

# Concentratieprofiel RNA in een bolvormige viruskapsel

Bachelorscriptie

Instituut voor Theoretische Physica

Begeleider: Paul van der Schoot

Mayke Ploeger

Studentnummer 3853659

Universiteit Utrecht

10 juli 2015

## Samenvatting

In dit verslag beschouwen we het concentratieprofiel van het RNA-polymeer van een icosahedraal virus in zijn kapsel en bepalen we de ideale lengte van het polymeer. We gaan uit van een bolvormig virus met gelocaliseerde putpotentialen veroorzaakt door de ARM's van het virus. We maken bovendien gebruik van het uitsluitingsprincipe van Pauli, zodat het polymeer niet met zichzelf kan overlappen. We zullen alleen naar het 1D geval kijken. In het onderzoek verkrijgen we een differentiaalvergelijking uit de minimalisatie van de vrije energie van het virus die analytisch onoplosbaar is. Met behulp van de randvoorwaarden hebben we op twee manieren (lineaire combinatie en schietmethode) geprobeerd een numerieke functie te vinden die het concentratieprofiel beschrijft. De lineaire combinatie geeft de te verwachten resultaten. Bovendien vinden we hiermee een model voor de optimale lengte van het RNA-polymeer. De schietmethode geeft alleen de te verwachten resultaten voor verandering in lengte van het polymeer of zelfinteractie, maar slechte resultaten voor verandering in lengte of sterkte van de ARM's. Bovendien was het onmogelijk om hiermee een model voor de ideale lengte of punt van faseovergang te vinden.

# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Theorie</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Vrije energie</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Oplossing concentratieprofiel</b>	<b>5</b>
4.1	Numerieke oplossing . . . . .	6
4.2	Het geval $\nu = 0$ . . . . .	6
4.2.1	Het geval $\epsilon = 0$ . . . . .	7
4.2.2	Het geval $\epsilon = \infty$ . . . . .	7
4.3	Faseovergang en ideale lengte polymeer . . . . .	8
4.4	Lineaire combinatie extreme gevallen . . . . .	9
4.5	Schietmethode . . . . .	9
<b>5</b>	<b>Resultaten</b>	<b>12</b>
5.1	Numerieke oplossing . . . . .	12
5.2	Lineaire combinatie . . . . .	13
5.2.1	Verandering in $N$ . . . . .	13
5.2.2	Verandering in $\nu$ . . . . .	14
5.2.3	Verandering in $\epsilon$ . . . . .	15
5.2.4	Verandering in $\delta$ . . . . .	15
5.2.5	Faseovergang . . . . .	15
5.2.6	Ideale lengte polymeer . . . . .	16
5.3	Schietmethode . . . . .	19
5.3.1	Verandering in $N$ . . . . .	19
5.3.2	Verandering in $\nu$ . . . . .	21
5.3.3	Verandering in $\epsilon$ . . . . .	22
5.3.4	Verandering in $\delta$ . . . . .	23
<b>6</b>	<b>Discussie</b>	<b>24</b>
<b>7</b>	<b>Conclusie</b>	<b>25</b>

# 1 Inleiding

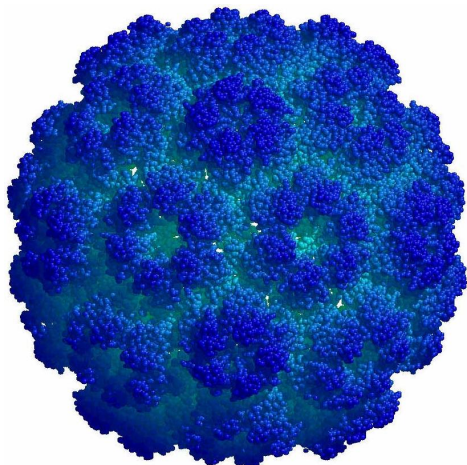
Het is van groot belang om meer over de virussen te weten te komen, omdat er nog steeds ziektes zijn die we niet kunnen voorkomen of genezen. Dit onderzoek geeft meer inzicht in de structuur van virussen. Als we weten welke invloeden een negatieve werking hebben op de zelf-assemblage van een virus, kunnen we deze misschien voorkomen of zo beïnvloeden dat het virus in ons voordeel werkt. Dit geeft mogelijkheden voor medicijnen en vaccinaties.

In het onderzoek beschouwen we een deel van de structuur van een icosahedraal virus. Bij bepaalde condities kan het virus zelf-assembleren, terwijl het bij andere onmogelijk zal zijn. In het onderzoek zullen we op verschillende manieren het concentratieprofiel van het RNA-polymeer van een icosahedraal virus bepalen. We zullen zien wanneer het virus in een gebonden of ongebonden toestand zal verkeren, oftewel wanneer zelf-assemblage mogelijk is.

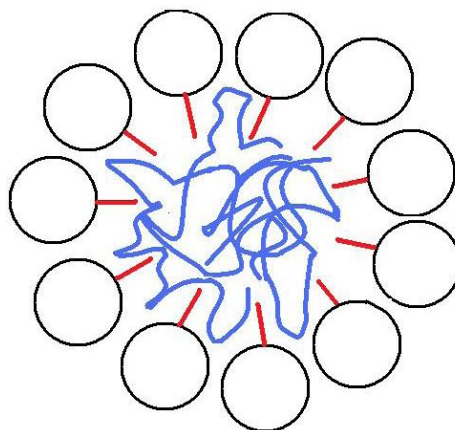
In eerdere onderzoeken over het concentratieprofiel is de zelf-interactie tussen de RNA segmenten door middel van het Pauli principe verwaarloosd, of zijn er slechts numerieke waarden gevonden. Wij verwaarlozen deze niet en hebben op twee verschillende manieren een functie  $\psi$  gevonden die het concentratieprofiel beschrijft. Dit hebben we gedaan door een lineaire combinatie te nemen van de gebonden en ongebonden toestand, en door de zogenaamde schietmethode. Hiermee proberen we een model te vinden voor de ideale lengte van het polymeer en het punt van faseovergang van gebonden naar ongebonden toestand.

## 2 Theorie

Het onderzoek richt zich op een icosahedraal virus. Dit is de meest voorkomende vorm bij virussen. Deze virussen vertonen bij benadering bolsymmetrie en zijn daardoor het eenvoudigst te modeleren. Een voorbeeld van een icosahedraal virus is te zien in fig. 1a. Het kapsel van het virus bestaat uit eiwitten met een positief geladen eiwitstaart aan de binnenwand van het kapsel, zie fig. 1b. Deze staart wordt ook wel ARM (arginine-rich motif) genoemd. Doordat het RNA van het virus licht negatief geladen is, wordt het aangetrokken door de ARM's, zodat zelf-assemblage van het virus mogelijk is. De locatie van de ARM's volgt de icosahedraale symmetrie van het virus. Zo ontstaan er potentialen gelocaliseerd rond de verschillende ARM's, waardoor ook het RNA-polymeer zal localiseren rond de ARM's wanneer de potentiaal sterk genoeg is.



(a) Het Broom Mozaïekvirus, een voorbeeld van een icosahedraal virus. Er is te zien dat het virus in benadering bolsymmetrisch is.



(b) Een schematische representatie van het viruskapsel met de ARM's (rood) die naar binnen steken. Het RNA (blauw) zit in het kapsel.

