Technische Universiteit Delft Faculteit Elektrotechniek, Wiskunde en Informatica Delft Institute of Applied Mathematics

DNA translocatie: het effect van uitgesloten volume interacties

(Engelse titel: DNA translocation: the effect of excluded volume interaction)

Verslag ten behoeve van het Delft Institute of Applied Mathematics als onderdeel ter verkrijging

van de graad van

BACHELOR OF SCIENCE in TECHNISCHE WISKUNDE

door

KIRSTEN KOOLSTRA

Delft, Nederland JUNI 2013

Copyright © 2013 door Kirsten Koolstra. Alle rechten voorbehouden.

BSc verslag TECHNISCHE WISKUNDE

"DNA translocatie: het effect van uitgesloten volume interacties" (Engelse titel: "DNA translocation: the effect of excluded volume interaction")

KIRSTEN KOOLSTRA

Technische Universiteit Delft

Begeleider

Dr.ir. J. L. A. Dubbeldam

Overige commissieleden

Dr.ir. F.H. van der Meulen Drs. E.M. van Elderen

Juni, 2013

Delft

Samenvatting

Het sturen van DNA door een klein gaatje in een kunstmatig membraan biedt mogelijkheden voor het aflezen van een DNA streng. Tijdens dit proces beweegt de streng zich in een vloeistof, waardoor allerlei fysische effecten een rol gaan spelen. De krachten die op de streng werken zorgen ervoor dat de DNA streng zich van de ene kant van het membraan naar de andere kant van het membraan verplaatst. Tijdens die verplaatsing zal de keten met zichzelf en met moleculen uit de vloeistof botsen. Deze botsingen beïnvloeden de tijd die de keten nodig heeft om van de ene kant van het membraan naar de andere kant van het membraan te komen. Die tijd wordt ook wel de translocatietijd genoemd. Hoe deze botsingen de translocatietijd beïnvloeden, wordt in dit project onderzocht door de DNA streng te representeren door een ketting van kralen. Een computersimulatie toont aan dat de botsingen binnen de keten de translocatietijd laten afnemen. Tegelijkertijd zorgen de botsingen aan de kant van het membraan waar de ketting zich naartoe verplaatst voor een toename in translocatietijd.

Inhoudsopgave

1 Inleiding							
	1.1	DNA					
	1.2	DNA translocatie					
		1.2.1 Translocatietijd $\ldots \ldots 5$					
	1.3	Doel van het project					
2	Dvr	namica van een polymeer 6					
	2.1°	Conformatie van de keten					
		2.1.1 Brownse beweging					
		2.1.2 Uitgesloten volume interacties					
		2.1.3 Hydrodynamische interacties					
3	De	modellen					
J	31	De ideale keten 8					
	3.2	Het Rouse model 9					
	0.2	3.2.1 Langevin vergelijking 10					
		3.2.2 Langevin vergelijking met uitgesloten volume interacties					
4	Analyse van de beweging12						
	4.1	Oplossing van de Langevin vergelijking					
	4.2	Het type diffusieproces					
		4.2.1 Variantie van een monomeer					
		4.2.2 Diffusie van het proces onder invloed van uitgesloten volume interacties . 18					
	4.3	Oplossing van Langevin vergelijking met uitgesloten volume interacties 19					
	4.4	Het type diffusieproces onder invloed van uitgesloten volume interacties 20					
		4.4.1 Variantie van een monomeer					
		4.4.2 Diffusie van het proces					
5	\mathbf{Sim}	ulatie 23					
	5.1	Het model					
		5.1.1 Velocity Verlet algoritme					
		5.1.2 Aannames					
	5.2	Methode					
		5.2.1 De verwachting $\ldots \ldots 26$					
6	Res	ultaten simulatie 97					
0	61	Interacties niet verwaarloosd 27					
	6.2	Interacties geheel verwaarloosd 27					
	6.3	Interacties gedeeltelijk verwaarloosd 27					
	0.0						

	6.4 N-afhankelijkheid	29
7	Conclusie en discussie	37
A	Deel van simulatie code	39
в	Lijst van input parameters	42

Hoofdstuk 1

Inleiding

Sinds de laatste jaren van de twintigste eeuw wordt veel onderzoek gedaan naar DNA. Hoewel het menselijk genoom volledig in kaart gebracht is, wordt nog intensief gewerkt aan het begrijpen ervan. Wel wordt de uitgebreide kennis over DNA al gebruikt in verschillende onderzoeksgebieden. Zo wordt bij forensisch onderzoek DNA gebruikt om daders van misdaden op te sporen. Bij medisch onderzoek wordt DNA gebruikt om ziekten op te sporen of te voorspellen. Met behulp van DNA kan zelfs bepaald worden wie iemands voorouders waren. Dit allemaal door de opkomst van technieken op het gebied van het zogenaamde DNA-sequencen, het aflezen van DNA. Sommige technieken die toegepast worden bij DNA-sequencing berusten op het meten van zogenaamde translocatietijden, en het blijkt dat deze tijden afhankelijk zijn van verschillende factoren.

Voordat het daadwerkelijke doel van dit onderzoek uitgelegd wordt, is het van belang dat de lezer enige biologische achtergrondkennis heeft. Deze wordt in de volgende paragraaf behandeld.

1.1 DNA

Nucleïnezuren, die zo heten omdat ze voor het eerst ontdekt zijn in kernen van cellen (nuclei), zijn grote moleculen die uit koolstof, waterstof, zuurstof, stikstof en fosfor bestaan. DNA (desoxyribonucleinezuur) is er een van. De bouwstenen van DNA vormen samen basen, suikers en fosfaatgroepen. Een eenheid van een base, suiker en fosfaatgroep wordt een nucleotide genoemd. Deze nucleotiden liggen op een bijzondere manier gerangschikt in een DNA-molecuul.

In een DNA-molecuul draaien twee polymeren, die elk opgebouwd zijn uit necleotiden, om elkaar heen op zo'n manier dat ze een spiraal vormen. De polymeren zijn onderling verbonden doordat er tussen de basen uit de verschillende polymeren een waterstofbinding gevormd wordt. Die binding ontstaat niet geheel willekeurig. Er zijn vier verschillende basen: Adenine, Guanine, Thymine en Cytosine. Adenine kan alleen een binding vormen met Thymine en Guanine alleen met Cytosine. Figuur 1.1 laat de structuur van DNA zien.

Die vooraf bepaalde combinaties van basen zorgen ervoor dat als de basenvolgorde van een van de polymeren bekend is, de basenvolgorde van het complementerende polymeer ook bepaald kan worden. Als tijdens forensisch of wetenschappelijk onderzoek de basenvolgorde bepaald wordt van DNA, is het dus genoeg om de basenvolgorde van een enkel polymeer te bepalen.



Figuur 1.1: Dubbelstrengs DNA. Bron: Genetics Home Reference: http://ghr.nlm.nih.gov/



Figuur 1.2: DNA translocatie door een nanoporie in een membraan

1.2 DNA translocatie

Een manier om DNA kunstmatig af te lezen is het sturen van DNA door een heel klein gaatje in een kunstmatig membraan. Dit kleine gaatje wordt een nanoporie genoemd en heeft, zoals de naam al zegt, een diameter van enkele nanometers [3]. Dit moet ook wel, want een nucleotide heeft slechts een diameter van 0.34 nm [9].

Dit kunstmatige membraan wordt in een zoutoplossing geplaatst. Als er een elektrisch veld aangelegd wordt over deze zoutoplossing, dan zal er een ionenstroom ontstaan tussen de twee kanten van het membraan. Het DNA is negatief geladen en zal in de richting van de nanoporie worden aangetrokken. Uiteindelijk zal het polymeer zich door de nanoporie verplaatsen tot het zich aan de andere kant van het membraan bevindt, waar de oplossing positief geladen is.

Het uiteindelijke doel van deze translocatie-experimenten is het aflezen van de basenvolgorde in een DNA-streng. Door kleine onderlinge verschillen in vorm en samenstelling verblijven verschillende basen een iets andere tijd in de porie. Door deze tijdsduur te meten kan achterhaald worden welke basen zich achtereenvolgens in de nanoporie bevonden. De tijdsduur kan gemeten worden door de stroom die door het membraan loopt te meten. Er zal een verandering in stroom te zien zijn op het moment dat de base de porie verlaat. Op deze manier kan aan de hand van de verandering in stroom en de tijdsduur de basenvolgorde van een DNA-streng bepaald worden. Tot vandaag is dit doel nog niet bereikt. Wel is het mogelijk om te achterhalen wanneer de streng de porie inging en wanneer de streng de porie verliet, maar door de ruis in het signaal is het nog niet gelukt om daadwerkelijk onderscheid te maken tussen de verschillende verblijfsduren van de basen of de basenparen in de porie.

1.2.1 Translocatietijd

Om de basenvolgorde te kunnen bepalen is het belangrijk dat het polymeer zich niet te snel verplaatst, omdat anders geen onderscheid gemaakt kan worden tussen de verschillende tijdsduren waarin een bepaalde stroom door het membraan loopt. Er zijn allerlei technieken om een polymeer langzamer te laten bewegen, bijvoorbeeld door het binden van een specifieke DNA polymerase aan de keten. Dit enzymcomplex splitst dubbelstrengs DNA met een bepaalde snelheid en legt hierdoor een beperking op aan de translocatiesnelheid [2, 3].

De tijd die een polymeer erover doet om zich in zijn geheel door de porie te verplaatsen heet de translocatietijd. Om de snelheid van het polymeer onder controle te houden, is een lange translocatietijd vereist. Deze translocatietijd wordt beïnvloed door verschillende factoren. Door bijvoorbeeld een hogere potentiaal over de zoutoplossing te zetten zal de translocatietijd afnemen [4].

1.3 Doel van het project

Omdat de translocatietijd zo belangrijk is bij het aflezen van de basenvolgorde in DNA, is het goed om te weten welke factoren de translocatietijd op welke manier beïnvloeden. Zoals eerder verteld heeft het potentiaalverschil invloed op de translocatietijd. Bekend is dat als een groter potentiaalverschil wordt gevormd, de keten zich sneller door de porie verplaatst en dus een kortere translocatietijd heeft.

Waar nog niet alles over bekend is, is het effect van de onderlinge interacties tussen submoleculen uit het DNA-molecuul. Centraal staat in dit onderzoek de manier waarop de translocatietijd beïnvloed wordt door deze interacties, die bekend zijn als uitgesloten volume interacties.

Omdat een DNA-molecuul een polymeer is, zal in het verdere verslag gesproken worden over polymeren in plaats van DNA-strengen. De nucleotiden vormen de monomeren van het polymeer. Ook zal in het verdere onderzoek uitgegaan worden van een homogeen polymeer, wat betekent dat het polymeer opgebouwd is uit één type base.

De centrale vraag

Wat is het effect van de uitgesloten volume interacties tussen monomeren in een polymeer op de translocatietijd van het polymeer bij de verplaatsing door een nanoporie in een membraan?

zal aan het einde van dit verslag beantwoord worden. Het onderzoek zal gedaan worden aan de hand van een computersimulatie, omdat er geen analytisch oplosbaar model met differentiaalvergelijkingen is dat het translocatieproces beschrijft. Om de simulatie te kunnen begrijpen wordt eerst een eenvoudiger situatie geanalyseerd, namelijk de beweging van een polymeer in de vrije ruimte. Deze beweging is wel te beschrijven met een differentiaalvergelijking, die bovendien exact op te lossen is.

