



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

**Translocatietijddistributie van homogene
polymeren door een nanopore
(Engelse titel: Distribution of
translocationtimes of homogeneous
polymers through a nanopore)**

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

van de graad van

**BACHELOR OF SCIENCE
in
TECHNISCHE WISKUNDE**

door

Arnaud van Harmelen

**Delft, Nederland
Juni 2011**

Copyright © 2011 door Arnaud van Harmelen. Alle rechten
voorbehouden.



BSc verslag TECHNISCHE WISKUNDE

“Translocatietijddistributie van homogene polymeren door een nanopore”
(Engelse titel: **“Distribution of translocationtimes of homogeneous polymers through a nanopore”**)

Arnaud van Harmelen

Technische Universiteit Delft

Begeleider

Dr. J.L.A. Dubbeldam

Overige commissieleden

Prof. A.W. Heemink

Dr. G.F. Ridderbos

Dr. L.E. Meester

Juni, 2011

Delft

Inhoudsopgave

1	Inleiding	6
1.1	Motivatie	6
1.2	Toepassingen	6
1.3	Onderzoeksvragen	7
2	Het model	9
2.1	Achtergrondinformatie DNA	9
2.2	Translocatie(tijd)	9
2.3	Aannames voor het model	10
2.4	Verschillende situaties	12
3	De Fokker-Planck vergelijkingen	14
3.1	De voorwaartse Fokker-Planck vergelijking	14
3.2	De achterwaartse Fokker-Planck vergelijking	17
4	Mean first passage time	20
4.1	Mean first passage time	20
4.2	Bijbehorende randvoorwaarden	22
5	Bepalen van de coëfficiënten $D(x)$	23
6	Analytische oplossingen	25
6.1	Zonder extra kracht	25
6.2	Met extra kracht	28
7	Momenten van de normale verdeling	32
7.1	N-de moment	32
7.2	Scheefheid	34
7.3	Kurtosis	34
8	Eerste vier momenten oplossen met Maple	35
8.1	Twee absorberende randvoorwaarden zonder kracht	35
8.2	Één reflecterende randvoorwaarde zonder kracht	36
8.3	Twee absorberende randvoorwaarden met kracht	37
8.4	Één reflecterende randvoorwaarde met kracht	37
9	Resultaten simulaties	39
9.1	Absorberende randvoorwaarden zonder kracht	39
9.2	Reflecterende randvoorwaarde zonder kracht	43
9.3	Absorberende randvoorwaarden met kracht	47
9.4	Reflecterende randvoorwaarde met kracht	51
10	Controle simulatie programma met behulp van Matlab	55
10.1	Absorberende randvoorwaarden zonder kracht	55
10.2	Reflecterende randvoorwaarden zonder kracht	57

11 Conclusies & discussie	61
11.1 Deelvraag 1: Wat is de invloed van de ketenlengte op de translocatietijd? .	62
11.2 Deelvraag 2: Wat is de invloed van randvoorwaarden aan de uiteinden van de keten op de translocatietijd?	63
11.3 Deelvraag 3: Wat voor invloed heeft een kracht, werkend in de richting van de trans-kant, op de translocatietijd?	63
11.4 Deelvraag 4: Is een simpel analytisch model goed genoeg om de verdeling te modelleren?	64
11.5 Hoofdvraag: Is de translocatietijd normaal verdeeld?	64
12 Aanbevelingen voor vervolgonderzoek	65
Appendix	66
A Differentiaal vergelijking voor hogere momenten	66
B Taylorontwikkeling	68
C Matlab code controle simulatieprogramma	71
D Maple code	75
Referenties	79

1 Inleiding

1.1 Motivatie

Wiskunde is tegenwoordig (bijna) nergens meer weg te denken. Het aantal toepassingsgebieden is dan ook te groot om op te noemen. Naast wiskunde en de toepassingen daarvan ben ik altijd al geïnteresseerd geweest in biologie. Toen ik over dit aan DNA gerelateerde onderwerp las, werd ik er dan ook erg door aangetrokken.

Ik was namelijk erg benieuwd naar deze link tussen biologie en wiskunde, want deze combinatie was tijdens mijn opleiding nog maar één keer eerder naar voren gekomen. Bovendien werd mij verteld dat dit onderwerp onder andere nauw verbonden was met kansrekening, wat ik ook een leuk onderwerp vind.

Al gauw bleek dat er binnen de kansrekening (en daarbij horende stochastische processen) ook gebruik werd gemaakt van differentiaalvergelijkingen. Men spreekt dan van stochastische differentiaalvergelijkingen. Hierbij wordt er gekeken naar een proces dat van te voren niet exact te voorspellen is. Over zo'n proces gaat het in dit verslag. Het doel is om iets te kunnen zeggen over de tijd die het een DNA-keten kost om door een porie (een opening) in een membraan (een 'wand') een cel binnen te komen.

1.2 Toepassingen

Het proces van een keten die zich door een porie verplaatst, is en wordt veel onderzocht en hierop haakt dit verslag in. Een interessant toepassingsgebied is de medische wereld. Zo is het in een lichaam belangrijk dat bepaalde medicijnen snel worden opgenomen, waarbij de poriegrootte van membraaneiwitten een rol speelt. Daarnaast kan een RNA-keten door middel van actief transport zich door een porie in het kernmembraan de cel in begeven. Net als RNA kan ook DNA door zo'n porie heen. In 1996 slaagden onderzoekers er in dit van RNA en enkelstrengs-DNA na te bootsen met behulp van een elektrisch veld. Zodra er een molecuul in de porie (met een diameter van 2nm) zit wordt de ionenstroom sterk veranderd en weet men dat er zich een DNA-molecuul in de porie bevindt. [1]

Een ander interessant gebied is de forensische wereld. Bij misdaden moet bewijsmateriaal gecontroleerd worden op de aanwezigheid van DNA. Hierbij is het uiteraard belangrijk dat de resultaten van het onderzochte DNA betrouwbaar zijn. Wat bij bijvoorbeeld ontvoeringszaken belangrijk is, is dat het DNA ook zo snel mogelijk moet kunnen worden afgelezen. Zo zijn de eerste 24 uur na de ontvoering cruciaal, omdat daarna de overlevingskans van het slachtoffer steeds kleiner wordt naarmate de tijd verstrijkt. Het is dus belangrijk dat DNA afgelezen kan worden op een snelle manier. Momenteel moet het verkregen DNA eerst worden verveelvoudigd met behulp van de PCR techniek zodat het vervolgens geanalyseerd kan worden. Het idee achter dit onderzoek is dat je de opbouw van het DNA zou kunnen vaststellen door te kijken naar de tijd die dat stuk DNA nodig heeft om door een porie heen te gaan.

In dit verslag worden daarom enkelstrengs DNA-ketens gesimuleerd die door een (minuscule) porie gaan. Omdat er sprake is van een stochastisch proces en de beweging van het DNA door de porie een random walk is, zal de benodigde tijd (voor de keten om door de porie te gaan) lang niet altijd hetzelfde zijn. Gezocht wordt daarom naar een bijbehorende kansverdeling voor deze tijd.

1.3 Onderzoeksvragen

1.3.1 Hoofdvraag

Zoals hierboven genoemd is het doel te onderzoeken hoeveel tijd het een enkelstrengs DNA-keten kost om via een porie in een membraan een cel binnen te komen. Gezocht wordt naar de bijbehorende kansverdeling voor deze tijd. De hypothese die ik hierbij heb is dat deze tijd normaal verdeeld is met gemiddelde μ en variantie σ^2 .

De hoofdvraag luidt dan ook: “Is de translocatietijd normaal verdeeld?”

1.3.2 Deelvragen

Deelvragen die hierbij gesteld worden zijn:

- Wat is de invloed van de ketenlengte op de translocatietijd?
- Wat is de invloed van randvoorwaarden aan de uiteinden van de keten op de translocatietijd?
- Wat voor invloed heeft een kracht, werkend in de richting van de trans-kant, op de translocatietijd?
- Is een simpel analytisch model goed genoeg om de verdeling te modelleren?

Om te kunnen zeggen of de translocatietijd normaal verdeeld is, is het voldoende om te kijken naar de eerste vier momenten van de kansverdeling.

1.3.3 Overzicht conclusie

Voor een uitgebreidere conclusie zie hoofdstuk 11.

Het antwoord op de hoofdvraag: Nee, de translocatietijden zijn niet normaal verdeeld.

Het antwoord op de eerste deelvraag: een langere keten heeft gemiddeld een langere translocatietijd.

Het antwoord op de tweede deelvraag: een keten met twee absorberende randvoorwaarden transloceert sneller dan een keten met één absorberende en één reflecterende randvoorwaarde.

Het antwoord op de derde deelvraag: Een kracht werkend in de richting van de trans-kant reduceert de translocatietijd.

Het antwoord op de vierde deelvraag: Nee, een simpel analytisch model is niet goed genoeg om de verdeling te modelleren.

1.3.4 Opbouw verslag

Allereerst kijken we naar het model waar dit onderzoek zich op richt. Hierbij komen achtergrondinformatie en aannames in het model onder andere aan bod.

Vervolgens worden de vergelijkingen afgeleid die bij het model van belang zijn. Hierbij komen de Fokker-Planck vergelijkingen en de ‘mean first passage time’ aan bod. Ook leiden we voor elk van de eerste vier momenten een differentiaalvergelijking af.

Hierna kijken we kort naar een artikel om de eerder afgeleide vergelijkingen verder te concretiseren. Zodoende komen we op een aantal gewone differentiaalvergelijkingen uit.

Zodra we dit hebben gedaan, gaan we de analytische oplossing bepalen van de differentiaalvergelijkingen.

Vervolgens bepalen we analytisch de eerste vier momenten van de normale verdeling.

De gevonden oplossingen gaan we vervolgens bekijken in Maple en zo hopen we al iets te kunnen zeggen over het al dan niet normaal verdeeld zijn van de translocatietijd.

Dan kijken we met behulp van Matlab naar de resultaten van de simulaties en vergelijken hierbij ook de eerste vier momenten met de momenten van een normale verdeling.

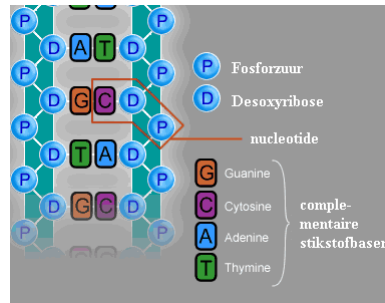
Daarna bekijken we de numerieke oplossing van de voorwaartse Fokker-Planck vergelijking in Matlab en vergelijken deze met de resultaten eerder gevonden met Maple. Ook vergelijken we dit met de resultaten van de simulaties.

2 Het model

2.1 Achtergrondinformatie DNA

DNA (Desoxyribonucleïnezuur) is een polymeer dat bestaat uit twee ketens. Deze twee ketens samen vormen de welbekende dubbele helix. Als je de dubbele helix zou uitrekken zie je duidelijk de nucleotiden, de bouwstenen van DNA. Een nucleotide bestaan weer uit fosforzuur, desoxyribose en een base (zie figuur 1). In dit onderzoek spreken we vaak over monomeren. Elk monomeer bestaat uit een aantal nucleotiden

De vier soorten basen die in DNA zitten zijn adenine (A), cytosine (C), guanine (G) en thymine (T). In DNA vormen adenine en thymine altijd een paar en cytosine en guanine vormen altijd een paar, i.e., ze liggen in het DNA altijd tegenover elkaar.



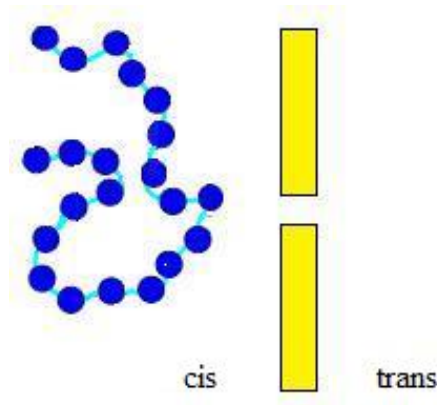
Figuur 1: DNA, bron: www.wikipedia.org

De volgorde van de verschillende basen bepaalt wat voor informatie opgeslagen is in de keten. Elke andere ordening van de basen veroorzaakt dus dat er andere informatie is opgeslagen. Bovendien verschilt per base de tijd die nodig is om door een porie heen te komen (zie [2]). Dit beïnvloedt weer de tijd die de enkelstrengs DNA-keten nodig heeft om door de porie heen te komen. De diameter van zo'n porie is niet erg groot (rond de 10^{-9} meter) en we spreken dan ook over een nanoporie.

2.2 Translocatie(tijd)

Voor dit onderzoek is zoals gezegd enkelstrengs DNA gemodelleerd. De monomeren van het DNA worden geïnterpreteerd als kraaltjes die met elkaar verbonden zijn. In DNA bevinden zich dan wel vier soorten basen, maar in dit onderzoek beperken we ons tot één type base. Zo'n keten die uit één type monomeer bestaat heet een homogene keten. De zo gecreëerde keten moet door de porie heen. De porie is gemodelleerd als een wand waar een opening in zit.

De kant waar de keten zich in eerste instantie zich bevindt, wordt de cis-kant genoemd. De andere kant is de zogenaamde trans-kant (zie figuur 2). Het bewegen van de keten door de porie heen in de richting van de trans-kant wordt dan ook transloceren genoemd. De hiervoor benodigde tijd (waar dit onderzoek zich op richt) heet de translocatietijd.



Figuur 2: Situatie voorafgaand aan translocatieproces

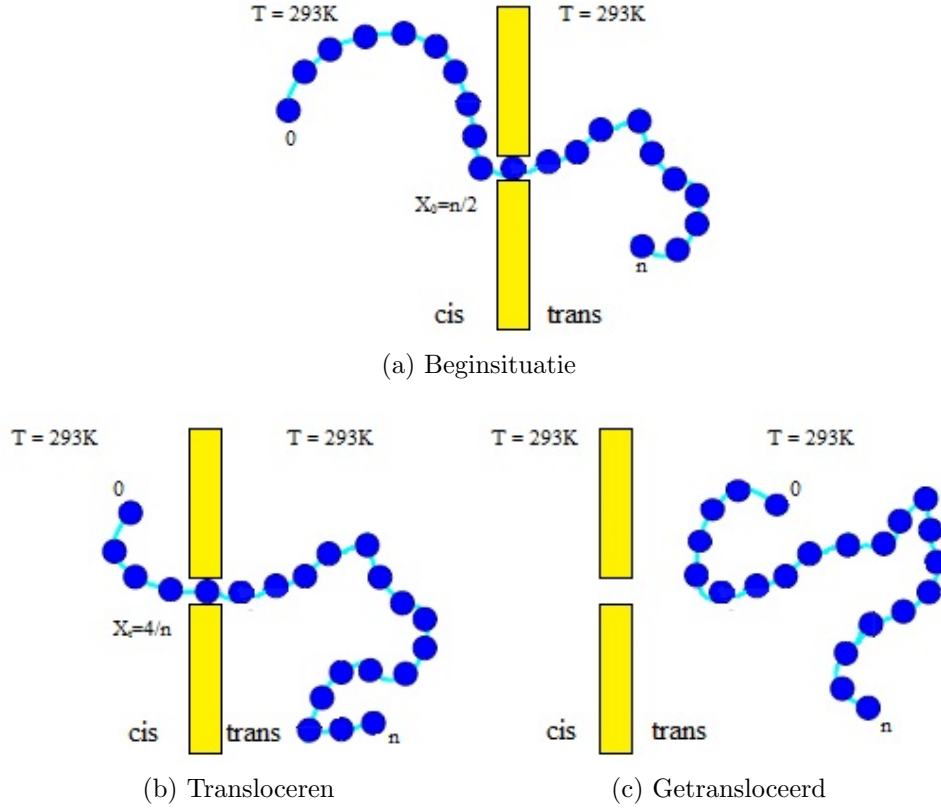
2.3 Aannames voor het model

Zoals hiervoor vermeld stellen we ons de monomeren van het DNA voor als kraaltjes die met elkaar verbonden zijn. Zeg dat er $n + 1$ kraaltjes in de keten zijn, waarbij (bij een uitgestrekte keten) het meest linker kraaltje nummer 0 is en het meest rechter kraaltje n . Verder veronderstellen we dat de onderlinge afstand tussen alle kraaltjes hetzelfde is en wel $\frac{1}{n}$, waardoor de totale lengte van de keten gelijk is aan 1.

De positie van de keten in de porie geven we aan met X_t en we noemen de lengte van de keten die zich aan de trans-kant begint x en aan de cis-kant een hoeveelheid $1 - x$. Uitgaande van een bepaalde beginpositie X_0 volgt de keten door de porie een Brownse beweging (ook bekend als een random walk). Bij dit onderzoek hebben we als beginpositie gekozen dat de keten al voor de helft door de porie is, $X_0 = \frac{1}{2}n$ (zie figuur 3a). Verder wordt er aangenomen dat de temperatuur T aan de cis-kant hetzelfde is als die aan de trans-kant (zie figuur 3).

De cis- en trans-kant van de keten kunnen beide vrij bewegen in hun omgeving, maar er moet nog wel met een beperking rekening worden gehouden. Twee verschillende monomeren in de keten kunnen namelijk niet op dezelfde plek liggen (want twee monomeren kunnen elkaar niet doorsnijden), waardoor de random walk een zogenaamde self-avoiding walk is. Bovendien kunnen de beide kanten van de keten ook niet door het membraan heen en ook dit beperkt de bewegingsvrijheid.

Omdat de keten vrij kan bewegen aan beide kanten oefenen aangrenzende monomeren trekkrachten op elkaar uit. Deze kleine trekkrachten werken elkaar echter tegen, waardoor de trekkrachten elkaar opheffen. De totale hoeveelheid energie (vrije energie) in het systeem is gelijk aan de hoeveelheid extra toegevoegde energie E plus de hoeveelheid energie $-T \cdot S$, die gerelateerd is aan het aantal posities (conformaties) dat de keten kan aannemen. S is de entropie van de keten en is gedefinieerd als de Boltzmannconstante k_B ($10^{-23} \frac{J}{K}$) maal de natuurlijke logaritme van het aantal conformaties waar de cis-kant van de keten heen kan bewegen en waar de trans-kant van de keten heen kan bewegen.



Figuur 3: Translocatieproces

Zoals gezegd wordt S de entropie genoemd. We spreken dan ook over de entropische kracht. Een systeem (in dit geval een keten) streeft altijd naar de grootst mogelijke entropie. Je kunt dit omschrijven als het streven naar de grootst mogelijke wanorde die keten aan kan nemen, wat in ons geval betekent dat de keten zo vrij mogelijk wil bewegen. De keten kan tijdens het translocatieproces echter niet geheel vrij bewegen doordat er een monomeer in de porie zit. Dit resulteert in de random walk (en dus de translocatie) van de keten totdat hij de porie heeft verlaten en vrij kan bewegen ([6]).

Omdat het een random walk in twee dimensies betreft, kan elke monomeer telkens vier kanten op. Zo zijn er aan de trans-kant dus 4^x mogelijkheden om heen te bewegen en aan de cis-kant 4^{1-x} mogelijkheden. Maar er moest nog rekening gehouden worden met het feit dat de keten niet door de wand heen kon en zichzelf niet kon doorsnijden. Daarom moet de term van de trans-kant met $x^{-\gamma}$ vermenigvuldigd worden en de andere term met $(1-x)^{-\gamma}$. Zodoende krijgen we voor de vrije energie F dat

$$\begin{aligned}
 F &= E - T \cdot S = E - T \cdot k_B [\log(4^x \cdot x^{-\gamma}) + \log(4^{1-x} \cdot (1-x)^{-\gamma})] \\
 &= E - T \cdot k_B [\log(4^x) + \log(x^{-\gamma}) + \log(4^{1-x}) + \log((1-x)^{-\gamma})] \\
 &= E - T \cdot k_B [\log(4) - \gamma \cdot \log(x(1-x))] \\
 &= E + T \cdot k_B \cdot \gamma \cdot \log(x(1-x))
 \end{aligned}$$

waarbij de laatste gelijkheid volgt door te bedenken dat we gaan kijken naar de vrije energie op verschillende tijden, waardoor de constante $\log(4)$ geen rol speelt.

Neem aan dat $\gamma = 1$. De totale hoeveelheid vrije energie (zonder extra kracht in de porie) wordt dan gegeven door $F(x) = K_b \cdot T \cdot \log(x \cdot (1 - x))$ (zie in [3]). Merk overigens op dat voor $x \uparrow 1$ of $x \downarrow 0$ $F(x) \rightarrow -\infty$. Tijdens het analytisch oplossen, numeriek benaderen en simuleren nemen we daarom als randen $x = 0$ en $x = 0.9999$.

2.4 Verschillende situaties

Bij het model wordt er gekeken naar verschillende situaties, namelijk:

1. verschillende lengtes n van de keten, waarbij we kiezen voor de waarden
 - $n = 10$ en
 - $n = 50$
2. verschillende randvoorwaarden
 - twee absorberende randen
 - één reflecterende rand en één absorberende rand
3. een uitbreiding van het model door onderscheid te maken tussen de situaties waarin er
 - geen extra kracht in de porie is die de keten in de richting van de trans-kant duwt
 - wel een extra kracht in de porie is die de keten in de richting van de trans-kant duwt

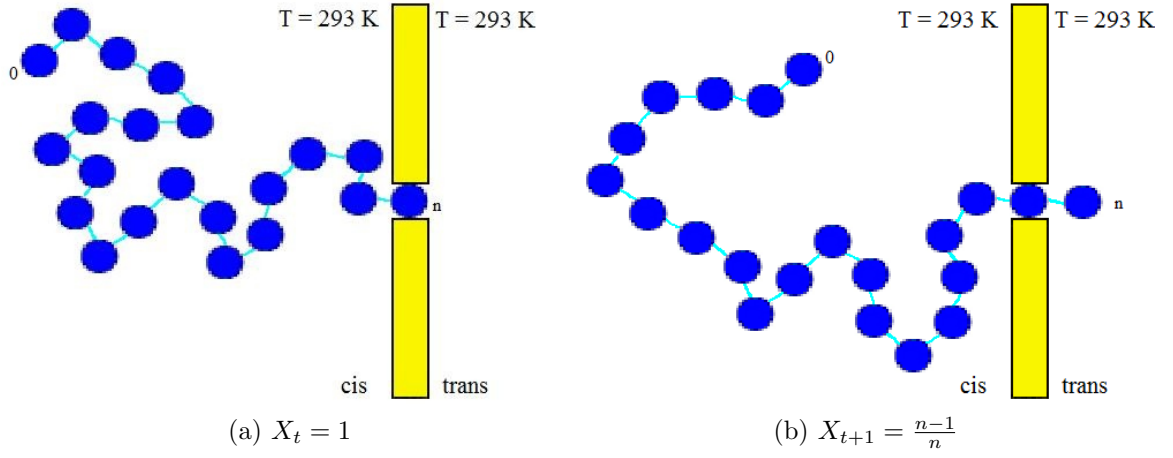
Zodoende bekijken we dus acht verschillende situaties, waarvan de eerste twee variaties voor zich spreken en geen verdere uitleg nodig hebben.

Voor de volgende twee voorwaarden is enige uitleg vereist. Met randvoorwaarden worden de voorwaarden bedoeld die aan de beide uiteinden van de keten gelden. Zo geldt bij twee absorberende randen dat de keten aan beide kanten van de keten de porie kan verlaten. Hij kan dus zowel volledig transloceren naar de trans-kant (zie figuur 3c), maar ook volledig teruggaan naar de cis-kant (zie figuur 2).

Als er sprake is van één absorberende rand en één reflecterende rand betekent dit dat, zodra de keten is begonnen met het translocatieproces, hij ook maar aan één kant de porie kan verlaten. Aangezien we willen dat de keten via de porie de cel in gaat, formuleren we de randvoorwaarde zo dat de keten de porie uitsluitend kan verlaten aan de trans-kant. Figuur (2) mag dus niet meer mogelijk zijn als eindsituatie. Hiervoor moet aan het rechteind van de keten, bij monomeer n , de reflecterende randvoorwaarde opgelegd worden. Op deze manier kan de keten alleen nog maar de porie verlaten door naar de trans-kant te bewegen.

Komt de keten toch in de situatie terecht dat bijna de hele keten zich weer aan de cis-kant bevindt (zie figuur 4a), dan stuurt de randvoorwaarde de keten dus de andere kant op

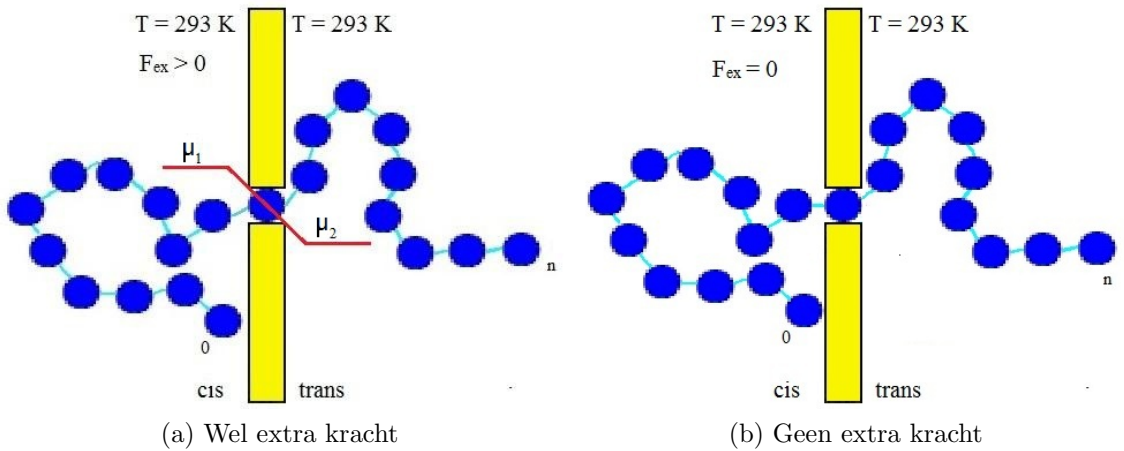
(zie figuur 4b). De wiskunde achter deze voorwaarden wordt in hoofdstuk 4 aangestipt.