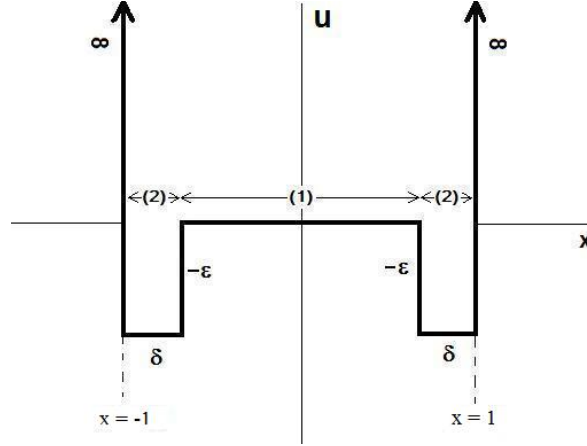
Figuur 1

In ons onderzoek beschouwen we het virus in één dimensie. Er zijn dan twee ARM's, een aan elk

uiteinde van het virus. We maken gebruik van bolsymmetrie, zodat we slechts  $x > 0$  hoeven te beschouwen. We benaderen de potentiaal veroorzaakt door de ARM's met een putpotentiaal.

$$u(x) = \begin{cases} 0 & x < L - \delta \\ -\epsilon & L - \delta < x < L \\ \infty & x > L \end{cases} \quad (1)$$

Hierbij is  $2L$  de doorsnede van het virus,  $\delta$  is de lengte van de ARM's en  $\epsilon$  geeft de sterkte van de potentiaal. In fig. 2 staat de potentiaal weergegeven.



Figuur 2: De putpotentiaal als 1D model voor de gelocaliseerde potentialen rond de ARM's.

### 3 Vrije energie

We bepalen ons model met behulp van de minimalisatie van de vrije energie van het systeem. Deze wordt gegeven door de volgende dimensieloze vergelijking: [3]

$$F = N \int_V (u\psi^2 + \frac{1}{6}|\vec{\nabla}\psi|^2 + \frac{1}{2}\nu N\psi^4) d^3\vec{r} \quad (2)$$

Hierbij is  $N$  het aantal segmenten waaruit het RNA-polymeer bestaat,  $u$  is de externe potentiaal, veroorzaakt door de interactie met de ARM's,  $\nu$  is het uitgesloten volume van een RNA-segment. Als  $\nu < 0$  trekken de polymeersegmenten elkaar aan, bij  $\nu > 0$  stoten ze elkaar af. Bij  $\nu = 0$  is er geen interactie tussen de polymeersegmenten, en wordt er dus ook niet aan het Pauli-principe voldaan.  $\psi$  is equivalent aan de concentratie van monomeren als functie van  $\vec{r}$ , oftewel het concentratieprofiel van de polymeer, zoals we dit in het vervolg zullen noemen.  $\psi$  komt uit de grondtoestandbenadering van Flory-Huggins [2]. Hierbij wordt ervanuit gegaan dat  $N$  groot is, zodat randeffecten verwaarloosbaar zijn.  $\psi$  is hier genormeerd op 1.

We definiëren nu  $\psi \equiv \sqrt{N}\psi$  zodat de vergelijkingen overzichtelijker worden, waarbij  $\int \psi^2 dV = N$ . Met deze definities wordt de vrije energie gegeven door vgl. 3:

$$F = \int_V (u\psi^2 + \frac{1}{6}|\vec{\nabla}\psi|^2 + \frac{1}{2}\nu\psi^4) d^3\vec{r} \quad (3)$$

Vanwege de normering kunnen we de Lagrange operator gebruiken:

$$G = F - \mu(\int \psi^2 dV - N)$$

Uit de minimalisatie van  $F$  en dus van  $G$  volgt:  $0 = \frac{\delta G}{\delta \psi} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{G[\psi + \epsilon \delta(\vec{r} - \vec{r}')] - G[\psi]}{\epsilon}$ , met  $\delta(\vec{r} - \vec{r}')$  de Dirac-Delta functie.

$$\begin{aligned}
0 &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{1}{\epsilon} \left( \int_V ((u - \mu)(\psi + \epsilon\delta)^2 + \frac{1}{6} |\vec{\nabla}(\psi + \epsilon\delta)|^2 + \frac{1}{2} \nu(\psi + \epsilon\delta)^4 \right. \\
&\quad \left. - (u - \mu)\psi^2 - \frac{1}{6} |\vec{\nabla}\psi|^2 - \frac{1}{2} \nu\psi^4 \right) d^3\vec{r} \\
&= \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{1}{\epsilon} \int_V ((u - \mu)(2\epsilon\delta\psi + \epsilon^2\delta^2 + \frac{1}{6}(\epsilon^2(\vec{\nabla}\delta)^2 + 2|\epsilon\vec{\nabla}\delta \cdot \vec{\nabla}\psi|) \\
&\quad + \frac{1}{2}\nu(4\psi^3\epsilon\delta + 6\psi^2\epsilon^2\delta^2 + 4\psi\epsilon^3\delta^3 + \epsilon^4\delta^4)) d^3\vec{r} \\
&= \int_V ((u - \mu)2\delta\psi + \frac{1}{3}\vec{\nabla}\delta \cdot \vec{\nabla}\psi + 2\nu\psi^3\delta) d^3\vec{r} \tag{4}
\end{aligned}$$

Waarbij de laatste gelijkheid volgt door het wegvallen van  $\epsilon$  tegen  $1/\epsilon$  en het nemen van de limiet  $\epsilon \rightarrow 0$ . Door partieel te integreren zien we het volgende:

$$\int_V (\vec{\nabla}\delta \cdot \vec{\nabla}\psi) d^3\vec{r} = \int_{\partial V} (\delta\vec{\nabla}\psi \cdot \hat{n}) dS - \int_V (\delta\vec{\nabla}^2\psi) d^3\vec{r} \tag{5}$$

Uit symmetrieargumenten volgt bovendien:  $\vec{\nabla}\psi(\vec{r}) = \vec{\nabla}\psi(-\vec{r})$  en  $\hat{n}(\vec{r}) = -\hat{n}(-\vec{r})$  en dus geldt:

$$\int_{\partial V} (\delta\vec{\nabla}\psi \cdot \hat{n}) dS = 0 \tag{6}$$

We krijgen dus de volgende integraal:

$$0 = \int_V ((u - \mu)2\delta\psi - \frac{1}{3}\delta\vec{\nabla}^2\psi + 2\nu\psi^3\delta) d^3\vec{r} \tag{7}$$

Nu gebruiken we de eigenschappen van de Delta functie:

$$\vec{\nabla}^2\psi - 6(u - \mu)\psi - 6\nu\psi^3 = 0 \tag{8}$$

Deze vergelijking is niet analytisch oplosbaar, voor  $\nu \neq 0$ . In de volgende secties zullen we een numerieke functie proberen te vinden die aan de differentiaalvergelijking en zijn randvoorwaarden voldoet in het eendimensionale geval.