Hoofdstuk 2

Dynamica van een polymeer

In de situatie waarbij een polymeer door een nanoporie in een membraan beweegt, kan het monomeer dat zich in de porie bevindt niet vrij bewegen. Deze beperking in bewegingsvrijheid voor een deel van het polymeer zorgt ervoor dat een exacte oplossing van bijbehorend model niet verkregen kan worden.

Om toch inzicht te krijgen in de verplaatsing van een polymeer door een nanoporie, wordt eerst een eenvoudiger situatie bekeken, namelijk de verplaatsing van een polymeer in een oplosmiddel. De beweging die bij deze situatie hoort, komt tot stand door willekeurige interacties van het polymeer met de omgeving.

2.1 Conformatie van de keten

Als een polymeer zich in een vloeistof bevindt, dan zullen er verschillende interacties plaatsvinden. Tijdens een interactie zal er energie overgedragen worden van de omgeving naar de keten volgens F = E - TS, waarbij F de vrije energie is, E de interne energie in het systeem, Tde absolute temperatuur en S de entropie is. Een systeem streeft naar een zo laag mogelijke vrije energie, wat het geval is als het systeem in evenwicht is. Zo lang geen sprake is van een evenwichtssituatie, dan zal een polymeer conformatieveranderingen ondergaan tot wel een evenwichtssituatie bereikt is.

De verschillende interacties die kunnen plaatsvinden worden onderverdeeld in drie groepen. Er zijn de botsingen van het polymeer met moleculen uit de vloeistof, de interacties tussen monomeren in de keten en de hydrodynamische interacties. Het effect van de onderlinge interacties tussen monomeren in de keten staat in dit onderzoek centraal.

2.1.1 Brownse beweging

Als een deeltje zich in een oplossing bevindt, dan zullen vanuit verschillende richtingen moleculen uit de oplossing tegen het deeltje aanbotsen. Hierdoor diffundeert dit deeltje en zal de variantie in de oplossing voldoen aan $\mathbb{E}[x^2] = Dt$, wat normale diffusie wordt genoemd. Hierbij is D de diffusiecoëfficiënt en x de verplaatsing van het deeltje. Een polymeer bestaat uit veel van deze deeltjes die onderling verbonden zijn. Elk monomeer zal daarom in het polymeer een subdiffusieve beweging uitvoeren, die aangegeven wordt met $\mathbb{E}[x^2] = Dt^{\alpha}$ met $\alpha < 1$. Ook zijn er processen met $\alpha > 1$. Deze processen worden superdiffusieve processen genoemd. Tijdens een subdiffusief proces zal, naarmate de tijd toeneemt, de verplaatsing van een monomeer ten opzichte van het massamiddelpunt minder snel stijgen. Het omgekeerde geldt voor een superdiffusief proces.



Figuur 2.1: Het uitgesloten volume verschijnsel. Uit *The theory of polymer dynamics* (p.24), door M. Doi en S.F. Edwards, 1986, New York: Oxford University Press.

De diffusieve beweging wordt ook wel een Brownse beweging genoemd, of de 'random walk'. De krachten vanuit de oplossing die deze beweging veroorzaken worden Brownse krachten genoemd.

2.1.2 Uitgesloten volume interacties

Elk deeltje heeft zijn eigen volume nodig om in te bestaan. In dat volume kan zich tegelijkertijd geen ander deeltje bevinden. Dit verschijnsel heet het uitgesloten volume verschijnsel. Als deeltjes dicht bij elkaar komen, en daardoor in elkaars volume element dreigen te komen, voelen ze een afstotende kracht. Monomeren in een polymeer zullen tijdens een beweging in een oplossing ook dicht bij elkaar in de buurt komen en hierdoor een afstotende kracht ondervinden. Dit heeft als resultaat dat in een vloeistof de uiteinden van een polymeer verder van elkaar verwijderd zullen liggen dan wanneer de interacties niet aanwezig zouden zijn.

2.1.3 Hydrodynamische interacties

Als een monomeer in de oplossing beweegt onder invloed van de Brownse krachten, dan veroorzaakt die beweging een stroming van de omliggende vloeistof. De stromende vloeistof zorgt ervoor dat andere monomeren uit de keten een kracht ondervinden die, naast het feit dat de monomeren verbonden zijn, bijdraagt aan hun verplaatsing. Zo zal de beweging van een enkel monomeer de beweging van andere monomeren beinvloeden. De interacties die hiervoor verantwoordelijk zijn, noemen we hydrodynamische interacties.

Het effect van de hydrodynamische interacties wordt in dit onderzoek buiten beschouwing gelaten. Wel wordt rekening gehouden met de Brownse krachten en later natuurlijk ook met de uitgesloten volume interacties.

Hoofdstuk 3 De modellen

Er zijn verschillende modellen die de beweging van een polymeer in een vloeistof beschrijven. Eenvoudige modellen representeren een polymeer door een 'ideale keten'. Het Rouse model, wat een geavanceerder model is dan dat van de ideale keten, zal met de beschrijving van een polymeer in een vloeistof al dichter in de buurt van de werkelijkheid komen. In veel modellen zijn niet alle soorten interacties, die behandeld zijn in het vorige hoofdstuk, meegenomen bij de beschrijving van de beweging van een polymeer.

3.1 De ideale keten

Een eenvoudige manier om de beweging van een polymeer te beschrijven is door te kijken naar wat genoemd wordt de ideale keten. Een bijbehorend model beschrijft de 'Random Walk' van een polymeer en negeert de overige interacties die in het vorige hoofdstuk besproken zijn. De monomeren worden gezien als kralen die onderling verbonden zijn door middel van inelastische bindingen. De afstand tussen twee kralen wordt het Kuhn segment genoemd, aangeduid met de letter b. In een ideale keten geldt dat de totale lengte van het uitgevouwen polymeer gelijk is aan het product van het aantal Kuhn segmenten en de lengte van een Kuhn segment. In figuur 3.1 is deze situatie weergegeven.



Figuur 3.1: Monomeren onderling verbonden door middel van inelastische bindingen. Uit *The theory of polymer dynamics* (p.92), door M. Doi en S.F. Edwards, 1986, New York: Oxford University Press.



Figuur 3.2: Monomeren onderling verbonden door middel van harmonische veertjes. Uit *The theory of polymer dynamics* (p.92), door M. Doi en S.F. Edwards, 1986, New York: Oxford University Press.

de

3.2 Het Rouse model

In de werkelijke keten vinden er wel interacties tussen monomeren plaats. Het Rouse model houdt rekening met de interacties tussen monomeren wanneer dit buren zijn, door de kralen te verbinden door middel van harmonische veertjes. Die veertjes zorgen ervoor dat de kralen bij elkaar gehouden worden gedurende de tijd dat verschillende krachten vanuit verschillende richtingen op de kralen werken. In figuur 3.2 is deze situatie weergegeven.

In het Rouse model wordt gebruik gemaakt van de beschrijving met kralen en veertjes door een differentiaalvergelijking op te stellen waarin de positie van kraal n gegeven wordt door \mathbf{R}_n . Het totaal aantal kralen is N. De oplossing van de differentiaalvergelijking beschrijft de 'random walk' van het polymeer in een vloeistof onder invloed van de veerkracht tussen aangrenzende monomeren.

In het Rousemodel wordt het effect van de uitgesloten volume interacties tussen monomeren en de hydrodynamische interacties buiten beschouwing gelaten. De Brownse krachten zorgen er nu voor dat een polymeer zich in een vloeistof zal verplaatsen. De tijd waarin een polymeer zijn eigen omvang in afstand heeft afgelegd wordt de Rouse tijd genoemd en wordt aangegeven met τ_R .

$$\tau_R = \frac{\xi b^2 N^2}{6\pi^2 k_B T}$$

waarbij ξ de wrijvingscoëfficient van de keten is, k_B de Boltzmann constante en T de absolute temperatuur. Hier wordt gebruik gemaakt van $\mathbb{E}[R^2] = N^{2\nu}b^2$, waarbij R de afstand is tussen de eindpunten van de keten. De Flory exponent ν is een maat voor hoeveel plaats de keten in een vloeistof inneemt en in het Rouse model geldt $\nu = \frac{1}{2}$. Wanneer uitgesloten volume interacties een rol spelen dan geldt $\nu > \frac{1}{2}$ en $\tau_r \sim N^{1+2\nu}$, met τ_r de relaxatietijd van het polymeer. De Rouse tijd zal in hoofdstuk 4.2.2 gebruikt worden.

3.2.1 Langevin vergelijking

De beweging van een polymeer in een vloeistof kan beschreven worden met een bewegingsvergelijking. Deze kan afgeleid worden met behulp van de tweede wet van Newton: F = ma. Het rechterlid kunnen we schrijven als $m \frac{d^2 \mathbf{R}_n}{dt^2}$. De som van de krachten op een monomeer bestaat uit drie termen, namelijk een veerkracht, een wrijvingskracht door wrijving van het monomeer met de omliggende vloeistof en een Brownse kracht die ontstaat door botsing van het monomeer met moleculen in de omgevingsvloeistof.

De veerkracht kunnen we schrijven als

$$\nabla_{\boldsymbol{R}_n} U = k(\boldsymbol{R}_n - \boldsymbol{R}_{n-1}) - k(\boldsymbol{R}_{n+1} - \boldsymbol{R}_n) = k(2\boldsymbol{R}_n - \boldsymbol{R}_{n-1} - \boldsymbol{R}_{n+1}),$$

waarbij

$$U = \sum_{n=2}^{N} \frac{1}{2} k (\mathbf{R}_{n} - \mathbf{R}_{n-1})^{2}$$

de interactiepotentiaal van het polymeer met k de veerconstante die gelijk is aan $\frac{3k_BT}{b^2}$. \mathbf{R}_n stelt de positie voor van de n^e kraal.

De wrijvingskracht is gelijk aan $\xi \frac{d\mathbf{R}_n}{dt}$ met ξ de wrijvingsconstante en de Brownse kracht per kraal geven we aan met $\mathbf{f}_n(t)$.

De Brownse krachten zijn normaal verdeeld met

$$\mathbb{E}[\mathbf{f}_n(t)] = 0 \text{ en}$$

$$\mathbb{E}\left[f_{n\alpha}(t)f_{m\beta}(t')\right] = 2\xi k_B T \delta_{nm} \delta_{\alpha\beta} \delta(t-t')$$
(3.1)

waar α en β de x-, de y- of de z-richting voorstellen.

Bij elkaar geeft dat ons de vergelijking

$$k(2\boldsymbol{R}_n - \boldsymbol{R}_{n-1} - \boldsymbol{R}_{n+1}) + \xi \frac{d\boldsymbol{R}_n}{dt} + \boldsymbol{f}_n(t) = m \frac{d^2 \boldsymbol{R}_n}{dt^2}$$
(3.2)

Omdat de massa van een monomeer verwaarloosbaar klein is ten opzichte van de wrijving van een monomeer met de vloeistof, kan (3.2) omgeschreven worden tot

$$\xi \frac{d\mathbf{R}_n}{dt} = -k(2\mathbf{R}_n - \mathbf{R}_{n-1} - \mathbf{R}_{n+1}) + \mathbf{f}_n.$$
(3.3)

(3.3) geeft de Langevin vergelijking voor het Rouse model weer en beschrijft de beweging van een polymeer in de vrije ruimte.

