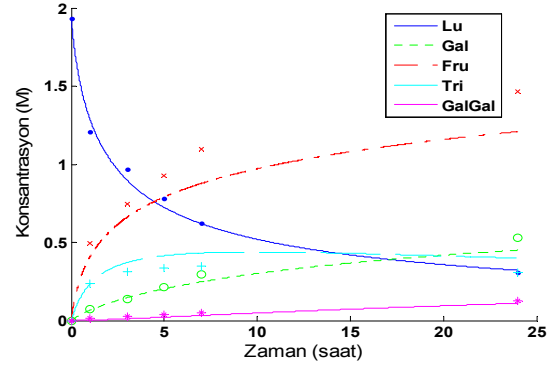
Tablo 1. β -galaktosidazla oligosakarit oluşturmak için reaksiyon mekanizması

Enzimatik reaksiyonlar tanımlandıktan sonra deneysel veriler şeker kalıntı dengesi gözetilerek kontrol edilmiş ve her bir deneyde Gal ve Fru kısımlarının %10'dan daha az bir hata ile korunduğu belirtilmiştir. Böylece reaksiyonlar için aşağıdaki türev denklemleri oluşturulmuştur [13]:

$$\begin{aligned}
 \frac{d[Lu]}{dt} &= -k_1 [Lu][E] + k_{-1} [ELu] - k_3 [EGal][Lu] \\
 &\quad + k_{-3} [Tri][E], \\
 \frac{d[Gal]}{dt} &= -k_4 [EGal][Gal] + k_{-4} [GalGal][E] + k_6 [EGal] \\
 &\quad - k_{-6} [Gal][E] - k_7 [Gal][E] + k_{-7} [EI], \\
 \frac{d[Fru]}{dt} &= k_2 [ELu], \\
 \frac{d[Tri]}{dt} &= k_3 [EGal][Lu] - k_{-3} [Tri][E],
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{d[GalGal]}{dt} &= k_4 [EGal][Gal] - k_{-4} [GalGal][E], \\
 \frac{d[E]}{dt} &= -k_1 [Lu][E] + k_{-1} [ELu] + k_3 [EGal][Lu] \\
 &\quad - k_{-3} [Tri][E] - k_4 [EGal][Gal] + k_{-4} [GalGal][E] \\
 &\quad + k_6 [EGal] - k_{-6} [Gal][E] + k_7 [Gal][E] - k_{-7} [EI], \\
 \frac{d[ELu]}{dt} &= k_1 [Lu][E] - k_{-1} [ELu] - k_2 [ELu], \\
 \frac{d[EGal]}{dt} &= +k_2 [ELu] - k_3 [EGal][Lu] + k_{-3} [Tri][E] \\
 &\quad - k_4 [EGal][Gal] + k_{-4} [GalGal][E] \\
 &\quad - k_6 [EGal] + k_{-6} [Gal][E], \\
 \frac{d[EI]}{dt} &= k_7 [Gal][E] - k_{-7} [EI].
 \end{aligned}$$

Bu reaksiyonlarda enzim-Lu (ELu) kompleksinin EGal kompleksine oranla reaksiyon karışımında minimal miktarda oluştuğunun gözlemlendiği belirtilmektedir. Bu yüzden ELu neredeyse reaksiyonda hiç etkili olmadığı için ters yönde reaksiyon hız sabiti, k_{-1} , modelden çıkarılmıştır [13].

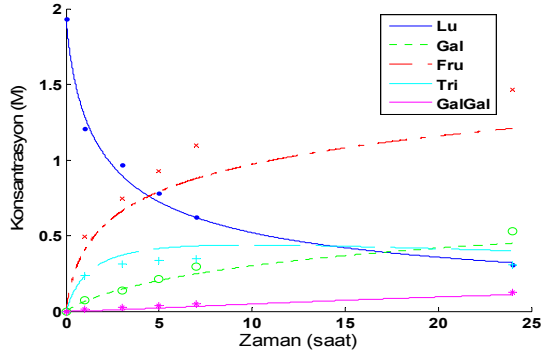


Şekil 1. KLLD ile hesaplanan, Lu'dan Fru sentezi reaksiyonunda konsantrasyonların zamanla değişimi, ('o x + *') sırasıyla Lu, Gal, Fru, Tri ve GalGal deneysel verileridir, sıcaklık 333 K, $[Lu]_0 = 1.93$ M, hacim 5 ml, $\alpha = 1.9$