## 4 Oplossing concentratieprofiel

Omdat de differentiaalvergelijking voor  $\nu \neq 0$  niet analytisch oplosbaar is, zoeken we naar een numerieke functie als oplossing voor het stelsel. Hiervoor zullen we eerst een aantal extreme gevallen bekijken, waarbij de differentiaalvergelijking wel analytisch oplosbaar is. Bij het oplossen maken we gebruik van een aantal eigenschappen van het systeem. Onder de aanname dat het systeem symmetrisch is, nemen we aan dat het concentratieprofiel zich ook symmetrisch gedraagt. Daarom moet de afgeleide in het punt  $x = 0$  gelijk zijn aan 0. Bovendien kan het polymeer zich niet deels buiten het virus bevinden, zodat de concentratie aan de rand gelijk moet zijn aan 0. Verder gaan we ervanuit dat het concentratieprofiel continu differentieerbaar is. Deze aannames zijn samen te vatten in de volgende randvoorwaarden:

$$\psi'(0) = 0 \tag{9}$$

$$\psi(1) = 0 \tag{10}$$

## 4.1 Numerieke oplossing

Voordat we een model opstellen, lossen we de differentiaalvergelijking eerst volledig numeriek op. Dit doen we slechts in een dimensie omdat het als toetsing dient voor de modellen, die ook voor één dimensie worden opgesteld. We kunnen de modellen testen door te kijken of de resultaten overeen komen met de numerieke oplossing.

We kunnen de differentiaalvergelijking beschouwen als een eigenwaardeprobleem. Dit doen we als volgt. We schrijven  $\psi$  als een vector waarbij  $\psi_i = \psi(x_i)$  en  $x_i = \frac{i}{M}$ ,  $|i| \leq M$  met  $M$  een constante die de grootte van het rooster bepaalt. De potentiaal  $u$  kunnen we schrijven als een diagonaalmatrix  $U$  waarbij  $U_{ii} = u(x_i)$ , voor  $|i| < M$  en  $U_{\pm M \pm M} = 100$ . Deze laatste eis is nodig om  $\psi$  op de rand ( $|x| = 1$ ) naar 0 te laten gaan. De tweede afgeleide kunnen we in de eerste orde benaderen met een tridiagonale matrix van  $\frac{1}{dx^2}(1, -2, 1)$ , met  $dx = 2/(2M + 1)$ . We lineariseren het probleem door met een probeeroplossing  $\psi_0$  (gevonden bij  $\nu = 0$ ) te beginnen en daarmee iteratief  $\psi$  te vinden. Op deze manier krijgen we de volgende eigenwaarde vergelijking, met  $\psi$  als eigenvector, en  $\psi_0$  als probeeroplossing:

$$\left(-\frac{d^2}{dx^2} + 6U + 6\nu\psi_0^2\right)\psi = 6\mu\psi \quad (11)$$

De resultaten zullen worden besproken in sectie 5.

## 4.2 Het geval $\nu = 0$

Als we de zelfinteractie van het polymeer verwaarlozen, dan vereenvoudigt de differentiaalvergelijking aanzienlijk en is deze zelfs analytisch oplosbaar. Voor het geval  $\nu = 0$  krijgen we de volgende vergelijking in 1D:

$$\frac{d^2}{dx^2}\psi(x) = 6(u(x) - \mu)\psi(x) \quad (12)$$

$$u(x) = \begin{cases} 0 & x < 1 - \delta \\ -\epsilon & 1 - \delta < x < 1 \\ \infty & x > 1 \end{cases} \quad (13)$$

Omdat we te maken hebben met een putpotentiaal, zullen we in het vervolg het concentratieprofiel in twee delen opsplitsen, overeenkomstig met de potentiaal:

$$\psi(x) = \begin{cases} \psi_1(x) & 0 \leq x < 1 - \delta \\ \psi_2(x) & 1 - \delta \leq x \leq 1 \end{cases} \quad (14)$$

$$\psi_1'(0) = 0 \quad (15)$$

$$\psi_2(1) = 0 \quad (16)$$

$$\psi_1(1 - \delta) = \psi_2(1 - \delta) \quad (17)$$

$$\psi_1'(1 - \delta) = \psi_2'(1 - \delta) \quad (18)$$

De laatste twee voorwaarden volgen uit de aanname dat  $\psi$  continu differentieerbaar is.

We kunnen nu drie gevallen onderscheiden:  $\epsilon = 0$ ,  $\epsilon = \infty$ ,  $\epsilon \neq 0$ . In het geval  $\epsilon = 0$  hebben we te maken met een ongebonden toestand: er treedt geen zelf-assemblage op. Dit uit zich in het concentratieprofiel zodat het RNA zich zo egaal mogelijk verdeelt maar de wanden mijdt vanwege entropie. Bij  $\epsilon = \infty$  zit het virus in de gebonden toestand en zal het RNA-polymeer zich slechts in de potentiaalput bevinden. Voor  $\epsilon \neq 0$  hebben we te maken met een combinatie van de gebonden en ongebonden toestand. Des te dieper de potentiaalput is, des te sterkere lokalisatie er optreedt. Toch zal er vanwege de entropie ook een deel van het polymeer zich in het gebied  $x < 1 - \delta$  bevinden. We zullen hier later gebruik van maken. We bepalen nu eerst het concentratieprofiel  $\psi$  voor de twee extreme gevallen ( $\epsilon = 0$  en  $\epsilon = \infty$ ).

#### 4.2.1 Het geval $\epsilon = 0$

Als  $\epsilon = 0$ , reduceert onze potentiaal tot een oneindig diepe putpotentiaal:

$$u(x) = \begin{cases} 0 & x < 1 \\ \infty & x > 1 \end{cases} \quad (19)$$

en de differentiaalvergelijking tot de volgende:

$$\frac{d^2}{dx^2}\psi(x) = -6\mu\psi(x) \quad (20)$$

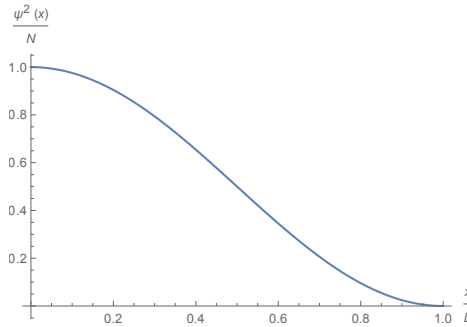
$$(21)$$

Deze differentiaalvergelijking is eenvoudig op te lossen met als grondtoestand:

$$\psi(x) = \sqrt{N} \cos(\pi x) \quad (22)$$

$$\mu = \frac{\pi^2}{24} \quad (23)$$

en waarbij we de randvoorwaarden  $\psi'(0) = 0$  en  $\psi(1) = 0$  hebben gebruikt. De factor  $\sqrt{N}$  komt door de normalisering op  $N$ . De grafiek voor het geval  $\nu = \epsilon = 0$  is te zien in fig. 3.



Figuur 3: De grondtoestandoplossing voor het systeem voor het geval  $\nu = 0$ ,  $\epsilon = 0$ .

We zien dat het polymeer zich in de ongebonden toestand bevindt, doordat er meer entropie is bij deze verspreiding, en geen compensatie door middel van elektrische energie. Dat betekent dat er geen zelf-assemblage optreedt. Als de ARM's dus niet geladen zouden zijn, zou er geen RNA in het kapsel komen.