3.2.2 Langevin vergelijking met uitgesloten volume interacties

Door aan (3.2) de interactiepotentiaal $U_1 = \frac{1}{2}vk_BT\sum_{n,m}\delta(\mathbf{R}_n - \mathbf{R}_m)$ toe te voegen, wordt het effect van de uitgesloten volume interacties binnen de keten meegenomen in de beweging van de ketting met kralen. Dit resulteert in een differentiaalvergelijking

$$\xi \frac{d\mathbf{R}_n}{dt} = -k(2\mathbf{R}_n - \mathbf{R}_{n-1} - \mathbf{R}_{n+1}) + \nabla_{\mathbf{R}_n} U_1 + \mathbf{f}_n.$$
(3.4)

Omdat de δ -functie een niet-lineaire functie is, is deze vergelijking niet op dezelfde manier op te lossen als de Langevin vergelijking (3.3). Door (3.4) eerst lineair te maken en vervolgens het effect van de uitgesloten volume interacties te verwerken in constanten in de differentiaalvergelijking, kan toch een oplossing verkregen worden.

Hoofdstuk 4

Analyse van de beweging

Door de Langevin vergelijkingen uit hoofdstuk 3.3 en 3.4 op te lossen kan het gedrag van een polymeer in de tijd bepaald worden. Uit de variantie van een monomeer zal blijken dat de beweging van een polymeer op verschillende tijdschalen anders verloopt. Met die kennis is het type diffusieproces te bepalen.

4.1 Oplossing van de Langevin vergelijking

Om de oplossing van de Langevin vergelijking uit het Rouse model te vinden beschouwen we n als een continue variabele. De transformatieregel $\mathbf{R}_{n+1} + \mathbf{R}_{n-1} - 2\mathbf{R}_n \rightarrow \frac{d^2 \mathbf{R}_n}{dn^2}$ die hoort bij de transformatie van discrete variabelen naar continue variabelen transformert (3.3) tot

$$\xi \frac{\partial \mathbf{R}_n}{\partial t} = k \frac{\partial^2 \mathbf{R}_n}{\partial n^2} + \mathbf{f}_n$$

$$\frac{\partial \mathbf{R}_n}{\partial n} \Big|_{n=0} = 0, \qquad \frac{\partial \mathbf{R}_n}{\partial n} \Big|_{n=N} = 0,$$

$$(4.1)$$

waar we gebruiken dat $\mathbf{R}_0 = \mathbf{R}_1$ en $\mathbf{R}_{N+1} = \mathbf{R}_N$ en waar de Brownse krachten verdeeld zijn volgens (3.1).

Met de methode van scheiding van variabelen zoeken we eerst een oplossing van het homogene probleem

$$\xi \frac{\partial \mathbf{R}_n}{\partial t} = k \frac{\partial^2 \mathbf{R}_n}{\partial n^2}.$$
(4.2)

We schrijven

$$R(t,n) = h(t)\phi(n). \tag{4.3}$$

R(t,n) beschrijft dan de oplossing van (4.1) in één dimensie. Uit (4.3) volgt

$$\frac{\partial R}{\partial t}(t,n) = h'(t)\phi(n) \text{ en}$$

$$\frac{\partial R}{\partial n}(t,n) = h(t)\phi''(n).$$
(4.4)

Als we de randvoorwaarden invullen in (4.4) vinden we $\phi'(0) = 0$ en $\phi'(N) = 0$. Invullen van $R(t, n) = h(t)\phi(n)$ in (4.2) levert ons

$$\xi h'(t)\phi(n) = kh(t)\phi''(n)$$

en na omschrijven vinden we

$$\xi \frac{h'(t)}{h(t)} = k \frac{\phi''(n)}{\phi(n)} = -\lambda. \tag{4.5}$$

Uit (4.5) kunnen we een differentiaalvergelijking voor h en een differentiaalvergelijking voor ϕ afleiden.

$$h'(t) + \frac{\lambda k}{\xi} h(t) = 0 \tag{4.6}$$

$$\phi''(n) + \lambda \phi(n) = 0 \tag{4.7}$$

De oplossing van (4.7) is van de vorm $\phi(n) = c_1 \cos(\sqrt{\lambda}n) + c_2 \sin(\sqrt{\lambda}n)$ voor $\lambda > 0$. Invullen van de randvoorwaarden $\phi'(0) = 0$ en $\phi'(N) = 0$ in de oplossing geeft ons $c_2 = 0$ en $\lambda = \left(\frac{j\pi}{N}\right)^2$ voor j = 1, 2, ...We weten nu

$$\phi(n) = c_1 \cos\left(\frac{j\pi n}{N}\right), \qquad j = 1, 2, \dots$$

De oplossing van vergelijking (4.6) is

$$h(t) = h(0)e^{\frac{-\lambda kt}{\xi}}, \qquad \lambda = \left(\frac{j\pi}{N}\right)^2, \qquad j = 1, 2, \dots$$

Dan is de algemene oplossing van de homogene vergelijking te schrijven als

$$\boldsymbol{R}_{n}(t) = \boldsymbol{X}_{0}(t) + \sum_{j=1}^{N} \boldsymbol{X}_{j}(t) \cos\left(\frac{j\pi n}{N}\right).$$
(4.8)

Omdat $\left\{\cos\left(\frac{j\pi n}{N}\right)\right\}_{j=0}^{N}$ een basis vormt voor alle functies op [0, N] die aan de randvoorwaarden van de differentiaalvergelijking voldoen, kunnen we de oplossing van het inhomogene probleem vinden door (4.8) in te vullen in (4.1). We vinden dan

$$\xi\left(\sum_{j=1}^{N}\frac{\partial \mathbf{X}_{j}}{\partial t}\cos\left(\frac{j\pi n}{N}\right)\right) = -k\left(\sum_{j=1}^{N}\mathbf{X}_{j}\cos\left(\frac{j\pi n}{N}\right)\cdot\left(\frac{\pi j}{N}\right)^{2}\right) + \mathbf{f}_{n}.$$

Beide kanten vermenigvuldigen met $\cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right)$, p vast en integreren van 0 tot N over n levert

$$\xi \frac{\partial \boldsymbol{X}_p}{\partial t} \left(\int_0^N \cos^2\left(\frac{p\pi n}{N}\right) \right) \mathrm{d}n = -k\boldsymbol{X}_p \left(\frac{\pi p}{N}\right)^2 \left(\int_0^N \cos^2\left(\frac{p\pi n}{N}\right) \right) \mathrm{d}n + \int_0^N \boldsymbol{f}_n \cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right) \mathrm{d}n.$$

Omdat $\left(\int_0^N \cos^2\left(\frac{p\pi n}{N}\right)\right) dn = \frac{N}{2}$ voor $p \ge 1$, volgt nu

$$\frac{\xi N}{2} \frac{\partial \boldsymbol{X}_p}{\partial t} + \left(k \frac{\pi^2 p^2}{2N}\right) \boldsymbol{X}_p = \int_0^N \boldsymbol{f}_n \cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right) \mathrm{d}n$$

en deze vergelijking schrijven we om tot

$$\xi_p \frac{\partial \boldsymbol{X}_p}{\partial t} + k_p \boldsymbol{X}_p = \boldsymbol{f}_p \tag{4.9}$$

met $k_p = \frac{1}{2} \left(k \frac{\pi^2 p^2}{N} \right)$, $\xi_p = \frac{1}{2} \xi N$ en $\boldsymbol{f}_p = \int_0^N \boldsymbol{f}_n \cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right) \mathrm{d}n$. Voor p = 0 vinden we dat $\xi_0 = \xi N$, $k_0 = 0$ en $\boldsymbol{f}_0 = \int_0^N \boldsymbol{f}_n \mathrm{d}n$.

Er geldt $\mathbb{E}[f_{p\alpha}(t)] = 0$ en voor de verwachting van $\mathbb{E}[f_{p\alpha}(t)f_{q\beta}(t')]$ schrijven we

$$\mathbb{E}\left[f_{p\alpha}(t)f_{q\beta}(t')\right] = \int_{0}^{N} \int_{0}^{N} \mathbb{E}\left[f_{n\alpha}(t)f_{m\beta}(t')\right] \cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right) \cos\left(\frac{q\pi m}{N}\right) dn dm$$
$$= 2\xi k_{B}T\delta_{\alpha\beta}\delta(t-t')\delta(p-q)\int_{0}^{N} \cos^{2}\left(\frac{p\pi m}{N}\right) dm.$$

Als p = 0 dan

$$\mathbb{E}\left[f_{p\alpha}(t)f_{q\beta}(t')\right] = 2\xi k_B T N \delta_{\alpha\beta} \delta_{pq} \delta(t-t')$$

en als $p \geq 1$ dan

$$\mathbb{E}\left[f_{p\alpha}(t)f_{q\beta}(t')\right] = \xi k_B T N \delta_{\alpha\beta} \delta_{pq} \delta(t-t')$$

Oplossen van (4.9), een eerste orde lineaire differentiaalvergelijking, doen we door beide kanten van de differentiaalvergelijking te vermenigvuldigen met de integrerende factor $\mu = e^{\int \frac{k_p}{\xi_p} dt}$. Dit geeft ons de oplossing

$$\boldsymbol{X}_{p}(t) = \boldsymbol{X}_{p}(0)e^{-\frac{k_{p}}{\xi_{p}}t} + \frac{1}{\xi_{p}}\int_{0}^{t}e^{-\frac{k_{p}}{\xi_{p}}(t-t')}\boldsymbol{f}_{p}(t')\mathrm{d}t'.$$

De algemene oplossing van (4.1) is dus

$$\boldsymbol{R}_{n}(t) = \boldsymbol{X}_{0}(t) + \sum_{p=1}^{N} \boldsymbol{X}_{p}(t) \cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right)$$
(4.10)

met

$$\boldsymbol{X}_{p}(t) = \boldsymbol{X}_{p}(0)e^{-\frac{k_{p}}{\xi_{p}}t} + \frac{1}{\xi_{p}}\int_{0}^{t}e^{-\frac{k_{p}}{\xi_{p}}(t-t')}\boldsymbol{f}_{p}(t')\mathrm{d}t'$$
(4.11)

waarbij \mathbf{f}_p , k_p en ξ_p als in (4.9).

Voor iedere n geeft (4.10) de positie van kraal n weer. De oplossing is geschreven in termen van normaalcoördinaten, waarbij X_0 de positie van het massamiddelpunt van het polymeer voorstelt, want

$$\boldsymbol{X}_0 = \frac{1}{N} \int_0^N \boldsymbol{R}_n \mathrm{d}\boldsymbol{n}$$

en X_n de amplitude van de cosinusreeks met de X_n -en onderling onafhankelijk.