Figuur 4: Reflecterende randvoorwaarde

We gaan nu in op de laatste twee voorwaarden (zie figuur 5). We willen dat de keten in de richting van de trans-kant wordt gedreven. Hiervoor moet er aan de cis-kant meer energie in het systeem zijn dan aan de trans-kant. Daarom modelleren we de extra kracht in de porie door er aan de cis-kant, met lengte $1 - x$, een waarde μ_1 toe te kennen en aan de trans-kant, met lengte x , een waarde $\mu_2 \leq \mu_1$. De waarde μ_1 vertegenwoordigt dan de hoeveelheid toegevoegde energie ten gunste van het translocatieproces en waarde μ_2 stelt de hoeveelheid energie voor die aan de transkant over is.

Doordat $\mu_2 \leq \mu_1$ neemt de kracht in de porie lineair af en bereiken we het gewenste resultaat (namelijk dat de extra energie gebruikt wordt in de porie ten gunste van het transloceren). De extra kracht in de porie die toegevoegd wordt aan het systeem is nu $E = \mu_1 \cdot (1 - x) + \mu_2 \cdot x = x \cdot (\mu_2 - \mu_1) + \mu_1$. Zo'n extra kracht in de porie kan je realiseren met behulp van een potentiaal.



Figuur 5: Extra kracht

3 De Fokker-Planck vergelijkingen

We gaan nu de voor- en achterwaartse Fokker-Planck vergelijking afleiden. Hierbij volgen we de afleiding in het boek "The Fokker-Planck Equation: Methods of solution and applications" van H. Risken [5]. Voorwaarts houdt in dat er gedifferentieerd wordt naar de positie x op het latere tijdstip $t > t'$, terwijl achterwaarts betekent dat er gedifferentieerd wordt naar de positie x' op het eerdere tijdstip $t' < t$.

Zoals eerder vermeld volgt het translocatieproces van de keten een Brownse beweging. Deze beweging (de random walk van de keten) hangt af van de tijd en geven we weer met $\xi(t)$. Merk op dat dus geldt dat $\xi(t) = X_t$.

Om te beginnen moeten we aannemen dat we een zogenaamd 'ensemble of systems' hebben, zoals in 'The Fokker-Planck Equation...' (zie [5], p. 25) ter sprake komt. Hiervoor kijken we eerst naar de betekenis van een 'ensemble of system'. In 'The Langevin Equation' (zie [4]) wordt uitgelegd wat dit precies is.

Een 'ensemble of systems' wordt als volgt uitgelegd:

Neem aan dat er een ensemble is bij het systeem. Omdat er sprake is van een stochastisch proces kan van te voren niet de exacte toestand worden voorspeld. Bekijk daarom het gemiddelde gedrag van een verzameling van systemen die allemaal een kopie zijn van het oorspronkelijke systeem, maar die verschillende toestanden van het systeem kunnen bereiken.

Voor ons model houdt dit het volgende in: er is een kansruimte (ensemble is de term die in de statistische mechanica gebruikt wordt) bij het translocatieproces (het systeem). We bekijken het gemiddelde gedrag van een verzameling van translocatieprocessen die allemaal een kopie zijn van het oorspronkelijke translocatieproces, maar net in een ander punt beginnen. Hierdoor kunnen verschillende translocatietijden bereikt worden voor de verschillende processen.

We kunnen een kans op t_n , die afhankelijk is van vorige tijdstippen $t_{n-1}, \dots, t_1$, definiëren als $P(x_n, t_n | x_{n-1}, t_{n-1}; \dots; x_1, t_1)$.

Verder nemen we aan dat de kansruimte gemiddelden (dit zijn gemiddelden van de translocatieprocessen) bestaan en dat deze bepaald kunnen worden. Voor de vaste tijd $t = t_n$ kunnen we daarom (zie [5], p. 25) een kansdichtheid van een systeem definiëren als

$$W_n(x_n, t_n) = \langle \delta(x_n - \xi(t_n)) \rangle$$

waarbij $\langle \rangle$ de kansruimte gemiddelden voorstellen.

3.1 De voorwaartse Fokker-Planck vergelijking

Laat $P(x, t + \tau | x', t)$ de voorwaardelijke kans zijn (zoals hierboven gedefinieerd) om in het tijdsinterval $[t, t + \tau]$, gegeven de voorgaande posities, in positie x te komen. Dit is dus een overgangskans.

Definieer de kansdichtheid om op tijd t in het punt x' te zitten als $W(x', t)$, dan is de kansdichtheid om op tijdstip $t + \tau$ in het punt x te zitten $W(x, t + \tau)$. Dan kunnen we $W(x, t + \tau)$ ook schrijven als

$$W(x, t + \tau) = \int_{-\infty}^{\infty} P(x, t + \tau | x', t) W(x', t) dx' \quad (1)$$

Deze vergelijking houdt in dat de kansdichtheid om op tijdstip $t + \tau$ in het punt x te zitten, $W(x, t + \tau)$, een gewogen kansdichtheid is over *alle* mogelijke voorgaande kansdichtheden, met posities x' , waar je in een tijdsbestek τ vandaan kunt komen. Neem hierbij aan dat het proces $W(x, t + \tau)$ een Markov-proces is.

Definieer nu het n -de moment van de verdeling als

$$M_n(x', t, \tau) := \langle [\xi(t + \tau) - \xi(t)]^n \rangle |_{\xi(t)=x'} = \int_{-\infty}^{\infty} (x - x')^n P(x, t + \tau | x', t) dx \quad (2)$$

Nu kunnen we de Fokker-Planck vergelijking afleiden met behulp van Fouriertransformatie. We maken hierbij gebruik van de volgende definitie van de Fouriertransformatie, van de functie $P(x, t + \tau | x', t)$, en zijn inverse (waarbij x' een parameter is):

$$\mathcal{F}(P)(u) = C(u, x', t, \tau) := \int_{-\infty}^{\infty} P(x, t + \tau | x', t) e^{-iu(x-x')} dx \quad (3)$$

en

$$\mathcal{F}^{-1}(P)(x) = P(x, t + \tau | x', t) := \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} C(u, x', t, \tau) e^{iu(x-x')} du$$

Als we nu de e -macht in (3) als een machtreeks schrijven en vervolgens gebruiken dat we sommatie en integratie mogen verwisselen wegens uniforme convergentie ($P \rightarrow 0$ voldoende snel, als $x \rightarrow \pm\infty$), krijgen we (omdat je geen oneindig grote sprongen kan maken¹) dat

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-iu(x-x')} P(x, t + \tau | x', t) dx &= \int_{-\infty}^{\infty} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-iu(x-x'))^n}{n!} P(x, t + \tau | x', t) dx \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{(-iu(x-x'))^n}{n!} P(x, t + \tau | x', t) dx \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-iu)^n}{n!} \int_{-\infty}^{\infty} (x-x')^n P(x, t + \tau | x', t) dx \\ &= 1 + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-iu)^n}{n!} M_n(x', t, \tau) \end{aligned}$$

waarbij de laatste gelijkheid volgt door gebruik te maken van (2) en te gebruiken dat voor $n = 0$ geldt dat $\int_{-\infty}^{\infty} P(x, t + \tau | x', t) dx = 1$

¹In het geval dat dit wel is er sprake van een zogenaamde fractionele Fokker-Planck vergelijking, zie bijvoorbeeld [7]

Als we dan vervolgens de inverse Fouriertransformatie uitvoeren vinden we:

$$\begin{aligned}
P(x, t + \tau | x', t) &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{iu(x-x')} C(u, x', t, \tau) du \\
&= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{iu(x-x')} \left[1 + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-iu)^n}{n!} M_n(x', t, \tau) \right] du \\
&= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{iu(x-x')} du \\
&+ \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{iu(x-x')} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-iu)^n}{n!} M_n(x', t, \tau) du
\end{aligned} \tag{4}$$

Voor het volgende volgen we [5] (p. 64) nauwgezet. Omdat de eerste term in (4) de inverse Fouriergetransformeerde is van een functie die als Fouriergetransformeerde de functie $\hat{f}(u) = 1$ heeft, bekijken we de Fouriergetransformeerde van $\delta(x - x')$, $\hat{\delta}(u)$. We vullen de definitie in van de Fouriergetransformeerde en zien dat $\hat{\delta}(u) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{-iu(x-x')} \delta(x - x') dx = 1$.

Inverse Fouriertransformatie geeft dan dat

$$\delta(x - x') = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} 1 \cdot e^{iu(x-x')} du \tag{5}$$

Volgens [5] (p. 64) volgt er dat:

$$\left(\frac{\partial}{\partial x} \right)^n \delta(x - x') = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} (iu)^n e^{iu(x-x')} du$$

Als we dit nu vergelijken met (4) zien we dat

$$\frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} (-iu)^n e^{-iu(x-x')} du = \left(-\frac{\partial}{\partial x} \right)^n \delta(x - x')$$

We vinden nu door bovenstaande in te vullen in (4) en door te gebruiken dat $\delta(x - x')f(x') = \delta(x - x')f(x)$ dat

$$P(x, t + \tau | x', t) = \left[1 + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} \left(-\frac{\partial}{\partial x} \right)^n M_n(x, t, \tau) \right] \delta(x - x') \tag{6}$$

waarbij we hebben aangenomen dat $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} (-iu)^n M_n(x, t, \tau)$ uniform convergent is, zodat sommatie en integratie verwisseld mogen worden.

We hebben nu een uitdrukking gevonden voor $P(x, t + \tau | x', t)$ en vullen daarom (6) in vergelijking (1) in. Dit geeft

$$W(x, t + \tau) = \int_{-\infty}^{\infty} \left[1 + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} \left(-\frac{\partial}{\partial x} \right)^n M_n(x, t, \tau) \right] \delta(x - x') W(x', t) dx' \tag{7}$$

Neem nu aan dat $M_n(x, t, 0) = 0$, waardoor we alleen termen linear in τ houden $\frac{1}{n!} M_n(x, t, \tau) = D_{(n)}(x, t)\tau$. Wat deze D_n inhouden wordt uitgelegd in hoofdstuk 5.

Een eerste orde Taylorontwikkeling van $W(x, t + \tau)$ geeft $W(x, t + \tau) = W(x, t) + \tau \frac{\partial W(x, t)}{\partial t}$. Als we dit invullen in (7) en gebruiken dat $\int_{-\infty}^{\infty} \delta(x - x') W(x', t) dx' = W(x, t)$ dan krijgen we

$$\begin{aligned} \tau \frac{\partial W(x, t)}{\partial x} &= \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} \left(-\frac{\partial}{\partial x} \right)^n M_n(x, t, \tau) W(x, t) \\ &= \tau \sum_{n=1}^{\infty} \left(-\frac{\partial}{\partial x} \right)^n D_n(x, t) W(x, t) \end{aligned}$$

Nu volgt er door gebruik te maken van de stelling van Pawula, die zegt dat $D_n = 0 \forall n \geq 3$ (zie [5], p. 70, 71), dat

$$\frac{\partial W(x, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} [D_{(1)}(x, t) W(x, t)] + \frac{\partial^2}{\partial x^2} [D_{(2)}(x, t) W(x, t)] \quad (8)$$

Dit is de (voorwaartse) Fokker-Planck vergelijking.

We zijn begonnen met een voorwaardelijke kans (zie (1)), die van eerdere waarden van $\xi(\tilde{t})$, $\tilde{t} < t$ afhing. Omdat we echter hebben aangenomen dat $W(x, t)$ een Markov-proces is, hangt, volgens [5] (p. 66), D_n niet af van $\xi(\tilde{t})$, voor alle $\tilde{t} < t$. We hebben nu dat $P(x, t|x', t')$ de verdeling $W(x, t)$ is voor de beginvoorwaarde $W(x, t_1) = \delta(x - x_1)$, dus moet $P(x, t|x', t')$ ook aan (8) voldoen.

We hebben dus voor $P(x, t|x', t)$ de Fokker-Planck vergelijking

$$\frac{\partial P(x, t|x', t')}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} [D_{(1)}(x, t) P(x, t|x', t')] + \frac{\partial^2}{\partial x^2} [D_{(2)}(x, t) P(x, t|x', t')] \quad (9)$$

en $P(x, t'|x', t') = \delta(x - x')$

3.2 De achterwaartse Fokker-Planck vergelijking

We hebben zojuist een voorwaartse vergelijking afgeleid waarin gediifferentieerd wordt naar $\chi(t) = x$ op latere tijd $t > t'$. We gaan nu een vergelijking afleiden waarin gediifferentieerd wordt naar $\chi(t') = x'$ op de eerdere tijd $t' < t$.

Zoals eerder vermeld is, hebben we aangenomen dat het proces een Markov-proces is. Hierdoor kunnen we (zie [5], p. 29) de Chapman-Kolmogorov vergelijking gebruiken. Hiermee gaan we de backward Fokker-Planck vergelijking afleiden.

Neem allereerst aan dat $t \geq t' + \tau \geq t'$

Dan geldt de Kolmogorov-Chapman vergelijking:

$$P(x, t|x', t') = \int P(x, t|x'', t' + \tau) P(x'', t' + \tau|x', t') dx'' \quad (10)$$

Hierin is $P(x'', t' + \tau | x', t')$ de kans om in een tussenpositie te komen en $P(x, t | x'', t; +\tau)$ de kans om vanuit die tussenpositie naar de volgende positie (x) te komen. Dit houdt dus in dat de kans om van positie x' naar positie x te komen in een tijdsinterval $[t', t]$ gelijk is aan de integraal over alle mogelijke tussenposities x'' .

Daarnaast geldt ook (per definitie) dat $P(x'', t' + \tau | x', t') = \int \delta(y - x'') P(y, t' + \tau | x', t') dy$. Door nu handig op te tellen en af te trekken en vervolgens de formele Taylorontwikkeling van de Dirac functie (zie [5], p. 68) op te schrijven, vinden we

$$\delta(y - x'') = \delta(x' - x'' + y - x') = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(y - x')^n}{n!} \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n \delta(x' - x'') \quad (11)$$

Aan vergelijking 11 kan door middel van distributie theorie een precieze interpretatie worden toekend, maar hier gaan we niet op in.

Vullen we nu (11) in (10) in, dan krijgen we dat

$$\begin{aligned} P(x'', t' + \tau | x', t') &= \int P(y, t' + \tau | x', t') \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(y - x')^n}{n!} \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n \delta(x' - x'') dy \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \int \frac{(y - x')^n}{n!} P(y, t' + \tau | x', t') \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n \delta(x' - x'') dy \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \int (y - x')^n P(y, t' + \tau | x', t') dy \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n \delta(x' - x'') \\ &= \left[1 + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} M_n(x', t', \tau) \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n \right] \delta(x' - x'') \end{aligned}$$

waarbij de tweede gelijkheid volgt doordat we uniforme convergentie hebben ($P \rightarrow 0$ voldoende snel, als $x'' \rightarrow \pm\infty$) en de laatste gelijkheid volgt door gebruik te maken van (2).

Als we dit nu invullen in (10), dan krijgen we dat

$$\begin{aligned} P(x, t | x', t') &= \int P(x, t | x'', t' + \tau) \left[1 + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} M_n(x', t', \tau) \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n \right] \delta(x' - x'') dx'' \\ &= \int P(x, t | x'', t' + \tau) \delta(x' - x'') dx'' \\ &+ \int P(x, t | x'', t' + \tau) \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} M_n(x', t', \tau) \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n \delta(x' - x'') dx'' \\ &= P(x, t | x', t' + \tau) \\ &+ \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} M_n(x', t', \tau) \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n \int_{-\infty}^{\infty} \delta(x' - x'') P(x, t | x'', t' + \tau) dx'' \\ &= P(x, t | x', t' + \tau) + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} M_n(x', t', \tau) \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n P(x, t | x', t' + \tau) \end{aligned}$$

waarbij de derde gelijkheid volgt doordat we wegens uniforme convergentie sommatie ($P \rightarrow 0$ voldoende snel, als $y \rightarrow \pm\infty$) en integratie mogen verwisselen.

Dus vinden we ook

$$\begin{aligned} P(x, t|x', t') - P(x, t|t', t' + \tau) &= \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} M_n(x', t', \tau) \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n P(x, t|x', t' + \tau) \\ &= \tau \sum_{n=1}^{\infty} D_n(x', t') \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n P(x, t|x', t') \end{aligned} \quad (12)$$

waarbij de tweede gelijkheid volgt door gebruik te maken van het al eerder aangenomen $\frac{1}{n!} M_n(x, t, \tau) = D_{(n)}(x, t)\tau$

Als we nu naar de linkerterm van (12) kijken dan zien we dat we dit ook als een eerste orde Taylorontwikkeling kunnen zien

$$P(x, t|x', t') - P(x, t|t', t' + \tau) = -\tau \frac{\partial}{\partial t'} P(x, t|x', t')$$

En dus krijgen we

$$-\frac{\partial}{\partial t'} P(x, t|x', t' + \tau) = \sum_{n=1}^{\infty} D_n(x', t', \tau) \left(\frac{\partial}{\partial x'} \right)^n P(x, t|x', t')$$

Met behulp van de stelling van Pawula, waaruit volgt dat $D_n = 0 \ \forall n \geq 3$, (zie [5], p. 70, 71) volgt nu dat

$$-\frac{\partial}{\partial t'} P(x, t|x', t') = D_1(x', t') \frac{\partial}{\partial x'} P(x, t|x', t') + D_2(x', t') \frac{\partial^2}{\partial x'^2} P(x, t|x', t') \quad (13)$$

En dit is de achterwaartse Fokker-Planck vergelijking.

4 Mean first passage time

Om straks analytische oplossingen te kunnen vinden is het van belang om te gaan kijken naar de mean first passage time. Dit is de gemiddelde tijd die de keten over de translocatie doet.

Een aanname in het model was dat de temperatuur aan beide kanten van het membraan hetzelfde was. Hierdoor hangen D_1 en D_2 niet van de tijd af. De achterwaartse Fokker-Planck vergelijking wordt nu

$$-\frac{\partial}{\partial t'}P(x, t|x', t') = D_1(x')\frac{\partial}{\partial x'}P(x, t|x', t') + D_2(x')\frac{\partial^2}{\partial x'^2}P(x, t|x', t')$$

4.1 Mean first passage time

Definieer $G(x', t) := \int_a^b P(x, t|x', t')dx$. Dit is de kans dat het deeltje waarmee je begonnen bent in de porie zit in het tijdsbestek $[t', t]$ en dus nog *niet* getransloceerd is. Merk hierbij op dat

$$\lim_{t \rightarrow \infty} G(x', t) = 0 \quad (14)$$

Definieer T als de tijd waarop de keten getransloceerd is, dan is $P(T \geq t) = G(x', t) = \int_a^b P(x, t|x', t')dx$.

Merk op dat we door een tijdstranslatie $-t$ krijgen dat

$$G(x', t) = \int_a^b P(x, 0|x', t' - t)dx = \int_a^b P(x, 0|x', -\tilde{t})dx = G(x', \tilde{t})$$

waarbij $\tilde{t} = t - t' > 0$.

Dus $G(x', \tilde{t})$ is de kans dat het deeltje tot en met tijdstip $\tilde{t}$ nog *niet* getransloceerd is. Er geldt dan $G(x', \tilde{t}) - G(x', \tilde{t} + d\tau) \geq 0$

Een eerste orde Taylorontwikkeling van $G(x', \tilde{t} + d\tau)$ geeft

$$\begin{aligned} -d\tau \frac{\partial}{\partial \tilde{t}} G(x', \tilde{t}) &= G(x', \tilde{t}) - G(x', \tilde{t} + d\tau) \\ &= \int_a^b P(x, 0|x', -\tilde{t})dx - \int_a^b P(x, 0|x', -\tilde{t} + d\tau)dx \\ &= -d\tau \int_a^b \frac{\partial}{\partial \tilde{t}} P(x, 0|x', -\tilde{t})dx \\ &= -d\tau \int_a^b D_1(x') \frac{\partial}{\partial x'} P(x, 0|x', -\tilde{t})dx \\ &\quad -d\tau \int_a^b D_2(x') \frac{\partial^2}{\partial x'^2} P(x, 0|x', -\tilde{t})dx \\ &= d\tau \cdot D_1(x') \frac{\partial}{\partial x'} G(x', \tilde{t}) + d\tau \cdot D_2(x') \frac{\partial^2}{\partial x'^2} G(x', \tilde{t}) \end{aligned}$$

en dus vinden we

$$\frac{\partial}{\partial \tilde{t}} G(x', \tilde{t}) = D_1(x') \frac{\partial}{\partial x'} G(x', \tilde{t}) + D_2(x') \frac{\partial^2}{\partial x'^2} G(x', \tilde{t}) \quad (15)$$

De bijbehorende beginvoorwaarde, $P(x, 0|x', 0) = \delta(x - x')$, voor $G(x', \tilde{t})$ is

$$G(x', 0) = \begin{cases} 1 & \text{als } x' \in [0, 1] \\ 0 & \text{als } x' \notin [0, 1] \end{cases}$$

Definieer daarom nu de mean first passage time (het eerste moment van de kansdichtheid $-\frac{\partial}{\partial \tilde{t}} G(x', \tilde{t})$) als

$$T(x) := \langle T \rangle = \int_0^\infty \tilde{t} \left(-\frac{\partial}{\partial \tilde{t}} G(x', \tilde{t}) \right) d\tilde{t} \quad (16)$$

Partieel integreren van de rechter term geeft

$$\int_0^\infty \tilde{t} \left(-\frac{\partial}{\partial \tilde{t}} G(x', \tilde{t}) \right) d\tilde{t} = [-\tilde{t} G(x', \tilde{t})]_{\tilde{t}=0}^\infty - \int_0^\infty -G(x', \tilde{t}) d\tilde{t} = \int_0^\infty G(x', \tilde{t}) d\tilde{t}$$

Hierbij hebben we moeten aannemen dat voor $\tilde{t} \rightarrow \infty$, $G(x', \tilde{t})$ snel genoeg naar 0 daalt, waardoor

$$\lim_{\tilde{t} \rightarrow \infty} \tilde{t} \cdot G(x', \tilde{t}) = 0$$

Integreer nu (15) over de tijd en gebruik dat $\int_0^\infty \frac{\partial}{\partial \tilde{t}} G(x', \tilde{t}) d\tilde{t} = -1$, dan volgt er dat

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \tilde{t}} G(x', \tilde{t}) &= D_1(x') \frac{\partial}{\partial x'} G(x', \tilde{t}) + D_2(x') \frac{\partial^2}{\partial x'^2} G(x', \tilde{t}) \\ \int_0^\infty \frac{\partial}{\partial \tilde{t}} G(x', \tilde{t}) d\tilde{t} &= \int_0^\infty D_1(x') \frac{\partial}{\partial x'} G(x', \tilde{t}) d\tilde{t} + \int_0^\infty D_2(x') \frac{\partial^2}{\partial x'^2} G(x', \tilde{t}) d\tilde{t} \\ -1 &= D_{(1)}(x') \frac{d}{dx'} T(x') + D_{(2)}(x') \frac{d^2}{dx'^2} T(x') \end{aligned} \quad (17)$$

Oftewel, met $x = x'$,

$$-1 = D_{(1)}(x) \frac{d}{dx} T(x) + D_{(2)}(x) \frac{d^2}{dx^2} T(x)$$

Dit kunnen we ook doen voor het tweede, derde en vierde moment ($T_2(x)$, $T_3(x)$ en $T_4(x)$). Zo vinden we (zie Appendix A) dat

$$\begin{aligned} -2T(x) &= D_{(1)}(x) \frac{d}{dx} T_2(x) + D_{(2)}(x) \frac{d^2}{dx^2} T_2(x) \\ -3T_2(x) &= D_{(1)}(x) \frac{d}{dx} T_3(x) + D_{(2)}(x) \frac{d^2}{dx^2} T_3(x) \\ -4T_3(x) &= D_{(1)}(x) \frac{d}{dx} T_4(x) + D_{(2)}(x) \frac{d^2}{dx^2} T_4(x) \end{aligned}$$

4.2 Bijbehorende randvoorwaarden

In de situatie met twee absorberende randen is dus de kans dat de keten op tijdstip $t > 0$ nog niet getransloceerd is, gegeven dat je in het punt $x = 0$ of $x = 0.9999$ begint, gelijk aan nul. Dus is $-\frac{\partial}{\partial x}G(x, t) = 0$. Dan geldt voor het n -de moment (zie 16)

$$T_i(0) = 0, \text{ en } T_i(0.9999) = 0, \text{ voor } i = 1, 2, 3, 4$$

In de situatie met één reflecterende rand en één absorberende rand, geldt uiteraard voor de absorberende rand (in $x = 0$) dezelfde voorwaarde als hierboven. Voor de reflecterende rand geldt dat:

$$\frac{d}{dx}T_i(0.9999) = 0, \text{ voor } i = 1, 2, 3, 4$$

5 Bepalen van de coëfficiënten $D(x)$

De vraag die we ons nu stellen is wat $D_1(x)$ en $D_2(x)$ nou voorstellen. $D_1(x)$ staat bij de eerste afgeleide in de Fokker-Planck vergelijkingen en heet de aandrijvingscoëfficiënt. Dit houdt in dat deze term gerelateerd is aan de verplaatsing van de DNA-keten (op basis van de random walk). Omdat $D_1(x) = -\beta F'(x)$, is de aandrijvingscoëfficiënt dus gerelateerd aan $F(x)$. $F(x)$ bevat onder andere de term S die in hoofdstuk 2.3 is uitgelegd. $D_2(x)$ staat voor de tweede afgeleide in de Fokker-Planck vergelijkingen en heet de diffusiecoëfficiënt.

