

# MATEMATİKSEL BİYOLOJİ

Matematiksel Modelleme, Gazi Kitabevi 2014

Nuri ÖZALP

Biyoloji ve Biyokimya Modelleri



# MATEMATİKSEL BİYOLOJİ ve BİYOKİMYA

## İçerik

- 1 Giriş
- 2 Nüfus Modelleri (Sayıya ve Yaşa Dayalı)
- 3 Bulaşıcı Hastalık Modelleri
- 4 Biyokimyasal Tepkimeler



# GİRİŞ

Önceki bölümde, nüfusun zamana göre sürekli bir fonksiyon olarak değiştiğini kabul eden temel nüfus modelleri üzerinden, kararlılık analizi kavramlarını tartıştık. Halbuki nüfusu evreye, sayıya veya yaşa göre planlamak, örneğin devletlerin ekonomik gelişimlerini planlamalarına veya ülkelerin nüfus dinamiğini daha iyi analiz edebilmelerine yardım eder. Bunun yanısıra, birçok biyolojik türün nüfus modelini **sayıya** veya **yaşa-dayalı** kurmak daha gerçekçi görünmektedir. Ayrıca, bulaşıcı hastalıkların yayılımını modellemek de ilgi çekici görünmektedir. Çünkü salgınları kontrol altında tutmak veya önlemek günümüzde ülkelerin önemli ekonomik ve sağlık problemlerinden biri durumuna gelmiştir.

Bu bölümde;

- sayıya veya yaşa bağlı modeller,
- bulaşıcı hastalıkların yayılımı ve
- biyokimyasal modeller

üzerinde çalışacağız.



## NÜFUS MODELLERİ

Nüfus modelleri evreye, sayıya veya yaşa göre planlanabilir. Örneğin, nüfusun çocuk ve yetişkin olarak iki gelişim evresine göre düzenlendiği evreye-dayalı bir model kurulabilir. Evreye dayalı modeller birçok gelişim evresi içerebilirler. Böcekler için gelişim evreleri; yumurta, kurtçuk (larva), yavru (pupa) ve yetişkin evreleridir. Sayıya dayalı modellerde bireyler boyut veya ağırlıkla ölçülebilen sayılara göre sınıflandırılabilirler. Örneğin balık nüfuslarında yapı değişkeni çoğu zaman boyuttur. Yaşa-dayalı modellerde nüfus yaş gruplarına ayrılır. Örneğin insan demografisinde bu 5-10, 10-15 v.s. gibi 5 yıllık yaş gurupları olabilir. Evreler, yaşlar veya boyutlar arasındaki dinamik etkileşimler nüfus yapısının zamana göre nasıl değiştiğini belirlemektedir.



## Sayıya dayalı model: Ladin kurdu

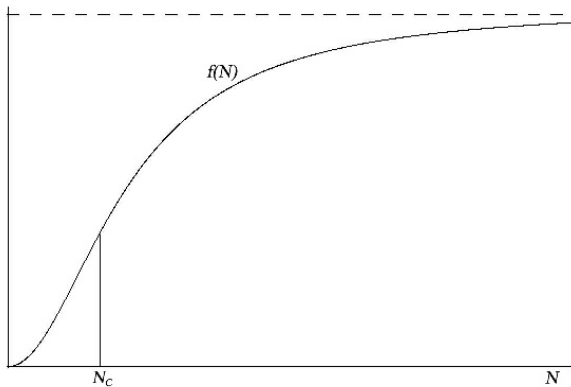


Kanada ormanlarının temel problemlerinden biri, ağaç kurtlarının verdikleri zararlar olup, Ludwig ve arkadaşları (1978) ladin ağacı kurtlarının nüfus dinamiği için aşağıdaki modeli önermişlerdir:

$$\frac{dN}{dt} = r_B N \left(1 - \frac{N}{K_B}\right) - f(N)$$

Burada  $r_B$  kurtların doğrusal doğum oranı ve  $K_B$  de ağaçlardaki mevcut olan yiyecek kaynağının yoğunluğu ile ilişkili olan taşıma kapasitesini göstermektedir.  $f(N)$  fonksiyonu ise kurdun avcısını (genellikle kuşları) temsil etmekte olup, şekildeki niteliksel yapıya sahiptir.





**Figure:**  $f(N)$  nin nitel yapısı.  $N_C$  sınır değerinden küçük nüfuslar için avcının yemi azdır, büyük nüfuslar için yem fazladır.



$N$  kurt nüfusunun az yoğunlukta olması durumunda, başka yerlerde yiyecek arayacakları için, avcılarının nüfusları azalır. Kurt nüfusunun yoğunlaşması durumunda ise avcı nüfusu da artar. Böylece  $f(N)$  için uygun bir fonksiyon,  $A$  ve  $B$  pozitif sabitler olmak üzere  $BN^2 / (A^2 + N^2)$  olabilir. Bu durumda, yukarıdaki genel model

$$\frac{dN}{dt} = r_B N \left(1 - \frac{N}{K_B}\right) - \frac{BN^2}{A^2 + N^2} \quad (1)$$

şeklini alır. Bu denklem  $r_B$ ,  $K_B$ ,  $A$  ve  $B$  parametrelerini içermekte olup,  $A$  ve  $K_B$  parametreleri  $N$  ile aynı boyuta sahiptir.  $r_B$  nin boyutu  $[T^{-1}]$  ve  $B$  nin boyutu ise  $[NT^{-1}]$  dir.  $A$  parametresi avcının dönüm yaptığı  $N_C$  eşik değerinin bir ölçüsüdür.



Modeli birimlerden bağımsız yapmak için, boyutsuz terimler cinsinden ifade edelim (Bkz. Kesim 3.3). Bunun için,

$$u = \frac{N}{A}, \quad p = \frac{Ar_B}{B}, \quad q = \frac{K_B}{A}, \quad \tau = \frac{Bt}{A} \quad (2)$$

alıp, bu boyutsuz terimleri (1) denkleminde kullanırsak,

$$\frac{dN}{d\tau} = ru\left(1 - \frac{u}{q}\right) - \frac{u^2}{1 + u^2} \quad (3)$$

denklemini elde ederiz. Denge çözümleri açıkça,  $u = 0$  veya

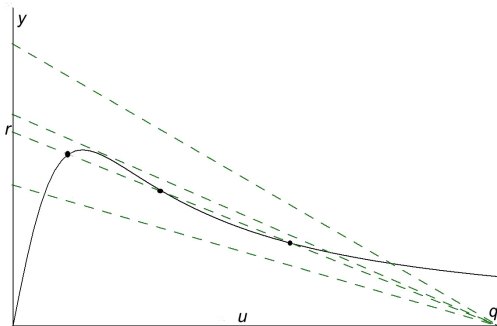
$$r\left(1 - \frac{u}{q}\right) = \frac{u}{1 + u^2} \quad (4)$$

eşitliğini sağlayan  $u$  değerleridir. (4) eşitliği üçüncü dereceden bir polinoma karşılık gelmekte olup, analitik çözümleri oldukça karmaşıktır.





Çözümler  $r(1 - \frac{u}{q})$  doğruları ile  $\frac{u}{1 + u^2}$  eğrisinin kesim noktaları olup, konumları grafiksel olarak aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Şekildenden de görüleceği gibi,  $r$  ve  $q$  nun değerlerine bağlı olarak bir, iki veya üç çözüm elde edilebilir.



**Figure:** Ladin kurdu modelinin denge noktaları.  $r$  küçük iken bir tane denge noktası vardır.  $r$  büyüdükçe denge noktası sayısı ikiye ve daha sonra üçe çıkar. ve son denge noktası kararlı olup ortadaki ise kararsızdır.



Oklar çözümün zamanla nasıl değiştiğini göstermektedir.  $u_1$  den daha az nüfus için  $dN/d\tau > 0$  yani  $N$  artan ve  $u_1$  ve  $u_2$  arasındaki nüfus için  $dN/d\tau < 0$  yani  $N$  azalan olup  $u_1$  denge noktası **kararlıdır**. Benzer şekilde  $u_2$  ve  $u_3$  arasındaki nüfus için  $dN/d\tau > 0$  yani  $N$  artan ve  $u_3$  den daha büyük nüfus için  $dN/d\tau < 0$  yani  $N$  azalan olup  $u_3$  denge noktası da **kararlıdır**.  $u_2$  noktası ise **kararsızdır**.

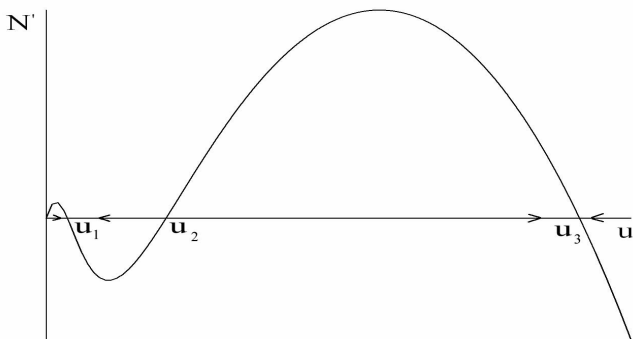


Figure:  $\frac{dN}{d\tau} = ru(1 - \frac{u}{q}) - \frac{u^2}{1+u^2}$  nun grafiği.



## Yaşaya dayalı model

Yaşaya dayalı nüfus dinamiği çalışmalarının öncülerinden birisi **Leslie** (1900-1974) tarafından verilen birinci basamaktan lineer fark denklemlerinden oluşan bir matris sistem modelidir.

- Yaşaya dayalı model bir yapısal modeldir.

Matematiksel biyolojinin en eski problemlerinden biri olan Fibonacci tavşanları problemi (altın oran, sürekli kesirler ve ayçiçeğinin büyümesi) ve çift cinsiyetli solucan modeli incelenecek



## Yaşaya dayalı model

Yaşaya dayalı nüfus dinamiği çalışmalarının öncülerinden birisi **Leslie** (1900-1974) tarafından verilen birinci basamaktan lineer fark denklemlerinden oluşan bir matris sistem modelidir.

- Yaşaya dayalı model bir yapısal modeldir.
- Ekonomik planlamalara yardım eder.

Matematiksel biyolojinin en eski problemlerinden biri olan Fibonacci tavşanları problemi (altın oran, sürekli kesirler ve ayçiçeğinin büyümesi) ve çift cinsiyetli solucan modeli incelenecek



## Yaşaya dayalı model

Yaşaya dayalı nüfus dinamiğı çalışmalarının öncülerinden birisi **Leslie** (1900-1974) tarafından verilen birinci basamaktan lineer fark denklemlerinden oluşan bir matris sistem modelidir.

- Yaşaya dayalı model bir yapısal modeldir.
- Ekonomik planlamalara yardım eder.
- Evrimsel biyologların bir türün yaşama sürecini anlamalarına yardım edebilir.

Matematikselsel biyolojinin en eski problemlerinden biri olan Fibonacci tavşanları problemi (altın oran, sürekli kesirler ve ayçiçeğinin büyümesi) ve çift cinsiyetli solucan modeli incelenecek



## Yaşaya dayalı model

Yaşaya dayalı nüfus dinamiği çalışmalarının öncülerinden birisi **Leslie** (1900-1974) tarafından verilen birinci basamaktan lineer fark denklemlerinden oluşan bir matris sistem modelidir.

- Yaşaya dayalı model bir yapısal modeldir.
- Ekonomik planlamalara yardım eder.
- Evrimsel biyologların bir türün yaşama sürecini anlamalarına yardım edebilir.
- Yavruların farklı zamanlarda doğmalarının sonucu oluşur.