4.2 Het type diffusieproces

Om iets te kunnen zeggen over de verplaatsing van een monomeer in de tijd, en daarmee over het soort diffusieproces, bepalen we de variantie van een monomeer. De variantie van een monomeer stelt de gemiddelde kwadratische verplaatsing ten opzichte van het massamiddelpunt van de keten in de tijd voor. Zodra de variantie bekend is, is ook het verband tussen de verplaatsing en de tijd bekend. Het soort verband vertelt wat voor soort diffusieproces optreedt tijdens de verplaatsing van het polymeer in de vloeistof.

4.2.1 Variantie van een monomeer

Voor de variantie van een willekeurig monomeer geldt

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{R}_{n}(t)-\boldsymbol{R}_{n}(0)\right)=\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{X}_{0}(t)-\boldsymbol{X}_{0}(0)\right)+\operatorname{Var}\left(\sum_{j=1}^{N}(\boldsymbol{X}_{p}(t)-\boldsymbol{X}_{p}(0))\cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right)\right)=$$
$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{X}_{0}(t)\right)+\mathbb{E}\left[\left(\sum_{p=1}^{N}(\boldsymbol{X}_{p}(t)-\boldsymbol{X}_{p}(0))\cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right)-\sum_{p=1}^{N}(\boldsymbol{X}_{p}(0)-\boldsymbol{X}_{p}(0))\cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right)\right)^{2}\right]=$$
$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{X}_{0}(t)\right)+\sum_{p,q=1}^{\infty}\mathbb{E}\left[\left(\boldsymbol{X}_{p}(t)-\boldsymbol{X}_{p}(0)\right)\cdot\left(\boldsymbol{X}_{q}(t)-\boldsymbol{X}_{q}(0)\right)\right]\cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right)\cos\left(\frac{q\pi n}{N}\right).$$
(4.12)

Om de variantie van een willekeurig monomeer uit te rekenen is dus de variantie van het massamiddelpunt nodig en de autocorrelatiefunctie $\mathbb{E}\left[(\mathbf{X}_p(t) - \mathbf{X}_p(0)) \cdot (\mathbf{X}_q(t) - \mathbf{X}_q(0))\right]$.

Autocorrelatiefunctie

Voor het berekenen van de autocorrelatiefunctie nemen we aan dat de beginconditie van het probleem ver in het verleden ligt. Dan is de keten in evenwicht op tijdstip t = 0. Het homogene deel van de oplossing X_p gaat exponentieel naar 0, dus om de autocorrelatiefunctie op te stellen kunnen we X_p schrijven als

$$\boldsymbol{X}_p(t) = \frac{1}{\xi_p} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{k_p}{\xi_p}(t-t')} f_p(t') \mathrm{d}t'.$$

Dan $\mathbf{X}_{p}(t) - \mathbf{X}_{p}(0) = \frac{1}{\xi_{p}} \int_{0}^{t} e^{-\frac{k_{p}}{\xi_{p}}(t-t')} f_{p}(t') dt'.$

Voor de autocorrelatie functie $\mathbb{E}\left[(X_{p\alpha}(t) - X_{p\alpha}(0))(X_{q\beta}(t) - X_{q\beta}(0))\right]$ geldt dan

$$\mathbb{E}\left[(X_{p\alpha}(t) - X_{p\alpha}(0))(X_{q\beta}(t) - X_{q\beta}(0))\right] = \frac{1}{\xi_p \xi_q} \int_0^t \int_0^t e^{-\frac{k_p}{\xi_p}(t-t_1)} e^{-\frac{k_q}{\xi_q}(t-t_2)} \mathbb{E}\left[f_{p\alpha}(t_1)f_{q\beta}(t_2)\right] dt_1 dt_2$$

Als $p \ge 1$ dan

$$\mathbb{E}\left[(X_{p\alpha}(t) - X_{p\alpha}(0))(X_{q\beta}(t) - X_{q\beta}(0))\right] = \frac{\xi k_B T N \delta_{\alpha\beta} \delta_{pq}}{\xi_p \xi_q} \int_0^t \int_0^t e^{-\frac{k_p}{\xi_p}(2t - t_1 - t_2)} dt_1 dt_2$$
$$= \frac{k_B T \delta_{\alpha\beta} \delta_{pq}}{k_p} \left(1 - e^{-2\frac{k_p}{\xi_p}t}\right)$$

en dan

$$\mathbb{E}\left[\left(\boldsymbol{X}_{p}(t)-\boldsymbol{X}_{p}(0)\right)\cdot\left(\boldsymbol{X}_{q}(t)-\boldsymbol{X}_{q}(0)\right)\right]=3\frac{k_{B}T\delta_{pq}}{k_{p}}\left(1-e^{-2\frac{k_{p}}{\xi_{p}}t}\right).$$
(4.13)

Variantie massamiddelpunt

Voor de variantie van het massamiddelpunt X_0 geldt

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{X}_{0}\right) = \sum_{\alpha = x, y, z} \mathbb{E}\left[\left(X_{0\alpha}(t) - X_{0\alpha}(0)\right)^{2}\right].$$
(4.14)

We vinden

$$\mathbb{E}\left[(X_{p\alpha}(t) - X_{p\alpha}(0))^2 \right] = \mathbb{E}\left[\left(X_p(0) \left[e^{-\frac{k_p}{\xi_p}t} - 1 \right] + \frac{1}{\xi_p} \int_0^t e^{-\frac{k_p}{\xi_p}(t-t_1)} f_{p\alpha}(t_1) dt_1 \right)^2 \right] \\ = \mathbb{E}\left[\left(X_p(0) \left[e^{-\frac{k_p}{\xi_p}t} - 1 \right] \right)^2 \right] \\ + \frac{1}{\xi_p^2} \int_0^t \int_0^t \mathbb{E}\left[f_p(t_1) f_p(t_2) \right] e^{-\frac{k_p}{\xi_p}(2t-t_1-t_2)} dt_1 dt_2.$$

Als p = 0, dan stelt X_p het massamiddelpunt voor en geldt

$$\mathbb{E}\left[\left(X_{p\alpha}(t) - X_{p\alpha}(0)\right)^2\right] = \frac{2k_B T}{\xi N} \delta_{\alpha\beta} \cdot t.$$
(4.15)

Substitutie van (4.15) in (4.14) levert

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{X}_{0}\right) = \frac{6k_{B}T}{\xi N} \cdot t.$$
(4.16)

Als we nu (4.13) en (4.16) in (4.12) substitueren, vinden we voor de variantie van een willekeurig monomeer

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{R}_{n}(t) - \boldsymbol{R}_{n}(0)\right) = \frac{6k_{B}T}{\xi N} \cdot t + \sum_{p=1}^{N} 3\frac{k_{B}T}{k_{p}} \left(1 - e^{-2\frac{k_{p}}{\xi_{p}}t}\right) \cos^{2}\left(\frac{p\pi n}{N}\right).$$
(4.17)

Om de variantie te benaderen kan in (4.17) de som vervangen worden door een integraal en we nemen de limiet van N naar oneindig.

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{R}_{n}(t)-\boldsymbol{R}_{n}(0)\right)\approx\frac{6k_{B}T}{\xi N}t+\int_{1}^{\infty}\frac{6k_{B}TN}{k\pi^{2}p^{2}}\cos^{2}\left(\frac{p\pi n}{N}\right)\left(1-e^{-2\frac{k_{p}}{\xi_{p}}t}\right)\mathrm{d}p.$$

Voordat een goede afschatting van de cosinus term gedaan kan worden, wordt een transformatie uitgevoerd. Zo kan gecontroleerd worden of de *n*-afhankelijkheid aanwezig blijft. De transformatie $\tilde{p} = \frac{p\pi n}{N}$ resulteert in



(a) Benadering van de cosinus term voor p van 1 tot (b) Benadering van de cosinus term voor p van 1 tot 10. 100.

Figuur 4.1: Figuren van de benadering voor kraal n=20.

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{R}_{n}(t) - \boldsymbol{R}_{n}(0)\right) \approx \frac{6k_{B}T}{\xi N}t + \int_{\frac{\pi n}{N}}^{\infty} \frac{6k_{B}Tn}{k\pi\tilde{p}^{2}}\cos^{2}\left(\tilde{p}\right)\left(1 - e^{-2\frac{k\tilde{p}^{2}}{\xi n^{2}}t}\right)\mathrm{d}\tilde{p}.$$
(4.18)

Als \tilde{p} naar oneindig gaat, dan kunnen we $\frac{1}{\tilde{p}^2}\cos^2{(\tilde{p})}$ benaderen met $\frac{1}{2\tilde{p}^2}$. In figuur 4.1 is de functie $y_1 = \frac{1}{\tilde{p}^2}\cos^2{(\tilde{p})}$ te zien en zijn benadering $y_2 = \frac{1}{2\tilde{p}^2}$. In figuur 4.1 bis goed te zien dat als \tilde{p} groter is dan 20, y_1 en y_2 beiden nagenoeg 0 zijn geworden. Voor p > 2 zijn de oppervlaktes onder de grafieken vergelijkbaar zijn.

Met behulp van deze benadering kan (4.18) herschreven worden tot

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{R}_{n}(t)-\boldsymbol{R}_{n}(0)\right) \approx \frac{6k_{B}T}{\xi N}t + \frac{3k_{B}Tn}{k\pi}\int_{\frac{n\pi}{N}}^{\infty}\frac{1}{\tilde{p}^{2}}\left(1-e^{-2\frac{k\tilde{p}^{2}}{\xi n^{2}}t}\right)\mathrm{d}\tilde{p}$$
$$= \frac{6k_{B}T}{\xi N}t + \frac{3k_{B}Tn}{k\pi}\left(\frac{N}{n\pi} - \int_{\frac{n\pi}{N}}^{\infty}\frac{1}{\tilde{p}^{2}}e^{-2\frac{kt}{\xi n^{2}}\tilde{p}^{2}}\mathrm{d}\tilde{p}\right)$$

De integraal $\int_{\frac{n\pi}{N}}^{\infty} \frac{1}{\tilde{p}^2} e^{-2\frac{kt}{\xi n^2}\tilde{p}^2} d\tilde{p}$ uit (4.19) kan met behulp van partiële integratie geschreven worden als

$$\frac{N}{n\pi}e^{-2\frac{kt\pi^2}{\xi N^2}} - \frac{4kt}{\xi n^2} \left(\int_0^\infty e^{-2\frac{kt}{\xi n^2}\tilde{p}^2} \mathrm{d}\tilde{p} - \int_0^{\frac{n\pi}{N}} e^{-2\frac{kt}{\xi n^2}\tilde{p}^2} \mathrm{d}\tilde{p} \right).$$
(4.19)

Na Taylorontwikkeling van $e^{-2\frac{kt}{\xi n^2}\tilde{p}^2}$ rond t = 0 volgt dat voor $\frac{\xi}{2k\pi^2} < t < \tau_R$ de integraal $\int_0^{\frac{n\pi}{N}} e^{-2\frac{kt}{\xi n^2}\tilde{p}^2} d\tilde{p}$ nauwelijks een bijdrage levert aan (4.19). Daarom geldt voor de variantie van een willekeurig monomeer voor $\frac{\xi}{2k\pi^2} < t < \tau_R$:

$$\operatorname{Var}(\boldsymbol{R}_{n}(t) - \boldsymbol{R}_{n}(0)) \approx \frac{6k_{B}T}{\xi N} t + \frac{Nb^{2}}{\pi^{2}} \left(1 - e^{-2\frac{k\pi^{2}}{\xi N^{2}}t}\right) + \frac{\sqrt{6k_{B}T}b}{2\sqrt{\xi\pi}}\sqrt{t}.$$
(4.20)

4.2.2 Diffusie van het proces onder invloed van uitgesloten volume interacties

Nu de variantie van een willekeurig monomeer benaderd is, kan een uitspraak worden gedaan over hoe een monomeer zich verplaatst ten opzichte van het massamiddelpunt in de tijd. Hiertoe wordt (4.17) nog eens bekeken.