#### 4.2.2 Het geval $\epsilon = \infty$

Voor  $\epsilon \rightarrow \infty$  hebben we de volgende potentiaal:

$$u(x) = \begin{cases} 0 & x < 1 - \delta \\ -\infty & 1 < x < 1 - \delta \\ \infty & x > 1 - \delta \end{cases} \quad (24)$$

en differentiaalvergelijking:

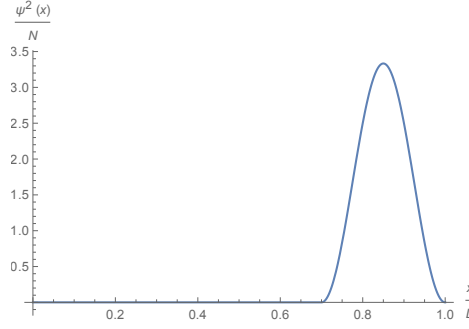
$$\frac{d^2}{dx^2}\psi(x) = 6(u(x) - \mu)\psi(x). \quad (25)$$

$$(26)$$

Omdat  $\epsilon \rightarrow \infty$  en  $\nu = 0$ , zal het polymeer volledig localiseren in het de potentiaalput, en geldt dus  $\psi_1 = 0$ . De grondtoestandoplossing voor  $\psi$  is nu:

$$\psi = \begin{cases} \psi_1 = 0 & x < 1 - \delta \\ \psi_2 = -\sqrt{\frac{N}{\delta}} \sin\left(\frac{\pi(x-1)}{\delta}\right) & 1 < x < 1 - \delta \end{cases} \quad (27)$$

$$\mu = \frac{\pi^2}{6\delta^2} - \epsilon \quad (28)$$



Figuur 4: De grondtoestandoplossing voor het systeem voor het geval  $\nu = 0$ ,  $\epsilon \rightarrow \infty$ .

We zien hier dat het RNA volledig lokaliseert in de potentiaalput, en zich dus in gebonden toestand bevindt. Doordat de ARM's een oneindig grote potentiaal veroorzaken, minimaliseert de lokalisatie de vrije energie, en compenseert de elektrische energie het verlies in entropie.

### 4.3 Faseovergang en ideale lengte polymeer

We kunnen de extreme gevallen ( $\nu = 0$ ,  $\epsilon \rightarrow 0$  en  $\epsilon = \infty$ ) gebruiken om het punt van faseovergang van de gebonden naar de ongebonden toestand te benaderen. In benadering bevindt dit punt zich waar de vrije energieën van de extreme gevallen aan elkaar gelijk zijn. We zullen nu de gevonden grondtoestandoplossingen in de vrije energie invoeren en deze aan elkaar gelijk stellen. We gebruiken nu  $\psi_0$  en  $F_0$  voor de oplossing van  $\epsilon = 0$ , en  $\psi_\infty$  en  $F_\infty$  voor de oplossing van  $\epsilon = \infty$ . Zo vinden we het punt van faseovergang:

$$\begin{aligned} F &= \int u\psi^2 + \frac{1}{6} \left(\frac{d\psi}{dx}\right)^2 + \frac{1}{2} \nu \psi^4 d^3\vec{r} \\ \psi_0 &= \sqrt{N} \cos\left(\frac{\pi x}{2}\right) \\ \psi_\infty &= \sqrt{\frac{N}{\delta}} \sin\left(\frac{\pi(1-x)}{\delta}\right) \quad (x > 1 - \delta) \\ F_0 &= \frac{N}{48} (\pi^2 + 9N\nu) = \frac{N(4\pi^2 + 3\delta(3N\nu - 8\epsilon\delta))}{48\delta^2} = F_\infty \\ N\nu &= \frac{-24\delta^2\epsilon - \pi^2\delta^2 + 4\pi^2}{9(\delta^2 - \delta)} \end{aligned} \quad (29)$$

Dit geeft als oplossing de kritieke waarde voor  $\epsilon$ :

$$\epsilon_{\text{crit}} = \frac{9(\delta - \delta^2)N\nu + \pi^2\delta^2 - 4\pi^2}{24\delta^2} \quad (30)$$

Op een soortgelijke manier kunnen we de ideale lengte vinden van de polymeer. Hierbij hoeven we alleen naar de vrije energie van de gebonden toestand  $F_\infty$  te kijken omdat  $N$  gelijk is aan 0 voor de ongebonden toestand. We vinden deze door de  $F_\infty$  te minimaliseren naar  $N$ .



$$\begin{aligned}\frac{dF_\infty}{dN} &= \frac{3N\nu}{16\delta} + \frac{4\pi^2 + 3\delta(3N\nu - 8\delta\epsilon)}{48\delta^2} = 0 \\ N_{\text{opt}} &= -\frac{2(\pi^2 - 6\delta^2\epsilon)}{9\delta\nu}\end{aligned}\quad (31)$$

Deze oplossingen kunnen we later gebruiken om onze model van de lineaire combinatie te toetsen. Hierbij moeten we wel rekening houden met het feit dat dit slechts een benadering is. Bij de bepaling van  $\epsilon$  van de faseovergang hebben we de twee extreme vrije energieën gelijkgesteld. Dit komt niet volledig overeen met de werkelijkheid.

#### 4.4 Lineaire combinatie extreme gevallen

We zullen nu de concentratieprofielen die we voor de twee extreme gevallen  $\epsilon = 0$  en  $\epsilon \rightarrow \infty$  hebben gevonden, gebruiken om voor het geval  $\nu \neq 0$  en  $\epsilon \neq 0$  een numerieke oplossing te vinden. Dit doen we door de oplossingen voor de gebonden en ongebonden toestand lineair te combineren. We beginnen met de volgende functie voor  $\psi$ :

$$\psi(x) = \begin{cases} \psi_1(x) = A \cos\left(\frac{\pi x}{2}\right) & 0 \leq x < 1 - \delta \\ \psi_2(x) = A \cos\left(\frac{\pi x}{2}\right) + B \sin\left(\frac{\pi(x-1)}{\delta}\right) & 1 - \delta \leq x \leq 1 \end{cases}\quad (32)$$

$$\psi(x) = \psi(-x)\quad (33)$$

Met behulp van de normering  $\int_V \psi^2 dV = N$  kunnen we nu de integratieconstante  $B$  uitdrukken in  $A$  en andersom.

Uit de normering  $2 \int_0^{1-\delta} A^2 \cos^2\left(\frac{\pi x}{2}\right) dx + 2 \int_{1-\delta}^1 \left(A \cos\left(\frac{\pi x}{2}\right) + B \sin\left(\frac{\pi(x-1)}{\delta}\right)\right)^2 dx = N$  volgt

$$A = \frac{8B\delta \sin\left(\frac{\delta\pi}{2}\right)}{4\pi - \delta^2\pi} \pm \sqrt{N - B^2\delta - \frac{32B^2\delta^2(\cos(\delta\pi) - 1)}{(\delta^2 - 4)^2\pi^2}}\quad (34)$$

$$B = \frac{8A \sin\left(\frac{\delta\pi}{2}\right)}{4\pi - \delta^2\pi} \pm \sqrt{\frac{N}{\delta} - \frac{A^2}{\delta} - \frac{32A^2(\cos(\delta\pi) - 1)}{(\delta^2 - 4)^2\pi^2}}\quad (35)$$

In het vervolg maken we gebruik van  $A(B)$ . Hiermee hebben we de vrije energie bepaald, en de minimalisatie van de vrije energie in  $B$ . Deze hebben we vervolgens gebruikt om de optimale polymerenlengte en het punt van faseovergang te vinden.