Matematikselsel biyolojinin en eski problemlerinden biri olan Fibonacci tavşanları problemi (altın oran, sürekli kesirler ve ayçiçeğinin büyümesi) ve çift cinsiyetli solucan modeli incelenecek



## Yaşaya dayalı model

Yaşaya dayalı nüfus dinamiği çalışmalarının öncülerinden birisi **Leslie** (1900-1974) tarafından verilen birinci basamaktan lineer fark denklemlerinden oluşan bir matris sistem modelidir.

- Yaşaya dayalı model bir yapısal modeldir.
- Ekonomik planlamalara yardım eder.
- Evrimsel biyologların bir türün yaşam sürecini anlamalarına yardım edebilir.
- Yavruların farklı zamanlarda doğmalarının sonucu oluşur.
- Eğer farklı yaşlardaki ortalama doğum veya ölüm oranları sabit ise, bu durumda kararlı bir yaş-yapısı oluşur. Fakat, doğum veya ölüm oranlarındaki hızlı bir değişim yaş-yapısının dağılımda kaymalara neden olur.

Matematiksel biyolojinin en eski problemlerinden biri olan Fibonacci tavşanları problemi (altın oran, sürekli kesirler ve ayçiçeğinin büyümesi) ve çift cinsiyetli solucan modeli incelenecek



## Fibonacci tavşanları

İtalyan matematikçi Fibonacci tarafından 1202 yılında şu bulmaca sunulmuştur:

*Bir çiftçi yeni doğmuş bir dişi-erkek tavşan çiftini bir kümese bırakır. Tavşanların çiftleşme yaşına gelme süreleri bir aydır. Çiftleşmeden bir ay sonra dişiler birer çift (bir dişi-bir erkek) tavşan doğurmaktadırlar ve tekrar çiftleşmektedirler. Hiç bir tavşanın ölmediğini kabul edelim. Bir yılın sonunda kaç çift tavşan olur?*





$x_n$ ,  $n$ -yinci ayın başında, yeni doğan tavşanların ardından sayılan tavşan çifti sayısını gösterebilir. Böylece **13**-üncü ayın başında sayılan tavşan sayısı problemin çözümü olacaktır. İlk ayın başındaki yeni doğan çift sayısı **1** olduğu için ve ikinci ayın başında henüz yeni doğan çift olmadığı için (bir ay sonra doğuracak bir adet erişkin çift var)  $x_1 = 1$  ve  $x_2 = 1$  dir. Üçüncü ayın başında nüfus  $x_3 = x_2 + x_1$  olup, önceki aydan gelen  $x_2$  tavşan çiftini (ki 1 adettir) ve şimdi doğum yapacak erişkinlikte olan  $x_1$  dişi tavşanın doğurduğu yeni doğan  $x_1$  tavşan çiftini (ki 1 adettir) içermektedir. Genel olarak

$$x_{n+1} = x_n + x_{n-1} \quad (5)$$

olur. Böylece

$$1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144, 233, \dots$$

Fibonacci dizisini elde ederiz. O halde **12** ayın sonunda  $x_{13} = 233$  (**144** yetişkin ve **89** yeni doğan) tavşan olur.



$$x_{n+1} = x_n + x_{n-1}$$

ikinci basamaktan sabit katsayılı bir fark denklemi olup,  $x_n = \lambda^n$  formunda bir çözüm arayarak, denklemin genel çözümünü bulabiliriz:

$x_n = \lambda^n$  yazarsak

$$\lambda^{n-1}(\lambda^2 - \lambda - 1) = 0$$

olup, buradan

$$\lambda_1 = \frac{1 + \sqrt{5}}{2}, \quad \lambda_2 = \frac{1 - \sqrt{5}}{2}$$

çözümlerini elde ederiz. Denklem (5) lineer olduğundan dolayı,

$$x_n = c_1 \lambda_1^n + c_2 \lambda_2^n$$

genel çözüm olur.



Fibonacci dizisini  $x_0 = 0$  ile genişleterek,  $x_0 = 0$  ve  $x_1 = 1$  koşullarını kullanırsak;

$$\begin{aligned}c_1 + c_2 &= 0 \\c_1\lambda_1 + c_2\lambda_2 &= 0\end{aligned}$$

olup, buradan  $c_1 = 1/\sqrt{5}$  ve  $c_2 = -1/\sqrt{5}$  buluruz. Böylece

$$x_n = \frac{1}{\sqrt{5}} \left[ \left( \frac{1 + \sqrt{5}}{2} \right)^n - \left( \frac{1 - \sqrt{5}}{2} \right)^n \right]$$

elde ederiz.



Eğer

$$\Phi = \frac{1 + \sqrt{5}}{2} = 1.618\dots \text{ ve } \varphi = -\frac{1 - \sqrt{5}}{2} = \Phi - 1 = 0.618\dots$$

dersek, bu durumda  $\lambda_1 = \Phi$ ,  $\lambda_2 = -\varphi$  dir. Ayrıca  $\Phi^2 - \Phi - 1 = 0$  olduğundan  $\Phi^2 - \Phi = 1$  veya  $\Phi - 1 = 1/\Phi = \varphi$  olup

$$\begin{aligned} x_n &= \frac{1}{\sqrt{5}} [\Phi^n + (-1)^{n+1} \varphi^n] \\ &= \frac{1}{\sqrt{5}} [\Phi^n + (-1)^{n+1} \Phi^{-n}] \\ &= \frac{1}{\sqrt{5}} \Phi^n [1 + (-1)^{n+1} \Phi^{-2n}] \end{aligned} \quad (6)$$

bulunur. Buradan,  $n \rightarrow \infty$  için  $x_n \rightarrow \Phi^n / \sqrt{5}$  ve  $x_{n+1} / x_n \rightarrow \Phi$  olduğu görülmektedir.



## Altın oran

$\Phi = \frac{1+\sqrt{5}}{2} = 1.618\dots$  sayısına **altın oran** denir.  $x > y$  olmak üzere, eğer

$$\frac{x+y}{x} = \frac{x}{y} \quad (7)$$

eşitliği sağlanıyorsa (yani iki sayının toplamının büyük sayıya oranı, büyük sayının küçük sayıya oranına eşit ise)  $x$  ve  $y$  sayıları *altın orana* sahiptir denir. (7) eşitliğinden

$$\begin{aligned} \frac{x+y}{x} &= \frac{x}{y} \\ 1 + \frac{y}{x} &= \frac{x}{y} \\ 1 + \frac{1}{\Phi} &= \Phi \end{aligned}$$

olur.  $\Phi$  sayısı, bazen, irrasyonel sayıların *en irrasyoneli* olarak da adlandırılır.



Neden bu adlandırmanın yapıldığını anlamak için, sürekli kesirlerden oluşan rasyonel sayılarla irrasyonel sayılara yaklaşım veren aşağıdaki algoritmayı göz önüne alalım:  $n_i$  ler pozitif tamsayılar olsunlar. Pozitif  $x$  irrasyonel sayısına yaklaşım yapmak için aşağıdaki eşitsizlikleri gerçekleyen en büyük  $n_i$  leri seçelim:

$x > a_1 = n_1$
$x < a_2 = n_1 + \frac{1}{n_2}$
$x > a_3 = n_1 + \frac{1}{n_2 + \frac{1}{n_3}}$
$x < a_4 = n_1 + \frac{1}{n_2 + \frac{1}{n_3 + \frac{1}{n_4}}}$
⋮



$n_i$  leri hesaplayan basit bir algoritma mevcuttur. İlk olarak  $a_1 = n_1$  sayısı  $x$  in tamsayı kısmıdır.  $x - a_1$  kalanı hesaplanıp, bunun tersi olan  $1/(x - a_1)$  alınabilir. Bu tersin tamsayı kısmı  $n_2$  dir. Tekrar  $1/(x - a_1) - n_2$  kalanı hesaplanıp, tersi alınabilir. Bu tersin tam kısmı  $n_3$  dür. Bu algoritmayı kullanarak  $\pi = 3.141592654\dots$  nin daha iyi ardışık rasyonel yaklaşımlarını bulabiliriz:

$a$ lar	kalan	$1/\text{kalan}$
$a_1 = 3$	0.141592654	7. 062513285
$a_2 = 3 + \frac{1}{7} = \frac{22}{7}$	0.062513285	15. 99659976
$a_3 = 3 + \frac{1}{7 + \frac{1}{15}} = \frac{333}{106}$	0.99659976	1. 003411841
$a_4 = 3 + \frac{1}{7 + \frac{1}{15 + \frac{1}{1}}}} = \frac{355}{113}$		

Böylece  $\pi$  sayısına  $\{3, 22/7, 333/106, 355/113, \dots\}$  rasyonel yaklaşım dizisi elde edilir.



Benzer şekilde  $\varphi = 1.61803399\dots$  sayısına bir rasyonel yaklaşım yapalım:

$a$ lar	kalan	1/kalan
$a_1 = 1$	$\varphi$	$\Phi$
$a_2 = 1 + \frac{1}{1}$	$\varphi$	$\Phi$

Böylece

$$\Phi = 1 + \frac{1}{1 + \frac{1}{1 + \frac{1}{\vdots}}}$$

yani, tüm  $n_i$  değerleri 1 olup, bu  $\Phi$  ye yavaş bir yaklaşımdır. Bir başka yaklaşım,  $\Phi^2 - \Phi - 1 = 0$  denkleminde  $\Phi^2 = 1 + \Phi$  ve buradan ( $\Phi > 0$  için)  $\Phi = \sqrt{1 + \Phi}$  olup,  $\Phi$  nin ardarda sol tarafta yazılmasıyla

$$\Phi = \sqrt{1 + \sqrt{1 + \sqrt{1 + \dots}}}$$

iterasyonlarından elde edilebilir.





Diğer bir yaklaşım formülü  $\Phi^2 - \Phi - 1 = 0$  dan  $\Phi^2 = 1 + \Phi$  ve buradan ( $\Phi \neq 0$  için)  $\Phi = 1 + 1/\Phi$  olup  $\Phi$  nin bu değerini tekrar tekrar sol tarafta yerine yazarsak,

$\Phi = 1 + \frac{1}{\Phi}$
$\Phi = 1 + \frac{1}{1 + \frac{1}{\Phi}}$
$\Phi = 1 + \frac{1}{1 + \frac{1}{1 + \frac{1}{\Phi}}}$
$\vdots$

yaklaşımlarını elde ederiz ki, tüm  $n_i$  değerleri **1** dir. Bu ardışık kesirlerden  $\Phi$  ye bir rasyonel yaklaşım dizisi olarak

$$\{1, 2, 3/2, 5/3, 8/5, 13/8, \dots\}$$

elde edilir. Bu dizi ardışık Fibonacci sayılarının oranlarından oluşmakta olup, bu oranın  $\Phi$  ye yaklaştığını görmüştük.



## Ayçiçeğinde Fibonacci sayıları

Altın oran, en irrasyonel sayı olarak, doğada beklenmedik yerlerde beklenmedik şekilde karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan biri **ayçiçeği** çekirdeklerinin dizilişinde görülmektedir.

Fibonacci sayıları ayçekirdeği yerleşiminde neden görünmektedir? Bunu yanıtlamak için, çekirdeklerin oluştuğu basit bir modeli göz önüne alalım. Oluşum aşamasında çekirdeklerin ilk önce çiçeğin merkezine yakın çıktığını ve çiçek büyüdükçe, merkezden dışa doğru (radyal olarak) sabit hızda hareket ettiğini kabul edelim. Dairesel çiçek başını doldurmak için; merkezde oluşan her yeni çekirdeğin, radyal olarak hareket etmeden önce sabit bir açıda döndüğünü varsayalım. Ayrıca, oluşacak çiçek başının düzgün yerleşmiş çekirdeklere sahip olması anlamında, dönme açısının optimum olduğunu kabul edelim.