5. BENZETİM ÇALIŞMALARI

Önceki bölümde anlatılan enzimatik reaksiyonlarla oligosakarit elde edilmesinde k_2 reaksiyon hız sabiti ve onun farklı sıcaklıklardaki değerinin bulunabilmesi için gerekli olan aktivasyon enerjisi E_{a2} verilmemiş olduğu için KLLD ile $T=333$ K değeri için önce k_2 'nin deneysel veriler ile en iyi örtüştüğü değer bulunmuştur. Bunun için eniyileme kriteri olarak KLLD uygulaması ile yapılan benzetim sonuçları ile deneysel veriler arasındaki ortalama karesel hatayı kullanılmıştır. Daha sonra bulunan k_2 değerini kullanarak farklı Lu başlangıç konsantrasyonlarıyla aynı enzimatik oligosakarit elde etme reaksiyonunun stokastik benzetimi yapılmıştır. [13]'te elde edilene benzer konsantrasyonun zamanla değişimi eğrileri elde edilmiştir. Sonraki aşamada E_{a2} 'yi kestirmek için 333 K sıcaklığı için bulunan k_2 değeri kullanılarak ve

$$k_2(t) = K_{a2} e^{-E_{a2}/Rt} \quad (3)$$



Şekil 2. KLLD ile hesaplanan, Lu'dan Fru sentezi reaksiyonunda konsantrasyonların zamanla değişimi, ('. o x + *' sırasıyla Lu, Gal, Fru, Tri ve GalGal deneysel verileridir, sıcaklık 333 K, $[Lu]_0 = 0.73$ M, hacim 5 ml, $\alpha = 1.9$)

denklemleriyle $k_2(313K)$ değeri deneysel verilerden regresyon analizi ile bulunmuştur. Bu eşitlikte R gaz sabiti, K_{02} ise 2 numaralı reaksiyonla ilgili sabittir. Daha sonra ise bulunan E_{a2} 323 K'daki reaksiyon yürütümünde test edilerek yine [13]'teki deneysel veriyile karşılaştırılmıştır.

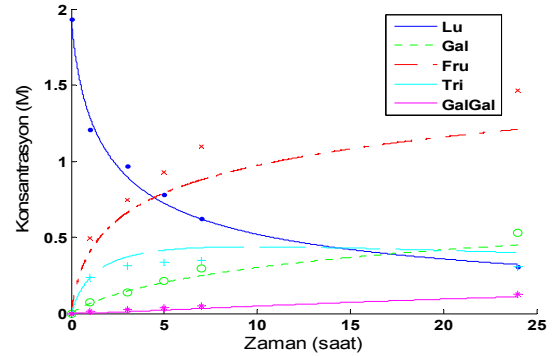
Şekil 1'de KLLD kullanılarak $T=333$ K sıcaklığında, 1.93 M Lu başlangıç konsantrasyonu ile ortalama karesel hatayı en küçük yapan $k_2 = 200$ l/(M saat) reaksiyon hız sabitiyle yürütülen enzimatik reaksiyonlarda Lu, Gal, Fru, Tri ve GalGal'ın zamana bağlı değişimi gösterilmiştir. Benzetim sonuçlarının deneysel verilerle genel olarak uyumlu olmakla birlikte özellikle Fru ve Tri konsantrasyon eğrilerinin deneysel veriden sistematik bir sapmaları olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin yukarıda türev denemleriyle verilmekte olan reaksiyon sistemi modelinde [13]'te yapılan sadeleştirmelerin reaksiyon sisteminin tam modelinden belirgin bir sapma içermesi olabilir. Lu konsantrasyonundaki farklılıkların ise daha çok deneysel verideki ölçüm hataları görünümündedir.

Şekil 2'de ise başlangıç Lu konsantrasyonunun 0.73 M olarak seçildiği durumda yine Şekil 1'deki maddelerin konsantrasyonlarının zamanla değişimleri verilmektedir. Bu şekilde model ile deneysel verinin uyumunun daha iyi olduğu görülmektedir. Bu durum 1.93 ve 0.73 M Lu ile başlayan bu enzimatik reaksiyonlarda deneysel veri ile benzetim verileri arasındaki ortalama karesel hatanın sırasıyla 6.5×10^{-3} ve 4.8×10^{-4} M² olmasıyla da anlaşılabilir.