De e-macht kan met behulp van Taylorontwikkeling geschreven worden als

$$e^{-2\frac{k_p}{\xi_p}t} = 1 + \frac{-2k\pi^2 p^2}{\xi N^2}t + \frac{1}{2!}\left(\frac{-2k\pi^2 p^2}{\xi N^2}\right)^2 t^2 + \frac{1}{3!}\left(\frac{-2k\pi^2 p^2}{\xi N^2}\right)^3 t^3 + O(t^4) \quad \text{voor alle } t.$$
(4.21)

Kleine waarden van t

Voor zeer kleine waarden van $t, t \ll \frac{\xi N^2}{2k\pi^2 p^2}$ met 1 , kunnen de termen met machten van <math>t in (4.21) verwaarloosd worden. De kortste tijd hoort bij p = N. Dan: $t \ll \frac{\xi}{2k\pi^2}$. De som over p in (4.17) levert dan een bijdrage van $\left(\frac{12k_BT}{\xi N} + \frac{6k_BT}{\xi N}\right)t$ aan de variantie van een monomeer. Het monomeer zal zich lineair in de tijd verplaatsen, net als het massamiddelpunt van de keten.

Grote waarden van t

Voor zeer grote waarden van t, als $t \gg \tau_R$, dan kan de term $e^{-2\frac{k_p}{\xi_p}t}$ verwaarloosd worden en er blijft een term onafhankelijk van t over in de som. Ook in dit geval domineert in (4.17) de lineaire term en verplaatst het monomeer zich lineair in de tijd.

Tussenliggende waarden van t

Voor alle tussenliggende waarden van t, ofwel $\frac{\xi}{2k\pi^2} < t < \tau_R$ wordt gebruik gemaakt van (4.20). Voor $t < \tau_R$ zijn de termen met machten van t in de taylorontwikkeling van de e-macht te verwaarlozen. De tweede term in (4.19) levert dan nauwelijks bijdrage aan de variantie van een monomeer. Oplossen van

$$\frac{6k_BT}{\xi N}t = \frac{\sqrt{6k_BT}b}{2\sqrt{\xi\pi}}\sqrt{t}$$

 $t = \frac{\xi N^2 b^2}{24k_B T}.$

geeft

Omdat
$$t$$
 in de orde van de Rouse tijd is, domineert in deze situatie de wortelterm over de lineaire term. Een monomeer zal zich als $t^{1/2}$ verplaatsen ten opzichte van het massamiddelpunt van de keten.

Wanneer de lineaire term, de e-macht en de wortelterm in een figuur geplot worden, is goed te zien welke term op welk moment de grootste bijdrage levert aan de variantie van een monomeer. Figuur 4.2 laat, zoals verwacht, zien dat voor kleine tijd de wortelterm domineert en voor zeer grote tijd de lineaire term.

We zien dus dat voor zeer kleine waarden van de tijd de verplaatsing van een monomeer ten opzichte van het massamiddelpunt gaat als $t^{1/2}$. Zoals eerder vermeld worden processen die



Figuur 4.2: Verschillende termen uit (4.17) voor t van 0 tot 1000.

verlopen als Dt^{α} met $\alpha < 1$ gecategoriseerd als subdiffusieve processen. De beweging van een monomeer verbonden met andere monomeren in een oplosmiddel is dus subdiffusief. Dit subdiffusieve gedrag zal vergeleken worden met het gedrag van hetzelfde polymeer dat in oplossing beweegt beweegt waarbij er wel uitgesloten volume interacties tussen monomeren in de keten optreden.

4.3 Oplossing van Langevin vergelijking met uitgesloten volume interacties

De differentiaalvergelijking uit hoofdstuk 3.2.2 is niet lineair. Daarom wordt (3.4), zonder interactiepotentiaal, geschreven als

$$\xi_p \frac{d}{dt} \boldsymbol{X}_p(t) = -k_p \boldsymbol{X}_p + \boldsymbol{f}_p(t),$$

waarbij het effect van de onderlinge interacties binnen de keten weergegeven wordt in de parameter k_p . Parameter ξ_p blijft dezelfde als in (4.9).

Als $p \ge 1$ dan geldt

$$\mathbb{E}\left[X_{p\alpha}(t)X_{p\beta}(t)\right] = \frac{4k_B T \delta_{\alpha\beta}}{\xi N} \left(\int_{-\infty}^0 \int_{-\infty}^0 e^{-\frac{k_p}{\xi_p}(2t-t_1-t_2)} \delta(t_1-t_2) \mathrm{d}t_1 \mathrm{d}t_2 + \int_0^t \int_0^t e^{-\frac{k_p}{\xi_p}(2t-t_1-t_2)} \delta(t_1-t_2) \mathrm{d}t_1 \mathrm{d}t_2\right)$$
$$= \frac{k_B T \delta_{\alpha\beta}}{k_p}$$

En dan

$$\mathbb{E}\left[\boldsymbol{X}_{p}(t) \cdot \boldsymbol{X}_{p}(t)\right] = 3 \cdot \frac{k_{B}T}{k_{p}}$$
(4.22)

Om de waarde van k_p te vinden maken we gebruik van (4.22) en schrijven

$$k_p = \frac{3}{\mathbb{E}[\boldsymbol{X}_p^2]_{eq}} k_B T$$

voor $p \ge 1$ en $k_0 = 0$. Deze aanname wordt 'pre-averaging' genoemd. Hier is $\mathbb{E}[X_p^2]_{eq}$ de evenwichtsverdeling van X_p^2 . Voor de berekening van $\mathbb{E}[X_p^2]_{eq}$ schrijven we

$$\boldsymbol{X}_p = -rac{1}{p\pi} \int_0^N \sin(rac{p\pi n}{N}) rac{\partial \boldsymbol{R}_n}{\partial n} \mathrm{d}n$$

Dan

$$\mathbb{E}\left[\boldsymbol{X}_{p}^{2}\right]_{eq} = \frac{1}{p^{2}\pi^{2}} \int_{0}^{N} \int_{0}^{N} \sin\left(\frac{p\pi n}{N}\right) \sin\left(\frac{p\pi m}{N}\right) \mathbb{E}\left[\frac{\partial \boldsymbol{R}_{n}}{\partial n} \cdot \frac{\partial \boldsymbol{R}_{m}}{\partial m}\right]_{eq} \mathrm{d}n \mathrm{d}m \qquad (4.23)$$

en na substitutie van

$$\frac{\partial}{\partial n}\boldsymbol{R}_n \cdot \frac{\partial}{\partial m}\boldsymbol{R}_m = -\frac{1}{2}\frac{\partial^2}{\partial n\partial m}(\boldsymbol{R}_n - \boldsymbol{R}_m)^2$$

in (4.23) volgt

$$\mathbb{E}\left[\boldsymbol{X}_{p}^{2}\right]_{eq} = -\frac{1}{2p^{2}\pi^{2}} \int_{0}^{N} \int_{0}^{N} \sin\left(\frac{p\pi n}{N}\right) \sin\left(\frac{p\pi m}{N}\right) \frac{\partial^{2}}{\partial n \partial m} \mathbb{E}\left[(\boldsymbol{R}_{n} - \boldsymbol{R}_{m})^{2}\right]_{eq} \mathrm{d}n \mathrm{d}m$$

Dan geldt

$$k_p^{-1} = -\frac{1}{6p^2\pi^2 k_B T} \int_0^N \int_0^N \sin\left(\frac{p\pi n}{N}\right) \sin\left(\frac{p\pi m}{N}\right) \frac{\partial^2}{\partial n \partial m} \mathbb{E}\left[\left(\boldsymbol{R}_n - \boldsymbol{R}_m\right)^2\right]_{eq} \mathrm{d}n \mathrm{d}m. \quad (4.24)$$

Door handig gebruik te maken van de convergentie van de integralen voor grote waarden van p, kan (4.24) omgeschreven worden tot

$$k_p^{-1} \simeq \frac{1}{6p^2 \pi^2 k_B T} \frac{N}{2} \int_{-\infty}^{\infty} \cos\left(\frac{p\pi}{N}(m-n)\right) \frac{\partial^2}{\partial m \partial n} \mathbb{E}\left[\left(\boldsymbol{R}_n - \boldsymbol{R}_m\right)^2\right]_{eq} \mathrm{d}(m-n)$$

Onder aanname dat $\mathbb{E}\left[(\mathbf{R}_n - \mathbf{R}_m)\right]_{eq} \simeq |n - m|^{\nu} b$ volgt een benadering voor k_p :

$$k_p \simeq \frac{N^{-2\nu}}{b^2} k_B T p^{2\nu+1}.$$
(4.25)

Hierbij is ν de Flory exponent die de beweging van het polymeer beïnvloedt. Zoals in hoofdstuk 3.2 vermeld, wordt in het Rouse model ν gelijk aan een half genomen, maar wanneer uitgesloten volume interacties meegenomen worden zal voor een grotere waarde van ν gekozen worden.

4.4 Het type diffusieproces onder invloed van uitgesloten volume interacties

Ook onder invloed van uitgesloten volume interacties kan het type diffusieproces bepaald worden. Op dezelfde manier als in hoofdstuk 4.2 kan de variantie van het massamiddelpunt van de keten bepaald worden, net als de autocorrelatiefunctie en daarmee de variantie van een willekeurig monomeer.

4.4.1 Variantie van een monomeer

Voor de variantie van het massamiddelpunt X_0 geldt

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{X}_{0}\right) = \frac{6k_{B}T}{\xi N}t$$

en voor de autocorrelatiefunctie geldt

$$\mathbb{E}\left[\left(\boldsymbol{X}_{p}(t)-\boldsymbol{X}_{p}(0)\right)\cdot\left(\boldsymbol{X}_{q}(t)-\boldsymbol{X}_{q}(0)\right)\right]=\frac{3k_{B}T\delta_{pq}}{k_{p}}\left(1-e^{-2\frac{k_{p}}{\xi_{p}}}\right)$$

met k_p als in (4.25) en ξ_p als in (4.9).

De variantie van een willekeurig monomeer is dan gelijk aan

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{R}_{n}(t)-\boldsymbol{R}_{n}(0)\right)=\frac{6k_{B}T}{\xi N}t+\sum_{p=1}^{\infty}\frac{3k_{B}T}{k_{p}}\left(1-e^{-2\frac{k_{p}}{\xi_{p}}}\right)\cos^{2}\left(\frac{p\pi n}{N}\right).$$

Om deze variantie te benaderen wordt de som opnieuw door een integraal vervangen en dezelfde transformatie uitgevoerd als in (4.18).