Dönüş açısını  $2\pi\alpha$  ile gösterelim ve  $0 < \alpha < 1$  kabul edelim. İlk önce,  $n < m$ , ve  $n$  ve  $m$  ortak böleni olmayan iki doğal sayı olmak üzere,  $\alpha$  nın  $n/m$  şeklinde bir rasyonel sayı olma olasılığını göz önüne alalım.  $m$  tane dönmeden sonra çekirdekler başladıkları çizgiye geleceklerinden dolayı, oluşan çiçek başı  $m$  tane doğru üzerinde dizilmiş olan çekirdekler içerecektir.  $\alpha = 3/5$  olan bu tip bir çiçek başı şekil (a) da görülmektedir.

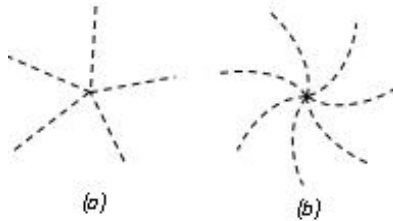
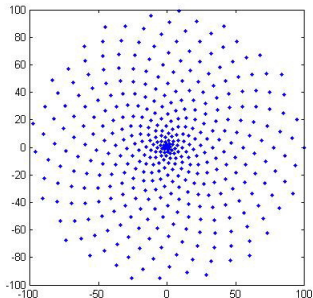


Figure: (a)  $\alpha = 3/5$  ve (b)  $\alpha = \pi - 3$  için ayçiçek başı

Şimdi  $\alpha$  nın bir irrasyonel sayı olma olasılığını göz önüne alalım. Bu durumda kaç dönme olursa olsun, çekirdekler başladıkları doğru üzerine gelemezler. Bu durumda, oluşan çiçek başı düzgün yerleşmiş çekirdeklere sahip olmayabilir. Örneğin  $\alpha = \pi - 3$  ise, bu durumda oluşan çiçek başı Şekil (b) deki gibi 7 tane saat yönünün aksi yönündeki spiralden oluşur.  $\pi$  ye iyi bir rasyonel yaklaşımın, ondan biraz büyük olan  $3 + 1/7$  olduğunu yukarıda görmüştük. Böylece, her yedinci dönmede, yeni çekirdek yedi dönme önceki çekirdek tarafından çizilen radyal doğrunun hemen dışına düşer. Bu çekirdekler, büyüyen çiçek başı boyunca dışa doğru hareket ederken, her yedi dönmeden sonra saat yönünün aksi yönünde bir spiral görüntüsü alırlar, ve Şekil (b) deki gibi, çiçek başının tamamı bu spirallerin yedi tanesini içeriyor görünür.



Bir ayçiçeğinde en iyi yerleşimle ortaya çıkan irrasyonel sayı muhtemelen,  $1/\varphi$  dir. Ardışık iki Fibonacci sayısının oranı örneğin  $21/34$  veya  $34/55$  dir.  $34/55$ ,  $\varphi$  ye  $21/34$  den daha iyi bir yaklaşım olduğu için  $55$  saat yönü spirali gözlemlemek,  $34$  aksi saat yönü spirali gözlemlemekten daha kolay olacaktır ki bu da gerçekten tam olarak beklediğimiz şeydir.



**Figure:**  $\alpha = 21/34$  için bir ayçiçek başının görüntüsü.  $34$  saat  $21$  aksi yönlü spiral. Grafiğin MATLAB kodu Ek B dedir.



## Yaşa-dayalı nüfustaki tavşanlar

Fibonacci tavşanları yaşa-dayalı bir nüfus modeli olup, bunu kullanarak daha genel bir yaklaşım yapabiliriz. Tavşanları yavru ve yetişkin olarak iki sınıfa ayırabiliriz. Burada, yavrular henüz çiftleşemeyen yeni doğanları, yetişkinler ise en az bir aylık tavşanları belirtmektedir. İlk ayın başındaki yeni doğmuş bir çift ile başlayarak, çiftleşen dişilerin doğurmalarının ardından, takip eden her ayın başındaki nüfusu sayabiliriz.  $n$ -yinci ayın başındaki yeni doğan tavşan çiftlerinin sayısını  $x_{1,n}$  ile ve en az bir aylık olan çiftlerin sayısını ise  $x_{2,n}$  ile gösterelim. Her bir yetişkin çift bir yavru çift doğurduğundan,  $(n+1)$ -inci ayın başındaki yavru çift sayısı  $n$ -yinci aydaki yetişkin çift sayısına eşit olduğundan, ve  $(n+1)$ -inci ayın başındaki yetişkin çift sayısı  $n$ -yinci aydaki yetişkin ve yavru çift sayısına eşit olduğundan dolayı,

$$x_{1,n+1} = x_{2,n}$$

$$x_{2,n+1} = x_{1,n} + x_{2,n}$$

elde ederiz.



Matris formunda

$$\begin{pmatrix} x_{1,n+1} \\ x_{2,n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{1,n} \\ x_{2,n} \end{pmatrix} \quad (8)$$

veya vektör formunda

$$\mathbf{x}_{n+1} = L\mathbf{x}_n \quad (9)$$

olur. Başlangıç koşulları, yetişkinin olmadığı ve sadece bir yavru çiftin olduğu

$$\mathbf{x}_0 = \begin{pmatrix} x_{1,1} \\ x_{2,1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

ile verilecektir.



(9) sistemi, birinci basamaktan bir lineer fark denklem sistemi olup, çözümünü  $\mathbf{x}_n = \lambda^n \mathbf{v}$  şeklinde ararsak, sistem

$$L\mathbf{v} = \lambda\mathbf{v}$$

özdeğer problemine dönüşür. ve genel çözümü,  $c_1, c_2$  keyfi sabitler olmak üzere

$$\mathbf{x}_n = c_1 \lambda_1^n \mathbf{v}_1 + c_2 \lambda_2^n \mathbf{v}_2 \quad (10)$$

şeklindedir. Şimdi  $|\lambda_1| > |\lambda_2|$  kabul edersek

$$\mathbf{x}_n = \lambda_1^n \left( c_1 \mathbf{v}_1 + c_2 \left( \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \right)^n \mathbf{v}_2 \right)$$

şeklinde yazarsak,  $|\lambda_2/\lambda_1| < 1$  olduğu için  $n \rightarrow \infty$  için  $\mathbf{x}_n \rightarrow c_1 \lambda_1^n \mathbf{v}_1$  olur. Yani nüfusun uzun süredeki asimptotik davranışı sadece  $\lambda_1$  özdeğerine ve karşılık gelen  $\mathbf{v}_1$  özvektörüne bağlıdır. Fibonacci tavşanları için özdeğer ve özvektörleri bulalım:

$$\det(L - \lambda I) = \det \begin{vmatrix} -\lambda & 1 \\ 1 & 1 - \lambda \end{vmatrix} = -\lambda(1 - \lambda) - 1 = 0$$

veya  $\lambda^2 - \lambda - 1 = 0$  olup, burada  $\lambda_1 = \Phi$  ve  $\lambda_2 = -\phi$  bulunur.





$\Phi > \varphi$  olduğundan yaşa-dayalı nüfusun uzun-sürelili asimptotik davranışını  $\Phi$  özdeğeri ve karşılık gelen özvektör belirler. Özvektörü belirlemek için

$$(L - \Phi I)\mathbf{v}_1 = 0$$

veya denk olarak

$$\begin{pmatrix} -\Phi & 1 \\ 1 & 1 - \Phi \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_{11} \\ v_{12} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

sistemini çözersek, ilk denklemden  $-\Phi v_{11} + v_{12} = 0$  olup,  $v_{11} = 1$  alırsak  $v_{12} = \Phi v_{11} = \Phi$  elde ederiz. ( $\Phi^2 - \Phi - 1 = 0$  olduğundan birinci denklem ikincinin  $-\Phi$  katı olup ikinci denklem sağlanmış olur.) O halde

$$\mathbf{v}_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ \Phi \end{pmatrix}$$

olur.  $\mathbf{v}_1$  den elde edilen asimptotik yaş-yapısı yetişkinlerin yavrulara oranının altın orana yaklaştığını yani

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{x_{2,n}}{x_{1,n}} = v_{12}/v_{11} = \Phi$$

olduğunu göstermektedir.



## Yaşa-dayalı ayırık model

Bir ayırık modelde, nüfus sayımları ayırık zamanlarda gerçekleşir ve bireyler dilimlenmiş yaş sınıflarına ayrılırlar. Modelin basitliği için yaş dilimlemeleri ile sayım sürelerini aynı alalım. (Örneğin beş yılda bir sayım yapmak ve yaş sınıflarını 0-4, 5-9 v.s şeklinde dilimlemek.) Sayımlarda normalde hem dişi hem de erkekler sayılmakla beraber, burada sadece dişileri sayacağız.

$x_{i,n}$ ,  $n$ -yinci sayıma göre  $i$ -yinci yaş sınıfındaki dişi sayısı; ( $s_1$  ilk sayıma kadar canlı kalan dişi yüzdesi olmak üzere)  $s_i$ ,  $(i-1)$ -inci yaş sınıfından  $i$ -yinci yaş sınıfına geçen (ölmeyen) dişi yüzdesi;  $b_i$ ,  $i$ -yinci yaş sınıfındaki dişi başına düşen beklenen dişi doğumların sayısı;  $i=1$  ilk yaş sınıfı,  $i=k$  son yaş sınıfı olsun. Son yaş sınıfından sonra yaşayan dişi olmasın ve ilk sayım  $n=1$  iken yapılsın.



$\{x_{i,n+1}\}$  lerin  $\{x_{i,n}\}$  ler cinsinden fark denklemlerini oluşturacağız.

Öncelikle,  $(n+1)$ -inci sayımda yenidoğanlar,  $n$ -yinci sayım ile  $(n+1)$ -inci sayım arasında, farklı doğurganlığa sahip, farklı yaşlardaki dişiler tarafından doğurulurlar. Ayrıca, bu yeni doğanların sadece bir kesimi ilk sayımlarına kadar yaşarlar. İkinci olarak,  $n$ -yinci sayımda sayılmış olan  $i$ -yinci yaş sınıfındaki dişilerin sadece bir kesimi  $(n+1)$ -inci sayımda,  $(i+1)$ -inci yaş sınıfında sayılacak kadar yaşarlar. Bu bilgileri uygun olarak tanımlanan parametrelerle birleştirirsek,  $\{x_{i,n+1}\}$  için fark denklemleri

$$x_{1,n+1} = s_1 (b_1 x_{1,n} + b_2 x_{2,n} + \cdots + b_k x_{k,n})$$

$$x_{2,n+1} = s_2 x_{1,n}$$

$$x_{3,n+1} = s_3 x_{2,n}$$

$$\vdots$$

$$x_{k,n+1} = s_k x_{k-1,n}$$



$$\begin{pmatrix} x_{1,n+1} \\ x_{2,n+1} \\ x_{3,n+1} \\ \vdots \\ x_{k,n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} s_1 b_1 & s_1 b_2 & \cdots & s_1 b_{k-1} & s_1 b_k \\ s_2 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & s_3 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & s_k & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{1,n} \\ x_{2,n} \\ x_{3,n} \\ \vdots \\ x_{k,n} \end{pmatrix}$$

veya kısaca

$$\mathbf{x}_{n+1} = L\mathbf{x}_n \quad (11)$$

sistemi ile belirlenebilir. Burada L matrisi **Leslie matrisi** olarak adlandırılır.