#### 4.5 Schietmethode

De lineaire combinatie die we in de vorige sectie gevonden hebben, kwam voort uit het oplossen van de extreme condities ( $\nu = 0$  en  $\epsilon = 0$  of  $\epsilon = \infty$ ). We zullen nu een andere methode gebruiken, die gebruik maakt van de differentiaalvergelijking die we uit via minimalisatie van de vrije energie gevonden hebben. Dit zou een nauwkeuriger oplossing kunnen geven, omdat dit model uitgaat van een continu differentieerbaar profiel, in plaats van twee oplossingen voor extreme gevallen die aan elkaar geplakt zijn.

$$\vec{\nabla}^2 \psi - 6(u - \mu)\psi - 6\nu\psi^3 = 0\quad (36)$$

De schietmethode wordt vaak gebruikt als er randvoorwaarden gelden voor twee verschillende punten. We hebben te maken met randvoorwaarden rond 0 en rond 1. We stellen rond beide punten een reeksontwikkeling op en stellen deze in een bepaald punt (hier in  $1 - \delta$ ) aan elkaar gelijk.

De volgende voorwaarden gelden:

$$ODE(\psi) = \psi'' - 6(u - \mu)\psi - 6\nu\psi^3 = 0 \quad (37)$$

$$\psi'(0) = 0 \quad (38)$$

$$\psi(1) = 0 \quad (39)$$

$$\psi_1(1 - \delta) = \psi_2(1 - \delta) \quad (40)$$

$$\psi'_1(1 - \delta) = \psi'_2(1 - \delta) \quad (41)$$

$$u(x) = \begin{cases} 0 & \text{if } x < 1 - \delta \\ -\epsilon & \text{if } 1 - \delta < x < 1 \\ \infty & \text{if } x > 1 \end{cases} \quad (42)$$

We gebruiken de aanname dat het concentratieprofiel ook in  $1 - \delta$  continu differentieerbaar is. We hebben deze aanname nodig om een volledig stelsel van vergelijkingen te creëren. Invullen van  $\psi_1$  in  $ODE$  geeft:

$$\begin{aligned} ODE(\psi_1) &= 2c + 6dx + 12ex^2 - 6(u - \mu)(a + cx^2 + dx^3 + ex^4) - 6\nu(a + cx^2 + dx^3 + ex^4)^3 \\ &= (2c - 6(u - \mu)a - 6\nu a^3) + 6dx + (12e - 6(u - \mu)c - 6\nu(3a^2c))x^2 + \mathcal{O}(x^3) \\ &= 0 \end{aligned}$$

Hieruit volgt

$$c = 3a((u - \mu) + \nu a^3)$$

$$d = 0$$

$$e = \frac{1}{2}((u - \mu) - 3\nu a^2)c = 3a((u - \mu) - 3\nu a^2)((u - \mu) + \nu a^2)$$

$$\psi_1(x) = a(1 + 3((u - \mu) + \nu a^2)x^2 + \frac{3}{2}(u - \mu + 3\nu a^2)(u - \mu + \nu a^2)x^4)$$

waarbij we de derde- en hogere machten in  $x$  verwaarloosd hebben. Invullen van  $\psi_2$  geeft

$$\begin{aligned} ODE(\psi_2) &= 2\gamma + 6\xi(x - 1) + 12\omega(x - 1)^2 + 20\eta(x - 1)^3 - 6(u - \mu)(\beta(x - 1) + \gamma(x - 1)^2 + \xi(x - 1)^3) \\ &\quad - 6\nu\beta^3(x - 1)^3 + h.o.t. \\ &= 2\gamma + (6\xi - 6(u - \mu)\beta)(x - 1) + (12\omega - 6(u - \mu)\gamma)(x - 1)^2 + (20\eta - 6(u - \mu)\xi - 6\nu\beta^3)(x - 1)^3 \\ &= 0 \end{aligned}$$

Hieruit volgt

$$\gamma = 0$$

$$\xi = (u - \mu)\beta$$

$$2\omega = (u - \mu)\gamma = 0$$

$$10\eta = 3(u - \mu)\xi + 3\nu\beta^3 = 3\beta((u - \mu)^2 + \nu\beta^2)$$

$$\psi_2(x) = \beta((x - 1) + (u - \mu)(x - 1)^3 + \frac{3}{10}((u - \mu)^2 + \nu\beta^2)(x - 1)^5)$$

We vinden nu voor het concentratieprofiel:

$$\psi(x) = \begin{cases} \psi_1(x) = a(1 + 3((u - \mu) + \nu a^2)x^2 + \frac{3}{2}(u - \mu + 3\nu a^2)(u - \mu + \nu a^2)x^4) & 0 \leq x < 1 - \delta \\ \psi_2(x) = \beta((x - 1) + (u - \mu)(x - 1)^3 + \frac{3}{10}((u - \mu)^2 + \nu\beta^2)(x - 1)^5) & 1 - \delta \leq x \leq 1 \end{cases} \quad (43)$$

We kunnen  $a$  en  $\beta$  met behulp van de volgende randcondities numeriek bepalen:

$$\psi_1(1 - \delta) = \psi_2(1 - \delta) \quad (44)$$

$$\psi'_1(1 - \delta) = \psi'_2(1 - \delta) \quad (45)$$

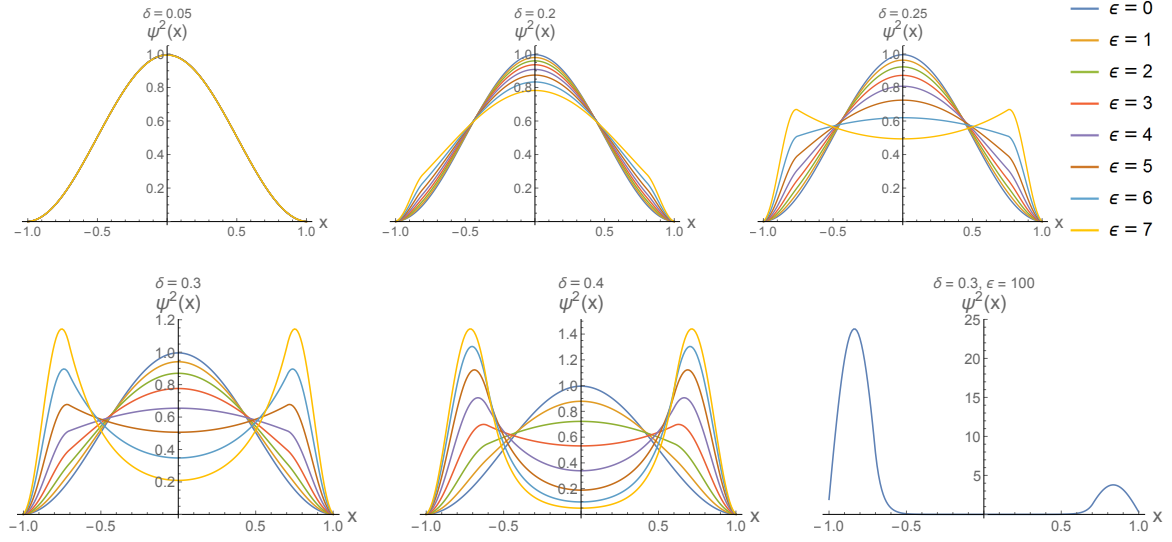
$$N = \int \psi^2(x) dx \quad (46)$$

Nu hebben we drie vergelijkingen met drie onbekenden: de constanten  $a$  en  $\beta$  en de chemische potentiaal  $\mu$  waarvoor de concentratie genormeerd is op  $N$ . Met behulp van *Mathematica* bepalen we deze onbekenden. Na de numerieke bepaling van  $a$ ,  $\beta$  en  $\mu$ , voeren we deze terug in in  $\psi$  zodat we een numerieke functie hebben die het concentratieprofiel beschrijft. De resultaten worden in de volgende sectie besproken.