Om de vier zojuist verkregen differentiaalvergelijkingen nu concreter te maken gaan we voor $D_1(x)$ en $D_2(x)$ een functie afleiden. Hierbij volgen we veel van de stappen uit [3] letterlijk. J. Dubbeldam en F. Redig leggen in dat artikel de basisprincipes uit voor heterogene translocatie; dit is translocatie waarbij je verschillende basen kunt hebben (in tegenstelling tot wat in dit verslag gedaan wordt).

Ze nemen twee typen basen die ze A en B noemen en leggen deze op willekeurige positie in een keten van lengte N . De locatie van het i -de monomeer wordt gegeven door $\eta(i)$ voor $i = 1, \dots, n$. Ook zij gaan uit van een zelfde temperatuur aan beide kanten van het membraan. Daarnaast heeft de porie een andere geleidingskracht ten aanzien van A dan ten aanzien van B , wat inhoudt dat de porie een van de twee basen gemakkelijker kan laten passeren. Dit houdt dus in dat de translocatietijd van de verschillende typen basen verschillen, wat in de werkelijkheid ook zo is (zie [2]).

De afstand tussen de monomeren nemen zij gelijk aan $\frac{1}{n}$. De positie van het getransloceerde deel, X_t ligt daardoor altijd tussen 0 en 1, waarbij $X_t = 0$ inhoudt dat de keten volledig getransloceerd is naar de trans-kant. De vrije energie wordt gegeven door $F(x) = \frac{1}{\beta} \cdot \log(x(1-x))$, waarbij $\beta = \frac{1}{k_B} \cdot T$.

Ze beschouwen dan de continue random walk op $T_n := \{0, \frac{1}{n}, \frac{2}{n}, \dots, \frac{n-1}{n}, 1\}$ gedefinieerd voor functies $f : T_n \rightarrow \mathbb{R}$ door

$$L_\eta f(x) = (I(\eta(\lfloor nx \rfloor) = A)\tau_A + I(\eta(\lfloor nx \rfloor) = B)\tau_B)L_n f(x)$$

Hierbij is

$$\begin{aligned} L_n f(x) &= e^{-\frac{\beta}{2}(F(x+\frac{1}{n})-F(x))} \left(f\left(x + \frac{1}{n}\right) - f(x) \right) \\ &+ e^{-\frac{\beta}{2}(F(x-\frac{1}{n})-F(x))} \left(f\left(x - \frac{1}{n}\right) - f(x) \right) \end{aligned} \quad (18)$$

voor $x \notin \{0, 1\}$, $L_n f(0) = 0$ en $L_n f(1) = f(1 - 1/n) - f(1)$.

Deze random walk is absorberend in het punt $x = 0$ en reflecterend in het punt $x = 1$. Volgens J. Dubbeldam en F. Redig kan de random walk vervangen worden door een diffusie, als $n \rightarrow \infty$.

Als we dan (18) gaan Taylorontwikkelen dan volgt er (zie Appendix B) dat

$$n^2 L_n f(x) = -\beta \cdot F'(x)f'(x) + f''(x) + \mathcal{O}\left(\frac{1}{n^2}\right) := \mathcal{L}f(x) + \mathcal{O}\left(\frac{1}{n^2}\right) \quad (19)$$

Hieruit volgt dus dat

$$\mathcal{L}f(x) = -\beta \cdot F'(x)f'(x) + f''(x) \tag{20}$$

Vergelijken we dit nu met de achterwaartse Fokker-Planck vergelijking, dan zien we dat $D_1(x) = -\beta F'(x)$ en $D_2(x) = 1$

Merk op dat uit (19) volgt dat we de mean first passage time voor een keten van lengte n dus moeten schalen met n^2 .

6 Analytische oplossingen

We gaan nu voor de verschillende situaties de vergelijking $-1 = D_1(x) \frac{dT(x)}{dx} + \frac{d^2T(x)}{dx^2}$ oplossen. Met Maple maken we vervolgens telkens een plot van $T(x)$. Ook lossen we in Maple de vergelijkingen voor $T_2(x)$, $T_3(x)$ en $T_4(x)$ op. Hiervan laten we de figuren achterwege, omdat deze er, op een schaling na, hetzelfde uitzien. Voor de gebruikte code zie Appendix [D](#)

6.1 Zonder extra kracht

Noem $\frac{dT(x)}{dx} = Y(x)$. Dan houden we de volgende vergelijking over

$$Y'(x) + D_1(x)Y(x) = -1$$

Deze kunnen we met een integrerende factor $u(x)$ oplossen. We willen dus met behulp van de eerste afgeleide van het product $u(x) \cdot Y(x)$, $u(x)$ vinden. Schrijf dus

$$\frac{d}{dx} [u(x)Y(x)] = u(x)Y'(x) + u'(x)Y(x)$$

Vervolgens eisen we dat de linkerterm gelijk is aan $u(x)$ maal de differentiaalvergelijking. Zodoende krijgen we

$$\begin{aligned} \frac{d}{dx} [u(x)Y(x)] &= u(x)Y'(x) + u(x)D_1(x)Y(x) = -u(x) \\ u(x)Y'(x) + u(x)D_1(x)Y(x) &= u(x)Y'(x) + u'(x)Y(x) \end{aligned}$$

Dit geeft dat $u'(x) = D_1(x)u(x)$, oftewel

$$u(x) = e^{\int^x -D_1(s)ds} = e^{\int^x -\frac{1-2s}{s(1-s)}ds} = e^{-\log(x(1-x))} = \frac{1}{x(1-x)}$$

Vervolgens vullen we dit in en vinden we

$$\frac{d}{dx} \left[\frac{Y(x)}{x(1-x)} \right] = -\frac{1}{x(1-x)}$$

Hieruit volgt dan dat

$$\frac{Y(x)}{x(1-x)} = -\int^x \frac{1}{u(1-u)} du + c$$

dus

$$Y(x) = -x(1-x) \int^x \frac{1}{u(1-u)} du + cx(1-x) \quad (21)$$

maar we hadden $Y(x) = \frac{dT(x)}{dx}$ genomen, dus integreren we dit en zien dat

$$T(x) = \int^x \int^t \frac{t(1-t)}{u(1-u)} du dt + c \int^x u(1-u) du \quad (22)$$

Het is eenvoudig na te gaan dat voor de hogere momenten geldt dat

$$T_i(x) = \int^x \int^t \frac{i \cdot T_{i-1}(t) \cdot u(1-u)}{t(1-t)} du dt + c \int^x u(1-u) du \text{ voor } i \geq 2$$

6.1.1 Absorberende randvoorwaarden

Nu moeten we nog kijken wat voor een effect de randvoorwaarden op de uitkomst hebben. Zoals in hoofdstuk 4 al verteld is, is in het geval van twee absorberende randen $T(0) = T(0.9999) = 0$. Omdat er twee absorberende randen zijn, verwachten we een symmetrische figuur. We gaan nu de oplossing van (22) bepalen. Het oplossen van zo'n vergelijking is niet moeilijk, maar gaat een stuk sneller met Maple. Maple kan echter niet gemakkelijk een goede oplossing vinden en dus moet er numeriek gezocht worden naar een oplossing. Vandaar dat de grenzen op 0 en 0.9999 gezet moesten worden.

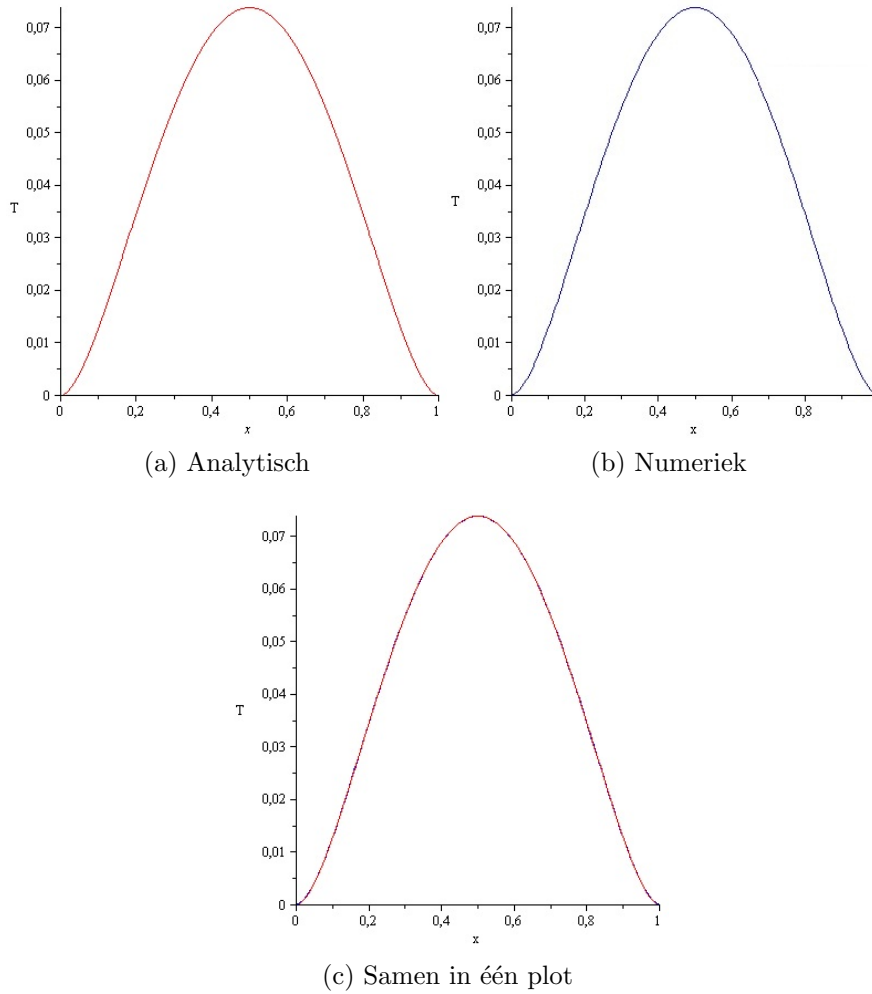
$$\begin{aligned} T(x) &= \int_0^x \int_t^1 \frac{t(1-t)}{u(1-u)} du dt + c \int_0^x u(1-u) du \\ &= \int_0^x t(1-t) [\log(u) - \log(1-u)]_{u=t}^1 dt + c \left(\frac{1}{2}x^2 - \frac{1}{3}x^3 \right) \\ &= \int_0^x t(1-t)(\log(1-t) - \log(t)) dt \\ &= \frac{1}{6} [t(t + (2t-3)t \log(t) - 1) - (t-1)^2(2t+1) \log(1-t)]_{t=0}^x \\ &= \frac{1}{6} [x^2 + (2x^3 - 3x^2) \log(x) - x - (x-1)^2(2x+1) \log(1-x)] \end{aligned} \tag{23}$$

Bij (23) is c zodanig gekozen dat $\int_0^x t(1-t)(-\log(0))dt$ wegvalt en bij de laatste gelijkheid hebben we gebruik gemaakt van het feit dat

$$\lim_{u \downarrow 0} u \cdot \log(u) = 0. \tag{24}$$

Als we de randvoorwaarde $T(0) = 0$ controleren dan komt er uit de oplossing $T(0) = 0$, zoals gewenst is. Als we de randvoorwaarde $T(1) = 0$ controleren krijgen we als oplossing $T(1) = 0$. Aan beide randvoorwaarden wordt dus voldaan.

Als we het plaatje (zie figuur 6) van de analytische oplossing vergelijken met die van de numerieke oplossing, dan is te zien dat ze erg mooi over elkaar heen liggen. De maximale mean first passage time ligt, zoals te verwachten is in dit geval, in het midden. De waarde bedraagt dan ongeveer 0.074.



Figuur 6: Absorberende randen zonder extra kracht

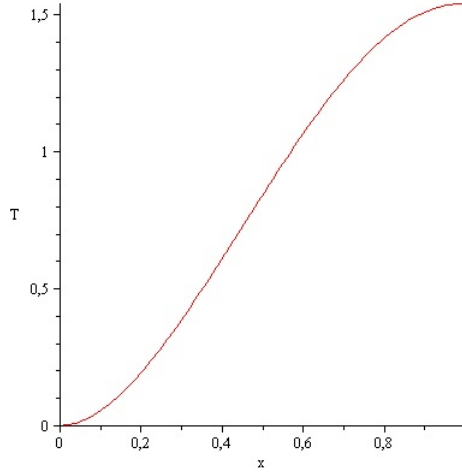
6.1.2 Één absorberende en één reflecterende randvoorwaarde

We hoeven in dit geval alleen de randvoorwaarde in het punt $x = 1$ na te gaan, omdat we de absorberende rand in $x = 0$ al hebben gecontroleerd. We willen dus in $x = 1$ de voorwaarde $\frac{d}{dx}T(1) = 0$ hebben. Na vereenvoudigen van de afgeleide zien we dat (c is op een zelfde manier gekozen als bij het vorige onderdeel)

$$\begin{aligned}
 T'(x) &= -x(x-1)(-\log(x) + \log(1-x)) \\
 &= -(1-x)x \cdot \log(x) + x(1-x) \log(1-x)
 \end{aligned} \tag{25}$$

en dus is $T'(1) = 0$ (waarbij we weer gebruik maken van (24)).

De maximale mean first passage time vinden we ditmaal aan het rechteinde, waar de reflecterende voorwaarde ligt. De waarde bedraagt ongeveer 1.535. We maken vervolgens een plaatje van de gevonden analytische oplossing en de numerieke oplossing (figuur 7) en zien dat ze weer mooi over elkaar liggen. De mean first passage time in het beginpunt $x = \frac{1}{2}$ is dan ongeveer 0.84.



Figuur 7: Reflecterende rand zonder extra kracht

6.2 Met extra kracht

Zoals besproken in hoofdstuk 2.4, komt er nu een extra kracht in de porie bij $(x(\mu_1 - \mu_2) + \mu_1)$. Merk op dat de laatste term ‘ $+\mu_1$ ’ niks toevoegt aan de vergelijking, omdat $D_1(x) = F'(x)$, en dus weggelaten kan worden. De hoeveelheid vrije energie is dan

$$F(x) = x\Delta\tilde{\mu} + k_B \cdot T \cdot \log(x(1-x)) = x\bar{\mu} + k_B \cdot T \cdot \log(x(1-x))$$

en

$$D_1(x) = F'(x) = \frac{1-2x}{x(1-x)} + \mu,$$

waarbij we $\bar{\mu}$ geschreven hebben als $k_B \cdot T \cdot \mu$.

De beginstappen zijn letterlijk hetzelfde en zullen daarom worden weggelaten. Veel van de andere stappen zullen lijken op wat we in de situatie zonder kracht hebben gedaan. We beginnen met de afleiding voor $u(x)$. We vinden dan dat

$$u(x) = e^{\int^x -D_1(s)ds} = e^{\int^x -\left(\frac{1-2s}{s(1-s)} + s\mu\right)ds} = e^{-\log(x(1-x)) - x\mu} = \frac{1}{x(1-x)} \cdot e^{-x\mu}$$

Vervolgens vullen we dit weer in en vinden we

$$\frac{d}{dx} \left[\frac{Y(x)}{x(1-x)} \cdot e^{-x\mu} \right] = -\frac{1}{x(1-x)} \cdot e^{-x\mu}$$

Hieruit volgt dan dat

$$\frac{Y(x)}{x(1-x)} \cdot e^{-x\mu} = -\int^x \frac{1}{u(1-u)} \cdot e^{-u\mu} du + c$$

dus

$$Y(x) = -x(1-x)e^{x\mu} \int^x \frac{1}{s(1-s)} \cdot e^{-s\mu} ds + cx(1-x)e^{x\mu} \quad (26)$$

maar we hadden $Y(x) = \frac{dT(x)}{dx}$ genomen, dus integreren we dit en zien dat

$$T(x) = \int^x \int^t \frac{t(1-t)}{s(1-s)} \cdot e^{-s\mu} ds dt + c \int^x s(1-s) \cdot e^{s\mu} ds \quad (27)$$

Het is eenvoudig na te gaan dat voor de hogere momenten geldt dat

$$T_i(x) = \int^x \int^t \frac{i \cdot T_{i-1}(t) \cdot s(1-s)}{t(1-t)} \cdot e^{-s\mu} ds dt + c \int^x s(1-s) \cdot e^{-s\mu} ds \text{ voor } i \geq 2$$

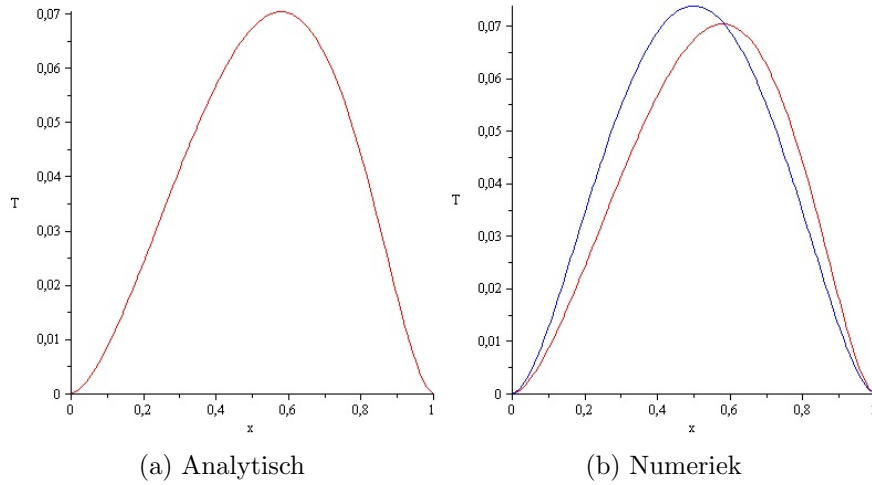
6.2.1 Absorberende randvoorwaarden

Het berekenen van $T_i(x)$ gaat op een zelfde manier als in de situatie zonder extra kracht in de porie, zij het dat er nu een extra term in de integraal staat. Deze extra term maakt het integreren echter vrij lastig en we zullen dan ook met Maple de oplossing numeriek benaderen. Ook nu is het zo dat we de grenzen $x = 0$ en $x = 1$ kunnen kiezen voor deze situatie.

We moeten nu μ nog specificeren. Deze kiezen we gelijk aan 3. Dit zou er voor moeten zorgen dat de mean first passage time om te transloceren naar de cis-kant (dit komt overeen met de $x = 1$), wanneer je het translocatieproces begint met het merendeel van de keten aan de cis-kant begint ($x > \frac{1}{2}$), groter wordt.

Als we de oplossing plotten en ook vergelijken met de situatie waarin er geen extra kracht in de porie was, krijgen we de volgende figuren. Een mooi resultaat is dat het, bij deze kracht, voor $x \leq 0.6$ gemiddeld sneller is om te transloceren naar de trans-kant. Dit komt uiteraard omdat de kracht de keten in de richting van de trans-kant duwt. Als je met een nog groter deel van de keten aan de cis-kant begint ($x \geq 0.6$) wil de keten door de entropische kracht naar de cis-kant transloceren. De kracht werkt dit echter tegen, waardoor in dit geval het translocatieproces langer duurt dan wanneer er geen kracht zou zijn.

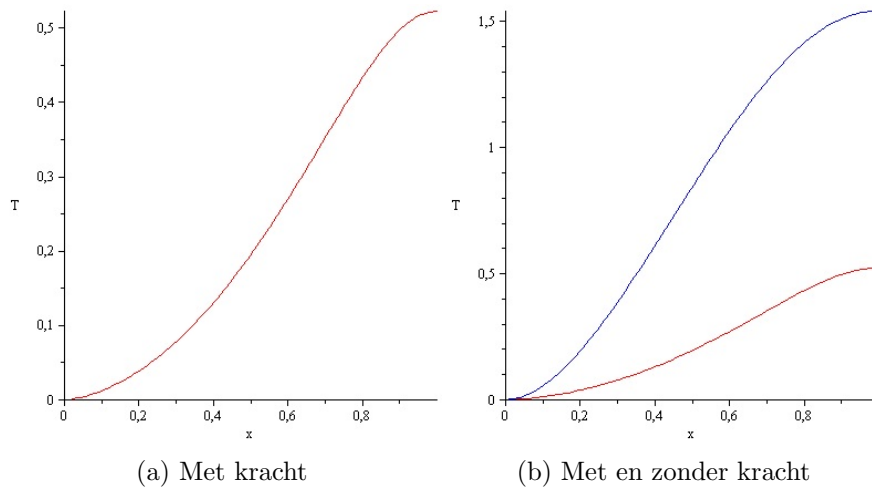
We vinden nu als mean first passage time voor de beginpositie $x = \frac{1}{2}$ ongeveer 0.067.



Figuur 8: Absorberende randen met (rood) en zonder (blauw) extra kracht

6.2.2 Één absorberende en één reflecterende randvoorwaarde

Aangezien we bij het vorige onderdeel de integraal niet uit konden werken en het met Maple moesten oplossen, doen we dat nu ook weer. Net als bij het vorige onderdeel houden we μ op 3. Hierbij moeten we in Maple de rechtergrens weer op 0.9999 zetten. We krijgen de volgende figuren als oplossing



Figuur 9: Reflecterende en absorberende rand met (rood) en zonder (blauw) kracht

We zien hier dat de tijd, in de situatie met kracht, tot 3 keer zo snel is als in de situatie zonder kracht. Deze factor heeft niks te maken met dat de kracht gekozen was als 3μ , want bij de vorige situatie was duidelijk te zien dat de mean first passage time niet drie keer zo klein werd.

Ook zien we dat de translocatietijd voor alle beginposities minder lang is dan wanneer er

geen kracht is (iets wat bij twee absorberende randen niet het geval was). En we vinden nu als mean first passage time voor de beginpositie $x = \frac{1}{2}$ ongeveer 0.19.

7 Momenten van de normale verdeling

Het doel van het onderzoek was om uit te zoeken of de translocatietijd normaal verdeeld is en hiervoor moet er naar de eerste vier momenten gekeken worden. In het vorige onderdeel hebben we in elk van de situaties voor de eerste vier momenten een uitdrukking gevonden.

We kunnen deze uitdrukking niet altijd expliciet maken en daarom gaan we met Maple een functie fitten aan de oplossing. Vervolgens kunnen we dan kijken of de de momenten van de translocatietijd overeenkomen met de momenten van de normale verdeling. Om dit te kunnen doen moeten we deze momenten eerst even uitrekenen.

7.1 N-de moment

Laat X een normaalverdeelde stochast zijn met verwachting μ en variantie σ^2 ($X \sim N(\mu, \sigma)$). Laat verder $f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$ de bijbehorende kansdichtheid zijn. Dan is het n -de moment van x gedefinieerd als

$$E[X^n] = \int_{-\infty}^{\infty} x^n \cdot f(x) dx = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_{-\infty}^{\infty} x^n \cdot e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} dx \quad (28)$$

Nemen we $z = \frac{x-\mu}{\sigma}$ en dus $\sigma dz = dx$ dan zien we dat (28) over gaat in

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} (\sigma z + \mu)^n e^{-\frac{z^2}{2}} dz \quad (29)$$

Met het binomium van Newton volgt dan

$$\begin{aligned} & \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} (\sigma z + \mu)^n e^{-\frac{z^2}{2}} dz \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} \sum_{k=0}^n \frac{n!}{k!(n-k)!} \mu^{n-k} (\sigma z)^k e^{-\frac{z^2}{2}} dz \\ &= \sum_{k=0}^n \frac{n!}{k!(n-k)!} \mu^{n-k} \sigma^k \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} z^k e^{-\frac{z^2}{2}} dz \end{aligned} \quad (30)$$

waarbij we de integraal in (30) herkennen als het k -de moment van de stochast $Z \sim N(0, 1)$.