Bu lineer denklem sistemi Leslie matrisinin özdeğerleri ve karşılık gelen özvektörleri bulunarak çözülebilir. Bunun için  $\det(L - \lambda I) = 0$  karakteristik denklemi doğrudan çözülebilir veya (11) sistemi ilk yaş sınıfındaki dişilerin sayısını veren değişkene göre yüksek basamaktan tek bir denkleme dönüştürülebilir ki bunun için ikinci denklemden başlarsak;

$$X_{2,n+1} = S_2 X_{1,n}$$

$$\begin{aligned} X_{3,n+1} &= S_3 X_{2,n} \\ &= S_3 S_2 X_{1,n-1} \end{aligned}$$

$$\vdots$$

$$\begin{aligned} X_{k,n+1} &= S_k X_{k-1,n} \\ &= S_k S_{k-1} X_{k-2,n-1} \end{aligned}$$

$$\vdots$$

$$= S_k S_{k-1} \cdots S_2 X_{1,n-k-2}$$

elde ederiz.



Eğer doğumdan  $i$ -yinci yaş sınıfına kadar canlı kalan dişilerin kesrine  $l_i = s_1 s_2 \cdots s_i$  dersek ve  $f_i = b_i l_i$  alırsak, bu durumda (11) sisteminin ilk satırı

$$x_{1,n+1} = f_1 x_{1,n} + f_2 x_{1,n-1} + \cdots + f_k x_{1,n-k+1} \quad (12)$$

şeklini alır. Burada  $n \geq k$  kabul ediyoruz ki böylece  $(n+1)$  sayımda sayılan tüm dişiler ilk sayımdan sonra doğmuş olurlar.

(12) de  $x_{1,n} = \lambda^n$  dönüşümü yapıлып, denklem  $\lambda^{n+1}$  ile bölünürse, hem gerçel hem de karmaşık eşlenik köklere sahip olabilen,

$$\sum_{j=1}^k f_j \lambda^{-j} = 1 \quad (13)$$

*Euler-Lotka* ayrık denklemi elde edilir.



$\lambda$  özdeğeri belirlendikten sonra, karşılık gelen  $\mathbf{v}$  özvektörü Leslie matrisi kullanılarak

$$\begin{pmatrix} s_1 b_1 - \lambda & s_1 b_2 & \cdots & s_1 b_{k-1} & s_1 b_k \\ s_2 & -\lambda & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & s_3 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & s_k & -\lambda \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ \vdots \\ v_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

sisteminden bulunabilir.



$v_k = I_k / \lambda^k$  alıp, son satırdan  $v_{k-1} = \lambda v_k / s_k = \lambda I_k / \lambda^k s_k = I_{k-1} / \lambda^{k-1}$   
ve böylece son satırdan başa doğru giderek,  $v_{k-2} = I_{k-2} / \lambda^{k-2}$ , ...,  
 $v_1 = I_1 / \lambda$  yani

$$v_i = I_i / \lambda^i \quad (i = 1, 2, \dots, k)$$

elde edilir. Ardışık iki yaş sınıfının oranını oluşturarak, bu sonuçtan ilginç bir anlam çıkarabiliriz. Eğer  $\lambda$  bir baskın özdeğer (ve nüfusta olduğu gibi gerçel ve pozitif) ise, bu durumda asimptotik olarak

$$\begin{aligned} x_{i+1,n} / x_{i,n} &\sim v_{i+1} / v_i \\ &= s_{i+1} / \lambda \end{aligned}$$

elde ederiz.  $\{s_i\}$  canlı kalma oranlarını sabit tutarsak, bu durumda daha küçük pozitif  $\lambda$  daha büyük bir oran gerçekler: az büyüyen (veya azalan) nüfus daha hızlı büyüyen nüfusa göre bağıl olarak daha yaşlı bireylerden oluşur.





Eğer basitçe bir nüfusun büyüdüğünü veya azaldığını belirlersek, dişilerin dişi yavru doğurma net beklentisi olarak tanımlanan *temel üreme oranı*  $\mathcal{R}_0$  ı hesaplayabiliriz. Eğer dişi ölmeden hemen önce doğurursa, durağanlık oluşur. Eğer  $\mathcal{R}_0 > 0$  ise, bu durumda nüfus büyür.  $\mathcal{R}_0 < 0$  ise, bu durumda nüfus azalır.  $\mathcal{R}_0$ , bir dişinin tüm yaş sınıfları üzerinden toplanan, doğurması beklenen dişi yavruların sayısına eşittir, yani

$$\mathcal{R}_0 = \sum_{i=1}^k f_i.$$

Yaklaşık olarak eşit sayıda erkek ve dişiye sahip bir nüfus için  $\mathcal{R}_0 = 1$  in anlamı bir dişinin tüm hayatı boyunca ortalama iki yavru doğurmasıdır. (Fakat insan nüfusu için, bu değer **2.1** olması sözkonusudur, çünkü doğurganlık yaşına gelmeden çocukların  $0.1/2.1 \approx 0.047$  yani yaklaşık olarak **%5** inin öldüğü tahmin edilmektedir. Ülkelerin geçmişteki demografik yapıları ve gelecekteki tahmini demografik yapıları için <http://www.census.gov> sitesine bakılabilir.)



## Yaşa-dayalı sürekli model

Bir yaş sınıfının (sayımlar arasındaki uzunluğa da eşit olan)  $\Delta\tau$  grup uzunluğu sıfıra gidecek şekilde (12) ayrık modelini göz önüne alarak bir sürekli–zaman modeli oluşturabiliriz.  $n > k$  için eşitliği

$$x_{1,n} = \sum_{i=1}^k f_i x_{1,n-i} \quad (14)$$

şeklinde yazılabilir. Ayrık modeldeki ilk yaş sınıfı iki ardışık sayım arasında doğan dişileri içermektedir. Sürekli modelde karşılık gelen fonksiyon ise  $x_{1,n} = B(t_n)\Delta\tau$  olmak üzere tüm nüfusun dişi doğum oranı  $B(t)$  olacaktır. Eğer  $n$ -yinci sayımın bir  $t_n = n\Delta\tau$  zamanında yapıldığını varsayarsak, bu durumda  $x_{1,n-i} = B(t_n - t_i)\Delta\tau$  olur.  $f_i = b_i l_i$  parametresinin sürekli model karşılığını belirlemek için,  $\tau$  yaşına kadar canlı kalan yenidoğan dişilerin oranını veren yaşa–bağlı *yaşam fonksiyonu*  $y(\tau)$  yu, ve  $\tau$  ve  $\tau + \Delta\tau$  yaşları arasında bir dişinin doğurduğu ortalama dişi sayısını veren yaşa–bağlı *doğurganlık fonksiyonu*  $m(\tau)$  yu tanımlayalım.



Yaşa-bağlı net doğurganlık fonksiyonu  $f(\tau) = m(\tau)y(\tau)$  ve  $\tau_i = i\Delta\tau$  ile birlikte

$$f_i = f(\tau_i)\Delta\tau$$

eşitliğine sahibiz. Bu yeni tanımlarla (14) eşitliği

$$B(t_n)\Delta\tau = \sum_{i=1}^k f(\tau_i)B(t_n - t_i)(\Delta\tau)^2$$

şeklini alır. Eşitliği  $\Delta\tau$  ile bölüp,  $t_i = \tau_i$  yi göz önüne alırsak sağ taraf bir Riemann toplamına dönüşür.  $t_n = t$  alıp, dişi doğurganlık yaşının maksimumundan büyük  $\tau$  lar için  $f(\tau) = 0$  dersek,  $\Delta\tau \rightarrow 0$  durumunda (14) denklemi

$$B(t) = \int_0^{\infty} B(t - \tau)f(\tau)d\tau \quad (15)$$

eşitliğine dönüşür.



(15) denkleminde  $B(t) = e^{rt}$  alırsak, denklem

$$e^{rt} = \int_0^{\infty} f(\tau) e^{r(t-\tau)} d\tau$$

şeklini alır. Denklemi  $e^{rt}$  ile bölersek, *Euler-Lotka denkleminin* sürekli formu olan

$$\int_0^{\infty} f(\tau) e^{-r\tau} d\tau = 1 \quad (16)$$

eşitliğini elde ederiz. (16) denklemi, yaşa bağlı net doğurganlık fonksiyonu  $f(\tau)$  verilmek üzere,  $r$  ye göre bir integral denklemdir.  $f(\tau)$  negatif olmayan sürekli bir fonksiyon olmak üzere, (15) denkleminin tek bir  $r_*$  gerçek kökünün var olduğu ve nüfusun  $e^{r_*t}$  ye asimptotik olarak büyüdüğü ( $r_* > 0$ ) veya azaldığı ( $r_* < 0$ ) ispatlanabilir. Nüfus büyüme oranı  $r_*$  **asıl büyüme oranı** veya *Malthusyan parametresi* olarak adlandırılır.



$$F(r) = \int_0^{\infty} f(\tau) e^{-r\tau} d\tau - 1 = 0 \quad (17)$$

dersek, Newton yöntemi ile, bir  $r = x_0$  tahmini ile başlayarak, çözümüne

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= x_n - \frac{F(x_n)}{F'(x_n)} \\ &= x_n + \frac{\int_0^{\infty} f(\tau) e^{-x_n\tau} d\tau - 1}{\int_0^{\infty} \tau f(\tau) e^{-x_n\tau} d\tau}, \quad n = 0, 1, 2, \dots \end{aligned}$$

ardışık iterasyonları ile yaklaşabiliriz.

Asimptotik olarak kararlı bir yaş yapısına erişildikten sonra, nüfus büyümesi  $e^{r_*t}$  üstel büyümesine benzer davranır ki bu da  $r_*$  in kişi başı sabit doğum oranı  $b$  ve ölüm oranı  $d$  den bulunabileceğini önermektedir. Gerçekten,  $b$  ve  $d$  nin ifadelerini elde ederek  $r_* = b - d$  olduğunu gösterebiliriz.



## Çiftcinsiyetli bir solucanın kuluçka boyutu

Genellikle doğal ayıklanma ile, evrimin  $r_*$  Malthusyan parametresinin en büyük olduğu nüfusla sonuçlanacağı ve doğal ayıklanmanın bu nüfusu oluşturacak dişilerin lehine olacağı kabul edilmektedir. "**Caenorhabditis elegans**", biyologların üzerinde sıklıkla çalıştığı bir model organizmadır. Yaklaşık 1000 hücreden oluşan çok hücreli organizmaların en basitlerinden biridir. Çoğunlukla dişi olup, iç sperm üreterek kendi yumurtalarını dölleyebilen solucanlar ve çok az da olsa yavru üretmek için çiftcinsiyetlilerle çiftleşmek zorunda olan erkekler. Tipik bir solucan kısırlaşmadan önce yaklaşık 250 – 350 döllenen yumurta üretmektedir. Doğal ayıklanma nedeniyle, bir solucanın hayatı boyunca üreteceği yavruların belli anlamda optimal olma zorunda olduğunu kabul etmek akla uygundur. Çiftcinsiyetli bir solucanın kuluçka boyutunu incelemek için, bir yaşaya-dayalı modelin nasıl uygulanacağını görelim.