## 5 Resultaten

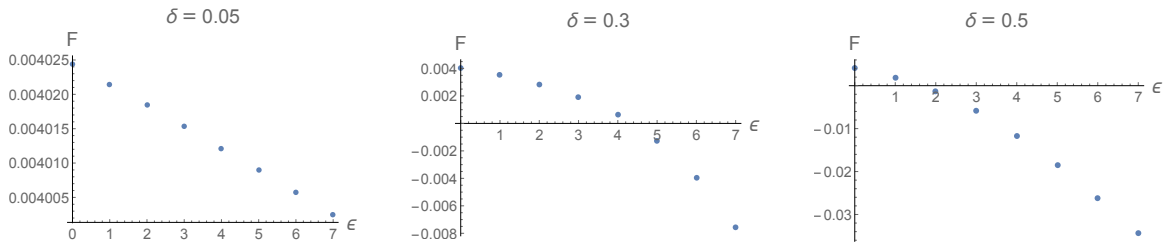
### 5.1 Numerieke oplossing

Bij het bepalen van de numerieke oplossing hebben we voor het aantal roosterpunten  $M = 200$  gebruikt. Dit hebben we gedaan voor  $0 \leq \epsilon \leq 7$  en  $0.05 < \delta < 0.5$ . In fig. 5 zijn de resultaten te zien voor  $\nu = 0$ , dus waarbij er geen interactie is tussen de polymeersegmenten, genormeerd op 1.



Figuur 5: De concentratieprofielen  $\psi^2$  voor verschillende putbreedten  $\delta$  bij interactiecoëfficiënt  $\nu = 0$  en putdiepte  $0 \leq \epsilon \leq 100$ . Het profiel met de hoogste waarde van  $\psi^2(x)$  hoort bij de laagste waarde van  $\epsilon$  en die met de laagste bij laagste. Bij  $\epsilon = 100$  treedt symmetriebreking op, hier wordt verder op ingegaan in de tekst.

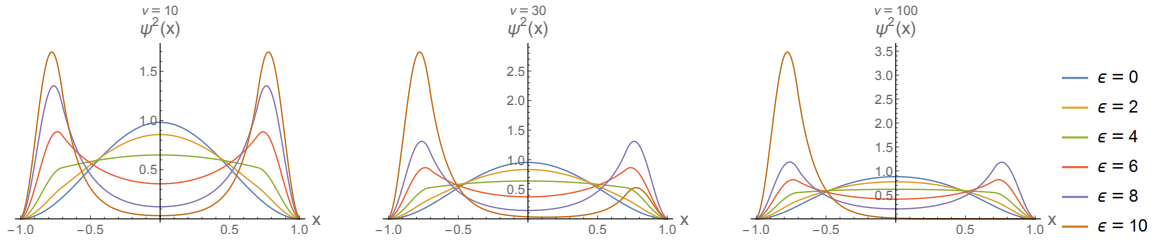
We zien in fig. 5 dat voor zeer kleine  $\delta$ , er geen lokalisatie optreedt en het polymeer zich in ongebonden toestand begeeft voor ons bereik van  $\epsilon$ . Voor  $\delta \rightarrow 0$  liggen de grafieken zelfs over elkaar heen. Naarmate  $\delta$  groter wordt, wordt de potentiaalput breder. Rond  $\delta = 0.25$  treedt er voor  $\epsilon = 7$  een faseovergang op naar de gebonden toestand. Als  $\delta$  nog breder wordt, is dit voor meer waarden van  $\epsilon$  het geval. Ditzelfde zien we terug in de vrije energie uitgezet tegen  $\epsilon$  in fig. 6. Bovendien vinden we dat er voor zeer grote  $\epsilon$  symmetriebreking optreedt in het concentratieprofiel. Dit is bij  $\delta = 0.3$  voor het eerst zichtbaar rond  $\epsilon = 80$ , en rond  $\epsilon = 100$  zeer duidelijk. Hier zullen we in de discussie verder op ingaan.



Figuur 6: De vrije energie uitgezet tegen de putdiepte  $\epsilon$  voor verschillende putbreedte  $\delta$  bij interactiecoëfficiënt  $\nu = 0$ .

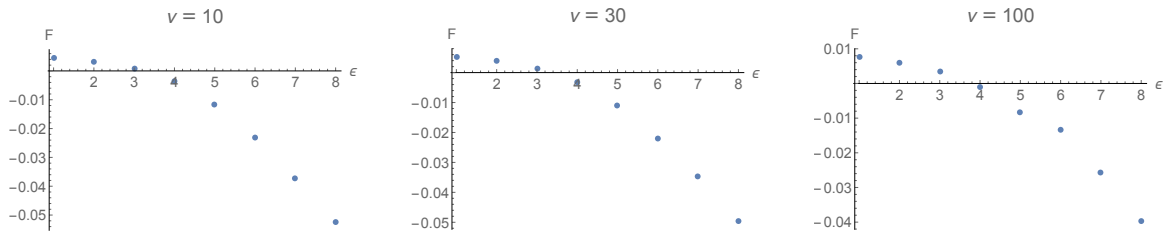
We hebben vervolgens gekeken wat er gebeurt als we zelfinteractie toevoegen. De resultaten zijn weergegeven in fig. 7. We hebben hiervoor  $\delta = 0.3$  gekozen. Bij verandering in  $\delta$  zien we hetzelfde effect als bij  $\nu = 0$ , daarom maakt het weinig uit welke  $\delta$  we kiezen, als hij maar groot genoeg is om verschil te kunnen zien, en klein genoeg om redelijk te zijn. Fig. 7 zien we twee dingen: De zelfinteractie zorgt voor uitvlakking van het concentratieprofiel. Dit geldt voor zowel de gebonden als de ongebonden toestand. Bovendien treedt er voor veel lagere  $\epsilon$  symmetriebreking op. Blijkbaar

zorgt de zelfinteractie ervoor dat de vrije energie kleiner is als het polymeer rond een van beide ARM's lokaliseert, en zo het midden van het kapsel mijdt.



Figuur 7: De concentratieprofielen voor verschillende  $\nu$  en  $\epsilon$ , bij  $\delta = 0.3$ . Er treedt symmetriebreking op voor hogere  $\epsilon$  en  $\nu$ .

Vervolgens hebben we de vrije energie uitgezet tegen  $\epsilon$  voor verschillende  $\nu$  bij  $\delta = 0.3$ . Het resultaat is weergegeven in fig. 8. Het is niet gelukt om numeriek  $N$  te bepalen bij de bijbehorende  $\mu$ . Deze numerieke resultaten kunnen daardoor slechts kwalitatief worden geïnterpreteerd en niet kwantitatief.