Als we het k -de moment uit (30) herhaaldelijk partieel integreren vinden we dat

$$\begin{aligned}
\int_{-\infty}^{\infty} z^k e^{\frac{-z^2}{2}} dz &= \left[-z^{k-1} e^{\frac{-z^2}{2}} \right]_{z=-\infty}^{\infty} - \int_{-\infty}^{\infty} -(k-1) z^{k-2} e^{\frac{-z^2}{2}} dz \\
&= (k-1) \int_{-\infty}^{\infty} z^{k-2} e^{\frac{-z^2}{2}} dz \\
&= (k-1) \left[-z^{k-3} e^{\frac{-z^2}{2}} \right]_{z=-\infty}^{\infty} - (k-1) \int_{-\infty}^{\infty} -(k-3) z^{k-4} e^{\frac{-z^2}{2}} dz \\
&= (k-1)(k-3) \int_{-\infty}^{\infty} z^{k-4} e^{\frac{-z^2}{2}} dz \\
&= (k-1)(k-3) \left[-z^{k-5} e^{\frac{-z^2}{2}} \right]_{z=-\infty}^{\infty} - (k-1)(k-3) \int_{-\infty}^{\infty} -(k-5) z^{k-6} e^{\frac{-z^2}{2}} dz \\
&= (k-1)(k-3)(k-5) \int_{-\infty}^{\infty} z^{k-6} e^{\frac{-z^2}{2}} dz \\
&\vdots \\
&= \begin{cases} (k-1)(k-3)(k-5) \cdot \dots \cdot 6 \cdot 4 \cdot 2 \cdot \int_{-\infty}^{\infty} z e^{\frac{-z^2}{2}} dz & \text{als } k \text{ oneven} \\ 1 & \text{als } k = 0 \\ (k-1)(k-3)(k-5) \cdot \dots \cdot 5 \cdot 3 \cdot 1 \cdot \int_{-\infty}^{\infty} e^{\frac{-z^2}{2}} dz & \text{als } k \text{ even} \end{cases}
\end{aligned}$$

We moeten nu alleen nog een uitdrukking zien te vinden voor

$$\int_{-\infty}^{\infty} e^{\frac{-z^2}{2}} dz \text{ en voor } \int_{-\infty}^{\infty} z e^{\frac{-z^2}{2}} dz$$

Per definitie is de integraal over kansdichtheid gelijk aan 1, dus dat betekent dat

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{\frac{-z^2}{2}} dz = 1$$

Verder weten we vanuit de kansrekening dat het eerste moment van de normale verdeling gelijk is aan μ en voor de stochast Z is μ gelijk aan 0, dus

$$E[Z] = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} z e^{\frac{-z^2}{2}} dz = 0$$

Als we deze twee gegevens nu gebruiken zien we dat

$$\begin{aligned}
\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} z^k e^{\frac{-z^2}{2}} dz &= \begin{cases} 0 & \text{als } k \text{ oneven} \\ 1 & \text{als } k = 0 \\ (k-1)(k-3)(k-5) \cdot \dots \cdot 5 \cdot 3 \cdot 1 & \text{als } k \text{ even} \end{cases} \\
&= \begin{cases} 0 & \text{als } k \text{ oneven} \\ 1 & \text{als } k = 0 \\ \prod_{j=1}^{\frac{k}{2}} (k - (2j - 1)) & \text{als } k \geq 2 \text{ en even} \end{cases}
\end{aligned}$$

Hieruit volgt dat het n -de moment van X wordt gegeven door

$$E[X^n] = \sum_{k=0}^n \frac{n!}{k!(n-k)!} \mu^{n-k} \sigma^k \cdot \begin{cases} 0 & \text{als } k \text{ oneven} \\ 1 & \text{als } k = 0 \\ \prod_{j=1}^{\frac{k}{2}} (k - (2j - 1)) & \text{als } k \geq 2 \text{ en even} \end{cases}$$

We hebben nu een formule afgeleid voor de momenten van de normale verdeling en verkrijgen hiermee de eerste vier momenten van een normale verdeling

$$\begin{aligned} E[X] &= \mu \\ E[X^2] &= \mu^2 + \sigma^2 \\ E[X^3] &= \mu^3 + 3\mu\sigma^2 \\ E[X^4] &= \mu^4 + 6\mu^2\sigma^2 + 3\sigma^4 \end{aligned}$$

Omdat we bij de simulaties willen kijken of er sprake is van een normale verdeling zouden we bovenstaande weer uit kunnen voeren. We gaan echter kijken naar de zogenaamde scheefheid en kurtosis van de verdeling, omdat deze bij een normale verdeling de waarde 0 hebben. Bovendien is er in Matlab een commando om de scheefheid en kurtosis te bepalen.

7.2 Scheefheid

De scheefheid van een verdeling geeft aan hoe symmetrisch een verdeling is en is gedefinieerd als

$$\gamma_1 := \frac{E[(X - \mu)^3]}{(E[(X - \mu)^2])^{3/2}}$$

Een rechtsscheve verdeling heeft rechts een langere staart dan links en hierbij is $\gamma_1 > 0$. Dit houdt in er links van het gemiddelde meer massa zit. Bij een linksscheve verdeling is dit andersom en is $\gamma_1 < 0$. Voor een symmetrische verdeling (zoals de normale verdeling) is de scheefheid gelijk aan 0.

7.3 Kurtosis

De kurtosis van een verdeling geeft aan hoe piekvormig een verdeling is en is gedefinieerd als

$$\gamma_2 := \frac{E[(X - \mu)^4]}{(E[(X - \mu)^2])^2}$$

Een positieve kurtosis houdt in dat de kansverdeling een stevige piekvorm heeft. Een negatieve kurtosis houdt in dat de kansverdeling platter is van vorm. Een voorbeeld van zo'n verdeling is de uniforme verdeling. Voor normale verdelingen geldt dat de (op bovenstaande manier gedefinieerde) kurtosis gelijk is aan 3.

8 Eerste vier momenten oplossen met Maple

Nu we de eerste vier momenten van de normale verdeling weten kunnen we kijken of we met Maple al een idee kunnen krijgen of de translocatietijd normaal verdeeld is. We hebben in Maple numeriek de momenten op een groot aantal posities x laten bepalen door de vergelijkingen uit hoofdstuk 6 op te lossen. Voor de gebruikte code zie Appendix D

We nemen aan dat de eerste twee momenten, $T_1(x)$ en $T_2(x)$, hetzelfde zijn als de momenten van de normale verdeling die we net hebben afgeleid. We kunnen dan σ^2 dus schrijven als $\sigma^2 = T_2(x) - T_1^2(x)$. Omdat $T_3(x) = E[X^3]$ en voor een normale verdeling geldt dat $E[X^3] = \mu^3 = 3\mu\sigma^2$, zou het verschil gelijk aan 0 moeten zijn:

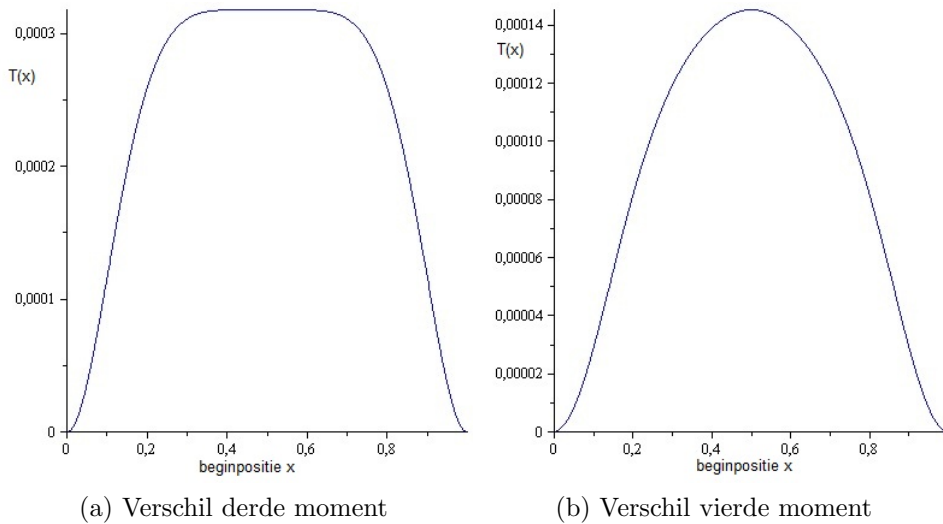
$$\begin{aligned} 0 &= E[X^3] - \mu^3 - 3\mu\sigma^2 \\ &= T_3(x) - \mu^3 - 3\mu\sigma^2 \\ &= T_3(x) - T_1^3(x) - 3T_1(x) \{T_2(x) - T_1^2(x)\} \end{aligned}$$

Zo kijken we ook naar

$$\begin{aligned} 0 &= E[X^4] - \mu^4 - 6\mu^2\sigma^2 - 3\sigma^4 \\ &= T_4(x) - \mu^4 - 6\mu^2\sigma^2 - 3\sigma^4 \\ &= T_4(x) - T_1^4(x) - 6T_1^2(x) \{T_2(x) - T_1^2(x)\} - 3 \{T_2(x) - T_1^2(x)\}^2 \end{aligned}$$

Als we vervolgens voor elke situatie een plot maken van zowel $E[X^3] - \mu^3 - 3\mu\sigma^2$ als van $E[X^4] - \mu^4 - 6\mu^2\sigma^2 - 3\sigma^4$, dan krijgen we de volgende resultaten

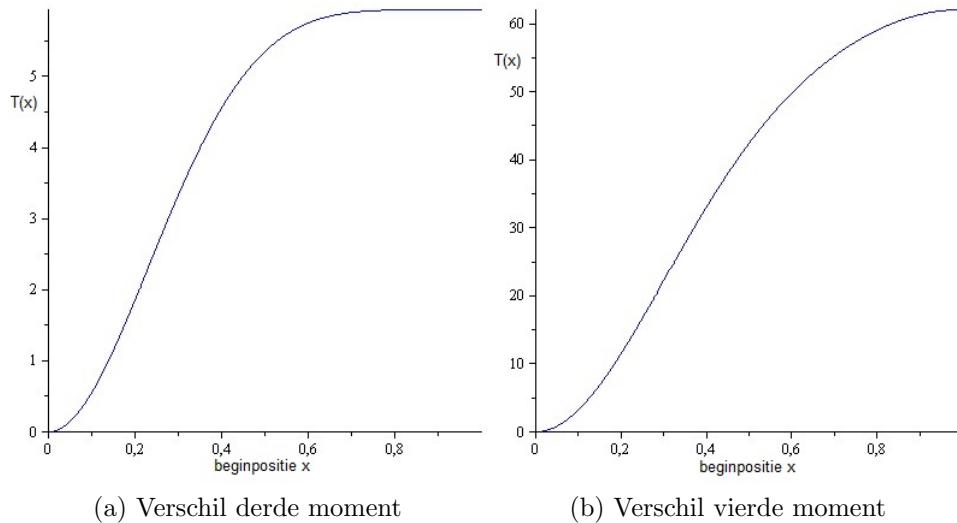
8.1 Twee absorberende randvoorwaarden zonder kracht



Figuur 10: Verschil van moment, absorberende randen zonder kracht

We zien dat zowel het verschil van het derde moment als het verschil van het vierde moment erg klein zijn. Dit houdt in dat er een grote kans is dat de translocatietijd in deze situatie normaal verdeeld is.

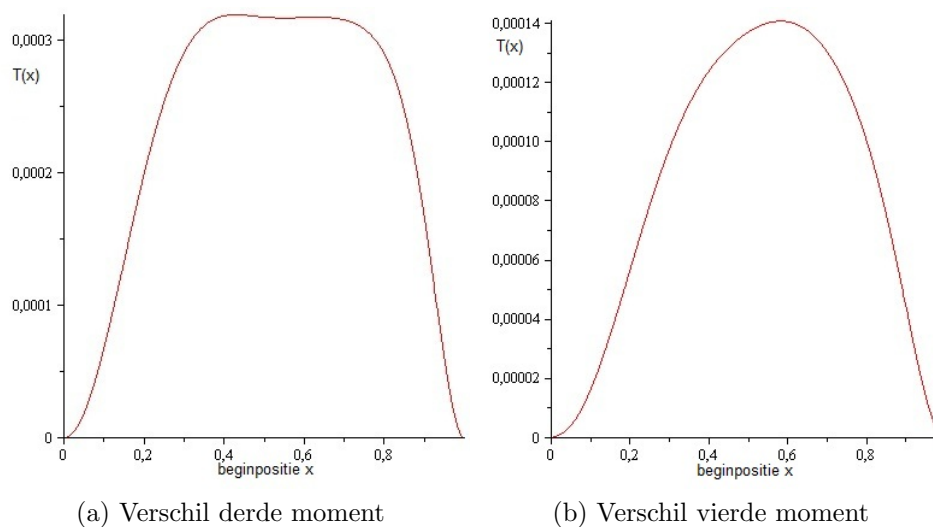
8.2 Één reflecterende randvoorwaarde zonder kracht



Figuur 11: Verschil van moment, reflecterende rand zonder kracht

In tegenstelling tot de vorige situatie zien we hier dat het verschil vrij groot wordt. Hierdoor wordt de verwachting geschept dat de translocatietijden in deze situatie niet normaal verdeeld zijn.

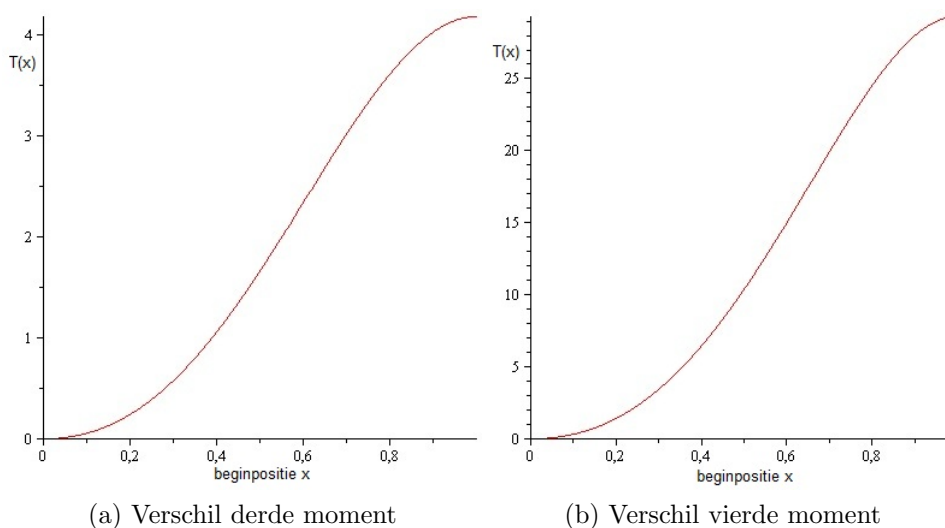
8.3 Twee absorberende randvoorwaarden met kracht



Figuur 12: Verschil van moment, absorberende randen met kracht

Als we deze afbeeldingen vergelijken met die van figuur 10, zien we dat ze er redelijk hetzelfde uit zien. Daarom wordt ook hier de verwachting geschept dat de translocatietijden normaal verdeeld zijn.

8.4 Één reflecterende randvoorwaarde met kracht



Figuur 13: Verschil van moment, reflecterende rand met kracht

Als we deze afbeeldingen vergelijken met die van figuur 11, zien we dat ze er niet hetzelfde uitzien. Zo is het verschil van het derde moment (verticaal) in elkaar gedrukt. Zijn

maximum ligt nu rond de 4 en we zien dat het horizontale stuk (vanaf ongeveer $x = 0.75$) helemaal verdwenen is.

Ook de grafiek van het vierde moment is anders. Als we de afbeeldingen van het vierde moment vergelijking met die van figuur 11, zien we dat het maximum ongeveer twee keer zo laag ligt (in plaats van rond de 60 nu rond de 30).

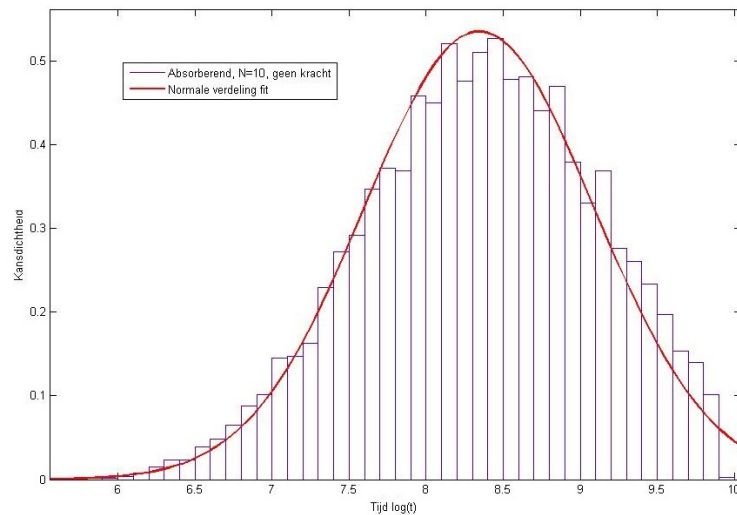
Alhoewel de verschillen van de momenten een stuk kleiner zijn geworden, krijgen we nog niet de verwachting dat de translocatietijden normaal verdeeld zullen zijn.

9 Resultaten simulaties

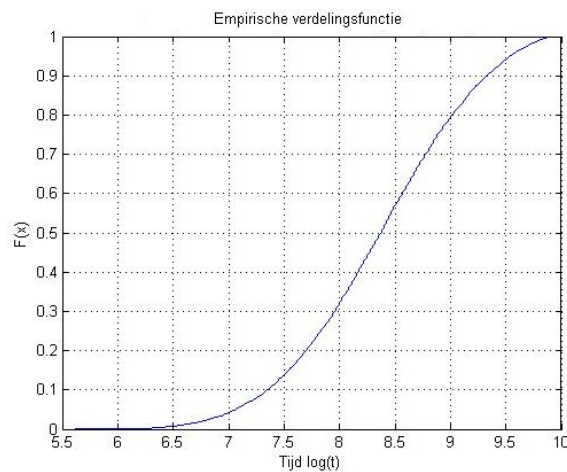
We gaan nu kijken naar de resultaten van de simulaties. De simulaties zijn uitgevoerd met een programma dat door de begeleider is aangeleverd. Na overleg is besloten om *niet* op de code in te gaan. Daarom is de code ook niet toegevoegd aan dit verslag. Alle resultaten hieronder zijn logaritmisch geschaald. Hierbij rekenen we telkens het gemiddelde, de variantie, de scheefheid en de kurtosis uit.

9.1 Absorberende randvoorwaarden zonder kracht

9.1.1 10 Monomeren in de keten



(a) Kansdichtheid



(b) Kansverdeling

Figuur 14: Resultaat simulatie

We zien dat de translocatietijd in deze situatie, na een logaritmische schaling, op een normale verdeling lijkt. De bijbehorende waarden zijn

1. Het gemiddelde $\mu = 8.345015910058017$
2. De variantie $\sigma^2 = 0.556341729447560$
3. De scheefheid is gelijk aan $\gamma_1 = -0.208480977283036$
4. De kurtosis is gelijk aan $\gamma_2 = 2.596358171421111$

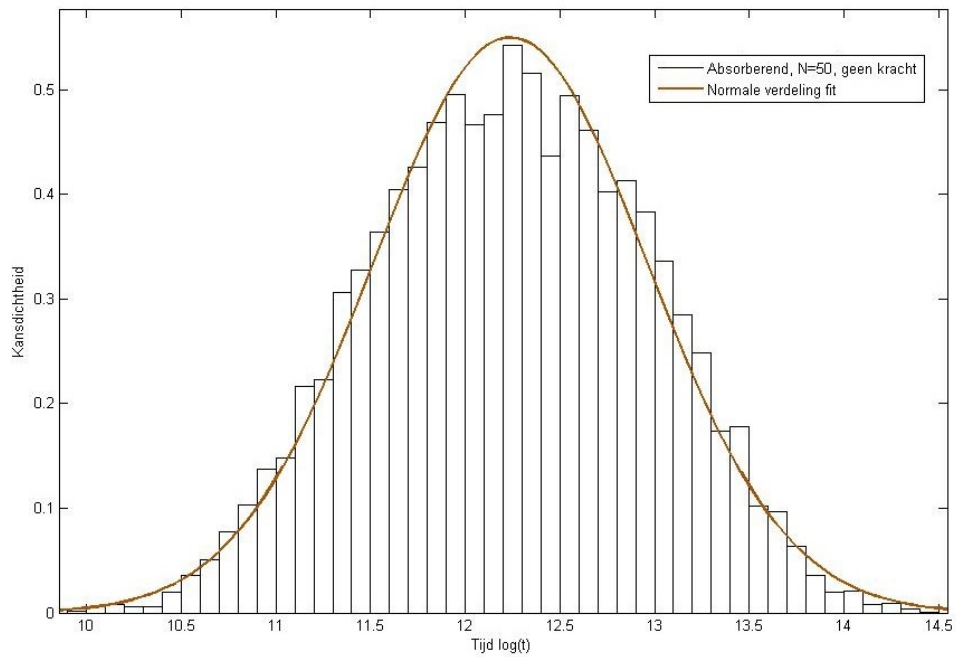
Voor een normale verdeling geldt echter dat de scheefheid én de kurtosis gelijk zijn aan 0.

We zien dat de scheefheid ongeveer -0.21 is. Dat de scheefheid negatief is, geeft aan dat er links van het gemiddelde een wat langere en zwaardere staart ligt dan rechts. Dit betekent dat er juist rechts van het gemiddelde meer massa ligt.

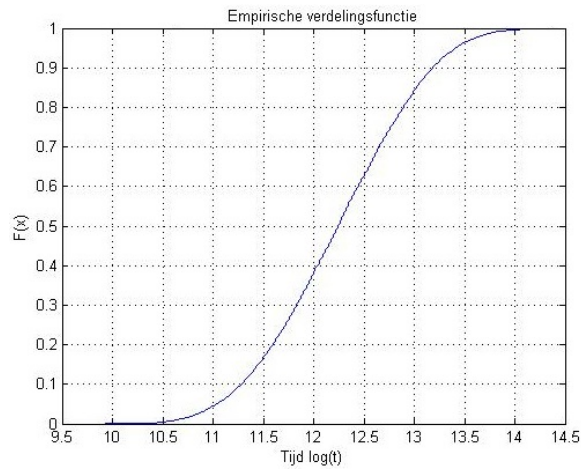
De kurtosis is afgerond 2.60 . Dit wijkt dus behoorlijk af van de waarde 3 , die een normale verdeling als kurtosis zou hebben. Omdat de kurtosis hier kleiner is dan 3 , duidt dit er op dat een groter deel van de variantie wordt veroorzaakt door minder extreme waarden, dan bij de normale verdeling.

Alhoewel de grafiek op een normale verdeling lijkt, kunnen we hier dus zeggen dat de translocatietijd niet normaal verdeeld is. De verdeling is linksscheef verdeeld ($\gamma_1 < 0$).

9.1.2 50 Monomeren in de keten



(a) Kansdichtheid



(b) Kansverdeling

Figuur 15: Resultaat simulatie

We zien dat de translocatietijd in deze situatie, na een logaritmische schaling, op een normale verdeling lijkt. De bijbehorende waarden zijn

1. Het gemiddelde $\mu = 12.238269238130236$
2. De variantie $\sigma^2 = 0.526668713687928$
3. De scheefheid is gelijk aan $\gamma_1 = -0.023675779319477$
4. De kurtosis is gelijk aan $\gamma_2 = 2.556109767630048$

Als we het gemiddelde en de variantie vergelijken met de vorige waarden, zien we dat de langere keten een langere translocatietijd tot gevolg heeft. Dit ligt geheel in de lijn der verwachting die we bij aanvang van het onderzoek hadden. Ook zien we dat de variantie iets kleiner is.

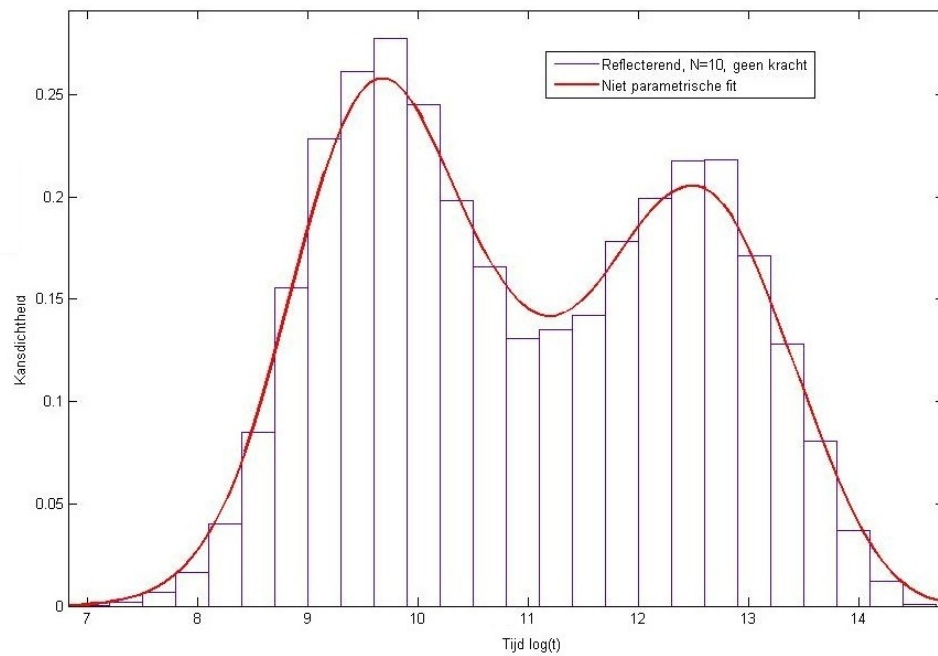
We zien dat de scheefheid ongeveer -0.024 . Dat de scheefheid negatief is, geeft aan dat er links van het gemiddelde een wat langere en zwaardere staart ligt dan rechts. Dit zal echter een stuk minder zijn, vergeleken bij de vorige situatie waar de scheefheid ongeveer 0.21 was. Dit betekent dat er rechts van het gemiddelde meer massa ligt.