Şekil 3'te 1.93 M başlangıç Lu konsantrasyonu ile daha önce kestirilen $k_2(333K)$ reaksiyon hız sabiti doğru kabul edilerek, deneysel veriden $k_2(313K)$ 'nin bulunabilmesi için gerekli olan aktivasyon enerjisi E_{a2} regresyon analizi ile elde edildiğinde, bulunan E_{a2} değeriyle $k_2(323K)$ kestirilip 323 K'ta yürütülen reaksiyonda stokastik benzetim verileriyle deneysel verilerin karşılaştırılması gösterilmektedir. Bu konsantrasyon eğrilerinde E_{a2} regresyon analizi ile 313 K'daki deneysel verilerden kestirildiği durumda olduğuna benzer şekilde, deneysel verilerden büyük oranda sapma görülmektedir. Bu ise yine modelde ihmal edilen alt reaksiyonların etkilerinin anlaşılır düzeye gelmesi nedeniyle dir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada KLLD az sayıda moleküllü enzimatik reaksiyonlarda sınanmıştır. Elde edilen stokastik benzetim sonuçları deneysel verilerle uyumlu olup KLD'nin KLLD'ye geliştirilmesini destekler niteliktedir.



Şekil 3. KLLD ile hesaplanan, Lu'dan Fru sentezi reaksiyonunda konsantrasyonların zamanla değişimi, ('. o x + *' sırasıyla Lu, Gal, Fru, Tri ve GalGal deneysel verileridir, sıcaklık 333 K, $[Lu]_0 = 1.93$ M, hacim 5 ml, $\alpha = 1.9$)

7. KAYNAKÇA

- [1] McQuarrie, D. A., "Stochastic Approach to Chemical Kinetics," *Journal of Applied Probability*, 4(3): 413-478, 1967.
- [2] Gillespie, D. T., "A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions," *J. Comput. Phys.*, 22: 403-434, 1976.
- [3] Gillespie, D. T., "Approximate accelerated stochastic simulation of chemically reacting systems," *The Journal of Chemical Physics*, 115(4): 1716-1733, 2001.
- [4] Gillespie, D. T., "The Chemical Langevin Equation," *J. Chemical Physics*, 113(1), 2000.
- [5] Langevin, P., "On the Theory of Brownian Motion," *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 146: 530-533, 1908.
- [6] Nikias, C. L., M. Shao, *Signal Processing with Alpha-Stable Distributions and Applications*, Wiley, New York, NY, 1995.
- [7] Jespersen, S., R. Metzler, H.C. Fogedby, "Levy flights in external force fields: Langevin and fractional Fokker-Planck equations and their solutions," *Physics Review E*, 59(3): 2736-2745, 1999.
- [8] Gillespie, D. T. and L. R. Petzold, "Improved Leap-Size Selection for Accelerated Stochastic Simulation," *J. Chem. Phys.*, 119: 8229-8234, 2003.
- [9] Li, T.J., "Analysis of tau-leaping methods for simulating chemical kinetic systems," Ecole des Ponts - Peking University joint workshop, Jan. 5-9th 2009.
- [10] Xie, S., "Single-Molecule Approach to Enzymology," *Single Molecules*, 2(4): 229-236, 2001.
- [11] English, B. P., W. Min, A. M. van Oijen, K. T. Lee, G. Luo, H. Sun, B. J. Cherayil, S. C. Kou and X. S. Xie, "Ever-fluctuating single enzyme molecules: Michaelis-Menten equation revisited," *Nature Chemical Biology*, 2(2): 87-94, 2006.
- [12] Baş, D., F. C. Dudak, İ. H. Boyacı, "Modelling and Optimization III: Reaction rate estimation using artificial neural network (ANN) without a kinetic model," *Journal of Food Engineering*, 79: 622-628, 2007.
- [13] Rodriguez-Fernandez, M., A. Cardelle-Cobas, M. Villamiel, J. R. Banga, "Detailed kinetic model describing new oligosaccharides synthesis using different galactosidases," *Journal of Biotechnology*, 153: 116-124, 2011.