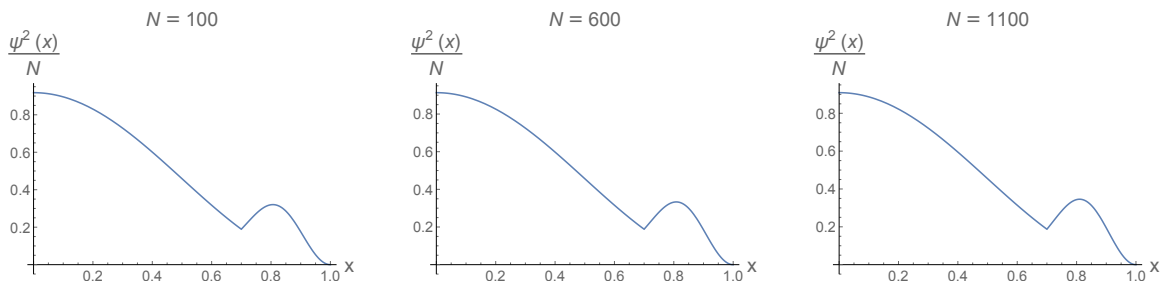
Figuur 8: De vrije energie uitgezet tegen  $\epsilon$  voor verschillende  $\nu$  bij  $\delta = 0.3$ . We zien dat voor hogere  $\nu$  het punt van faseovergang verschuift.

## 5.2 Lineaire combinatie

We hebben de lineaire combinatie van vgl. 32 numeriek bepaald voor  $100 \leq N \leq 2000$ ,  $0 \leq \nu \leq 0.01$ ,  $0 \leq \epsilon \leq 100$  en  $0.15 \leq \delta \leq 0.75$ . De resultaten worden in de volgende secties besproken.

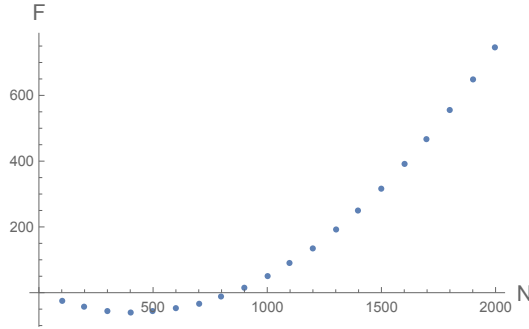
### 5.2.1 Verandering in $N$

In fig. 9 zien we de concentratieprofielen voor verschillende  $N$  bij  $\nu = 0.001$ ,  $\epsilon = 10$  en  $\delta = 0.3$ .



Figuur 9: De concentratieprofielen voor verschillende  $N$  bij  $\nu = 0.001$ ,  $\epsilon = 10$  en  $\delta = 0.3$ .

In fig. 9 zien we weinig verschil in de verschillende concentratieprofielen. De norm wordt groter naarmate  $N$  groter wordt, zoals we hebben vastgelegd. We zien bovendien dat een groter deel van het polymeer ook in de potentiaalput gaat zitten als  $N$  groter wordt. Dit komt door de zelfinteractie. Dit



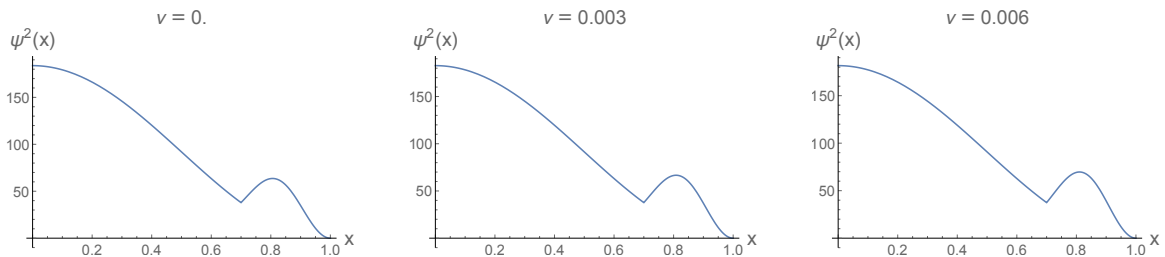
Figuur 10: De vrije energie uitgezet tegen de lengte van de polymeer  $N$ , bij  $\nu = 0.001$ ,  $\epsilon = 10$  en  $\delta = 0.3$ . We zien dat de lengte optimaal is rond  $N=400$  en dat er een faseovergang optreedt van de gebonden naar ongebonden toestand rond  $N = 850$ .

verschil is echter zeer klein. We krijgen meer inzicht in wat er gebeurt als we naar de bijbehorende vrije energie kijken. In fig. 10 is de vrije energie uitgezet tegen  $N$ .

We zien hier dat er een faseovergang optreedt van de gebonden naar ongebonden toestand rond  $N = 850$ . Voor grotere  $N$  is de polymeer te lang en treedt er dus geen zelf-assemblage op. De vrije energie is minimaal rond  $N = 400$ . Dat is dus de ideale lengte voor de polymeer in deze omstandigheden. De faseovergang en optimale  $N$  zijn niet terug te vinden in de verschillende concentratieprofielen van fig. 9. Dit komt doordat we bij de bepaling van het concentratieprofiel ervanuit gaan dat het polymeer daadwerkelijk in het viruskapsel zit. Bij een positieve vrije energie is dit echter niet het geval. Hierdoor is er weinig te zien aan de concentratieprofielen voor verschillende  $N$ .

### 5.2.2 Verandering in $\nu$

In fig. 11 zijn de concentratieprofielen voor variërende  $\nu$  te zien voor  $N = 200$ ,  $\epsilon = 10$ ,  $\delta = 0.3$ .



Figuur 11: De concentratieprofielen voor verschillende  $\nu$  bij  $N = 200$ ,  $\epsilon = 10$  en  $\delta = 0.3$ .

Wat hier ten eerste opvalt is dat het resultaat van  $\nu = 0$  niet overeenkomt met fig. 5. Bij  $\nu = 0$ ,  $\epsilon = 10$  en  $\delta = 0.3$  zien we in fig: 5 een veel sterkere lokalisatie dan in fig 11. We hebben hier geen verklaring voor. Verder zien we hier hetzelfde resultaat als in fig. 9. Naarmate  $\nu$  groter wordt, heeft het polymeer meer ruimte nodig en zal er dus ook een groter deel in de potentiaalput gaan zitten. We zien geen faseovergang omdat het model het polymeer altijd in het kapsel zet. We halen weer meer inzicht uit de bijbehorende vrije energie, te zien in fig. 12

We zien hier dat er een faseovergang optreedt van de gebonden naar ongebonden toestand rond tussen  $\nu = 0.004$  en  $\nu = 0.0045$ . Voor grotere  $\nu$  ondervindt de polymeer te veel zelfinteractie en treedt er dus geen zelf-assemblage op. De faseovergang is niet terug te vinden in de verschillende concentratieprofielen van fig. 9. Dit komt doordat we bij de bepaling van het concentratieprofiel ervanuit gaan dat het polymeer daadwerkelijk in het viruskapsel zit. Bij een positieve vrije energie is dit echter niet het geval. Hierdoor is er weinig te zien aan de concentratieprofielen voor verschillende  $\nu$ .