De kurtosis is afgerond gelijk aan 2.56 . Dit houdt in dat een relatief groot deel van de variantie veroorzaakt wordt door minder extreme waarden. Merk op dat in de vorige situatie de kurtosis ongeveer 2.60 was. We zien dus dat een ongeveer even groot deel van de variantie veroorzaakt wordt door minder extreme waarden, als bij de vorige situatie. Ook valt hier te zien dat de kurtosis én de variantie kleiner zijn. Bovendien wijkt de kurtosis nog meer af van de waarde 3 , dan in de vorige situatie.

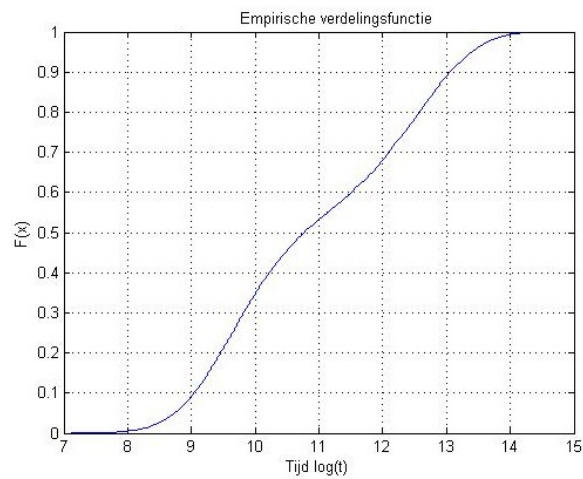
Alhoewel de grafiek op een normale verdeling lijkt, kunnen we hier dus zeggen dat de translocatietijd niet normaal verdeeld is. De verdeling is linksscheef verdeeld ($\gamma_1 < 0$).

9.2 Reflecterende randvoorwaarde zonder kracht

9.2.1 10 Monomeren in de keten



(a) Kansdichtheid



(b) Kansverdeling

Figuur 16: Resultaat simulatie

We zien dat de translocatietijd in deze situatie, na een logaritmische schaling, absoluut niet op een normale verdeling lijkt. De bijbehorende waarden zijn

1. Het gemiddelde $\mu = 10.962854837305930$
2. De variantie $\sigma^2 = 2.381988307417337$
3. De scheefheid is gelijk aan $\gamma_1 = 0.127516176797210$

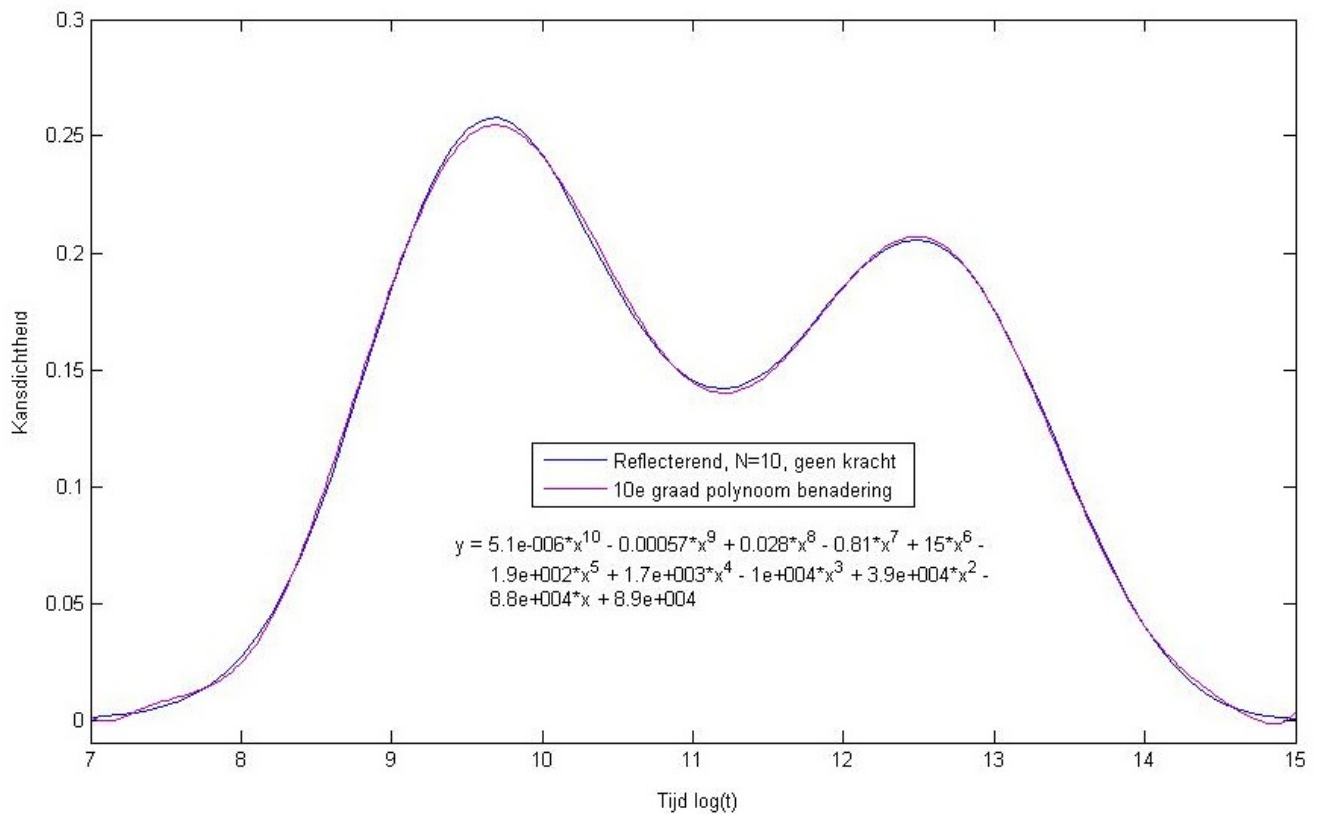
4. De kurtosis is gelijk aan $\gamma_2 = 1.839751002123713$

Als we het gemiddelde en de variantie vergelijken met de waarden uit 9.1.1, zien we dat de reflecterende rand een langere translocatietijd veroorzaakt. Ook dit ligt geheel in de lijn der verwachting die we bij aanvang van het onderzoek hadden. Ook zien we dat de variantie groter is.

We zien dat de scheefheid ongeveer 0.13 is. Dat de scheefheid positief is, geeft aan dat er rechts van het gemiddelde een wat langere en zwaardere staart ligt dan links. Dit betekent dat er juist links van het gemiddelde meer massa ligt.

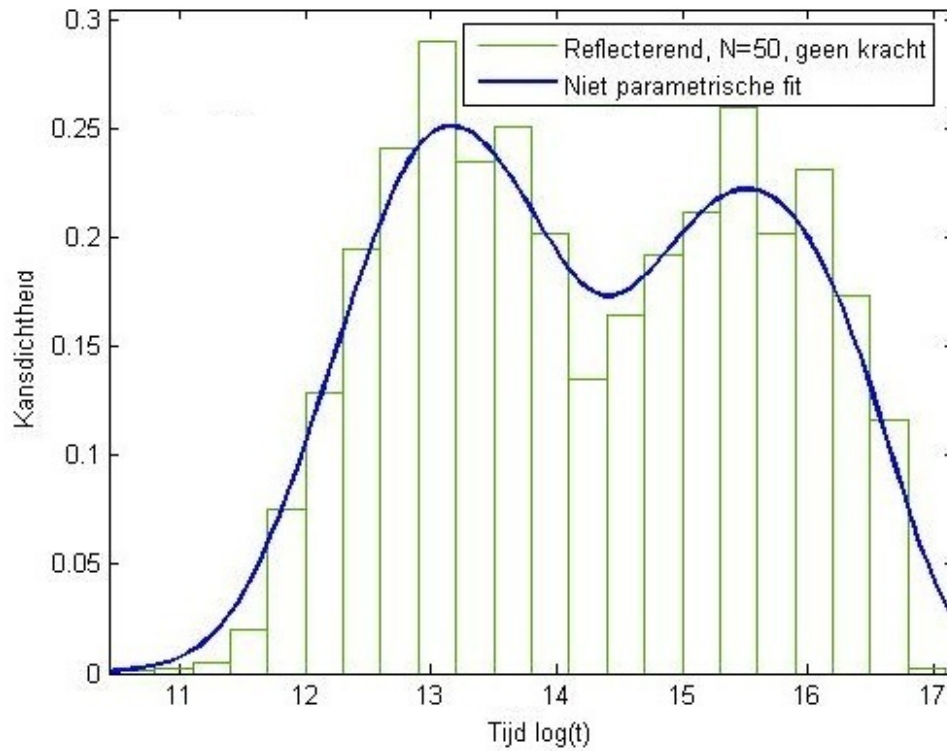
De kurtosis is afgerond gelijk aan 1.84. Merk op dat in de situatie 9.1.1 de kurtosis ongeveer 2.60 was. Dit houdt in dat de variantie nu meer veroorzaakt wordt door minder extreme waarden.

Omdat deze translocatietijd bij lange na niet normaal verdeeld is, proberen we een andere verdeling te vinden. We kwamen tot de conclusie dat we alleen een niet-parametrische verdeling konden fitten, zodat de fit nog wat nauwkeurig was. Vervolgens hebben we aan deze fit een 10e-graads polynoom gefit. Het resultaat staat hieronder.

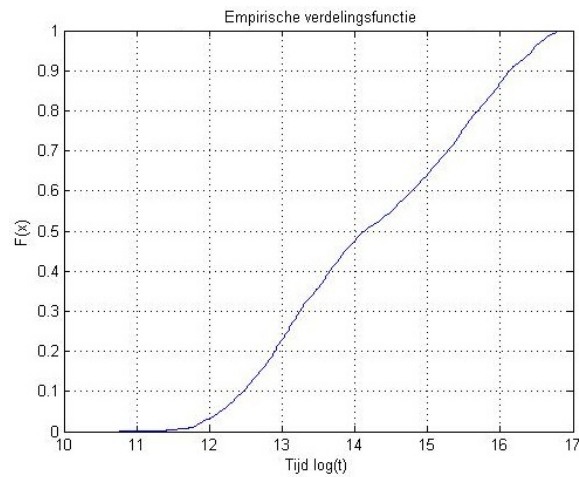


Figuur 17: Resultaat simulatie

9.2.2 50 Monomeren in de keten



(a) Kansdichtheid



(b) Kansverdeling

Figuur 18: Resultaat simulatie

We zien dat de translocatietijd in deze situatie, na een logaritmische schaling, absoluut niet op een normale verdeling lijkt. De bijbehorende waarden zijn

1. Het gemiddelde $\mu = 14.257221913771875$
2. De variantie $\sigma^2 = 1.926395034121974$

3. De scheefheid is gelijk aan $\gamma_1 = 0.034126766326499$

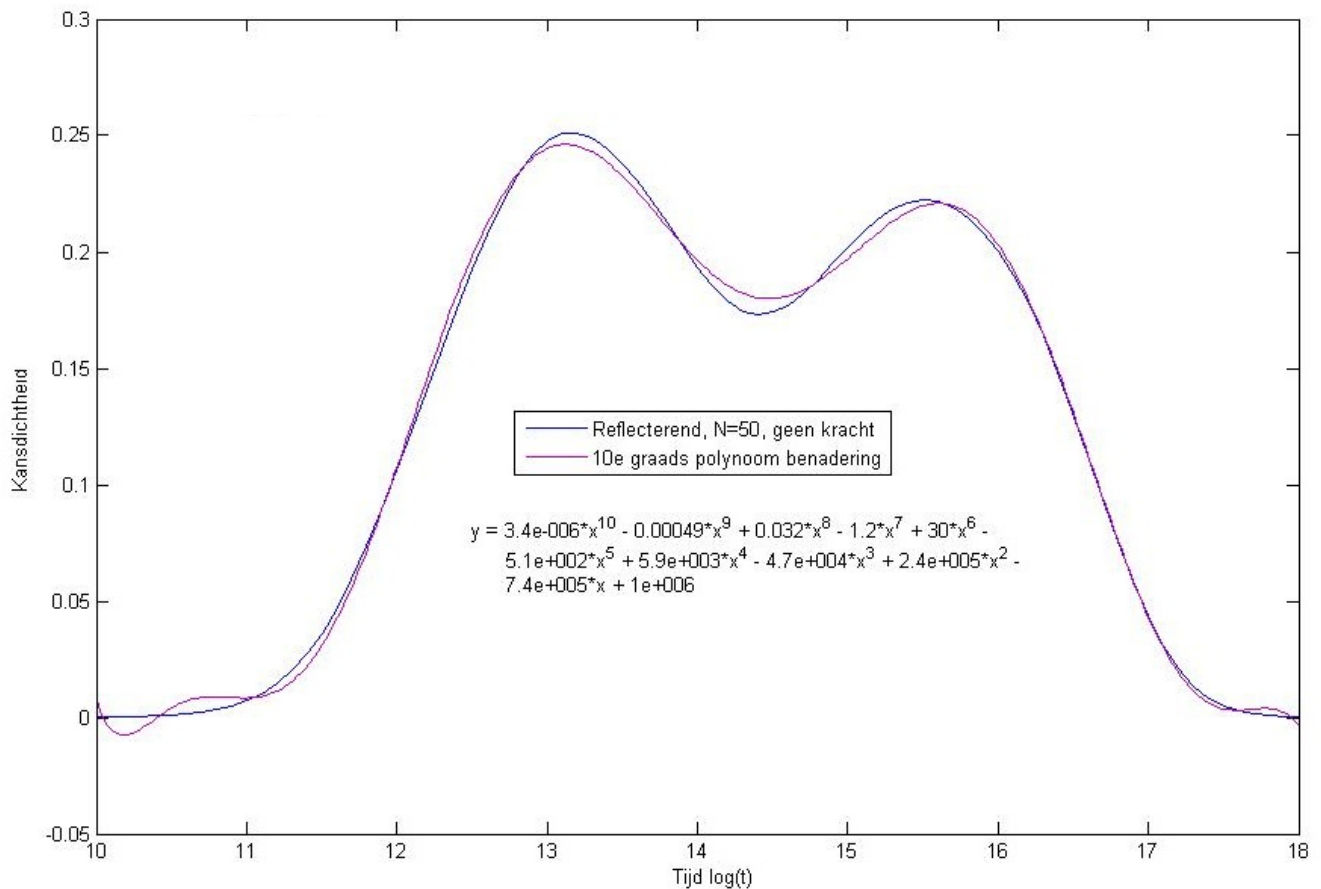
4. De kurtosis is gelijk aan $\gamma_2 = 1.828000930541319$

Als we het gemiddelde en de variantie vergelijken met de waarden uit 9.2.1, zien we dat de langere rand een langere translocatietijd tot gevolg heeft. Dit ligt ook weer geheel in de lijn der verwachting die we bij aanvang van het onderzoek hadden. De variantie is echter weer kleiner geworden.

We zien dat de scheefheid ongeveer 0.03 is. Dat de scheefheid positief is, geeft aan dat er rechts van het gemiddelde een wat langere en zwaardere staart ligt dan links. Dit is echter een stuk minder dan bij de situatie in 9.2.1. Dit betekent dat er links van het gemiddelde meer massa ligt.

De kurtosis is afgerond gelijk aan 1.83. Dit houdt in dat een ongeveer even groot deel van de variantie veroorzaakt wordt door minder extreme waarden als in de situatie 9.2.1.

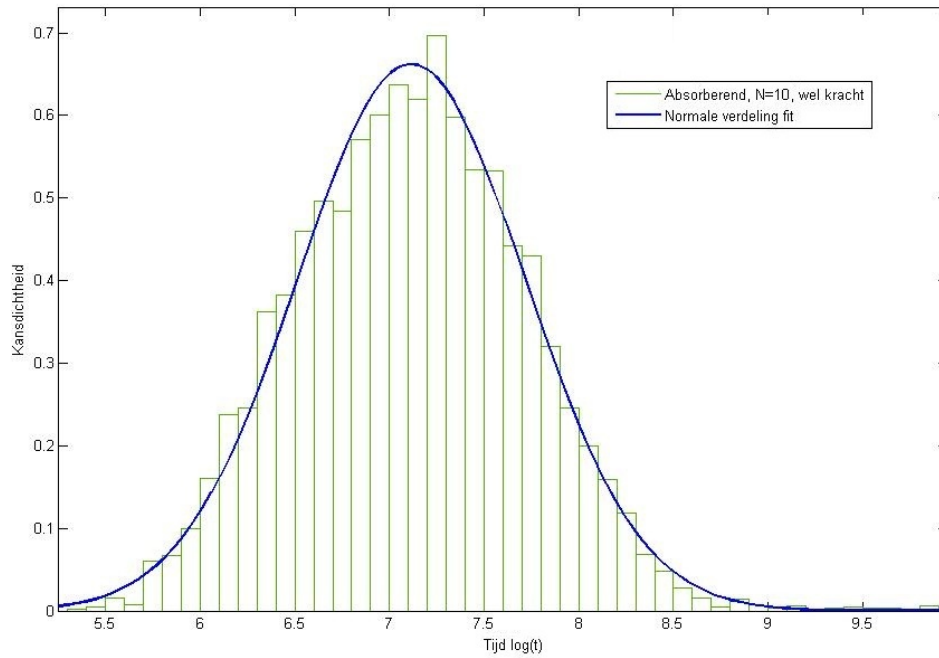
Omdat ook deze translocatietijd bij lange na niet normaal verdeeld is, proberen we een andere verdeling te vinden. We kwamen tot de conclusie dat we alleen een niet-parametrische verdeling konden fitten, zodat de fit nog wat nauwkeurig was. Vervolgens hebben we aan deze fit een 10e-graads polynoom gefit. Het resultaat staat hieronder.



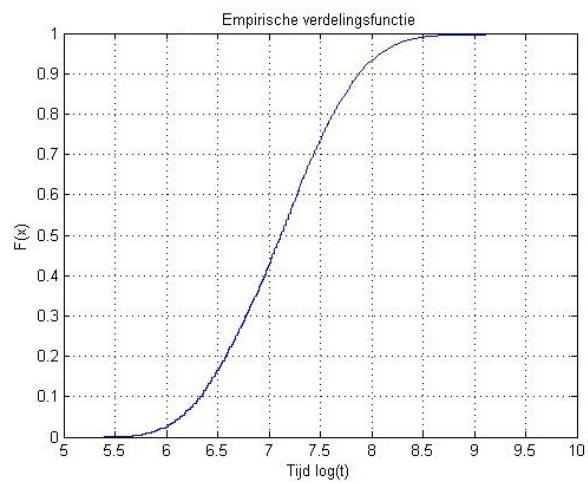
Figuur 19: Resultaat simulatie

9.3 Absorberende randvoorwaarden met kracht

9.3.1 10 Monomeren in de keten



(a) Kansdichtheid



(b) Kansverdeling

Figuur 20: Resultaat simulatie

We zien dat de translocatietijd in deze situatie, na een logaritmische schaling, op een normale verdeling lijkt. De bijbehorende waarden zijn

1. Het gemiddelde $\mu = 7.114548542607171$
2. De variantie $\sigma^2 = 0.363045324064318$

3. De scheefheid is gelijk aan $\gamma_1 = 0.180587617619732$

4. De kurtosis is gelijk aan $\gamma_2 = 3.160781492893773$

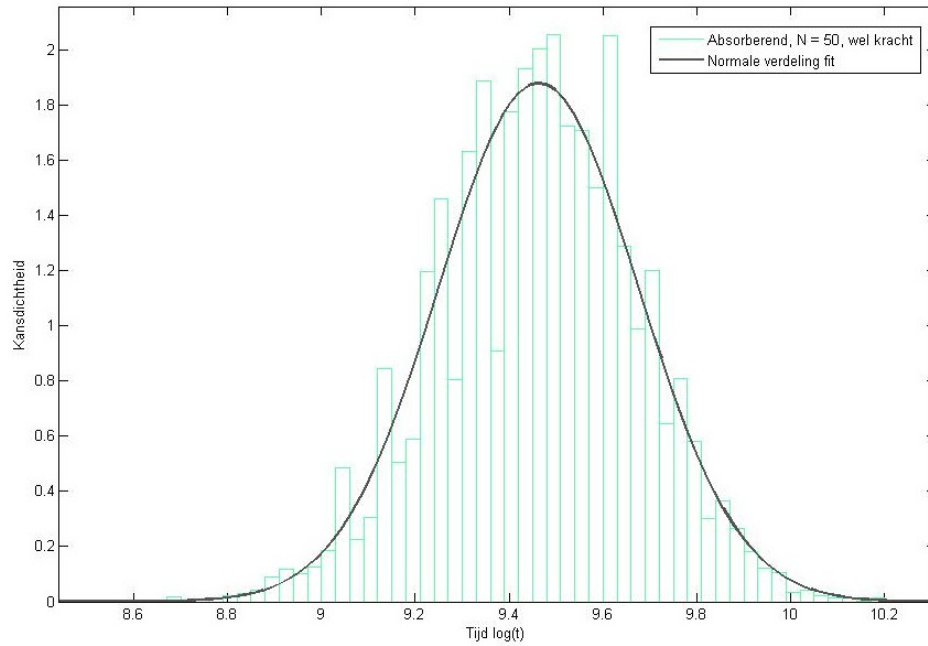
Als we het gemiddelde en de variantie vergelijken met de waarden uit 9.1.1, zien we dat de kracht een kortere translocatietijd tot gevolg heeft. Ook dit ligt weer geheel in de lijn der verwachting die we bij aanvang van het onderzoek hadden. Ook zien we dat de variantie een stuk kleiner is.

We zien dat de scheefheid ongeveer 0.18. Dat de scheefheid positief is, geeft aan dat er rechts van het gemiddelde een wat langere en zwaardere staart ligt dan links. Dit houdt weer in dat er dus juist links van het gemiddelde meer massa zit, waardoor dus een groter percentage van de ketens een translocatietijd kleiner dan het gemiddelde heeft.

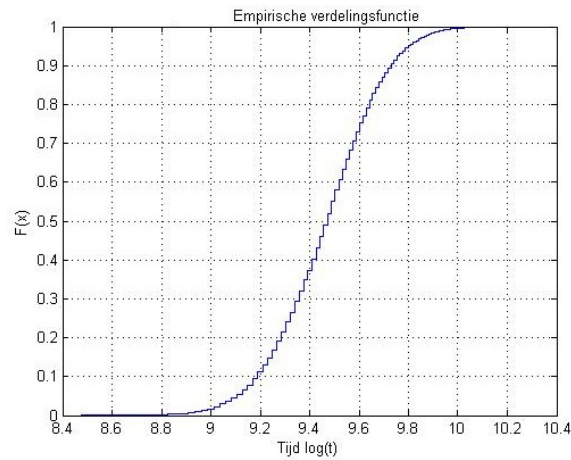
De kurtosis is afgerond gelijk aan 3.16. Dit houdt in dat een relatief groot deel van de variantie veroorzaakt wordt door zeldzame extreme waarden. Merk op dat in 9.1.1 de kurtosis ongeveer 2.60 was. We zien dus dat een groter deel van de variantie veroorzaakt wordt door zeldzame extreme waarden, dan bij die situatie. Merk overigens op dat de kurtosis hier dichterbij 3 ligt dan in voorgaande situaties en deze verdeling dus meer normaal verdeeld is dan in de andere situaties.

Alhoewel de grafiek op een normale verdeling lijkt, kunnen we hier dus concluderen dat de translocatietijd niet normaal verdeeld is. De verdeling is rechtsscheef verdeeld ($\gamma_1 > 0$).

9.3.2 50 Monomeren in de keten



(a) Kansdichtheid



(b) Kansverdeling

Figuur 21: Resultaat simulatie

We zien dat de translocatietijd in deze situatie, na een logaritmische schaling, op een normale verdeling lijkt. De bijbehorende waarden zijn

1. Het gemiddelde $\mu = 9.462789292031280$
2. De variantie $\sigma^2 = 0.045097129179678$
3. De scheefheid is gelijk aan $\gamma_1 = -0.159302490433619$
4. De kurtosis is gelijk aan $\gamma_2 = 3.115633688115011$

Als we het gemiddelde en de variantie vergelijken met de waarden uit 9.3.2, zien we dat de langere keten een langere translocatietijd tot gevolg heeft. Dit ligt weer geheel in de lijn der verwachting die we bij aanvang van het onderzoek hadden. Ook zien we dat de variantie een stuk kleiner is.