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{R}_{n}(t) - \boldsymbol{R}_{n}(0)\right) \approx \frac{6k_{B}T}{\xi N}t + \frac{3b^{2}N^{2\nu+1}}{n\pi} \int_{\frac{\pi n}{N}}^{\infty} \frac{1}{\tilde{p}^{2\nu+1}} \left(1 - e^{-\frac{k_{\tilde{p}}}{\xi_{\tilde{p}}}t}\right) \cos^{2}\left(\tilde{p}\right) \mathrm{d}\tilde{p}.$$

De benadering $\frac{1}{\tilde{p}^{2\nu+1}}\cos^2(\tilde{p}) \approx \frac{1}{2\tilde{p}^{2\nu+1}}$ levert

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{R}_{n}(t) - \boldsymbol{R}_{n}(0)\right) \approx \frac{6k_{B}T}{\xi N}t + \frac{3b^{2}(n\pi)^{2\nu}}{2} \int_{\frac{\pi n}{N}}^{\infty} \frac{1}{\tilde{p}^{2\nu+1}} \left(1 - e^{-\frac{k_{B}Tt}{\xi b^{2}(n\pi)^{2\nu+1}}\tilde{p}^{2\nu+1}}\right) \mathrm{d}\tilde{p}$$

en na uitrekenen van de integraal volgt

$$\operatorname{Var}\left(\boldsymbol{R}_{n}(t) - \boldsymbol{R}_{n}(0)\right) \approx \frac{6k_{B}T}{\xi N} t + \frac{3b^{2}N^{2\nu}}{4\nu} \left(1 - e^{-\frac{k_{B}Tt}{\xi b^{2}N^{2\nu+1}}}\right) + \frac{3b(2\nu+1)\sqrt{k_{B}T}(n\pi)^{\nu}}{8\nu\sqrt{\xi n}}\sqrt{t}.$$
 (4.26)

4.4.2 Diffusie van het proces

Net als in geval zonder de uitgesloten volume interacties zal voor zeer kleine waarden van t en voor zeer grote waarden van t de variantie van een willekeurig monomeer lineair met de tijd toenemen. Voor tussenliggende waarden van t wordt (4.26) bekeken.

Oplossen van

$$\frac{6k_BT}{\xi N}t = \frac{3b(2\nu+1)\sqrt{k_BT}(n\pi)^{\nu}}{8\nu\sqrt{\xi n}}\sqrt{t}$$

geeft

$$t = \frac{b^2 (2\nu + 1)^2 (n\pi)^{2\nu} \xi}{16^2 \nu^2 n k_B T} N^2.$$

Als n=Ndan

$$t = \frac{b^2 (2\nu+1)^2 \pi^{2\nu} \xi}{16^2 \nu^2 k_B T} N^{2\nu+1}.$$

Voor $\nu > \frac{1}{2}$, wat het geval is bij de beweging van een polymeer onder invloed van uitgesloten volume interacties, zal deze tijd langer zijn dan de berekende 'cross over' tijd uit paragraaf 4.2.2. Dit betekent dat de uitgesloten volume interacties ervoor zorgen dat het polymeer zich langzamer in de vrije ruimte beweegt dan wanneer deze interacties niet aanwezig zijn.

Hoofdstuk 5

Simulatie

In het voorgaande hoofdstuk is de translocatie van een polymeer in de vrije ruimte bestudeerd. Waar we echt geïnteresseerd in zijn, is de translocatie van een polymeer door een nanoporie in een membraan. Voor deze situatie is geen differentiaalvergelijking op te stellen die analytisch op te lossen is. Daarom wordt dit deel van het project met behulp van een computersimulatie onderzocht. Het programma dat hiervoor gebruikt wordt is geschreven in C.

Na met het computermodel de translocatietijd te hebben gesimuleerd wordt een uitspraak gedaan over het effect van de uitgesloten volume interacties tussen monomeren in de keten op de translocatietijd van een polymeer.

5.1 Het model

Het model dat gebruikt wordt voor de simulatie is geschreven door onderzoekers die eerder onderzoek hebben gedaan naar de verplaatsing van een polymeer door een porie in een membraan. In een tijdstap in het model wordt voor elke kraal de Langevin vergelijking

$$m\frac{d^2\boldsymbol{R}_n}{dt^2} = -\xi\frac{d\boldsymbol{R}_n}{dt} + k\left[\boldsymbol{R}_{n+1} + \boldsymbol{R}_{n-1} - 2\boldsymbol{R}_n\right] + \boldsymbol{f}_n(t)$$
(5.1)

numeriek opgelost met behulp van het Velocity Verlet algoritme. Merk op dat, anders dan bij de afleiding van de Langevin vergelijking in hoofdstuk 3.3, hier de massa van een kraal niet verwaarloosd wordt.

De snelheidsvector behorend bij een kraal bepaalt de volgende positie van de kraal en hangt af van de krachten die in de betreffende tijdstap op de kraal werken. Onderscheid wordt gemaakt tussen drie krachten: de Brownse krachtenl, de wrijving met de vloeistof en de onderlinge interacties tussen monomeren in de keten en het membraan. Als twee kralen in elkaars buurt komen, dan werkt er op deze twee kralen een afstotende kracht veroorzaakt door de Weeks-Chandler-Anderson (WCA) potentiaal [5]:

$$f_{wca} = 24\epsilon \left(2\left(\frac{\sigma}{x}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{x}\right)^6 \right) \frac{1}{x}$$
(5.2)

met σ de afstand waarop de potentiële energie gelijk wordt aan 0 en ϵ de diepte van de potentiaalput. De grootte van de kracht daalt naar 0 als de afstand tussen de twee kralen groter wordt. Kralen die naaste buren zijn ondervinden daarnaast ook de aantrekkende kracht afkomstig van de veerkracht. De krachten die de hydrodynamische interacties representeren worden weer buiten beschouwing gelaten. De totale kracht die op één kraal werkt is in dit model dus gelijk aan

$$\boldsymbol{F}_n = \nabla_{\boldsymbol{R}_n} U - \xi \frac{d\boldsymbol{R}_n}{dt} + \boldsymbol{f}_n(t).$$

In een speciaal geval komt daarbij opgeteld een externe kracht, namelijk als de betreffende kraal zich in de nanoporie van het membraan bevindt. De som van de krachten die op deze kraal werken is gelijk aan

$$F_n = \nabla_{R_n} U - \xi \frac{dR_n}{dt} + f_n(t) + f_{ext}.$$

Omschrijven van (5.1) levert de vergelijking $\dot{\boldsymbol{v}} = \frac{1}{m} \boldsymbol{F}_n$.

Voordat de werkelijke simulatie begint, wordt de keten in evenwichtspositie gebracht zonder de z-coördinaat van de laatste en de op een na laatste kraal te veranderen. Zodra de evenwichtsconfiguratie is bereikt, zal de computer net zo veel tijdstappen uitvoeren en dus de Langevin vergelijking oplossen voor elke kraal, tot de keten in zijn geheel van de cis- naar de transkant van het membraan verplaatst is. Het aantal tijdstappen dat hiervoor nodig is geweest wordt nu de translocatietijd genoemd.

Het membraan is net als het polymeer in dit model opgebouwd uit kralen. Op de kralen die onderdeel zijn van het membraan werken niet dezelfde krachten als op de kralen die onderdeel zijn van het polymeer. Door de afwezigheid van de Brownse krachten zal het membraan op zijn plek blijven. De afstotende krachten die op de kralen werken als een kraal uit het polymeer te dicht in de buurt van een kraal in het membraan komt, zorgen ervoor dat het polymeer zich alleen door de nanoporie in het membraan kan verplaatsen.

Translocatietijden als resultaat van de simulatie zijn dimensieloos. Omdat ϵ een energie is, kan ook geschreven worden $\epsilon = \frac{1}{2}mv^2$ en dus $v = \sqrt{\frac{2\epsilon}{m}}$. Omdat $t = \frac{s}{v}$ en σ een afstand is, geldt dat

$$t_0 = \sqrt{\frac{m\sigma^2}{2\epsilon}} \tag{5.3}$$

een tijd is. Door de translocatietijden uit de simulatie te vermenigvuldigen met t_0 , waarbij ϵ de energie van een nucleotide, σ de diameter van een nucleotide, en m waarden hebben die overeenkomen met de fysische waarden, kan de translocatietijd in seconden teruggerekend worden. Gebruik makende van de waarden $\epsilon = 4.14 \cdot 10^{-21}$ J, $\sigma = 0.34 \cdot 10^{-9}$ m en $m = 0.7 \cdot 10^{-21}$ kg, volgt voor de omrekeningsfactor:

$$t_0 = 9.886 \cdot 10^{-11} \text{s}.$$

5.1.1 Velocity Verlet algoritme

Het Velocity Verlet algoritme, waarmee (5.1) wordt opgelost, wordt afgeleid aan de hand van de taylorontwikkelingen van $\boldsymbol{x}(t + \Delta t)$ en $\boldsymbol{v}(t + \Delta t)$ rond $t = \Delta t$:

$$\boldsymbol{x}(t + \Delta t) = \boldsymbol{x}(t) + \boldsymbol{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2}\boldsymbol{a}(t)\Delta t^2 + O(\Delta t^3)$$

en

$$\boldsymbol{v}(t + \Delta t) = \boldsymbol{v}(t) + \Delta t \boldsymbol{a}(t) + \frac{\Delta t^2}{2} \dot{\boldsymbol{a}}(t) + O(\Delta t^3)$$

met v de snelheid en a de versnelling van de kraal.

Substitutie van de Taylorontwikkeling van $\dot{\boldsymbol{v}}(t + \Delta t)$ rond $t = \Delta t$ in bovenstaande vergelijking levert

$$\boldsymbol{v}(t+\Delta t) = \boldsymbol{v}(t) + \frac{\Delta t}{2} \left(\boldsymbol{a}(t) + \boldsymbol{a}(t+\Delta t)\right) + O(h^3).$$

De methode

$$\begin{aligned} \boldsymbol{x}(t + \Delta t) &= \boldsymbol{x}(t) + \boldsymbol{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2}\boldsymbol{a}(t)\Delta t^2 \\ \boldsymbol{v}(t + \Delta t) &= \boldsymbol{v}(t) + \frac{\Delta t}{2}\left(\boldsymbol{a}(t) + \boldsymbol{a}(t + \Delta t)\right) \end{aligned}$$

staat bekend als het Velocity Verlet algoritme.

Deze numerieke integratiemethode is zeer geschikt voor het oplossen van bewegingsvergelijkingen, omdat hier vaak de positie én de snelheid op hetzelfde tijdstip gewenst zijn. Bovendien is de methode orde Δt^3 nauwkeurig.

5.1.2 Aannames

De aannames die gedaan zijn om tot het model te komen, zijn:

- Er kan zich slechts één monomeer tegelijk in de nanoporie bevinden.
- De afstotende krachten tussen monomeren zijn ten gevolge van de WCA (Weeks-Chandler-Anderson) potentiaal.
- De veerkracht die de kralen bij elkaar houdt wordt gegeven door

$$f = -k_v \frac{R_0^2}{R_0^2 - x^2} x$$

met k_v de veerconstante, x de afstand tussen twee opeenvolgende kralen en R_0 de maximale afstand waarop de binding in stand blijft.