Solucan için bir matematiksel model geliştirmeden önce hayvanın yaşam süreci hakkında daha fazla ayrıntı bilmemiz gereklidir:  $t = 0$  anında döllenmiş yumurta oluşur. Yavrunun büyüme dönemi sırasında gelişmemiş solucan dört larva evresinden geçer. Dördüncü evrenin sonuna doğru ve yetişkinliğe geçmeden önceki son dönüşümün hemen ardından çiftcinsiyetli solucan daha sonra kullanmak için sperm üretir. Solucan daha sonra yumurta üretilir, ürettiği spermle yumurtayı aşılıp yumurtlar. Tüm sperm kullanıldıktan sonra yumurta üretimi durur. Yavrunun büyüme evresinin  $0 < t < g$  aralığında, sperm üretiminin  $g < t < g + s$  aralığında ve yumurta üretimi, aşılama ve yumurtlamanın da  $g + s < t < g + s + e$  aralığında oluştuğunu kabul edelim.

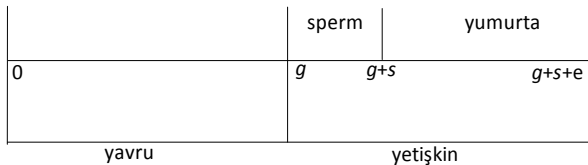


Figure: Bir çiftcinsiyetlinin basitleştirilmiş bir zaman çizgisi.

$g$	büyüme süreci	72 sa.
$s$	sperm üretme süreci	11.9 sa.
$e$	yumurta üretme süreci	65 sa.
$p$	sperm üretme oranı	24/sa.
$m$	yumurta üretme oranı	4.4/sa
$B$	kuluçka boyutu	286 ad.

Solucanın yaşam-süreci modelinin tahmini parametreleri





Solucanın sperm üretimini neden sınırladığını anlamak istiyoruz. Biyologlar dişi ve erkekleri onların boyutlarına ve üreme hücrelerinin metabolik maliyetine göre tanımlamaktadırlar: spermler ucuz yumurtalar ise pahalıdır. Bu nedenle ilk bakışta, bir solucanın ürettiği yavruların neden üretilen yumurta sayısından ziyade, üretilen spermle sınırlı olduğu bir bilimcedir. Solucanın daha fazla sperm üretmesinin metabolizma dışında gizli bir maliyeti olmak zorundadır. Temel biyolojiyi anlamak için iki kısıt durumunu göz önüne almak açıklayıcı olacaktır: birincisi hiç sperm üretilmemesi, ikincisi ise sonsuz sayıda sperm üretimi durumu. Birinci durumda sperm olmaması ve ikinci durumda da yumurta olmaması nedeniyle solucan her iki durumda da yavru üretmez. Daha fazla sperm daha fazla yavru anlamına gelmesine rağmen daha fazla sperm aynı zamanda gecikmiş yumurta üretimi anlamına da geleceğinden dolayı, solucanın yumurtlamadan önce sperm üretmesi bir uzlaşma durumudur.



Doğal ayıklanmanın en büyük  $r$  Malthusyan parametresi ile nüfus oluşturacak şekilde solucanları evrimleştirdiğini varsayacağız.

Kuluçka boyutu, üretilen sperm sayısına ve aynı zamanda yumurtlanan yumurta sayısına eşit olup, böylece

$$B = ps = me \quad (18)$$

olur.  $m(\tau)$  yaşa-bağlı doğuranlık fonksiyonu ve  $y(\tau)$  da yaşa-bağlı yaşam fonksiyonu olmak üzere,  $r$  ye göre Euler-Lotka sürekli denklemi (16),  $f(\tau) = m(\tau)y(\tau)$  için bir model gerektirmektedir.  $y(\tau)$  fonksiyonu  $y'(\tau) = -\mu(\tau)y(\tau)$  diferensiyel denklemini sağlamakta olup, basitlik için,  $d$  yaştan bağımsız kişi başı ölüm oranı olmak üzere, yaşa-bağlı ölüm fonksiyonu için  $\mu(\tau) = d$  kabul edelim. Daha açıkçası solucanların yumurtlama sırasında yaşlılık nedeniyle değil, avcı, açlık, hastalık ve diğer yaştan bağımsız nedenlerle öldüklerini kabul edelim. Bu makûl bir kabuldür çünkü laboratuvarında solucanların spermlerinin bitmesinden sonra haftalarca yaşayabildikleri gözlemlenmiştir.

Denklemi denklemini  $y(0) = 1$  başlangıç koşulu altında çözersek

$$y(\tau) = e^{-d\tau} \quad (19)$$

elde ederiz.



Yaşa–bağlı doğurganlık fonksiyonu  $m(\tau)$ ,  $\Delta\tau$  yaş aralığında üretilen yavruların beklenen sayısı  $m(\tau)\Delta\tau$  olacak şekilde tanımlanır. Solucanın  $g + s < \tau < g + s + e$  yaşlarında sabit bir  $m$  oranında yumurtladığını varsayarsak,

$$m(\tau) = \begin{cases} m, & g + s < \tau < g + s + e \\ 0, & \text{diğer zamanlarda} \end{cases} \quad (20)$$

olur. (18), (19) ve (20) kullanılırsa, Euler–Lotka denklemi (16)

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} f(\tau)e^{-r\tau}d\tau &= \int_0^{\infty} m(\tau)y(\tau)e^{-r\tau}d\tau \\ &= \int_{g+B/p}^{g+B/p+B/m} me^{-(r+d)\tau}d\tau = 1 \end{aligned} \quad (21)$$

şeklini alır.



İntegral değeri hesaplanırsa

$$\begin{aligned}
 1 &= \int_{g+B/p}^{g+B/p+B/m} m e^{-(r+d)\tau} d\tau \\
 &= \frac{m}{r+d} e^{-(g+\frac{B}{p})(r+d)} \left[ 1 - e^{-\frac{B}{m}(r+d)} \right]
 \end{aligned}$$

veya

$$(r+d)e^{(g+\frac{B}{p})(r+d)} = m \left[ 1 - e^{-\frac{B}{m}(r+d)} \right] \quad (22)$$

olur.



Son eşitlik  $r = r(B)$  kapalı formunda yazılabılır.  $r = r(B)$  denkleminin  $B$  nin bazı değerleri için bir maksimuma sahip olduğunu göstermek için  $g$ ,  $p$ , ve  $m$  nin Tablodaki değerleri ile,

$$F(r) = (r + d)e^{(g + \frac{B}{p})(r+d)} - m \left[ 1 - e^{-\frac{B}{m}(r+d)} \right]$$

alıp, verilen bir  $B$  değeri için  $r = r_0$  başlangıç tahmini ile başlayıp,

$$r_{n+1} = r_n - \frac{F(r_n)}{F'(r_n)}$$

iterasyonları ile  $r$  çözümüne yaklaşabiliriz. Verilen  $B$  değerleri için  $r = r(B)$  nin grafiği Şekilde verilmiştir.  $r$  nin maksimum değerinin deneysel değerlerin %53 üne karşılık gelen  $B = 152$  civarında olduğu görülmektedir.



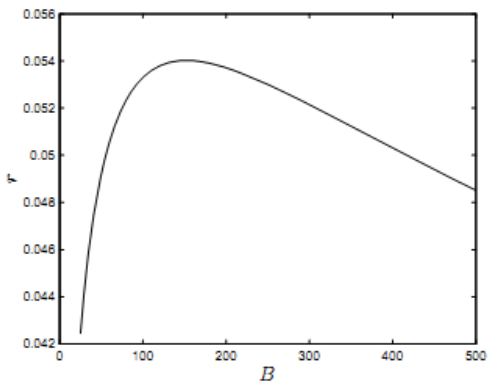


Figure:  $r = r(B)$  nin grafiği.  $B = 152$  kuluçka boyutu civarında Malthusyan büyüme oranı  $r$  maksimumdur.



$r$  nin maksimum olduğu  $B$  değeri için doğrudan tek bir denklem de belirleyebiliriz.  $B$  ye bağlı tek değer  $r$  olmak üzere, (22) denkleminde  $B$  ye göre türev alarak,  $dr/dB = 0$  maksimum olma koşulunu kullanırsak,

$$(r + d)e^{(g + \frac{B}{p})(r+d)} = pe^{-\frac{B}{m}(r+d)} \quad (23)$$

elde ederiz. (22) denklemini (23) denklemine oranlarsak,

$$1 = \frac{m}{p} \left[ e^{-\frac{B}{m}(r+d)} - 1 \right] \quad (24)$$

veya buradan

$$r + d = \frac{m}{B} \ln \left( 1 + \frac{p}{m} \right) \quad (25)$$

buluruz. (25) eşitliği (22) veya (23) eşitliğinde kullanılırsa,

$$\frac{m}{B} \left( 1 + \frac{p}{m} \right)^{\frac{m}{p} + \frac{mg}{B}} \ln \left( 1 + \frac{p}{m} \right) = \frac{pm}{p + m} \quad (26)$$

olur.



(26) denklemi boyut analizi ile üç parametreye indirgenebilir.  $x = mB/p$  ve  $y = mg$  boyutsuz parametreleri ile (26) denklemi

$$\frac{1}{B} \left(1 + \frac{B}{x}\right)^{\frac{x+y}{B}} \ln \left(1 + \frac{B}{x}\right) = \frac{B}{B+x} \quad (27)$$

şeklini alır. Üç tane boyutsuz  $x$ ,  $y$ , ve  $B$  parametresinden ikisi verildiğinde (27) denklemi ya  $y = y(x, B)$  den açık olarak ya da Newton yöntemi ile çözülebilir. Tablodan elde edilen  $x$  ve  $y$  değerleri  $x = 52.5$  ve  $y = 317$  dir.  $B = 286$  için  $y = y(x)$  çözümü, çarpı ile gösterilen deneysel  $(x, y)$  değeri ile birlikte Şekilde gösterilmiştir.





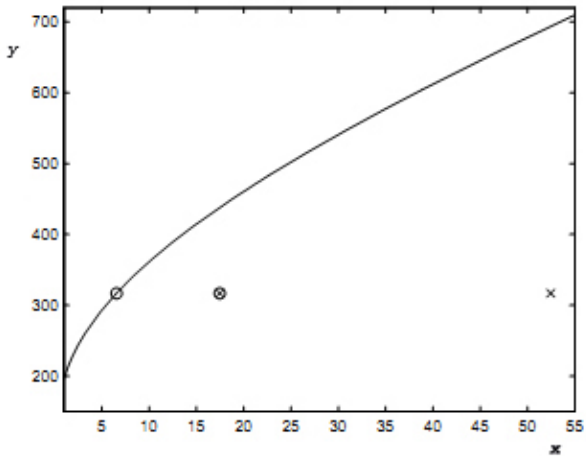


Figure:  $B = 286$  kuluçka sayısı ile  $y$  nin  $x$  e göre (27) eşitliğinden elde edilen çözüm eğrisi.  $B, m, p, g$  değerleri Tablo 1 den alınmıştır. Çarpı, çarpılı çember ve içi boş çember sırası ile  $f = 1, 1/3$  ve  $1/8$  için  $y = mg$  ve  $x = mfB/p$  ye karşılık gelmektedir.

Teorik sonuç ile deneysel veri arasında görünen büyük fark modeldeki temel kabulleri sorgulamamıza neden olmaktadır. Cutter (2004) tarafından önerilen, "**ergen yaşta üretilen sperm oranını sabit tutup, yetişkin iken üretilen toplam sperm sayısını maksimum yapma**" kabulü deneysel veriyle teorik sonuç arasında bir uyum sağlamıştır. Bu nedenle Şekilde görüldüğü gibi, toplam sperm üretme süreci  $s$  yi yavru(ergen) ( $s_E$ ) ve yetişkin ( $s_Y$ ) sperm üretme süreci olarak  $s = s_E + s_Y$  şeklinde iki parçaya bölelim.