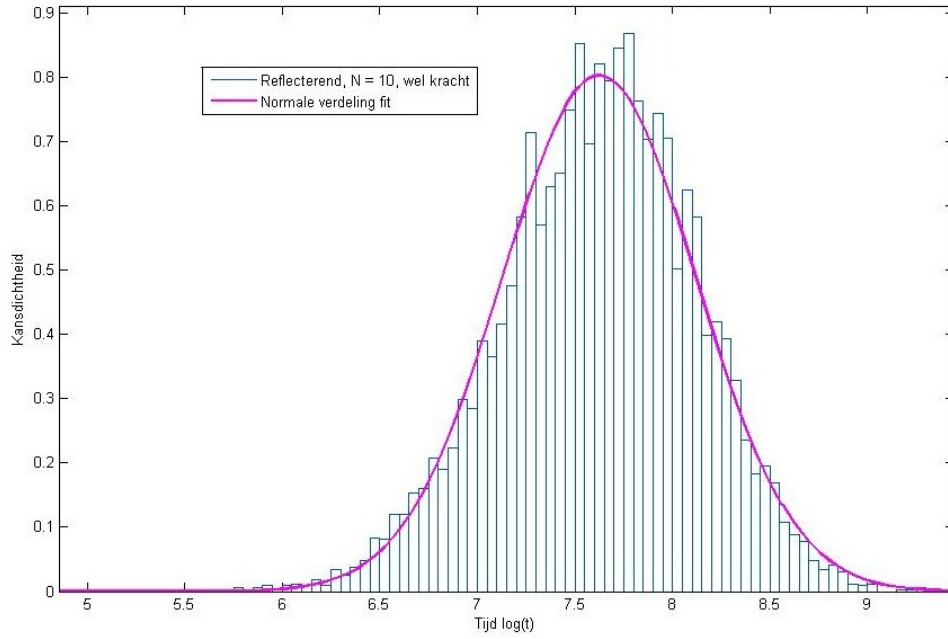
We zien dat de scheefheid ongeveer -0.16 . Dat de scheefheid negatief is, geeft aan dat er links van het gemiddelde een wat langere en zwaardere staart ligt dan rechts. Dit houdt weer in dat er dus juist rechts van het gemiddelde meer massa zit, waardoor dus een groter percentage van de ketens een translocatietijd groter dan het gemiddelde heeft.

De kurtosis is afgerond gelijk aan 3.12. Dit houdt in dat een relatief groot deel van de variantie veroorzaakt wordt door zeldzame extreme waarden. Merk op dat in 9.1.1 de kurtosis ongeveer 3.16 was. We zien dus dat een iets minder groot deel van de variantie veroorzaakt wordt door zeldzame extreme waarden, dan bij de vorige situatie. De kurtosis ligt weer dichterbij 3, wat inhoudt dat deze verdeling nog meer op een normale verdeling lijkt.

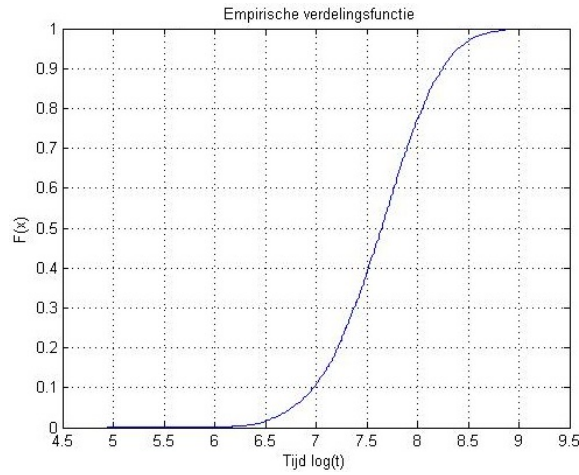
Alhoewel de grafiek op een normale verdeling lijkt, kunnen we hier dus concluderen dat de translocatietijd niet normaal verdeeld is. De verdeling is linksscheef verdeeld ($\gamma_1 < 0$).

9.4 Reflecterende randvoorwaarde met kracht

9.4.1 10 Monomeren in de keten



(a) Kansdichtheid



(b) Kansverdeling

Figuur 22: Resultaat simulatie

We zien dat de translocatietijd in deze situatie, na een logaritmische schaling, op een normale verdeling lijkt. De bijbehorende waarden zijn

1. Het gemiddelde $\mu = 7.624440212012990$
2. De variantie $\sigma^2 = 0.246601868660790$
3. De scheefheid is gelijk aan $\gamma_1 = -0.217121009002797$

4. De kurtosis is gelijk aan $\gamma_2 = 3.113618859453291$

Als we het gemiddelde en de variantie vergelijken met de waarden uit 9.2.1, zien we dat de kracht een kortere translocatietijd tot gevolg heeft. Dit ligt weer geheel in de lijn der verwachting die we bij aanvang van het onderzoek hadden. Ook zien we dat de variantie een stuk kleiner is.

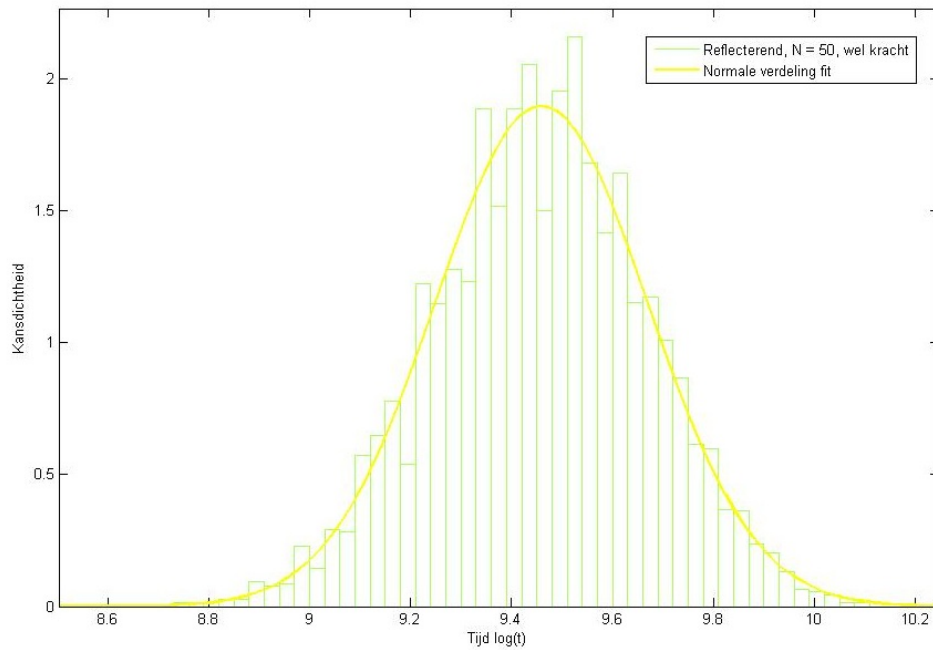
Als we het gemiddelde en de variantie vergelijken met de waarden uit 9.3.1, zien we dat de reflecterende rand een langere translocatietijd tot gevolg heeft. Dit ligt ook weer in de lijn der verwachting die we aan het begin van het onderzoek hadden.

We zien dat de scheefheid ongeveer -0.22 . Dat de scheefheid negatief is, geeft aan dat er links van het gemiddelde een wat langere en zwaardere staart ligt dan rechts. Dit houdt weer in dat er dus juist rechts van het gemiddelde meer massa zit, waardoor dus een groter percentage van de ketens een translocatietijd groter dan het gemiddelde heeft.

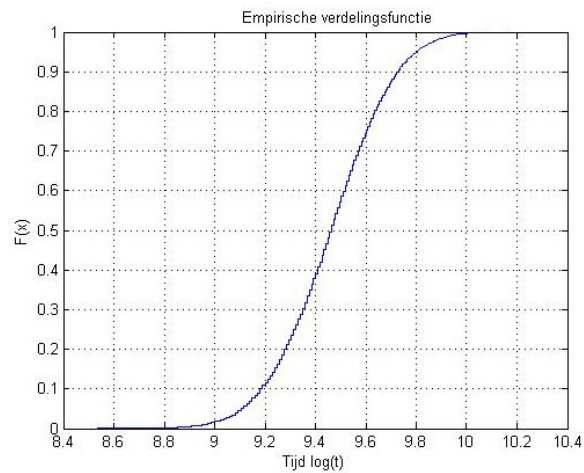
De kurtosis is afgerond gelijk aan 3.11. Dit houdt in dat een relatief groot deel van de variantie veroorzaakt wordt door zeldzame extreme waarden. Merk op dat in 9.2.1 de kurtosis ongeveer 1.84 was. We zien dus dat een relatief groter deel van de variantie veroorzaakt wordt door zeldzame extreme waarden. Ook ligt de kurtosis alweer een stuk dichterbij de waarde 3, maar in deze situatie is de scheefheid weer wat verder van 0 komen te liggen.

Alhoewel de grafiek op een normale verdeling lijkt, kunnen we hier dus concluderen dat de translocatietijd niet normaal verdeeld is. De verdeling is linksscheef verdeeld ($\gamma_1 < 0$).

9.4.2 50 Monomeren in de keten



(a) Kansdichtheid



(b) Kansverdeling

Figuur 23: Resultaat simulatie

We zien dat de translocatietijd in deze situatie, na een logaritmische schaling, op een normale verdeling lijkt. De bijbehorende waarden zijn

1. Het gemiddelde $\mu = 9.459410231355042$
2. De variantie $\sigma^2 = 0.044304070821723$
3. De scheefheid is gelijk aan $\gamma_1 = -0.108485355383352$
4. De kurtosis is gelijk aan $\gamma_2 = 3.027597729307355$

Als we het gemiddelde en de variantie vergelijken met de waarden uit 9.2.2, zien we dat de kracht een kortere translocatietijd tot gevolg heeft. Dit ligt weer geheel in de lijn der verwachting die we bij aanvang van het onderzoek hadden. Ook zien we dat de variantie een stuk kleiner is.

Als we het gemiddelde en de variantie vergelijken met de waarden uit 9.3.2, zien we dat de reflecterende rand nauwelijks een langere translocatietijd tot gevolg heeft. Dit is enigszins verrassend en omdat de scheefheid en kurtosis ook redelijk in de buurt liggen van elkaar, vermoeden we dat voor langere ketens de verdeling minder afhankelijk is van de soort randvoorwaarde. Omdat we dit fenomeen echter alleen hier zijn tegen gekomen, kunnen we dit niet hard maken.

We zien dat de scheefheid ongeveer -0.11 . Dat de scheefheid negatief is, geeft aan dat er links van het gemiddelde een wat langere en zwaardere staart ligt dan rechts. Dit houdt weer in dat er dus juist rechts van het gemiddelde meer massa zit, waardoor dus een groter percentage van de ketens een translocatietijd groter dan het gemiddelde heeft.

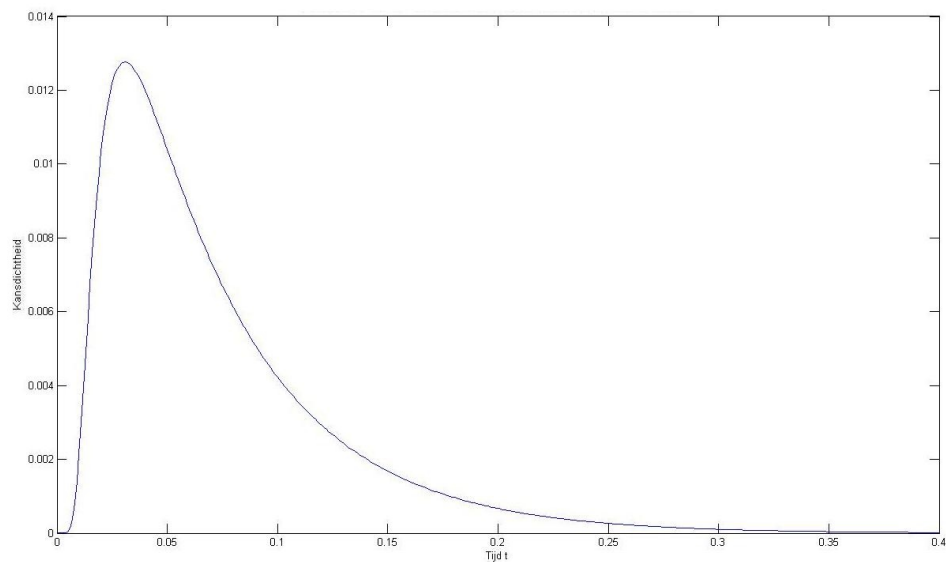
De kurtosis is afgerond gelijk aan 3.03. Dit houdt in dat een relatief groot deel van de variantie veroorzaakt wordt door zeldzame extreme waarden. Merk op dat in 9.4.1 de kurtosis ongeveer 3.11 was. We zien dus dat een kleiner deel, dan in die situatie, van de variantie veroorzaakt wordt door zeldzame extreme waarden. Hier geldt dat de kurtosis redelijk dicht bij de 3 ligt en ook de scheefheid komt al in de buurt van de 0, maar ligt er nog dusdanig vanaf dat we ook dit niet normaal verdeeld kunnen noemen.

Alhoewel de grafiek op een normale verdeling lijkt, kunnen we hier dus concluderen dat de translocatietijd niet normaal verdeeld is. De verdeling is linksscheef verdeeld ($\gamma_1 < 0$).

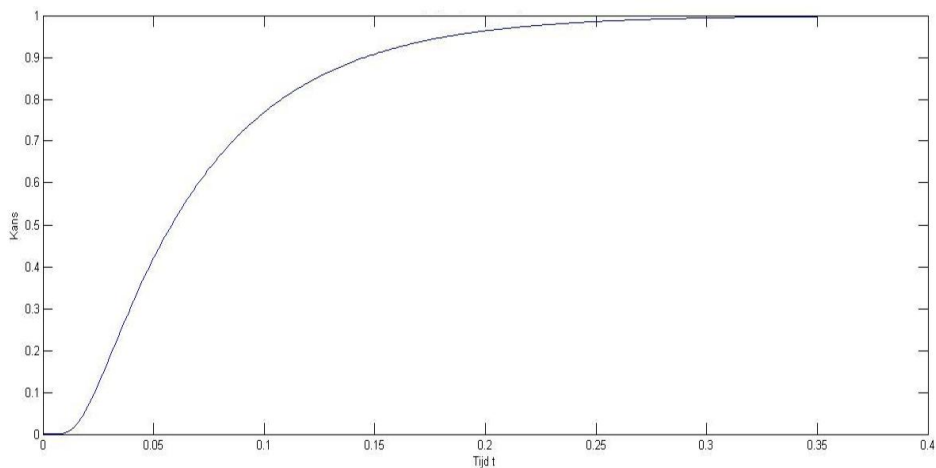
10 Controle simulatie programma met behulp van Matlab

Omdat de kansdichtheid in figuur 18 er anders uitziet dan de andere resultaten, besloten we om het programma, dat gebruikt werd om de translocatieprocessen te simuleren, extra te controleren. Nadat de code van het programma gecontroleerd was, besloten we te kijken naar de numerieke oplossing van de voorwaartse Fokker-Planck vergelijking in Matlab. In Appendix C staat de gebruikte code.

10.1 Absorberende randvoorwaarden zonder kracht



(a) Kansdichtheid



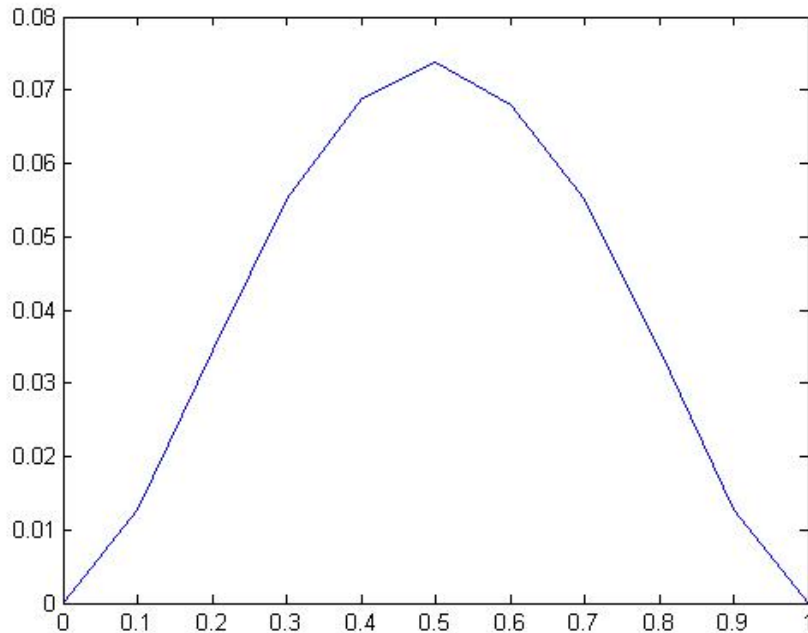
(b) Kansverdeling dat er getransloceerd is

Figuur 24: Matlab: Absorberende randvoorwaarden zonder kracht

Omdat we alleen in de situatie geïnteresseerd zijn zonder kracht (want daar kregen we een wat afwijkend resultaat), zijn we begonnen met het eenvoudigste model, namelijk met absorberende randen (en dus geen kracht). We verwachtten hier dat de kansverdeling en de kansdichtheid hetzelfde karakter vertonen als bij de simulaties naar voren is gekomen. De resultaten zijn te zien in bovenstaande figuren (24a en 24b).

We zien hier niets onverwachts naar voren komen. De translocatie gaat vrij vlot doordat er twee absorberende randen zijn en de kansdichtheid functie heeft links zijn piek liggen.

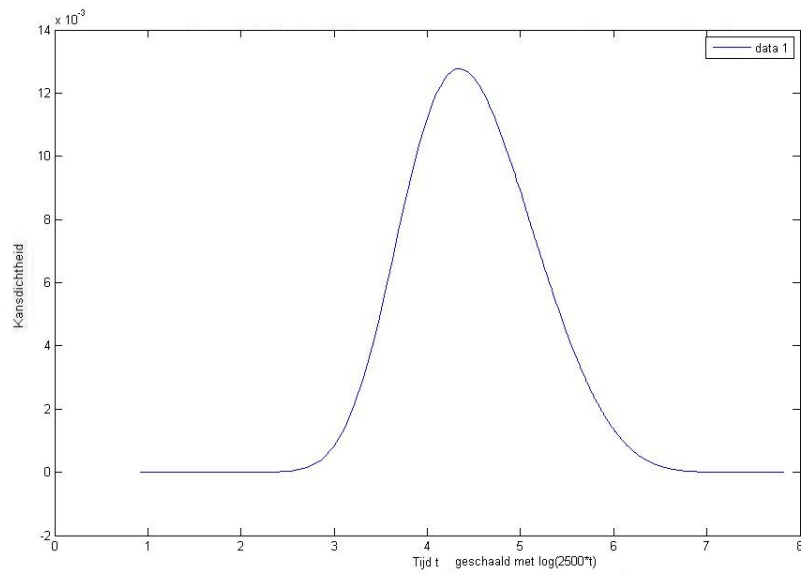
Als extra controle bepalen we voor $x = \frac{i}{10}$ $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ de mean first passage time. Als we hier vervolgens een afbeelding van maken, verwachten we dat deze er (ongeveer) hetzelfde uitziet als wat we met behulp van Maple gevonden hadden. Dit levert de volgende afbeelding op.



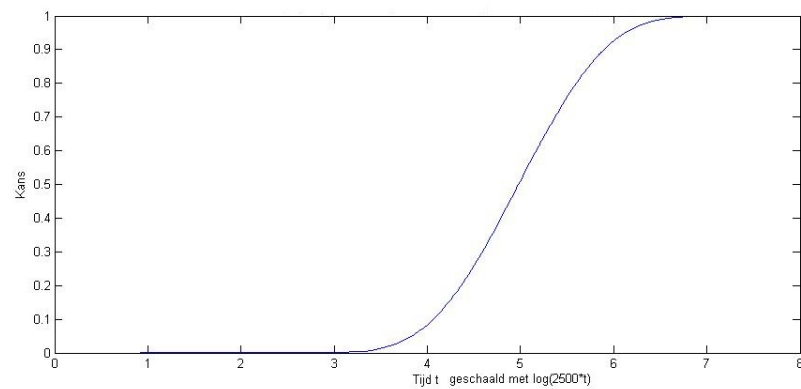
Figuur 25: Matlab: mean first passage time

We zien dat deze afbeelding er (globaal) hetzelfde uitziet als figuur 6. Matlab levert dus, met de voorwaartse Fokker-Planck vergelijking, dezelfde resultaten als Maple met de achterwaartse Fokker-Planck vergelijking.

Om te zien of het enigszins overeenkomt met onze resultaten van de keten van lengte 50. Zoals eerder gezegd, moeten de tijden voor een keten van lengte n met n^2 geschaald worden. Daarom vermenigvuldigen we de oplossing met 50^2 en vervolgens nemen we er de logaritme van. We krijgen dan onderstaande grafieken van de kansdichtheid en de kansverdeling als resultaat



(a) Kandsichtheid



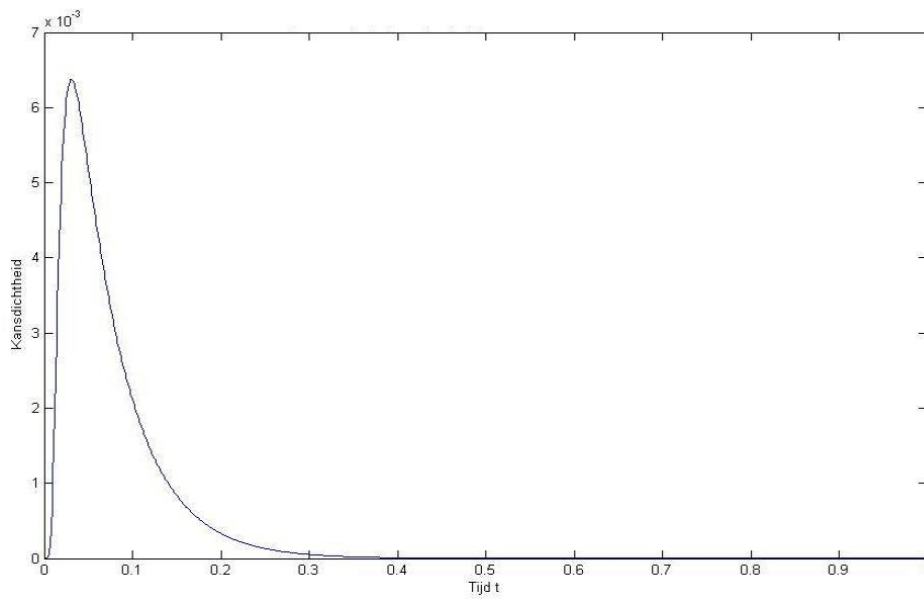
(b) Kansverdeling

Figuur 26: Matlab: numerieke oplossing geschaald met $\log(2500 \cdot t)$

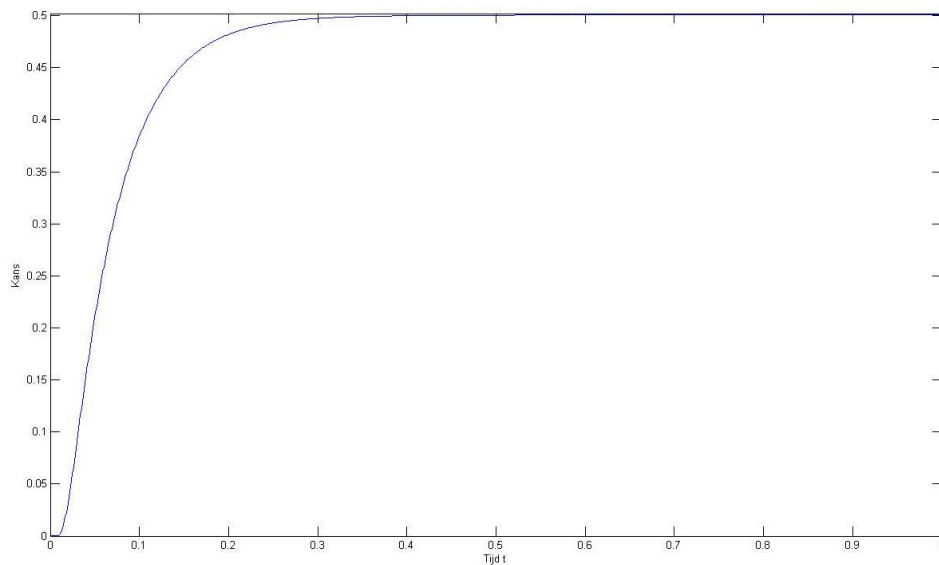
Als we deze resultaten vergelijken met die in figuur 15 zien we dat ze qua vorm redelijk overeen komen, maar dat de resultaten van de simulatie op de tijdschaal een stuk verder naar rechts liggen.