- Het effect van hydrodynamische interacties is verwaarloosbaar.
- De ionenstroom binnen de zoutoplossing beïnvloedt de beweging van het polymeer niet.

De laatste twee aannames zijn gedaan om tot een eenvoudiger computersimulatie te komen.

5.2 Methode

Om het effect van de uitgesloten volume interacties tussen de kralen in de keten op de translocatietijd te onderzoeken, worden de translocatietijden van drie verschillende situaties met elkaar vergeleken. In eerste instantie zal het model gebruikt worden zoals hierboven beschreven. Daarna zullen in het model de afstotende krachten tussen monomeren in het polymeer verwaarloosd worden (geval 1). Hetzelfde wordt nog eens gedaan, maar nu worden de afstotende krachten tussen monomeren in het polymeer alleen aan de transkant van het membraan verwaarloosd (geval 2). In dit geval ligt de nadruk op het onderzoeken van het effect van de ophoping van de kralen aan de transkant van het membraan op de translocatietijd. Biilage A bevet het deel van de simulatiegede waarin de afstetande krachten tussen monomeren

Bijlage A bevat het deel van de simulatiecode waarin de afstotende krachten tussen monomeren tot stand komen.

5.2.1 De verwachting

De verwachting is dat de uitgesloten volume interacties tussen monomeren in de keten enerzijds de kralen in de keten ruimer van elkaar doen bewegen tijdens het translocatieproces, wat ook wel gezien wordt als het stijver worden van de keten. Daardoor neemt de translocatietijd af ten opzichte van de translocatietijd in het geval waarin er geen onderlinge interacties aanwezig zijn. Anderzijds zullen de interacties aan de transkant van het membraan de nog te transloceren kralen vertragen, wat resulteert in een langere translocatietijd.

In geval 1 neemt de stijfheid van de gehele keten af, waardoor een toename in translocatietijd verwacht wordt. In geval 2 neemt de stijfheid van de keten slechts aan één kant van het membraan af. Tegelijkertijd voelen de kralen aan de transkant van het membraan nauwelijks terugduwende kracht meer. Verwacht wordt dat het translocatieproces nu sneller verloopt dan zowel in de situatie met uitgesloten volume interacties als in de situatie zonder uitgesloten volume interacties.

In bijlage B is een lijst van input parameters te vinden die gebruikt zijn bij de simulatie van de drie gevallen die in de volgende paragrafen besproken zullen worden.

Hoofdstuk 6

Resultaten simulatie

6.1 Interacties niet verwaarloosd

In figuur 6.1a is te zien wat de begincoördinaten van de kralen waren voordat de translocatie door het membraan in gang gezet werd en in figuur 6.1b is te zien wat de coördinaten waren na translocatie.

In figuur 6.2 is een histogram te zien van de translocatietijden resulterend uit de simulatie waarbij er wel uitgesloten volume interacties tussen monomeren in de keten optreden. Bij dit histogram hoort een variantie van $1.13 \cdot 10^9$ en een gemiddelde translocatietijd van $2.23 \cdot 10^5$. Een exponentiele curve fit $y = ae^{bx}$ door de datapunten voor grote waarden van t geeft figuur 6.8a met b = -2.79.

6.2 Interacties geheel verwaarloosd

In figuur 6.3b is te zien wat de coördinaten van de kralen waren na translocatie zonder het effect van uitgesloten volume interacties in de keten. Duidelijk te zien is het verschil met figuur 6.1, waar de kralen zich meer in x- en y-richting verspreid hebben. De verwaarloosde onderlinge interacties in de keten maken dat de kralen zich hoofdzakelijk nog onder invloed van de Brownse krachten in x- en y-richting verplaatsen.

Figuur 6.4 laat naast het histogram uit figuur 6.2 ook een histogram zien van de translocatietijden uit de simulatie waarbij de interacties tussen monomeren in de keten zijn uitgeschakeld. Als de onderlinge interacties in de keten verwaarloosd worden, dan heeft de translocatietijd een grotere variantie dan wanneer de interacties niet verwaarloosd worden. Uit berekeningen blijkt de variantie gelijk aan $4.3 \cdot 10^{10}$ en $1.1 \cdot 10^9$ respectievelijk. Deze toename in variantie kan verklaard worden door het flexibeler worden van de keten, wat een vrijere beweging mogelijk maakt.

De gemiddelde translocatietijd wanneer de interacties verwaarloosd worden is $2.7 \cdot 10^5$. Deze is groter dan de gemiddelde translocatietijd van $2.2 \cdot 10^5$ die hoort bij de situatie wanneer de interacties niet verwaarloosd worden. De toename in gemiddelde translocatietijd is, net als de toename in variantie, een gevolg van de afname in stijfheid van de keten. De keten zal tijdens zijn translocatieproces vaker in verschillende richtingen afbuigen, wat een vertraging oplevert. De vergelijking van een ijzeren staaf met een touwtje dat door een opening geduwd wordt maakt dit intuïtief duidelijk.

Een exponentiele curve fit $y = ae^{bx}$ door de datapunten voor grote waarden van t geeft figuur 6.8b met b = -0.48.

	Variantie	Gemiddelde	Gemiddelde (s)
Met interacties	$1.13 \cdot 10^{9}$	$2.23 \cdot 10^{5}$	$2.20 \cdot 10^{-5}$
Zonder interacties	$4.26 \cdot 10^{10}$	$2.69 \cdot 10^{5}$	$2.66 \cdot 10^{-5}$
Met gedeeltelijk interacties	$9.90 \cdot 10^8$	$1.83 \cdot 10^{5}$	$1.81 \cdot 10^{-5}$

Tabel 6.1: Variantie, gemiddelde translocatietijd en de gemiddelde translocatietijd in seconden.

6.3 Interacties gedeeltelijk verwaarloosd

In figuur 6.5a is weer te zien wat de begincoördinaten van de kralen waren voordat de translocatie door het membraan in gang gezet werd. Figuur 6.5b laat zien wat de eindconfiguratie van de kralen was na het translocatieproces waarbij aan de transkant van het membraan de uitgesloten volume interacties verwaarloosd zijn.

In het histogram in figuur 6.6 is de verdeling van de translocatietijden te zien naast de verdeling van translocatietijden in de situatie waarbij de uitgesloten volume interacties aan beide kanten van het membraan ingeschakeld zijn. Te zien is dat de gemiddelde translocatietijd behorend bij de simulatie met uitgesloten volume interacties gedeeltelijk uitgeschakeld met een waarde van $1.8 \cdot 10^5$ lager ligt dan de gemiddelde translocatietijd van $2.2 \cdot 10^5$ behorend bij de simulatie waarin de uitgesloten volume interacties niet verwaarloosd worden. De variantie is afgenomen van $1.1 \cdot 10^9$ tot $9.9 \cdot 10^8$. Nu de stijfheid van de keten verschillend is aan beide kanten van het membraan, blijken de uitgesloten volume interacties aan de transkant van het membraan inderdaad te zorgen voor een toename in translocatietijd. Na vergelijking van de translocatietijd met de translocatietijd uit de situatie zonder uitgesloten volume interacties, blijken de uitgesloten volume interacties aan de ciskant van het membraan te zorgen voor een afname in translocatietijd.

Een exponentiele curve fit $y = ae^{bx}$ door de datapunten voor grote waarden van t geeft figuur 6.8c met b = -2.54.

In tabel 6.1 zijn de varianties en gemiddelde translocatietijden samengevat.

Figuren 6.8 en 6.7 laten zien dat de verdeling van translocatietijden behorende bij de situatie waarbij gedeeltelijk interacties aanwezig zijn het meest lijkt op de verdeling van translocatietijden behorende bij de situatie waarbij overal interacties aanwezig zijn. Dit wekt de gedachte op dat het effect van het afnemen van de stijfheid van de keten aan de ciskant van het membraan groter is dan het terugduwend effect van de interacties aan de transkant van het membraan. Hoewel ook de verschillen in gemiddelde translocatietijden dit idee bevestigen, zullen voor wetenschappelijk onderzoek meer simulaties gedaan moeten worden voor er een conclusie getrokken kan worden. Een betere curve fit komt dan tot stand voor de simulatie waarbij interacties geheel verwaarloosd worden.

Er is nu gekozen voor een exponentiële curve fit. Ook kan gekozen worden voor een curve fit met behulp van een machtsfunctie. Figuur 6.9 laat deze informatie in één figuur zien. Omdat de RMSE (Root Mean Squared Error) van de power curve fit voor alle drie de simulaties hoger is dan de RMSE van de exponentiële curve fit, lijkt de exponentiële curve fit een betere benadering te zijn.

6.4 N-afhankelijkheid

Bekend is dat de translocatietijd van een keten afhangt van het aantal kralen in de keten volgens $\tau \sim N^{\alpha}$, waarbij α een empirische parameter die uit computersimulaties achterhaald kan worden. Simulaties met 20 kralen, 50 kralen en 100 kralen laten zien dat de empirische parameter in de drie situaties in figuur 6.10 rond $\alpha = 1$ ligt. Dat betekent dat de translocatietijd hier bijna lineair met het aantal kralen stijgt. Dit is het geval bij een volledig starre keten. Om deze reden, en omdat er weinig verschil te zien is tussen de waarden van α voor de drie verschillende situaties, zullen er meer datapunten verzameld moeten worden om een uitspraak te kunnen doen over de verandering in α als het effect van de uitgesloten volume interacties binnen de keten verandert.



(a) Coördinaten van de kralen na equilibreren.(b) Coördinaten van de kralen na translocatie.Figuur 6.1: Translocatie van het polymeer met onderlinge interacties binnen de keten.



Figuur 6.2: Verdeling van de translocatietijden in de situatie mét onderlinge interacties tussen monomeren in de keten (EV = uitgesloten volume interactie). Aantal kolommen: 100.



(a) Coördinaten van de kralen na equilibreren.(b) Coördinaten van de kralen na translocatie.Figuur 6.3: Translocatie van het polymeer zonder onderlinge interacties binnen de keten.



Figuur 6.4: Verdeling van de translocatietijden in de situatie mét onderlinge interacties tussen monomeren in de keten (blauw) en zonder (rood). Aantal kolommen: 100.



(a) Coördinaten van de kralen na equilibreren.

(b) Coördinaten van de kralen na translocatie.

Figuur 6.5: Translocatie van het polymeer met onderlinge interacties binnen de keten alleen aan de ciskant van het membraan.



Figuur 6.6: Verdeling van de translocatietijden in de situatie met alleen onderlinge interacties tussen monomeren in de keten aan de ciskant van het membraan (groen) en interacties aan beide kanten van het membraan (blauw). Aantal kolommen: 100.



Figuur 6.7: Verdeling van de translocatietijden in de situatie mét onderlinge interacties tussen monomeren in de keten (blauw), zonder (rood) en gedeeltelijk (groen). Aantal kolommen in histogram: 100. Gebruikte fitted curve: gauss2, gauss2 en gauss1.