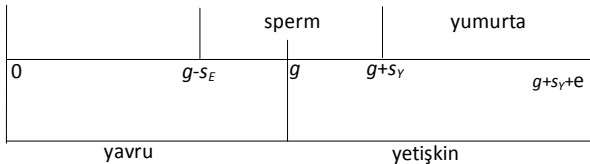


Figure: Bir çiftcinsiyetlinin daha düzgün bir zaman çizgisi.



$f$  yetişkin olarak üretilen sperm oranını ve  $1 - f$  de ergen olarak üretilen sperm oranını göstermek üzere

$$s_E = (1 - f)s, \quad s_Y = fs \quad (28)$$

olur. Böylece

$$s_Y = fB/p$$

olmak üzere, (20) eşitliğindeki yaşa-bağlı doğurganlık fonksiyonu

$$m(\tau) = \begin{cases} m, & g + s_Y < \tau < g + s_Y + e \\ 0, & \text{diğer zamanlarda} \end{cases}$$

şeklini alır. Bu durumda (21) denkleminde  $p \rightarrow p/f$  değişimi olur. Bu dönüşüm ile (27) sonucunun  $x = mfB/f$  olmak üzere yine geçerli olduğu görülür.  $f = 1/8$  e karşılık gelen boş çember teorik sonuçla deneysel sonucun neredeyse çakıştığını göstermektedir.  $f = 1/3$  Cutter'ın önerisi olup, şekildeki çarpılı çembere karşılık gelmektedir ki bu deneysel sonuca  $f = 1$  e karşılık gelen açık çemberden yine daha yakındır.



## BULAŞICI HASTALIK MODELİ

Birinci dünya savaşı sonrasında Avrupa'da ortaya çıkan ve İspanyol gribi olarak adlandırılan grip salgını sonucu dünya çapında 50 – 100 milyon arası insan ölmüştü. 1980 lerden sonra görünen AIDS virüsü nedeniyle de 25 milyondan fazla insanın öldüğü bilinmektedir. Son zamanlarda da SARS, kuş gribi, domuz gribi, ebola gibi epidemikler günümüzün küreselleşen dünyasında çok hızlı şekilde yayılarak pandemik haline dönüşmekte ve dünya çapında ölümlere yol açmaktadırlar.

Bu kesimde, **endemik**(yerel salgın), **epidemik**(bölgesel salgın) veya **pandemik**(küresel salgın) halindeki bulaşıcı hastalıkların en temel matematiksel modellerini inceleyeceğiz.



## SI modeli

En basit bulaşıcı hastalık modelinde insanları iki sınıfa ayırabiliriz: Hastalık bulaşmasına **duyarlı** kişi(**Susceptible**) ve hastalık bulaşmış/**taşıyıcı** (**Infective**) kişi. Duyarlı kişinin hasta olmadığını ve taşıyıcının hasta olduğunu düşünebiliriz. Duyarlı kişi taşıyıcı ile temasa geçtiğinde hasta olabilecektir. Burada, her bir insanın diğer bir insanla teması olma şansı eşit olacak şekilde nüfusun yapılandırıldığını varsayıyoruz.



$\Delta t$  zamanında hastalık bulaşan insanların sayısını göz önüne alalım. Ragele bir taşıyıcının rasgele bir duyarlı insana  $\Delta t$  zamanında hastalık bulaştırma olasılığına  $\beta \Delta t$  diyelim. Bu durumda,  $S$  duyarlı ve  $I$  da taşıyıcı insan sayısını göstermek üzere,  $\Delta t$  zamanında toplam nüfustan yeni hastalık bulaşanların beklenen sayısı  $\beta \Delta t S I$  olup, böylece

$$I(t + \Delta t) = I(t) + \beta \Delta t S(t) I(t)$$

olur. O halde,  $\Delta t \rightarrow 0$  için

$$\frac{dI}{dt} = \beta S I \quad (29)$$

bulunur. Bunu  $S \xrightarrow{\beta S I} I$  ile gösterelim. Şimdi, doğum ve ölümleri gözardı ederek,  $P = S + I$  olacak şekilde  $P$  nüfusunun sabit olduğunu varsayalım. Bu durumda (29) denklemini

$$\frac{dI}{dt} = \beta P I \left( 1 - \frac{I}{P} \right)$$

şeklinde yazabiliriz ki bu, çevre taşıma kapasitesi  $P$  ve büyüme oranı  $\beta P$  olan bir lojistik denklemdir. O halde,  $t \rightarrow \infty$  için  $I \rightarrow P$  olup, sonunda hastalık tüm nüfusa bulaşacak demektir.

## SIS modeli

Taşıyıcı iyileşerek tekrar duyarlı hale gelsin. Taşıyıcının  $\Delta t$  zamanında iyileşme olasılığına  $\gamma \Delta t$  diyelim. Bu durumda  $\Delta t$  zamanında iyileşenlerin toplam sayısı  $\gamma \Delta t I$  olup, böylece

$$I(t + \Delta t) = I(t) + \beta \Delta t S(t) I(t) - \gamma \Delta t I(t)$$

olup,  $\Delta t \rightarrow 0$  için

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \quad (30)$$

bulunur. Bu durumu  $S \xrightleftharpoons[\gamma I]{\beta SI} I$  ile gösterelim. (30) denkleminde  $S = P - I$  ve

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta P}{\gamma} \quad (\text{temel üreme(çoğalma) oranı}) \quad (31)$$

alınırsa

$$\frac{dI}{dt} = \gamma (\mathcal{R}_0 - 1) I \left( 1 - \frac{I}{P(1 - 1/\mathcal{R}_0)} \right).$$

olur.



$$\frac{dI}{dt} = \gamma (\mathcal{R}_0 - 1) I \left( 1 - \frac{I}{P(1 - 1/\mathcal{R}_0)} \right)$$

denklemini, büyüme oranı  $\gamma (\mathcal{R}_0 - 1)$  ve taşıma kapasitesi  $P(1 - 1/\mathcal{R}_0)$  olan bir lojistik denklemdir. Eğer büyüme oranı *negatif*, yani  $\mathcal{R}_0 < 1$  olursa hastalık yok olur ve eğer büyüme oranı *pozitif*, yani  $\mathcal{R}_0 > 1$  ise hastalık endemik haline dönüşür.  $\mathcal{R}_0 > 1$  olduğu bir endemik hastalık için taşıyıcı insan sayısı,  $t \rightarrow \infty$  için,  $I \rightarrow P(1 - 1/\mathcal{R}_0)$  taşıma kapasitesine yaklaşır.





$\mathcal{R}_0$  için bir biyolojik yorum yapabiliriz.  $t = 0$  anında başlangıç enfeksiyonlu bir bireyin  $t$  anında hâlâ taşıyıcı kalma olasılığı  $y(t)$  olsun..  $t + \Delta t$  anında taşıyıcı kalma olasılığı,  $t$  anında taşıyıcı olma olasılığı ile  $\Delta t$  süresinde iyileşmeme olasılığının çarpımı olduğundan

$$y(t + \Delta t) = y(t)(1 - \gamma \Delta t)$$

ve  $\Delta t \rightarrow 0$  için  $\frac{dy}{dt} = -\gamma y$  ve  $y(0) = 1$  olup, çözümü

$$y(t) = e^{-\gamma t} \quad (32)$$

dir.



$(t, t + dt)$  evresinde tek bir öncül taşıyıcı tarafından üretilen ikincil enfeksiyonların beklenen sayısı;  $t$  anında başlangıç enfeksiyonlu taşıyıcının hâlâ taşıyıcı kalma olasılığı ile, tek taşıyıcının  $dt$  zamanında ürettiği ikincil enfeksiyonların beklenen sayısının çarpımı yani  $y(t) \times S(t)\beta dt$  ile verilir. Tek taşıyıcıdan üretilen ikincil taşıyıcıların toplam sayısı  $P$  ye göre çok küçük kalsın. Böylece, tek bir öncül taşıyıcıdan üretilerek tamamen duyarlı bir nüfusu tehdit eden ikincil taşıyıcıların beklenen sayısı

$$\begin{aligned}
 \int_0^{\infty} \beta y(t) S(t) dt &\approx \beta P \int_0^{\infty} y(t) dt \\
 &= \beta P \int_0^{\infty} e^{-\gamma t} dt \\
 &= \frac{\beta P}{\gamma} \\
 &= \mathcal{R}_0
 \end{aligned}$$

olup, burada taşıyıcıların taşıyıcı olarak kaldıkları zaman süreci için  $S(t) \approx P$  yaklaşımını kullandık. Eğer tamamen duyarlı bir nüfusu tehdit eden tek bir taşıyıcı iyileşmeden önce birden çok ikincil enfeksiyon üretirse, bu durumda  $\mathcal{R}_0 > 1$  olup, hastalık endemik duruma dönüşür.



## SIR epidemik modeli

SIS modelinden farklı olarak; nüfus, **duyarlı (Susceptible)**, **taşıyıcı (Infective)** ve **etkilenmeyen–iyileşmiş (Recovered)** olmak üzere üç sınıfa ayrılır.

Etkilenmeyen sınıfındaki bireyler ne taşıyıcı ne de hastalığa duyarlı kişilerdir. (Örneğin, hastalığı geçirip iyileşerek veya aşılansak bağışıklık kazanmış, diğer nüfustan soyutlanmış veya hastalıktan ölmüş kişiler gibi). SIS modelinde olduğu gibi, taşıyıcıların  $I$  sınıfını sabit  $\gamma$  oranında terk ettiklerini, fakat doğrudan  $R$  sınıfına girdiklerini kabul edelim. Böylece modelin hareket çizgesi



şeklini alır ve karşılık gelen diferensiyel denklem sistemi de

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (33)$$

olur. Burada  $S + I + R = P$  olmak üzere nüfus boyutunu sabit kabul ediyoruz.



Nüfus boyutu için  $P$  yi ve zaman için de  $\gamma^{-1}$  i kullanarak, (33) sistemini boyutsuzlaştıralım; yani

$$\hat{S} = S/P, \quad \hat{I} = I/P, \quad \hat{R} = R/P, \quad \hat{t} = \gamma t$$

olarak ve boyutsuz temel üreme oranını

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{\beta P}{\gamma} \quad (34)$$

şeklinde tanımlayarak,  $\hat{S} + \hat{I} + \hat{R} = 1$  boyutsuz kısıtı ile, (33) sistemini

$$\frac{d\hat{S}}{d\hat{t}} = -\mathfrak{R}_0 \hat{S} \hat{I}, \quad \frac{d\hat{I}}{d\hat{t}} = \mathfrak{R}_0 \hat{S} \hat{I} - \hat{I}, \quad \frac{d\hat{R}}{d\hat{t}} = \hat{I} \quad (35)$$

şeklinde yazalım.

**Soru:** Hangi koşullar altında bir epidemik oluşur?

Eğer epidemik oluşursa, nüfusun ne kadarı hastalığı kapar?