10.2 Reflecterende randvoorwaarden zonder kracht

We kijken nu naar de situatie waarin we echt geïnteresseerd zijn, namelijk reflecterende randvoorwaarden zonder kracht. Ook hierbij geldt dat de figuren met n^2 geschaald moeten worden. We verwachten hier zeker een ander resultaat dan bij het vorige onderdeel, omdat onze simulatie hierin ook afweek. Als we Matlab de oplossing te bepalen krijgen we als resultaat



(a) Kansdichtheid



(b) Kansverdeling dat er getransloceerd is

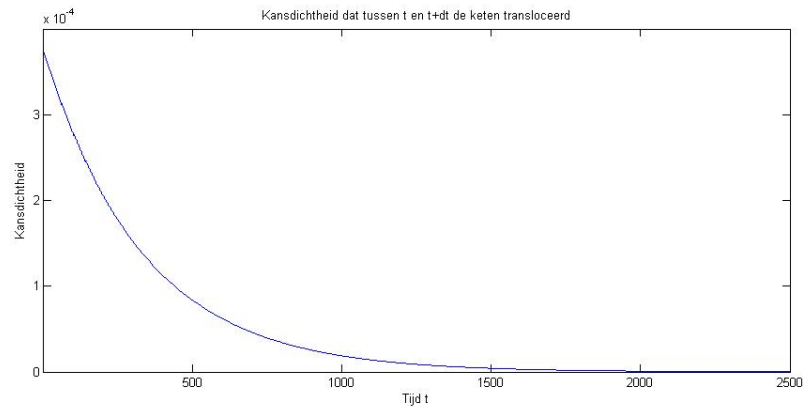
Figuur 27: Matlab: Reflecterende randvoorwaarden zonder kracht (1)

Op het eerste gezicht lijkt figuur 27a op die in de eerdere situatie, maar als we naar figuur 27b dan zien we dat maar 50% van de ketens getransloceerd is na $t = 1$. Dit betekent dat ook figuur 27a maar 50% van de kansdichtheid is. Daarom moeten we nu op $t > 1$ de kansdichtheid en kansverdeling vinden.

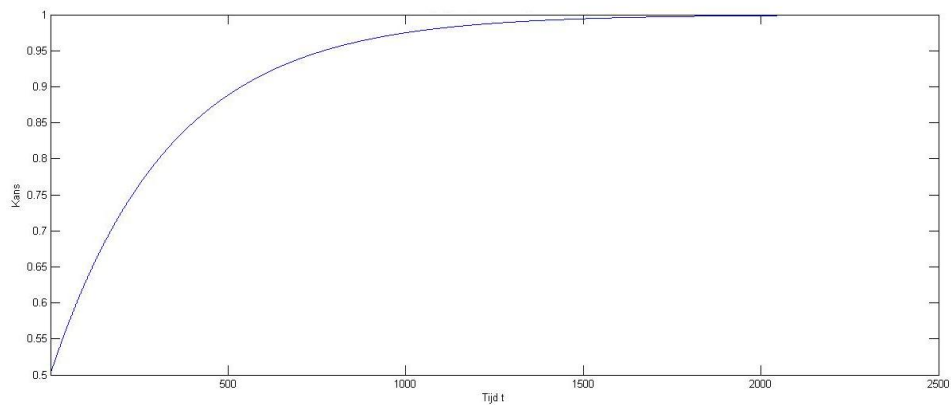
Uiteindelijk blijkt rond $t = 2500$, 100% van de ketens getransloceerd te zijn. We hebben het tijdsinterval $[0, 1]$ in 1000 even grootte intervallen verdeeld en wilden dit ook doen voor het tijdsinterval $[1, 2500]$. Zoveel rekenwerk kon Matlab (of de computer) echter niet aan, waardoor we creatief moesten zijn met het opdelen van dit tijdsinterval.

Na veel proberen, besloten we voor het tijdsinterval $[1, 2500]$ een stapgrootte van .25 te nemen, omdat de computer dit nog aankon.

Het resultaat zijn de onderstaande grafieken



(a) Kansdichtheid

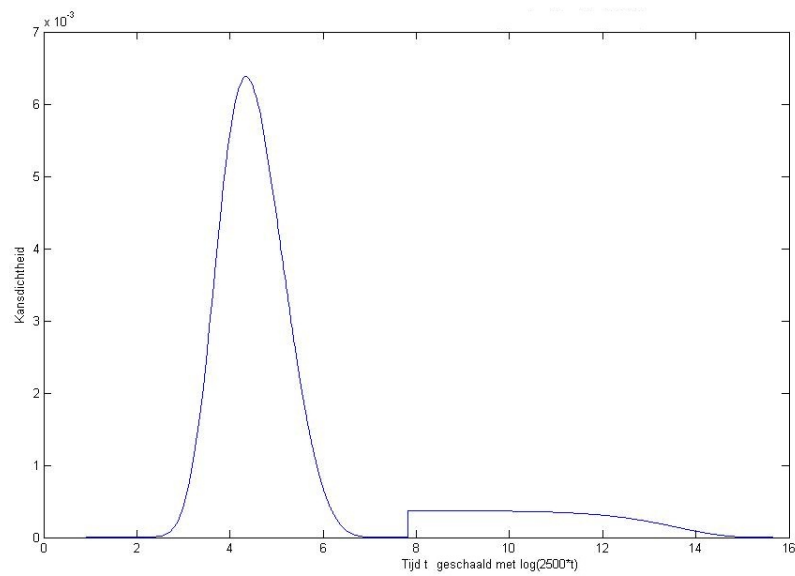


(b) Kansverdeling dat er getransloceerd is

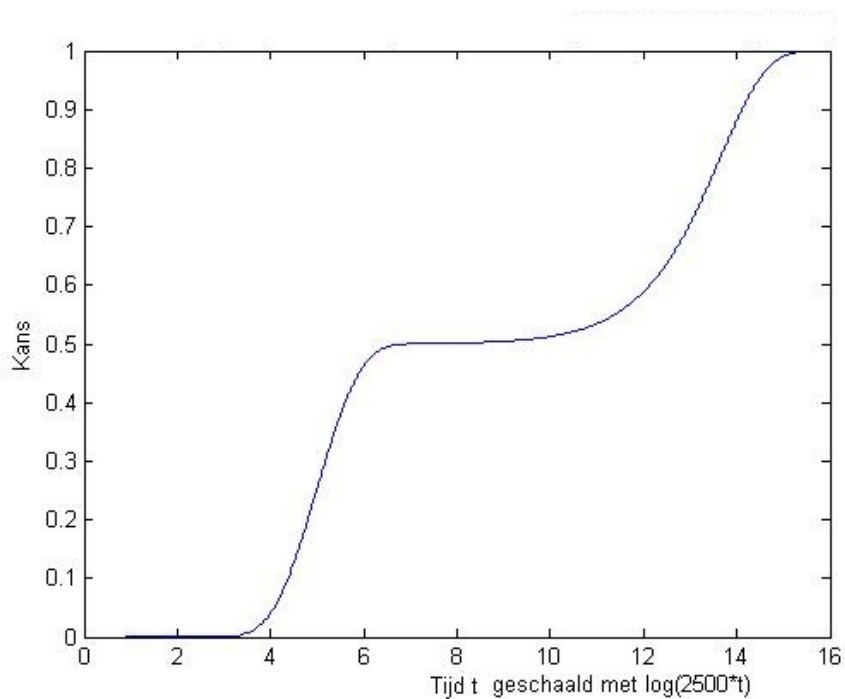
Figuur 28: Matlab: Reflecterende randvoorwaarden zonder kracht (2)

Doordat we nu twee intervallen hebben gecreëerd met verschillende stapgrootte, is het resultaat niet vloeiend rond het punt waar er van stapgrootte gewisseld wordt, maar we hebben hierdoor wel een idee hoe de kansdichtheid en de kansverdeling er uitzien. Merk overigens op dat de kansverdeling er wel glad uitziet. Bovendien zien we dat we beginnen met 50% getransloceerde ketens en eindigen op 100% getransloceerde ketens.

Ook nu vergelijken we het met de simulaties. We vermenigvuldigen de tijden met n^2 en nemen dan de logaritme er van. Het resultaat is te zien in onderstaande grafieken



(a) Kansdichtheid



(b) Kansverdeling

Figuur 29: Matlab: numerieke oplossing geschaald met $\log(2500 \cdot t)$

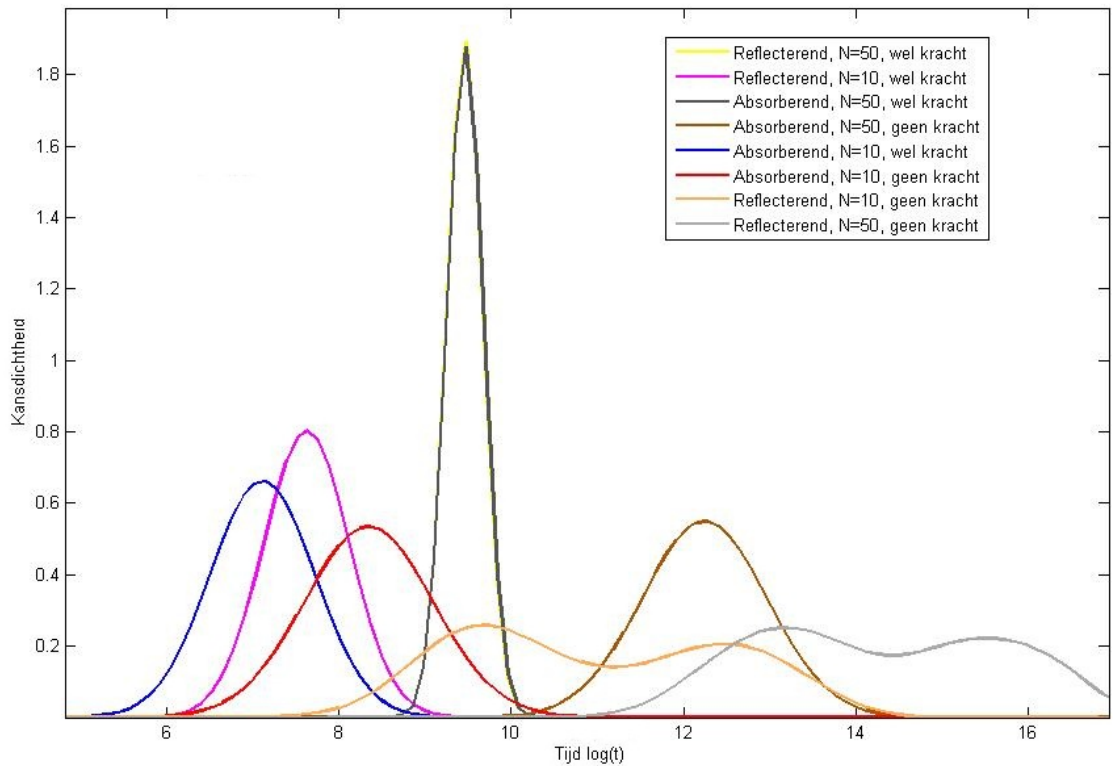
We zien dat de kansverdeling er glad uitziet, in tegenstelling tot de kansdichtheid. De sprong die de in de grafiek gemaakt wordt, is weer het gevolg van het veranderen van stapgrootte. Als er een computer beschikbaar was geweest die erg veel rekenwerk gemakkelijk aankon, dan hadden we er voor kunnen kiezen om de stapgrootte geleidelijk te laten toenemen (of 0.001 laten blijven). Dit zou een gladdere kansdichtheid opleveren.

11 Conclusies & discussie

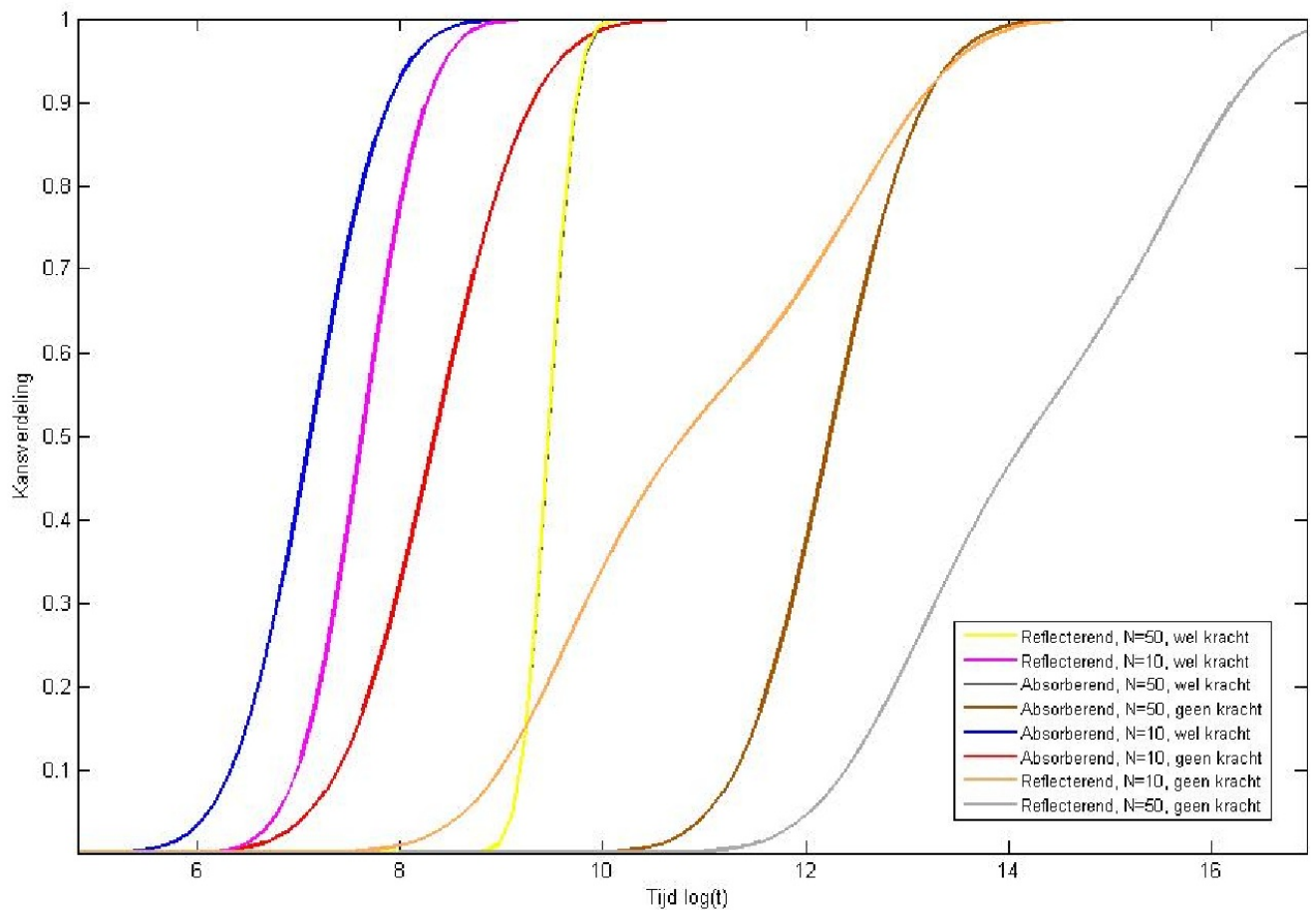
In het begin van het onderzoek hadden we de volgende vier deelvragen opgesteld

- Wat is de invloed van de ketenlengte op de translocatietijd?
- Wat is de invloed van randvoorwaarden aan de uiteinden van de keten op de translocatietijd?
- Wat voor invloed heeft een kracht, werkend in de richting van de trans-kant, op de translocatietijd?
- Is een simpel analytisch model goed genoeg om de verdeling te modelleren?

We geven hieronder in twee grafieken nog even alle kansdichtheden en kansverdelingen weer



(a) Alle kansdichtheden



(b) Alle kansverdelingen

Figuur 30: Alle resultaten in één overzicht

We kunnen nu een antwoord geven op deze deelvragen.

11.1 Deelvraag 1: Wat is de invloed van de ketenlengte op de translocatietijd?

Als we in figuur 30 kijken naar de translocatietijd in de situatie van twee absorberende randvoorwaarden en geen kracht, dan is daar de translocatietijd voor een keten met lengte 10 korter dan voor een keten met lengte 50.

Kijken we nu naar dezelfde randvoorwaarden maar met kracht, dan zien we ook hier dat de translocatietijd voor een kortere keten korter is.

Als we kijken naar de translocatietijd in de situatie van één absorberende en één reflecterende randvoorwaarde en geen kracht, dan is daar de translocatietijd voor een keten met lengte 10 korter dan voor een keten met lengte 50.

Kijken we nu naar dezelfde randvoorwaarden maar met kracht, dan zien we ook hier dat

de translocatietijd voor een kortere keten korter is.

Conclusie:

Dus een kortere keten heeft een kortere translocatietijd dan een langere keten.

11.2 Deelvraag 2: Wat is de invloed van randvoorwaarden aan de uiteinden van de keten op de translocatietijd?

Als we in figuur 30 kijken naar de translocatietijd in de situatie van een keten van lengte 10 en geen kracht, dan is daar de gemiddelde translocatietijd in de situatie van twee absorberende randvoorwaarden korter dan in de situatie met één absorberende en één reflecterende randvoorwaarde.

Kijken we nu naar de situatie met een keten van lengte 50 en geen kracht. Dan zien we ook hier duidelijk dat in de situatie met twee absorberende randvoorwaarden de gemiddelde translocatietijd korter is.

Als we kijken naar een keten van lengte 10 maar met kracht, dan zien we weer dat de dat in de situatie met twee absorberende randvoorwaarden de gemiddelde translocatietijd korter is.

Kijken we nu naar een keten van lengte 50 met kracht, dan valt op dat de twee kansdichtheden over elkaar heen vallen. We kunnen in dit geval concluderen dat de translocatietijd nagenoeg het zelfde is.

Conclusie:

We kunnen nu niet in het algemeen concluderen dat een keten met absorberende randvoorwaarden altijd sneller transloceerd. We kunnen dit wel zeggen in de situatie zonder extra kracht.

11.3 Deelvraag 3: Wat voor invloed heeft een kracht, werkend in de richting van de trans-kant, op de translocatietijd?

Kijken we in figuur 30 naar de translocatietijd in de situatie van een keten van lengte 10 en twee absorberende randvoorwaarden, dan is de gemiddelde translocatietijd korter in de situatie dat er wel een kracht is toegevoegd.

Als we kijken naar dezelfde randvoorwaarden maar met een keten van lengte 50, dan is de gemiddelde translocatietijd korter in de situatie dat er wel een kracht is toegevoegd.

Kijken we nu naar een keten van lengte 10 met één absorberende en één reflecterende randvoorwaarde, dan zien we weer dat de gemiddelde translocatietijd korter is in het geval dat er wel een kracht is toegevoegd.

Als we kijken naar dezelfde randvoorwaarden maar met een keten van lengte 50, dan is de gemiddelde translocatietijd korter in de situatie dat er wel een kracht is toegevoegd.

Conclusie:

We concluderen daarom dat het toevoegen van een kracht in de richting van de trans-kant (in ons geval $\mu = 3$) de translocatietijd reduceert.

11.4 Deelvraag 4: Is een simpel analytisch model goed genoeg om de verdeling te modelleren?

Zoals we in hoofdstuk 6 hebben gezien is in de situatie zonder kracht en met twee absorberende randvoorwaarden volgens Maple de mean first passage time in $x = \frac{1}{2}$ gelijk aan 0.074. We willen dit nu vergelijken met het gemiddelde van de simulatie (in dezelfde situatie). We krijgen dan dat $\log(50^2 \cdot 0.074) = \log(185) \approx 2.27$, terwijl bij de simulatie dit ongeveer 8.35 was.

In dezelfde situatie maar met één absorberende en één reflecterende randvoorwaarde vinden we dat de mean first passage time gelijk is aan $\log(50^2 \cdot 0.84) = \log(2100) \approx 3.32$, terwijl bij de simulatie dit 9.46 was.

Dit kunnen we ook voor de situaties met kracht kunnen doen en ook dan vinden we dat deze waarden niet overeen komen. Wel zagen we met Matlab dat voor een keten van lengte 50, zonder kracht en twee absorberende randen, de kansdichtheid qua vorm overeenkwam met de simulaties. De grafiek kwam echter niet overeen, in de waarden die hij aannam, met grafiek die uit de simulaties kwam.

Verder hebben we met Matlab gezien dat voor een keten lengte van 50, zonder kracht en met één absorberende en één reflecterende randvoorwaarde, de kansdichtheid ook niet overeenkomt met die van de simulatie.

Conclusie:

Omdat verder in de werkelijkheid twee absorberende randvoorwaarden vaak niet "toegestaan" worden (door een cel of iets dergelijks), concluderen we dat een simpel analytisch model **niet** goed genoeg is om de verdeling te modelleren.

11.5 Hoofdvraag: Is de translocatietijd normaal verdeeld?

Dit bleek na een eerste blik te werpen op de kansdichtheid (op een lineaire schaal) al niet zo te zijn. Vervolgens ontstond het idee dat dit op een logaritmische schaal misschien wel het geval was. Maar, zoals volgt uit de resultaten van de simulaties, concluderen wij dat zelfs op de logaritmische schaal de translocatietijden **niet** normaal verdeeld zijn. De verschillende situaties zijn linksscheef dan wel rechtsscheef verdeeld.

Conclusie:

Nee, de translocatietijden zijn niet normaal verdeeld.

12 Aanbevelingen voor vervolgonderzoek

Na aanleiding van dit onderzoek zijn er situaties naar voren gekomen die nader onderzoek vragen. Zo kan er in een vervolg onderzoek onderzocht worden of

1. voor langere ketens de conclusies die in dit onderzoek getrokken zijn nog steeds opgaan.
2. ook voor langere ketens geldt dat, als er een kracht is toegevoegd, dat dan de translocatietijden (bij de verschillende randvoorwaarden) hetzelfde zijn.
3. voor langere ketens, in de situatie dat er geen kracht is toegevoegd en er één reflecterende en één absorberende randvoorwaarde is, het resultaat weer een niet-parametrische kansdichtheid is.
4. voor kleinere krachten de conclusies uit dit onderzoek nog steeds allemaal opgaan of dat een kleinere kracht (dan $\mu = 3$) weinig invloed heeft op de translocatietijd.