(a) Translocatie
tijden met onderlinge interacties. (b) Translocatie
tijden zonder onderlinge interacties. b=-2.79
b=-0.48



(c) Translocatie
tijden met gedeeltelijk onderlinge interacties.b=-2.54

Figuur 6.8: Translocatie van het polymeer met onderlinge interactie alleen aan de ciskant van het membraan. N = 100, $\nu = 0.588$ en gamma=0.680.



Figuur 6.9: Power curve fit van translocatie
tijden met interacties (b = -3.42), zonder interacties (b = -0.97) en met gedeeltelijk interacties (b = -2.81). N = 100, $\nu = 0.588$ en gamma=0.680.



(a) Translocatie
tijden met uitgesloten volume inter-(b) Translocatie
tijden zonder uitgesloten volume interacties. b=1.01
 $\mbox{teracties.}\ b=1.03$



(c) Translocatie
tijden met gedeeltelijk uitgesloten volume interacties.
 b=0.98

Figuur 6.10: Translocatietijden voor N = 20, N = 50 en N = 100 met curve fit $y = aN^b$.

Hoofdstuk 7

Conclusie en discussie

Uit de berekeningen uit hoofdstuk 4 bleek dat uitgesloten volume interacties in de keten een vertragend effect hebben op de beweging van een polymeer in een oplossing.

De resultaten van de computersimulatie uit hoofdstuk 6 laten echter zien dat de uitgesloten volume interacties in de keten van een polymeer een versnellend effect hebben op het translocatieproces door een nanoporie in een membraan. In overeenstemming met onze verwachtingen blijkt het ophopen van de monomeren aan de transkant van het membraan een vertragend effect te hebben op het translocatieproces. Zoals besproken in hoofdstuk 5.2.1 kan de versnelling in het translocatieproces verklaard worden door het stijver worden van de keten onder invloed van uitgesloten volume interacties in de keten. Door de uitgesloten volume interacties alleen aan de transkant van het membraan te verwaarlozen, verandert niets aan de stijfheid van de keten aan de ciskant van het membraan. Op deze manier kan de conclusie getrokken worden dat de uitgesloten volume interacties een terugduwend effect hebben aan de transkant van het membraan. De grootste variantie die hoort bij de simulatie waarbij uitgesloten volume interacties verwaarloosd werden, bevestigt het flexibeler worden van de keten in afwezigheid van uitgesloten volume interacties.

Om DNA te kunnen aflezen wordt gestreefd naar een langere translocatietijd. Dit onderzoek laat zien dat een langere translocatietijd bereikt kan worden door de uitgesloten volume interacties binnen de keten te onderdrukken. Een nog beter resultaat wordt verwacht als de uitgesloten volume interacties aan de ciskant van het membraan onderdrukt worden, maar tegelijkertijd de uitgesloten volume interacties aan de transkant van het membraan gestimuleerd worden.

Hoewel het computerprogramma dat gebruikt is voor de simulatie al rekening houdt met wrijving met de vloeistof, de afstotende krachten tussen monomeren en de Brownse krachten, wordt nog geen rekening gehouden met hydrodynamische interacties en de ionenstroom door het membraan, die bestaat uit ionen uit de zoutoplossing. Vervolgonderzoek zal nodig zijn om ook het effect van de uitgesloten volume interacties binnen de keten te onderzoeken onder invloed van hydrodynamische interacties en ionenstromen.

Bibliografie

- [1] A. Amitai et al., First-passage distributions in a collective model of anomalous diffusion with tunable exponent *Physical Review E 81*, 011107 (2010).
- [2] G.M. Cherf et al., Automated forward and reverse ratcheting of DNA in a nanopore at 5-A precision *Nature Biotechnology*, 30(4): 344-348 (2012).
- [3] C. Dekker en G.F. Schneider, DNA sequencing with nanopores *Nature Biotechnology*, volume 30 (2012).
- [4] J.L.A. Dubbeldam et al., Driven translocation of a polymer: fluctuations at work *Physical Review E 87*, 032147 (2013).
- [5] J.L.A. Dubbeldam et al., Forced translocation of a polymer: Dynamical scaling versus molecular dynamics simulation *Physical Review E 85*, 041801 (2012).
- [6] J.L.A. Dubbeldam et al., Polymer translocation through a nanopore: A showcase of anomalous diffusion *Physical Review E 76*, 010801 (2007).
- [7] S.F. Edwards et al., The Theory of Polymer Dynamics, (1986).
- [8] R. Haberman, Applied Partial Differential Equations, Fourth edition (2004).
- [9] D.L. Nelson et al., *Principles of Biochemistry*, Fifth edition (2008).
- [10] M. Rubinstein et al., Polumer Physics, (2012).
- [11] G. Strobl, The Physics of Polymers, Second edition (1997).

Bijlage A

Deel van simulatie code

```
void cons_force(void)
ł
    // Calculate conservative forces
   long i, j, k, ip;
   double dr2, isotrop_f, fcx, fcy, fcz;
   for(i=0;i<Ntot;i++)
      cons_fx[i] = cons_fy[i] = cons_fz[i] = 0.0;
    }
   for(i=0;i<lpm;i++)
      ip = i+1;
      for(k=Marker1[i];k < = Marker2[i];k++) \{ //search in Verlet-list
         j = List[k];
         dr2 = square(x[i]-x[j]) + square(y[i]-y[j]) + square(z[i]-z[j]);
         // printf(dr2 = \% f \ln ; dr2);
         if (dr_2>100) { printf(\ddot{i} = \% d \setminus t j = \% d \setminus t Marker_1 = \% d \setminus t Marker_2 = \% d \setminus n ",i,j,
         Marker1[i],Marker2[i]);exit(1); }
         fcx = fcy = fcz = 0.0;
if ((i%(lpm+Nring)<lpm) && (j%(lpm+Nring)<lpm))
          {
             if ((j==ip) \&\& (j\% lpm)) \{ // if right NN along the backbone!
                if (Morse) { // if NN is bonded by Morse potential
                  isotrop_f = force_M(dr2);
                  fcx + = isotrop_f * (x[i] - x[j]);
                  fcy + = isotrop_f * (y[i] - y[j]);
                  fcz + = isotrop_f * (z[i] - z[j]);
                } /* if Morse */
                else if (KG) \{ // \text{ if NN is bonded by KremerGrest potential} \}
                  if ((z[ip]>z[lpm]) \&\& (z[i]>z[lpm]))
                   {
                      isotrop_f = force_KGN(dr2);
                      isotrop_f=isotrop_f+force_WCA(dr2)*exp(-0.6*(z[j]-z[lpm]-1.0)
```

```
(z[j]z[lpm]1.0)) \exp(-0.6(z[i]-z[lpm]-1.0)(z[i]-z[lpm]-1.0));
            fcx += isotrop_f * (x[i] - x[j]);
            fcy += isotrop_f * (y[i] - y[j]);
            fcz += isotrop_f * (z[i] - z[j]);
         }
         else {
            isotrop_f = force_KG(dr2);
            fcx += isotrop_f * (x[i] - x[j]);
            fcy += isotrop_f * (y[i] - y[j]);
            fcz += isotrop_f * (z[i] - z[j]);
      } /* if KG */
   if (j!=ip)\{ // j \text{ is not a NN} \}
      if (WCA) {
         if (dr2 \leq Range_WCA2) {
            if ((z[j]>z[lpm]) \&\& (z[i]>z[lpm]))
               isotrop_f = exp(-0.6*(z[j]-z[lpm]-1.0)*(z[j]-z[lpm]-1.0))
                \exp(-0.6*(z[i]-z[lpm]-1.0)*(z[i]-z[lpm]-1.0))*force_WCA(dr2);
            else isotrop_f = force_WCA(dr2);
               fcx += isotrop_f * (x[i] - x[j]);
               fcy += isotrop_f * (y[i] - y[j]);
               fcz += isotrop_f * (z[i] - z[j]);
         }
      } /* if WCA */
      if (LJ) {
         if (dr2 \leq Range_LJ2) {
            isotrop_f = force_LJ(dr2);
            fcx += isotrop_f * (x[i] - x[j]);
            fcy += isotrop_f * (y[i] - y[j]);
            fcz += isotrop_f * (z[i] - z[j]);
         }
      } /* if LJ */
   } /* j is not NN */
   } /* if right NN */
}
if ((i%(lpm+Nmemb)<lpm) && (j%(lpm+Nmemb)>=lpm))
{
   if (WCA) {
      if (dr2 \leq Range_WCA2) {
         isotrop_f = force_WCA(dr2);
         fcx += isotrop_f * (x[i] - x[j]);
         fcy += isotrop_f * (y[i] - y[j]);
         fcz += isotrop_f * (z[i] - z[j]);
      }
   } /* if WCA */
   if (LJ) {
```

40

```
if (dr2 <= Range_LJ2) {
            isotrop_f = force_LJ(dr2);
            fcx += isotrop_f * (x[i] - x[j]);
            fcy += isotrop_f * (y[i] - y[j]);
            fcz += isotrop_f * (z[i] - z[j]);
            }
            /* if LJ */
            }
            cons_fx[i]+=fcx; cons_fy[i]+=fcy; cons_fz[i]+=fcz;
            cons_fx[j]-=fcx; cons_fy[j]=fcy; cons_fz[j]=fcz;
            // printf("FCX = %f\t fcy=%f\t i=%d\t j=% d\n",fcx,fcy,i,j);
            } /* for k */
            } /* for i */
        }
        </pre>
```

Bijlage B

Lijst van input parameters

1000	nrun	number of runs
1	:npm	:number of polymers / chains
100	:lpm	:length of polymer (# of beads)
20000000	:steps	:number of simulation steps
100	:step_meas	:measurement step
0.002	: dt	integration time step
1.0	:mass	:monomer mass
1.0	:massR	:Ring monomer mass
1	:FIXR	:ring fixed $1/0=$ fixed/riding
1.00	:sigmaR	ring sigma:
1.00	:T	:temperature
0.7	:Gamma	:friction coeficient
-205	:seed	initial seed value
0	:Morse	:calculate Morse potential? $1/0 = \text{true/false}$
1.0	:e_M	:minimum (depth) of Morse potential
1.0	:alpha	: Morseconstant in the exponent
1.00	$:r_{-min}$:the minimum of Morse potential is at distance r_min
0	:LJ	:calculate LJ potential? $1/0 = true/false$
1	:WCA	:1use nonbonding WCA, 0use nonbonding LJ
1.0	:e_LJ	:LJ_epsilon
1.0	:sigma	:LJ_sigma
1	:KG	:calculate KremerGrest potential? true/false
60.0	:k_spring	:spring constant
60.0	:k_springR	spring constant ring monomers:
1.5	:R0	:maximum bond length in the FENE potential
1.5	:RR0	:maximum bond length in the FENE potential for ring bonds
0.00	:f_ext	:External Force constant (if applied)
1.5	:skin	:skin for Verlet Neighbor List (Range = $LJ_rcut + skin$)
P_start	:fin1	: the input file with coordinates of the monomers
$P_{-}end100R$:fout1	: the outfile for the monomers
$P_{res100R}$:fout2	:the data file (output data)
TRANS100R	:fout3	:coordinates test
P_warmR	:fout4	: output file after warming up
TAGGEDR	:fout5	: output file for multiple runs
0	:cont	:continu parameter 1 continu old run
8	:hoek	:polygon with angle
2	:forz	:force in pore