Sistemin denge noktası, bir parametreye bağlı  $(\hat{S}_*, \hat{I}_*, \hat{R}_*) = (\hat{S}_*, 0, 1 - \hat{S}_*)$  noktalarıdır. Az sayıdaki taşıyıcının duyarlı nüfusa karışması ile taşıyıcı sayısını artırması sonucu bir epidemik oluşur. (35) sisteminin bir denge noktasında bir başlangıç nüfusu kabul edip, bu nüfusa az sayıda taşıyıcı ekleyerek bu denge noktasını biraz değiştirebilir ve bu noktanın kararlılığını belirleyebiliriz. Denge noktası kararsız olduğunda bir epidemik oluşur. (35)

sistemindeki sadece  $\frac{d\hat{I}}{d\hat{t}}$  için olan denklem göz önüne alınarak lineer kararlılık problemi çözülebilir.  $\hat{I} \ll 1$  ve  $\hat{S} \approx \hat{S}_0 = S_0/P$  alırsak,

$$\frac{d\hat{I}}{d\hat{t}} = (\mathcal{R}_0 \hat{S}_0 - 1) \hat{I}$$

olup, böylece  $\mathcal{R}_0 \hat{S}_0 - 1 > 0$  için epidemik oluşur. O halde

$$\mathcal{R}_0 \hat{S} = \frac{\beta S_0}{\gamma} > 1 \quad (36)$$

için bir epidemik oluşur ki bunu tahmin edebilirdik. *Eğer  $S_0$  sayıdaki duyarlı nüfusa eklenen her bir taşıyıcı birey ortalama olarak birden çok kişiyi taşıyıcı yaparsa bu durumda epidemik oluşur.*



Eğer bir epidemik oluşursa, nüfusun ne kadarı hastalanır?

Basitlik için  $\hat{S}_0 = 1$ , yani nüfusun tamamının hastalığa duyarlı olduğunu kabul edelim. (35) sisteminin çözümünün zamana göre asimptotik olarak bir denge noktasına yaklaştığını (ve böylece taşıyıcıların son sayısının 0 olacağını) umuyoruz.

Bu denge noktasını,  $\hat{R}_\infty$  nüfusun hastalık kapanlarının kesiri olmak üzere,  $(\hat{S}, \hat{I}, \hat{R}) = (1 - \hat{R}_\infty, 0, \hat{R}_\infty)$  olarak tanımlayalım.  $\hat{R}_\infty$  ı hesaplamak için, (35) sisteminde  $d\hat{S}/d\hat{t} = (d\hat{S}/d\hat{R})(d\hat{R}/d\hat{t})$  değişken değiştirilmesi yaparsak

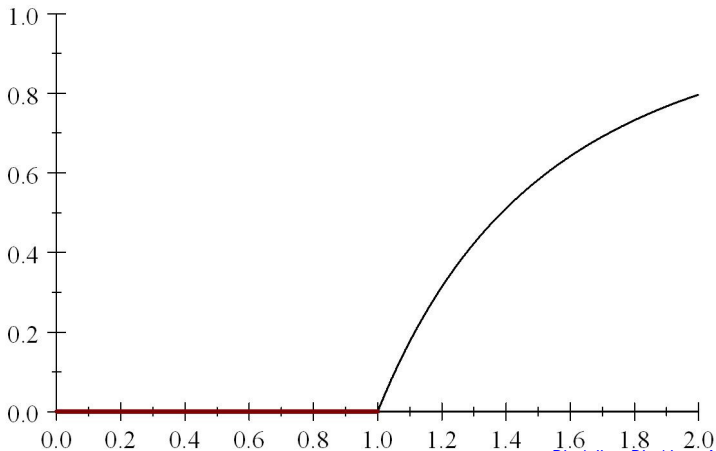
$$\frac{d\hat{S}}{d\hat{R}} = \frac{d\hat{S}/d\hat{t}}{d\hat{R}/d\hat{t}} = -\mathcal{R}_0 \hat{S} \implies \int_1^{1-\hat{R}_\infty} \frac{d\hat{S}}{\hat{S}} = - \int_1^{\hat{R}_\infty} \mathcal{R}_0 d\hat{R}$$

$$\implies 1 - \hat{R}_\infty - e^{\mathcal{R}_0 - \mathcal{R}_0 \hat{R}_\infty} = 0 \quad (37)$$

elde ederiz.



Uygun  $\mathcal{R}_0$  başlangıç koşulları altında bu eşitlik  $\hat{R}_\infty$  a göre lineer olmayan bir denklem olup, Newton yöntemi gibi nümerik bir yöntemle çözülebilir. Şekilde görüldüğü gibi  $\mathcal{R}_0$  değeri büyüdükçe, enfeksiyon sayısında patlama oluşmaktadır. Bu hızlı artış *eşik fenomeni* olarak bilinen olguya klasik bir örnektir.



## Aşılama

Hepatit A ve B, difteri, kolera v.b. gibi bulaşıcı hastalıklar için aşılar mevcut olup, aşılama yöntemiyle epidemikler önlenmektedir. Epidemik davranışın önüne geçmek için toplumun tümünün aşılması gerekmez

Nüfusun aşılama oranını  $p$  ile ve epidemik davranışı önlemek için gerekli minimum oranı da  $p^*$  ile gösterirsek, bu durumda  $p > p^*$  için epidemik oluşmayabilir. Epidemiğin oluşmaması nedeniyle aşılama oranı insanları bile emniyette kalacağı için,  $p > p^*$  sağlanması durumuna nüfus *sürü korunumunu* sağlıyor diyoruz.





SIR modelinde aşılanmamış bireylerin duyarlı(**S**) sınıfında ve aşılanmışların ise etkilenmeyen(**R**) sınıfında kalacağını kabul edersek, bu durumda başlangıç nüfusu  $(\hat{S}, \hat{I}, \hat{R}) = (1 - p, 0, p)$  şeklini alacaktır. (36) epidemik oluşma koşulundan dolayı,  $\hat{S} = 1 - p$  olmak üzere,  $\mathcal{R}_0(1 - p) > 1$  durumunda epidemik olacaktır. O halde, bir epidemiği önlemek için aşılanması gereken minimum nüfus kesri

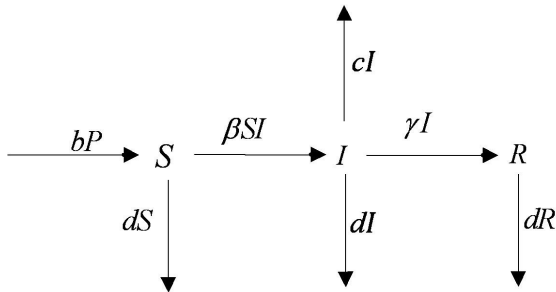
$$p_* = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$$

dir. Aşılanan nüfusun daha küçük bir yüzdesi ile, nüfus sürü korunumunu sağlayabileceğinden dolayı,  $\mathcal{R}_0$  in daha küçük değerlerine karşılık gelen hastalıkların  $\mathcal{R}_0$  in daha büyük değerlerine karşılık gelenlere göre yokolması daha kolaydır. Örneğin dünya çapında  $\mathcal{R}_0 \approx 4$  e karşılık gelen çiçek hastalığı yok olmasına rağmen,  $\mathcal{R}_0 \approx 17$  ye karşılık gelen kızamık hastalığı bazen salgın hale gelebilmektedir.



## SIR endemik modeli

Endemik hastalıkların güçlenmesi uzun zaman sürecinde olur.  $b$  doğum oranını,  $d$  hastalık haricindeki nedenlerden dolayı ölenlerin oranını,  $c$  de hastalık nedeniyle ölenlerin oranını gösterebilir ve böylece  $R$  de bağışıklı sınıf olsun. Bu durumda bir endemik model çizgesi



dir.



$P = S + I + R$  olmak üzere, karşılık gelen diferensiyel denklem sistemi de

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= bP - bSI - d.S \\ \frac{dI}{dt} &= bSI - (c + d + \gamma)I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - d.R\end{aligned}\tag{38}$$

olur. Bu modelde,  $P$  kendi başına

$$\frac{dP}{dt} = (b - d)P - cI\tag{39}$$

diferensiyel denklemini sağlamakta olup, sabit olması gerekmez. Bir hastalığın bir nüfusta endemik olması için  $dI/dt$  nin negatif olmaması gerekir ki bu da

$$\frac{\beta S}{c + d + \gamma} \geq 1$$

olması demektir. Bir hastalığın bir nüfusta endemik olması için, yeni doğanların yeni duyarlı sınıfa sonsuz kaynak sağlaması gerekir.



## Ölümcül evrimleşme

- Mikro-organizmalar çevrelerindeki ayıklanma (seleksiyon) baskıları nedeniyle sürekli olarak gelişirler.



## Ölümcül evrimleşme

- Mikro-organizmalar çevrelerindeki ayıklanma (seleksiyon) baskıları nedeniyle sürekli olarak gelişirler.
- Mikrobik bakterilerdeki ayıklanma baskısının bir temel kaynağı antibiyotiklerdi ve antibiyotik-dirençli yapıların güçlenmesi tıpta önemli bir sağlık sorunu ortaya koymaktadır.



## Ölümcül evrimleşme

- Mikro-organizmalar çevrelerindeki ayıklanma (seleksiyon) baskıları nedeniyle sürekli olarak gelişirler.
- Mikrobik bakterilerdeki ayıklanma baskısının bir temel kaynağı antibiyotiklerdir ve antibiyotik-dirençli yapıların güçlenmesi tıpta önemli bir sağlık sorunu ortaya koymaktadır.
- **Bakteriler ve virüsler ölümcül evrimleşmeyle sonuçlanan üreme başarıları için de birbirleriyle doğrudan çekişirler.**



## Ölümcül evrimleşme

- Mikro-organizmalar çevrelerindeki ayıklanma (seleksiyon) baskıları nedeniyle sürekli olarak gelişirler.
- Mikrobik bakterilerdeki ayıklanma baskısının bir temel kaynağı antibiyotiklerdi ve antibiyotik-dirençli yapıların güçlenmesi tıpta önemli bir sağlık sorunu ortaya koymaktadır.
- Bakteriler ve virüsler ölümcül evrimleşmeyle sonuçlanan üreme başarısı için de birbirleriyle doğrudan çekişirler.
- $S$ ,  $I$  ve  $R$  sıfırdan farklı ve bir denge değerlerinde olsunlar



## Ölümcül evrimleşme

- Mikro-organizmalar çevrelerindeki ayıklanma (seleksiyon) baskıları nedeniyle sürekli olarak gelişirler.
- Mikrobik bakterilerdeki ayıklanma baskısının bir temel kaynağı antibiyotiklerdi ve antibiyotik-dirençli yapıların güçlenmesi tıpta önemli bir sağlık sorunu ortaya koymaktadır.
- Bakteriler ve virüsler ölümcül evrimleşmeyle sonuçlanan üreme başarısı için de birbirleriyle doğrudan çekişirler.
- $S$ ,  $I$  ve  $R$  sıfırdan farklı ve bir denge değerlerinde olsunlar
- Bazı virüs parçacıklarının doğal olarak oluşan rasgele, güdümsüz bir süreçle mutasyona uğrasın.





## Ölümcül evrimleşme

- Mikro-organizmalar çevrelerindeki ayıklanma (seleksiyon) baskıları nedeniyle sürekli olarak gelişirler.
- Mikrobik bakterilerdeki ayıklanma baskısının bir temel kaynağı antibiyotiklerdir ve antibiyotik-dirençli yapıların güçlenmesi tıpta önemli bir sağlık sorunu ortaya koymaktadır.
- Bakteriler ve virüsler ölümcül evrimleşmeyle sonuçlanan üreme başarısı için de birbirleriyle doğrudan çekişirler.
- $S$ ,  $I$  ve  $R$  sıfırdan farklı ve bir denge değerlerinde olsunlar
- Bazı virüs parçacıklarının doğal olarak oluşan rasgele, güdümsüz bir süreçle mutasyona uğrasın.

