

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.

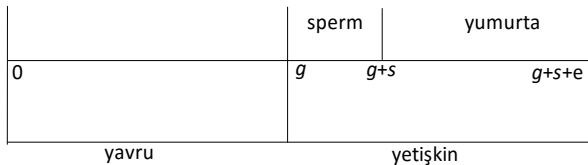


Çiftcinsiyetli bir solucanın kuluçka boyutu

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 döllenmiş 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 yaşa-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.



Şekil: 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: sperm ucuz yumurtalar ise pahalıdır. Bu nedenle ilk bakışta, bir solucanın ürettiği yavruların neden üretilen yumurta sayısından ziyade, üretilen spermle sınırlı olduğu bir bilmecedir. 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

$$B = ps = me \quad (1)$$

olur. $m(\tau)$ yaşa-bağlı doğuranlık fonksiyonu ve $y(\tau)$ da yaşa-bağlı yaşam fonksiyonu olmak üzere, r ye göre Euler-Lotka sürekli denklemi (??), $f(\tau) = m(\tau)y(\tau)$ 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

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

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,

$$m(\tau) = \begin{cases} m, & g + s < \tau < g + s + e \\ 0, & \text{diğer zamanlarda} \end{cases} \quad (3)$$

olur. (1), (2) ve (3) kullanılırsa, Euler–Lotka denklemi (??)

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} f(\tau)e^{-r\tau}d\tau &= \int_0^{\infty} m(\tau)y(\tau)e^{-r\tau}d\tau \\ &= \int_{g+B/p}^{g+B/p+B/m} me^{-(r+d)\tau}d\tau = 1 \end{aligned} \quad (4)$$

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

$$(r+d)e^{(g+\frac{B}{p})(r+d)} = m \left[1 - e^{-\frac{B}{m}(r+d)} \right] \quad (5)$$

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,

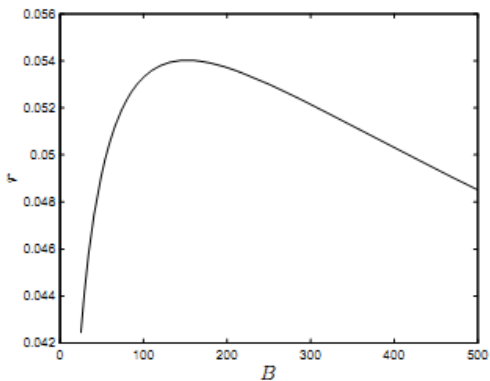
$$F(r) = (r + d)e^{(g + \frac{B}{p})(r+d)} - m \left[1 - e^{-\frac{B}{m}(r+d)} \right]$$

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.





Şekil: $r = r(B)$ 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, (5) denkleminde B ye göre türev alarak, $dr/dB = 0$ maksimum olma koşulunu kullanırsak,

$$(r + d)e^{(g + \frac{B}{p})(r+d)} = pe^{-\frac{B}{m}(r+d)} \quad (6)$$

elde ederiz. (5) denklemini (6) denklemine oranlarsak,

$$1 = \frac{m}{p} \left[e^{-\frac{B}{m}(r+d)} - 1 \right] \quad (7)$$

veya buradan

$$r + d = \frac{m}{B} \ln \left(1 + \frac{p}{m} \right) \quad (8)$$

buluruz. (8) eşitliği (5) veya (6) eşitliğinde kullanılırsa,

$$\frac{m}{B} \left(1 + \frac{p}{m} \right)^{\frac{m}{p} + \frac{mg}{B}} \ln \left(1 + \frac{p}{m} \right) = \frac{pm}{p + m} \quad (9)$$

olur.

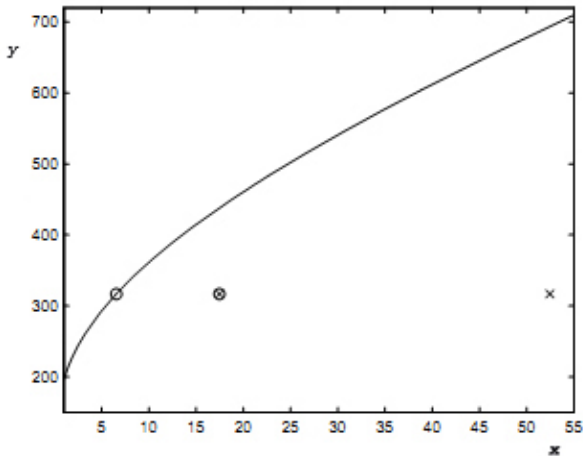


(9) denklemi boyut analizi ile üç parametreye indirgenebilir. $x = mB/p$ ve $y = mg$ boyutsuz parametreleri ile (9) denklemi

$$\frac{1}{B} \left(1 + \frac{B}{x}\right)^{\frac{x+y}{B}} \ln \left(1 + \frac{B}{x}\right) = \frac{B}{B+x} \quad (10)$$

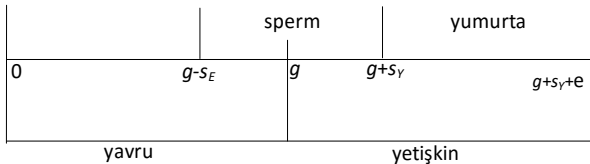
şeklini alır. Üç tane boyutsuz x, y , ve B parametresinden ikisi verildiğinde (10) denklemi ya $y = y(x, B)$ den açık olarak ya da Newton yöntemi ile çözülebilir. Tablodan elde edilen x ve y değerleri $x = 52.5$ ve $y = 317$ dir. $B = 286$ için $y = y(x)$ çözümü, çarpı ile gösterilen deneysel (x, y) değeri ile birlikte Şekilde gösterilmiştir.





Şekil: $B = 286$ kuluçka sayısı ile y nin x e göre (10) 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.



Şekil: Bir çiftcinsiyetlinin daha düzgün bir zaman çizgisi.



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

$$s_E = (1 - f)s, \quad s_Y = fs \quad (11)$$

olur. Böylece

$$s_Y = fB/p$$

olmak üzere, (3) 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 (4) denkleminde $p \rightarrow p/f$ değişimi olur. Bu dönüşüm ile (10) 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.



Δt zamanında hastalık bulaşan insanların sayısını göz önüne alalım. Ragele bir taşıyıcının rasgele bir duyarlı insana Δt zamanında hastalık bulaştırma olasılığına $\beta \Delta t$ diyelim. Bu durumda, S duyarlı ve I da taşıyıcı insan sayısını göstermek üzere, Δt 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

$$\frac{dI}{dt} = \beta S I \quad (12)$$

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 (12) denklemini

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

şeklinde yazabiliriz ki bu, çevre taşıma kapasitesi P ve büyüme oranı βP 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 Δt zamanında iyileşme olasılığına $\gamma \Delta t$ diyelim. Bu durumda Δt 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

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \quad (13)$$

bulunur. Bu durumu $S \xrightleftharpoons[\gamma I]{\beta SI} I$ ile gösterelim. (13) denkleminde $S = P - I$ ve

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{\beta P}{\gamma} \quad (\text{temel üreme(çoğalma) oranı}) \quad (14)$$

alınırsa

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

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 Δt 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

$$y(t) = e^{-\gamma t} \tag{15}$$

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.