Appendix

A Differentiaal vergelijking voor hogere momenten

Vergelijking afleiden voor het tweede moment $(\int_0^\infty t^2 \cdot (-\frac{d}{dt}G(x, t))dt)$

We gaan uit van de vergelijking

$$\frac{\partial}{\partial t}G(x, t) = D_1(x)\frac{\partial}{\partial x}G(x, t) + D_2(x)\frac{\partial^2}{\partial x^2}G(x, t) \quad (31)$$

$$T_2(x) := \int_0^\infty t^2 \cdot \left(-\frac{\partial}{\partial t}G(x, t)\right) dt = [-G(x, t)t^2]_{t=0}^\infty - \int_0^\infty 2t \cdot (-G(x, t))dt = \int_0^\infty 2tG(x, t)dt$$

Hierbij hebben we moeten aannemen dat voor $t \rightarrow \infty$, $G(x, t)$ snel genoeg naar 0 daalt, waardoor

$$\lim_{t \rightarrow \infty} t^2 \cdot G(x, t) = 0$$

Vermenigvuldig nu (31) met $2t$ en integreren we over de tijd, dan krijgen we dat

$$\begin{aligned} 2t\frac{\partial}{\partial t}G(x, t) &= D_1(x)\frac{\partial}{\partial x}2tG(x, t) + D_2(x)\frac{\partial^2}{\partial x^2}2tG(x, t) \\ 2 \int_0^\infty t\frac{\partial}{\partial t}G(x, t)dt &= D_1(x)\frac{\partial}{\partial x} \int_0^\infty 2tG(x, t)dt + D_2(x)\frac{\partial^2}{\partial x^2} \int_0^\infty 2tG(x, t)dt \\ -2T(x) &= D_{(1)}(x)\frac{d}{dx}T_2(x) + D_{(2)}(x)\frac{d^2}{dx^2}T_2(x) \end{aligned}$$

Vergelijking afleiden voor het derde moment $(\int_0^\infty t^3 \cdot (-\frac{d}{dt}G(x, t))dt)$

$$T_3(x) := \int_0^\infty t^3 \cdot \left(-\frac{\partial}{\partial t}G(x, t)\right) dt = [-G(x, t)t^3]_{t=0}^\infty - \int_0^\infty 3t^2 \cdot (-G(x, t))dt = \int_0^\infty 3t^2G(x, t)dt$$

Hierbij hebben we moeten aannemen dat voor $t \rightarrow \infty$, $G(x, t)$ snel genoeg naar 0 daalt, waardoor

$$\lim_{t \rightarrow \infty} t^3 \cdot G(x, t) = 0$$

Vermenigvuldigen we nu (31) met $3t^2$ en integreren we over de tijd, dan krijgen we dat

$$\begin{aligned} 3t^2\frac{\partial}{\partial t}G(x, t) &= D_1(x)\frac{\partial}{\partial x}3t^2G(x, t) + D_2(x)\frac{\partial^2}{\partial x^2}3t^2G(x, t) \\ 3 \int_0^\infty t^2\frac{\partial}{\partial t}G(x, t)dt &= D_1(x)\frac{\partial}{\partial x} \int_0^\infty 3t^2G(x, t)dt + D_2(x)\frac{\partial^2}{\partial x^2} \int_0^\infty 3t^2G(x, t)dt \\ -3T_2(x) &= D_{(1)}(x)\frac{d}{dx}T_3(x) + D_{(2)}(x)\frac{d^2}{dx^2}T_3(x) \end{aligned}$$

Vergelijking afleiden voor het vierde moment ($\int_0^\infty t^4 \cdot (-\frac{d}{dt}G(x, t))dt$)

$$T_4(x) := \int_0^\infty t^4 \cdot \left(-\frac{\partial}{\partial t}G(x, t)\right) dt = [-G(x, t)t^4]_{t=0}^\infty - \int_0^\infty 4t^3 \cdot (-G(x, t))dt = \int_0^\infty 4t^3 G(x, t)dt$$

Hierbij hebben we moeten aannemen dat voor $t \rightarrow \infty$, $G(x, t)$ snel genoeg naar 0 daalt, waardoor

$$\lim_{t \rightarrow \infty} t^4 \cdot G(x, t) = 0$$

Vermenigvuldigen we nu (31) met $4t^3$ en integreren we over de tijd, dan krijgen we dat

$$\begin{aligned} 4t^3 \frac{\partial}{\partial t}G(x, t) &= D_1(x) \frac{\partial}{\partial x} 4t^3 G(x, t) + D_2(x) \frac{\partial^2}{\partial x^2} 4t^3 G(x, t) \\ 4 \int_0^\infty t^3 \frac{\partial}{\partial t}G(x, t)dt &= D_1(x) \frac{\partial}{\partial x} \int_0^\infty 4t^3 G(x, t)dt + D_2(x) \frac{\partial^2}{\partial x^2} \int_0^\infty 4t^3 G(x, t)dt \\ -4T_3(x) &= D_{(1)}(x) \frac{d}{dx} T_4(x) + D_{(2)}(x) \frac{d^2}{dx^2} T_4(x) \end{aligned}$$

B Taylorontwikkeling

We moeten een Taylorontwikkeling maken van

$$\begin{aligned} L_n f(x) &= e^{-\frac{\beta}{2}(F(x+\frac{1}{n})-F(x))} \left(f\left(x+\frac{1}{n}\right) - f(x) \right) \\ &+ e^{-\frac{\beta}{2}(F(x-\frac{1}{n})-F(x))} \left(f\left(x-\frac{1}{n}\right) - f(x) \right) \end{aligned} \quad (32)$$

Een tweede orde Taylorontwikkeling van $F(x+\frac{1}{n})$, $F(x-\frac{1}{n})$, $f(x+\frac{1}{n})$, $f(x-\frac{1}{n})$ en e^x geeft

$$\begin{aligned} F\left(x+\frac{1}{n}\right) &= F(x) + \frac{1}{n}F'(x) + \frac{1}{2n^2}F''(x) + \mathcal{O}\left(\frac{1}{n^3}\right) \\ F\left(x-\frac{1}{n}\right) &= F(x) - \frac{1}{n}F'(x) + \frac{1}{2n^2}F''(x) + \mathcal{O}\left(\frac{1}{n^3}\right) \\ f\left(x+\frac{1}{n}\right) &= f(x) + \frac{1}{n}f'(x) + \frac{1}{2n^2}f''(x) + \mathcal{O}\left(\frac{1}{n^3}\right) \\ f\left(x-\frac{1}{n}\right) &= f(x) - \frac{1}{n}f'(x) + \frac{1}{2n^2}f''(x) + \mathcal{O}\left(\frac{1}{n^3}\right) \\ e^x &= 1 + x + \frac{1}{2}x^2 + \mathcal{O}\left(\frac{1}{n^3}\right) \end{aligned}$$

Dit geeft ons dan dat

$$\begin{aligned} F\left(x+\frac{1}{n}\right) - F(x) &= \frac{1}{n}F'(x) + \frac{1}{2n^2}F''(x) \\ F\left(x-\frac{1}{n}\right) - F(x) &= -\frac{1}{n}F'(x) + \frac{1}{2n^2}F''(x) \\ f\left(x+\frac{1}{n}\right) - f(x) &= \frac{1}{n}f'(x) + \frac{1}{2n^2}f''(x) \\ f\left(x-\frac{1}{n}\right) - f(x) &= -\frac{1}{n}f'(x) + \frac{1}{2n^2}f''(x) \\ e^x &= 1 + x + \frac{1}{2}x^2 \end{aligned}$$

Als we met dit gegeven de eerste term in (32) beschouwen, vinden we

$$\begin{aligned} &e^{-\frac{\beta}{2}(F(x+\frac{1}{n})-F(x))} \left(f\left(x+\frac{1}{n}\right) - f(x) \right) \\ &= e^{-\frac{\beta}{2}\left[\frac{1}{n}F'(x) + \frac{1}{2n^2}F''(x)\right]} \left[\frac{1}{n}f'(x) + \frac{1}{2n^2}f''(x) \right] \\ &= \left(1 - \frac{\beta}{2} \left[\frac{1}{n}F'(x) + \frac{1}{2n^2}F''(x) \right] + \frac{\beta^2}{4} \left[\frac{1}{n}F'(x) + \frac{1}{2n^2}F''(x) \right]^2 \right) \left[\frac{1}{n}f'(x) + \frac{1}{2n^2}f''(x) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \left(1 - \frac{\beta}{2} \left[\frac{1}{n} F'(x) + \frac{1}{2n^2} F''(x) \right] + \frac{\beta^2}{4} \left[\frac{1}{n^2} F'(x)^2 + \frac{1}{n^3} F'(x) F''(x) + \frac{1}{4n^4} F''(x)^2 \right] \right) \\
&\quad \cdot \left[\frac{1}{n} f'(x) + \frac{1}{2n^2} f''(x) \right] \tag{33}
\end{aligned}$$

Op precies dezelfde manier vinden we voor de tweede term in (32) dat

$$\begin{aligned}
&e^{-\frac{\beta}{2}[F(x-\frac{1}{n})-F(x)]} \left[f\left(x - \frac{1}{n}\right) - f(x) \right] = \dots \\
&= \left(1 - \frac{\beta}{2} \left[-\frac{1}{n} F'(x) + \frac{1}{2n^2} F''(x) \right] \right. \\
&\quad \left. + \frac{\beta^2}{4} \left[\frac{1}{n^2} F'(x)^2 - \frac{1}{n^3} F'(x) F''(x) + \frac{1}{4n^4} F''(x)^2 \right] \right) \left[-\frac{1}{n} f'(x) + \frac{1}{2n^2} f''(x) \right] \tag{34}
\end{aligned}$$

Als we nu (33) en (34) samen nemen en invullen in (32) krijgen we

$$\begin{aligned}
&\left(1 - \frac{\beta}{2} \left[\frac{1}{n} F'(x) + \frac{1}{2n^2} F''(x) \right] + \frac{\beta^2}{4} \left[\frac{1}{n^2} F'(x)^2 + \frac{1}{n^3} F'(x) F''(x) + \frac{1}{4n^4} F''(x)^2 \right] \right) \\
&\quad \cdot \left[\frac{1}{n} f'(x) + \frac{1}{2n^2} f''(x) \right] \\
&+ \left(1 - \frac{\beta}{2} \left[-\frac{1}{n} F'(x) + \frac{1}{2n^2} F''(x) \right] + \frac{\beta^2}{4} \left[\frac{1}{n^2} F'(x)^2 - \frac{1}{n^3} F'(x) F''(x) + \frac{1}{4n^4} F''(x)^2 \right] \right) \\
&\quad \cdot \left[-\frac{1}{n} f'(x) + \frac{1}{2n^2} f''(x) \right] \\
&= \frac{1}{n} f'(x) \left(1 - 1 - \frac{\beta}{2} \left[\frac{1}{n} F'(x) + \frac{1}{n} F'(x) + \frac{1}{2n^2} F''(x) - \frac{1}{2n^2} F''(x) \right] + \frac{\beta^2}{4} \left[\frac{1}{n^2} F'(x)^2 \right. \right. \\
&\quad \left. \left. - \frac{1}{n^2} F'(x)^2 + \frac{1}{n^3} F'(x) F''(x) + \frac{1}{n^3} F'(x) F''(x) + \frac{1}{4n^4} F''(x)^2 - \frac{1}{4n^4} F''(x)^2 \right] \right) \\
&+ \frac{1}{2n^2} f''(x) \left(1 + 1 - \frac{\beta}{2} \left[\frac{1}{n} F'(x) - \frac{1}{n} F'(x) + \frac{1}{2n^2} F''(x) + \frac{1}{2n^2} F''(x) \right] \right. \\
&\quad \left. + \frac{\beta^2}{4} \left[\frac{1}{n^2} F'(x)^2 + \frac{1}{n^2} F'(x)^2 + \frac{1}{n^3} F'(x) F''(x) - \frac{1}{n^3} F'(x) F''(x) + \frac{1}{4n^4} F''(x)^2 + \frac{1}{4n^4} F''(x)^2 \right] \right) \\
&= f'(x) \left\{ \frac{-\beta}{n^2} F'(x) + \frac{\beta^2}{2} \cdot \frac{1}{n^4} F'(x) F''(x) \right\} \\
&+ f''(x) \left\{ \frac{1}{n^2} - \frac{\beta}{4n^4} F''(x) + \frac{\beta^2}{4n^4} F'(x)^2 + \frac{\beta^2}{16n^6} F''(x)^2 \right\} + \mathcal{O}\left(\frac{1}{n^4}\right) \tag{35}
\end{aligned}$$

We schalen nu (35) continu door te vermenigvuldigen met n^2 en vinden dan dat

$$\begin{aligned}
 n^2 L_n f(x) &= f'(x) \left\{ -\beta F'(x) + \frac{\beta^2}{2} \frac{1}{n^2} F'(x) F''(x) \right\} \\
 &+ f''(x) \left\{ 1 - \frac{\beta}{4n^2} F''(x) + \frac{\beta^2}{4n^2} F'(x)^2 + \frac{\beta^2}{16n^4} F''(x)^2 \right\} \\
 &= -\beta F'(x) f'(x) + f''(x) + \mathcal{O}\left(\frac{1}{n^2}\right)
 \end{aligned}$$

C Matlab code controle simulatieprogramma

```
%omdat bv $w = 0.5$  berekent cumtrapz de kansen dat iets in het interval [0,x]
%zit; kortom je laate dus voor verschillende intervallen iets uitrekenen;
%daarom is dus cumtrapz(..., length(x)) een kans over
%heel je interval [0, 1]

function pdeforwardabs
disp('Begin')
m = 0;
x = linspace(0,1,1000);

disp('Interval maken')
t=linspace(0,1,1000);
disp('Interval gemaakt')
disp(' ')

disp('Oplossing zoeken')
sol = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,x,t);

%interval voor indien reflecterende randvoorwaarde
%disp('Interval maken')
%for j=1:1001
% t(j)=(j-1)/1000;
%end
%for j=11:100
% for i = 1:100
% t((j-1)*100+(i+1))=t((j-1)*100+i)+5*j/1000;
%end
%end
%disp('Interval gemaakt')
%disp(' ')

%oplossing is u(t,x); elke rij is een tijdstap en elke kolom is een
%positie
u = sol(:, :, 1);
disp('Oplossing gevonden')
disp(' ')

%Bereken  $G(t, x_0) = P(T \geq t) = \int_0^x (P(s, t) ds) = \text{cumtrapz}(x, u(i, :))$ 
%G(i,x/length(x)) is de kans dat n van de monomeren uit te kiezen interval [0,x]
%in de porie aanwezig is
disp('G(t,x) berekenen')
for i = 1:length(t)
G(i,:) = cumtrapz(x, u(i, :));
```

```

if i==ceil(0.25*length(t))
disp('Berekenen G: 25% voltooid')
end;
if i==ceil(0.5*length(t))
disp('Berekenen G: 50% voltooid')
end;
if i==ceil(0.75*length(t))
disp('Berekenen G: 75% voltooid')
end;
end;

disp('G(t,x) is berekend')
disp(' ')

figure;
plot(x,G(length(t),:))
title('Kans dat n van de monomeren uit het interval [0,x] in de porie is op t=1');
xlabel('Te kiezen interval [0,x]');
ylabel('Kans G(1,0.5)');

figure;
plot(x,G(2,:))
title('Kans dat n van de monomeren uit het interval [0,x] in de porie is op t=0.001');
xlabel('Te kiezen interval [0,x]');
ylabel('Kans G(0.001,0.5)');

figure;
plot(x,G(1,:))
title('Kans dat n van de monomeren uit het interval [0,x] in de porie is op t=0.001');
xlabel('Te kiezen interval [0,x]');
ylabel('Kans G(0,0.5)');

%plot G(t,x0)=P(T>=t); 3d figuur van de hierboven uitgelegde afbeeldingen
%figure;
%surface(x,t,G)
%title('Kans dat n van de monomeren uit het interval [0,x] in de porie is op tijdstip t');
%xlabel('Te kiezen interval [0,x]');
%ylabel('Tijd t');
%zlabel('G(t,0.5)=P(T>=t)');

%Plot de kans dat een monomeer uit het interval [0,1] in de porie zit op
%tijdstip t
figure;
plot(t,G(:,length(x)))
title('Kans dat een monomeer uit het interval [0,1] in de porie zit op tijdstip t');

```

```

xlabel('Tijd t');
ylabel('Kans dat er nog niet getransloceerd is');

%Bereken de kans dat op tijdstip t de keten getransloceerd is (is een
%cumulatieve kans)
disp('KansWelTrans berekenen')
KansWelTrans=1-G(:,length(x));
disp('KansWelTrans is berekend')
disp(' ')

figure;
plot(t(1:length(KansWelTrans)),KansWelTrans)
title('Kans dat op tijdstip t de keten getransloceerd is');
xlabel('Tijd t');
ylabel('Kans');

%Je wilt de kans weten dat tussen tijdstip t (=i) en t+dt (=i+1) de keten
%getransloceerd is; Dit is dus de gezochte KANSVERDELING -dG/dt
%Dit is de kans dat hij op tijdstip t nog niet getransloceerd is - de kans
%dat hij op tijdstip t+dt nog niet getransloceerd is
disp('-dG/dt berekenen')

for i =1:length(t)-1
mindGdt(i)=-(G(i+1,length(x))-G(i,length(x)));
end;
disp('-dG/dt is berekend')
disp(' ')

figure;
plot(t(1:length(mindGdt)),mindGdt)
title('Kansdichtheid dat tussen t en t+dt de keten transloceerd');
xlabel('Tijd t');
ylabel('Kansdichtheid');

%Bereken de MeanFirstPassageTime:
%int(0..oneindig)(t*(-dG/dt)dt)=int(0..oneindig)(G(t,x)dt)
disp('MFPT berekenen op x=0.5 (bvw)')
MFPT=trapz(t,G(:,length(x)))
disp('MFPT is berekend')
disp(' ')

disp('Klaar')
end

% -----

```

```

function [c,f,s] = pdex1pde(x,t,u,DuDx)
c = 1;
f = (1-2*x)/(x*(1-x))*u+0*x*u+DuDx; %verander de 0 om een kracht toe te voegen
s = 0;
end

% -----
function [u0] = pdex1ic(x) %Beginvoorwaarde
u0 = sqrt(200000/pi)*exp(-200000*(x-0.5)^2); %dirac(x-0.5)
end

% -----
function [pl,ql,pr,qr] = pdex1bc(xl,ul,xr,ur,t) %Randvoorwaarden
%voor absorberende randen voor absorberende en reflecterende rand
pl = ul; %=> 1*u(0,t)=0 %pl = ul;
ql = 0; %=> 0*du(1,t)/dt=0 %ql = 0;
pr = ur; %=> 1*u(1,t)=0 %pr = 0;
qr = 0; %=> 0*du(1,t)/dt=0 %qr = %1*du(1,t)/dt=0;
end

% -----

```

D Maple code

```

restart:
with(DEtools):
with(plots):
with(Statistics):
 $\beta := 1$ 
 $F(x) := \frac{1}{\beta} \log(x(1-x)) + 0 \cdot x$  : Verander de 0 om een kracht toe te voegen
 $D1(x) := \beta \cdot \text{diff}(F(x), x)$  :
 $D2(x) := 1$  :
 $\text{ode1} := D2(x) \cdot (\text{diff}(T1(x), x, x)) - D1(x) \cdot (\text{diff}(T1(x), x)) = -1$  :
 $bc1 := T1(0) = 0, (D(T1))(0.9999) = 0$  : Verander D(T1) in T1 om twee absorberende voorwaarden te gebruiken
Digits := 15 :
sol1 := dsolve([ode1, bc1], numeric, method = bvp[midrich], abserr =  $1.6 \cdot 10^{-5}$ , maxmesh = 10000) :
odeplot(sol1, color = blue) :
```

```

X := Vector(1001) :
T1 := Vector(1001) :
```

```

for i from 1 by 1 to 1001
  do  $X(i) := 0.9999 \cdot \frac{i-1}{1000}$  :
   $T1(i) := rhs(sol1(\frac{i-1}{1000} [2]))$  :
end
```

```

PolynomialFit(15, X, T1, x)
-0.0000156930396200316754 + 0.00828983999003956446x + 6.65806334270069122x2
- 17.5200268423038850x3 + 96.4574312338257586x4 - 543.783053315946972x5
+ 2277.340995089000000x6 - 6957.17099903512736x7 + 15492.4848363138862x8
- 25061.0366131366136x9 + 29096.4170665712409x10 - 23620.4979394232832x11
+ 12746.8619144948134x12 - 4131.83096107204165x13 + 626.509647974072664x14
- 9.36361247993070122x15
```

```

FitT1(x) := -0.0000156930396200316754 + 0.00828983999003956446x
+ 6.65806334270069122x2 - 17.5200268423038850x3 + 96.4574312338257586x4
- 543.783053315946972x5 + 2277.340995089000000x6 - 6957.17099903512736x7
+ 15492.4848363138862x8 - 25061.0366131366136x9 + 29096.4170665712409x10
- 23620.4979394232832x11 + 12746.8619144948134x12 - 4131.83096107204165x13
+ 626.509647974072664x14 - 9.36361247993070122x15 :
```

```

-----
-----
```

Tweede moment $ode2 := diff(T2(x), x, x) - D1(x) \cdot (diff(T2(x), x)) = -2 \cdot FitT1(x) :$
 $bc2 := T2(0) = 0, D(T2)(.9999) = 0 :$ **Verander $D(T2)$ in $T2$ om twee absorberende voorwaarden te gebruiken**
 $sol2 := dsolve([ode2, bc2], numeric, method = bvp[midrich], abserr = 1.6 \cdot 10^{-5}, maxmesh = 10000) :$
 $odeplot(sol2, color = blue) :$

$T2 := Vector(1001) :$
for i from 1 by 1 to 1001
 do $T2(i) := rhs(sol2(0.9999 \cdot \frac{i-1}{1000})[2]) :$
end

$PolynomialFit(15, X, T2, x)$
 $- 0.00000563664765054079011 + 0.00155307757596990344x + 14.2519733212736295x^2$
 $- 6.73671972881390069x^3 - 45.0009429270732966x^4 + 409.785990258995980x^5$
 $- 2533.98512796085561x^6 + 10861.3918024486738x^7 - 33064.4452279279358x^8$
 $+ 72496.4686819545896x^9 - 114793.958954800998x^{10} + 130032.301856238264x^{11}$
 $- 102713.286843309470x^{12} + 53721.1222422186256x^{13} - 16715.6763951385074x^{14}$
 $+ 2342.19052555726194x^{15}$

$FitT2(x) := -0.00000563664765054079011 + 0.00155307757596990344x$
 $+ 14.2519733212736295x^2 - 6.73671972881390069x^3 - 45.0009429270732966x^4$
 $+ 409.785990258995980x^5 - 2533.98512796085561x^6 + 10861.3918024486738x^7$
 $- 33064.4452279279358x^8 + 72496.4686819545896x^9 - 1.1479395895480099810^5x^{10}$
 $+ 1.3003230185623826410^5x^{11} - 1.0271328684330947010^5x^{12} + 53721.1222422186256x^{13}$
 $- 16715.6763951385074x^{14} + 2342.19052555726194x^{15} :$

Derde moment
 $ode3 := diff(T3(x), x, x) - D1(x) \cdot (diff(T3(x), x)) = -3 \cdot FitT2(x) :$
 $Digits := 15 :$

$bc3 := T3(0) = 0, D(T3)(.9999) = 0 :$ **Verander $D(T3)$ in $T3$ om twee absorberende voorwaarden te gebruiken**
 $sol3 := dsolve([ode3, bc3], numeric, method = bvp[midrich], abserr = 1.6 \cdot 10^{-4}, maxmesh = 10000) :$
 $odeplot(sol3, color = blue) :$

$T3 := Vector(1001) :$

```

for i from 1 by 1 to 1001
  do T3(i) := rhs (sol3 (0.9999 ·  $\frac{i-1}{1000}$ ) [2]) :
end

```

PolynomialFit(14, X, T3, x)
 $0.0000342470689935950906 - 0.00823651810671432658x + 62.1227382026665254x^2$
 $- 52.6378146363331468x^3 + 148.250977684719572x^4 - 1247.86496104500658x^5$
 $+ 6683.14922842462148x^6 - 24413.5247999800049x^7 + 62464.9441361872086x^8$
 $- 112966.797322399973x^9 + 143691.953727404762x^{10} - 125728.471747803356x^{11}$
 $+ 72034.0221474969876x^{12} - 24327.5144812285653x^{13} + 3671.45381351326796x^{14}$

FitT3(x) := $0.0000342470689935950906 - 0.00823651810671432658x$
 $+ 62.1227382026665254x^2 - 52.6378146363331468x^3 + 148.250977684719572x^4$
 $- 1247.86496104500658x^5 + 6683.14922842462148x^6 - 24413.5247999800049x^7$
 $+ 62464.9441361872086x^8 - 112966.797322399973x^9 + 143691.953727404762x^{10}$
 $- 125728.471747803356x^{11} + 72034.0221474969876x^{12} - 24327.5144812285653x^{13}$
 $+ 3671.45381351326796x^{14}$:

Vierde moment *ode4* := *diff*(T4(x), x, x) - D1(x) · (*diff*(T4(x), x)) = -4 · *FitT3*(x) :
bc4 := T4(0) = 0, D(T4)(.9999) = 0 : **Verander D(T4) in T4 om twee absorberende voorwaarden te gebruiken**
sol4 := *dsolve*([*ode4*, *bc4*], *numeric*, *method* = *bvp*[*midrich*], *abserr* = $1.0 \cdot 10^{-4}$, *maxmesh* = 10000) :
odeplot(*sol4*, *color* = *blue*) :

T4 := *Vector*(1001) :

```

for i from 1 by 1 to 1001
  do T4(i) := rhs (sol4 (0.9999 ·  $\frac{i-1}{1000}$ ) [2]) :
end

```

PolynomialFit(15, X, T4, x)
 $- 0.000140211087289332097 + 0.0386377713014083302x + 351.864493917898301x^2$
 $- 165.668866824260362x^3 - 1109.10876953692082x^4 + 10147.5786523189327x^5$
 $- 62861.8911689523594x^6 + 269602.802510778246x^7 - 820954.463320524548x^8$
 $+ 1800304.36004320951x^9 - 2850997.50330073574x^{10} + 3229722.50594768627x^{11}$
 $- 2551343.85533973762x^{12} + 1334475.82610744727x^{13} - 4152496.22642791540x^{14}$
 $+ 58186.8058313604706x^{15}$

```

FitT4(x) := -0.000140211087289332097 + 0.0386377713014083302x
+ 351.864493917898301x2 - 165.668866824260362x3 - 1109.10876953692082x4
+ 10147.5786523189327x5 - 62861.8911689523594x6 + 269602.802510778246x7
- 820954.463320524548x8 + 1800304.36004320951x9 - 2850997.50330073574x10
+ 3229722.50594768627x11 - 2551343.85533973762x12 + 1334475.82610744727x13
- 415249.622642791540x14 + 58186.8058313604706x15 :

```

```

-----
-----

```

```

Bereken de verschillen tussen de momenten CM3 := Vector(1001) :
CM4 := Vector(1001) :
for i from 1 by 1 to 1001
  do mu(i) := T1(i) :
  sigma2(i) := T2(i) - mu(i)2 :
  CM3(i) := T3(i) - mu(i)3 - 3 · mu(i) · sigma2(i) :
  CM4(i) := T4(i) - mu(i)4 - 6 · mu(i)2 · sigma2(i) - 3 · sigma2(i)2 :
end:

```

```

plot(X, CM3, color = blue) :
plot(X, CM4, color = blue) :

```

Referenties

- [1] M. Aktson, D. Branton, J. J. Kasianowicz, E. Brandin, and D. W. Deaner, *Biophys. J.* **77**, 3227 (1999)
- [2] Henk W. Ch. Postma, *Rapid Sequencing of Individual DNA Molecules in Graphene Nanogaps*
- [3] J. Dubbeldam en F. Redig, *Translocating heterogeneous polymer chains*, 2011
- [4] W.T. Coffrey, Yu. P. Kalmykov, J.T. Waldron. *The Langevin Equation: With Application in Physics, Chemistry and Electrical Engineering*, 2nd ed., *World Scientific Series in Contemporary Chemical Physics*, Vol. 14, World Scientific, p. 25.
- [5] H. Risken, *The Fokker-Planck Equation: Methods of Solution and Applications*, 2nd ed., Springer Verlag, Berlin, 1989
- [6] <http://nl.wikipedia.org/wiki/Entropie>
- [7] J. L. A. Dubbeldam, V. G. Rostiashvili, A. Milchev, and T. A. Vilgis, *Phys. Rev. E* **83**, 011802 (2011)