**Soru:** Nüfus içindeki kaba bir virüs mutasyonlu virüse hangi koşullarda dönüşür?



## Ölümcül evrimleşme

- Mikro-organizmalar çevrelerindeki ayıklanma (seleksiyon) baskıları nedeniyle sürekli olarak gelişirler.
- Mikrobik bakterilerdeki ayıklanma baskısının bir temel kaynağı antibiyotiklerdir ve antibiyotik-dirençli yapıların güçlenmesi tıpta önemli bir sağlık sorunu ortaya koymaktadır.
- Bakteriler ve virüsler ölümcül evrimleşmeyle sonuçlanan üreme başarısı için de birbirleriyle doğrudan çekişirler.
- $S$ ,  $I$  ve  $R$  sıfırdan farklı ve bir denge değerlerinde olsunlar
- Bazı virüs parçacıklarının doğal olarak oluşan rasgele, güdümsüz bir süreçle mutasyona uğrasın.

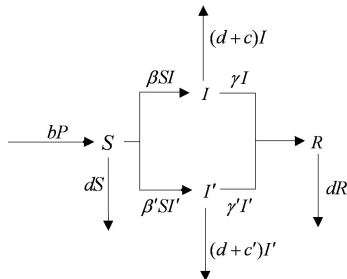
**Soru:** Nüfus içindeki kaba bir virüs mutasyonlu virüse hangi koşullarda dönüşür?

- Matematiksel deyimle, endemik hastalığın dengesinin mutasyonla bir ölümcül yapıya geçişinin lineer kararlılığını belirlemek istiyoruz.



- Orjinal kaba virüsün *enfeksiyon oranı*  $\beta$ , *etkilenmeyen oranı*  $\gamma$ , *hastalık-nedenli ölüm oranı*  $c$  ve mutasyonlu virüsün karşılık gelen oranları da sırası ile  $\beta'$ ,  $\gamma'$  ve  $c'$  olsun.
- Ayrıca, kaba veya mutasyonlu virüsten biriyle enfekte olan bir bireyin her iki tipin de daha sonraki formlarına karşı bağışıklık kazandığını varsayalım.

Model, bu durumda, tek bir **duyarlı**  $S$  sınıfı, hangi virüsün enfeksiyona neden olduğuna bağlı olan, iki farklı **taşıyıcı**  $I$  ve  $I'$  sınıfı ve tek bir **etkilenmeyen**  $R$  sınıfına sahiptir. Modele uygun çizge



## Diferensiyel denklem sistemi

$$\frac{dS}{dt} = bP - dS - S(\beta I + \beta' I') \quad (40)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + d + c)I \quad (41)$$

$$\frac{dI'}{dt} = \beta' S I' - (\gamma' + d + c')I' \quad (42)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I + \gamma' I' - dR \quad (43)$$

Eğer nüfus başlangıçta kaba virüsle dengede ise, bu durumda  $I \neq 0$  olmak üzere  $dI/dt = 0$  olup,  $S$  için denge noktası (41) den

$$S_* = \frac{\gamma + d + c}{\beta} \quad (44)$$

olarak belirlenir ki bu bir birim temel üreme oranı  $\beta S_*/(\gamma + d + c)$  ye karşılık gelir.



Bu endemik hastalık dengesini mutasyonlu virüs taşıyan az bir taşıyıcı ekleyerek, yani  $I'$  nü küçük alarak, değiştirebiliriz. Kararlılık problemini Jakobiyen analizi yaparak çözmek yerine, (42) denkleminde  $S$  yerine (44) ile verilen  $S_*$  ı alarak

$$\frac{dI'}{dt} = \left[ \beta' \frac{\gamma + d + c}{\beta} - (\gamma' + d + c') \right] I'$$

elde ederiz. Eğer

$$\left[ \beta' \frac{\gamma + d + c}{\beta} > (\gamma' + d + c') \right]$$

veya

$$\left[ \frac{\beta'}{\gamma' + d + c'} > \frac{\beta}{\gamma + d + c} \right] \quad (45)$$

ise, bu durumda  $I'$  üstel olarak büyür.



Bu sonuç bize endemik virüslerin (veya diğer mikroorganizmaların) insanlar arasında;

❶  $(\beta' > \beta \text{ için})$  daha kolay yayılacak,



Bu sonuç bize endemik virüslerin (veya diğer mikroorganizmaların) insanlar arasında;

- 1  $(\beta' > \beta \text{ için})$  daha kolay yayılacak,
- 2  $(\gamma' < \gamma \text{ için})$  insanları daha uzun süre hasta bırakacak, ve



Bu sonuç bize endemik virüslerin (veya diğer mikroorganizmaların) insanlar arasında;

- 1  $(\beta' > \beta$  için ) daha kolay yayılacak,
- 2  $(\gamma' < \gamma$  için ) insanları daha uzun süre hasta bırakacak, ve
- 3  $(c' < c$  için ) daha az ölümcül olacak şekilde evrimleşmeye yöneleceğini önermektedir.





Bu sonuç bize endemik virüslerin (veya diğer mikroorganizmaların) insanlar arasında;

- 1  $(\beta' > \beta$  için ) daha kolay yayılacak,
  - 2  $(\gamma' < \gamma$  için ) insanları daha uzun süre hasta bırakacak, ve
  - 3  $(c' < c$  için ) daha az ölümcül olacak şekilde evrimleşmeye yöneleceğini önermektedir.
- Diğer bir deyişle; virüsler kendi temel üreme oranlarını artırmak için evrimleşirler. Örneğin, modelimiz virüslerin daha az ölümcül olarak evrimleşeceğini önermektedir, çünkü ölüm hastalığı yaymaz. Bununla beraber, (ölünün, yeterince dikkat edilmeden, aile bireyleri tarafından yıkanması gibi nedenlerden dolayı) ölünün hastalık yayması durumunda bu model geçersizdir.



# BİYOKİMYASAL TEPKİMELER

## Tanım (Biyokimya -canlıların kimyası)

Moleküler biyolojinin özel moleküller ve onların tepkimeleri konusuna odaklanan bir dalı, veya kimyanın canlı organizmalarda ortaya çıkan karmaşık kimyasal tepkimelere odaklanan bir dalı.

5000 yıl önce ekmeğin maya kullanılarak üretilmesi.

Modern biyokimyanın başlangıcı:Friedrich Wöhler'in 1828 de, organik bileşenlerin yapay olarak da üretilebildiğini gösteren, üre sentezi üzerine yaptığı çalışması.

Bu kesimde *kütle devinim yasası* olarak bilinen bir kimyasal tepkime için kullanışlı bir model; ve enzim (maya) karışımli kimyasal tepkimeler için model vereceğiz.

Enzim kinetiklerinin matematiksel modelini kullanarak üç temel enzimatik özelliği göz önüne alacağız: *rekabetli engelleme*, *oynak engelleme* ve *pekişim*. Son olarak da ilaç emilim kinetiğine bir örnek oluşturacağız.



## Kütle devinim yasası

Kütle devinim yasası kimyasalların tepkimeyle etkileşme oranını açıklar. Farklı kimyasal moleküllerin tepkimededen önce çarpışmayla bağlantı kurduklarını ve çarpışma oranının, doğrudan tepkime gösteren herbir türün molekül sayısına bağlı olduğunu varsayıyoruz.

$A$  ve  $B$  gibi iki kimyasalın bir  $C$  kimyasal ürünü oluşturmak için tepkimeye girdiğini kabul edelim. Bunu,  $k$  tepkime oranı sabiti olmak üzere



şeklinde yazalım. Kolaylık için, hem kimyasalı hem de onun derişimini (konsantrasyonunu)  $C$  sembolü ile göstereceğiz.



**Kütle devinim yasası:**  $dC/dt$  türevi  $A$  ve  $B$  derişimlerinin çarpımı ile orantılıdır.

Yani,

$$\frac{dC}{dt} = k_{AB} \quad (46)$$

dir. Kütle devinim yasası, benzer şekilde,  $A$  ve  $B$  tepken derişimlerinin zamana göre türev içeren denklemleri için

$$\frac{dA}{dt} = -k_{AB}, \quad \frac{dB}{dt} = -k_{AB} \quad (47)$$

yazmamızı sağlar. Dikkat edilirse, bir derişimin değışim oranını bulmak için kütle devinim yasası kullanıldığı zaman, okun gösterdiği yöndeki kimyasal derişimde artmakta (pozitif işaret), okun gösterdiği yönün tersindeki kimyasal ise derişimde azalmaktadır (negatif işaret).



Denklem (46) koruma yasaları kullanılarak analitik olarak çözülebilir. Herbir tepkenin bir molekülü ürünün bir molekülüne dönüştürüldüğünden dolayı, orjinal ve ürüne dönüştürülen herbir tepken korunur.

Böylece,  $\frac{d}{dt}(A + C) = 0$ ,  $\implies A + C = A_0$  ve  $\frac{d}{dt}(B + C) = 0$ ,  $\implies B + C = B_0$  olup, burada  $A_0$  ve  $B_0$  tepkenlerin başlangıç derişimleri olup, başlangıçta hiçbir ürün mevcut değildir. Koruma yasasını kullanırsak, (46)

$$\frac{dC}{dt} = k(A_0 - C)(B_0 - C), \quad C(0) = 0$$

başlangıç değer problemine dönüşür. Değişkenlerine ayırarak problem çözümlerse

$$C(t) = A_0 B_0 \frac{e^{(B_0 - A_0)kt} - 1}{B_0 e^{(B_0 - A_0)kt} - A_0}$$

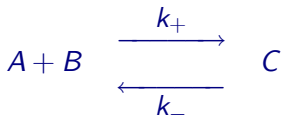
elde edilir. Buradan,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = \begin{cases} A_0, & A_0 < B_0 \\ B_0, & B_0 < A_0 \end{cases} \quad (48)$$

olduğu görülebilir. Tepkenlerden biri bittiğinde tepkime durur ve ürünün son derişimi biten tepkenin ilk değerine eşit olur.



Eğer ayrıca



ters tepkimesini de alırsak, ürünün zaman türevi bu durumda

$$\frac{dC}{dt} = k_+ AB - k_- C$$

ile verilir. Dikkat edilirse  $k_+$  ve  $k_-$  farklı birimlere sahiptir. Denge durumunda  $dC/dt = 0$ , ve  $A + C = A_0$  ve  $B + C = B_0$  koruma yasalarını kullanırsak

$$(A_0 - C)(B_0 - C) - \frac{k_-}{k_+} C = 0$$

elde ederiz ki buradan derişim birimlerine sahip olan  $K_d$  denge sabitini  $K_d = k_- / k_+$  şeklinde tanımlarız.



Böylece, denge durumunda ürün derişimi  $0 < C < \min(A_0, B_0)$  ek koşulu altında,

$$C^2 - (A_0 + B_0 + K_d)C + A_0B_0 = 0$$

ikinci dereceden cebirsel denkleminin çözümü olarak verilir. Örneğin,  $A_0 = B_0 \equiv R_0$  ise, bu durumda denge noktasında

$$C_0 = R_0 - \frac{1}{2}K_d \left( \sqrt{1 + 4R_0/K_d} - 1 \right)$$

olur. Eğer  $K_d \ll R_0$  ise, bu durumda  $A$  ve  $B$  yüksek bir birleşime sahiptir ve tepkime  $C \rightarrow R_0$  olmak üzere  $C$  ye dönüşür.



