### 5.2.3 Verandering in $\epsilon$

In fig. 13 zijn de concentratieprofielen voor verschillende  $\epsilon$  bij  $N = 200$ ,  $\nu = 0.001$  en  $\delta = 0.3$  te zien. Hier is er wel een duidelijke overgang te zien van de ongebonden naar de gebonden toestand. We zien bovendien dat de normalisatieconstante  $A \rightarrow 0$  voor  $\epsilon \rightarrow \infty$ , zoals we verwachten aan de hand van het analytische resultaat voor  $\nu = 0$  en  $\epsilon \rightarrow \infty$ , waarop het lineaire combinatie model gebaseerd is. In fig. 14 is de vrije energie uitgezet tegen  $\epsilon$ . De faseovergang treedt op rond  $\epsilon = 8$ . We vinden hier geen ideale  $\epsilon$ , de vrije energie wordt steeds kleiner naarmate  $\epsilon$  groter wordt, zoals ook te verwachten is.

### 5.2.4 Verandering in $\delta$

In fig. 15 zijn de concentratieprofielen voor verschillende  $\delta$  te zien voor  $N = 200$ ,  $\nu = 0.001$  en  $\epsilon = 10$ . We zien dat de grafieken voor de verschillende  $\delta$  het te verwachten resultaat weergeven. Voor een zeer kleine  $\delta$  verkeert het systeem in de ongebonden toestand, doordat de ruimte in de potentiaalput te klein is ten opzichte van de lengte van de polymeer en de grootte van de zelf-interactie  $\nu$ . Naarmate  $\delta$  groter wordt, zien we dat er steeds meer RNA ook dicht bij de rand gaat zitten, tot er een duidelijke lokalisatie optreedt. Als  $\delta$  nog groter wordt, zien we dat de piek steeds hoger en breder wordt. In fig. 16 zien we de vrije energie uitgezet tegen  $\delta$ . We geen ideale  $\delta$ , de vrije energie wordt steeds kleiner naarmate  $\delta$  groter wordt. De faseovergang van de ongebonden naar de gebonden toestand ligt rond  $\delta = 0.27$ .

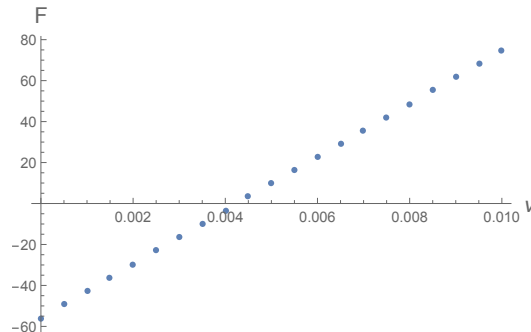
### 5.2.5 Faseovergang

We hebben de vrije energie bepaald en daarmee de waarde van  $N$  gevonden waar de faseovergang optreedt. Dit gaf het resultaat te zien in fig. 17.

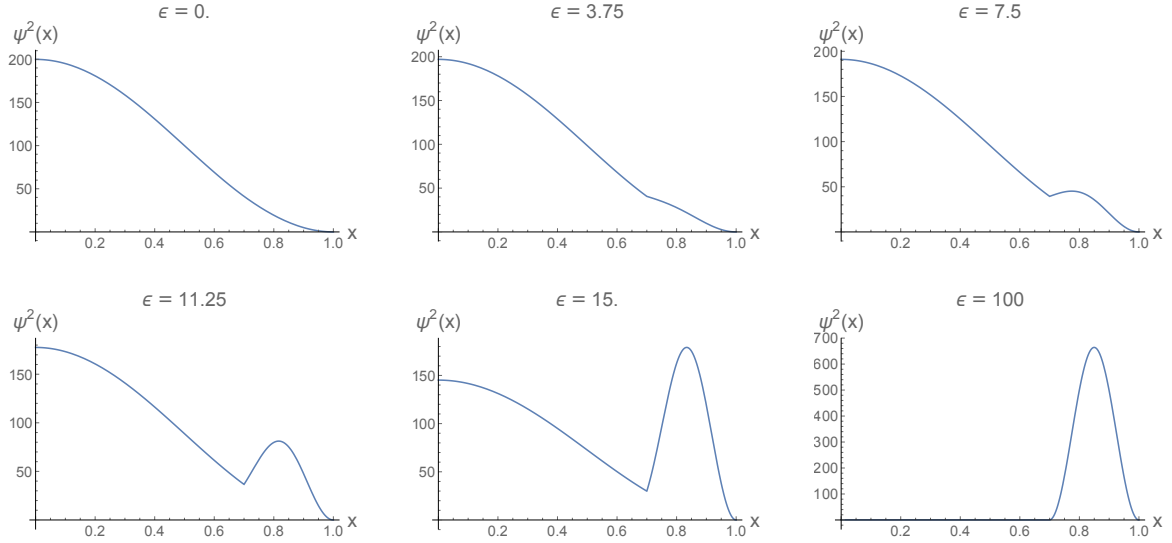
We zien dat de figuren lastig te interpreteren zijn en dat er moeilijk een model aan af te lezen is. Waarschijnlijk moeten er meer berekeningen worden gedaan voor betere resultaten. We hebben het model van vgl. 29 omschreven naar

$$N\nu = \frac{a}{\delta^2 - \delta} + \frac{b\delta + c\delta\epsilon}{1 - \delta} \quad (47)$$

en aan de waarden van  $N\nu$  op het punt van faseovergang gefit. De resultaten staan weergegeven in tab. 1. Ook hieruit blijkt dat de gevonden waarden niet overeenstemmen met ons model. De gevonden waarden wijken volledig af van de waarden van ons model. Bovendien zijn de foutmarges van de tweede en derde parameters groter dan de waarden zelf, wat ook duidt op onnauwkeurige data.



Figuur 12: De vrije energie uitgezet tegen  $\nu$  bij  $N = 200$ ,  $\epsilon = 10$  en  $\delta = 0.3$ . We zien dat er een faseovergang optreedt tussen  $\nu = 0.004$  en  $\nu = 0.0045$ .



Figuur 13: De concentratieprofielen voor verschillende  $\epsilon$  bij  $N = 200$ ,  $\nu = 0.001$  en  $\delta = 0.3$ . We zien een faseovergang van gebonden naar ongebonden toestand rond  $\epsilon = 7.5$ .

	Fit	Model
a	-0.018(2)	$4\pi^2/9$
b	1.1(3)	$\pi^2/9$
c	-0.02(2)	$24/9$

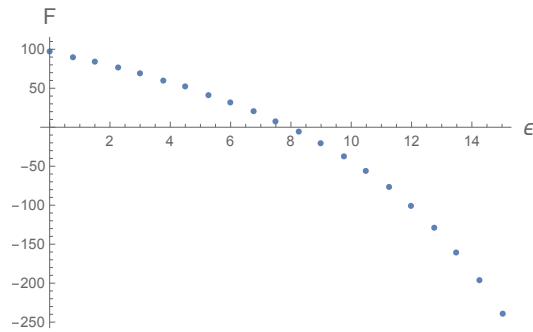
Tabel 1: De fitwaarden gevonden uit de waarden van  $N$  op het punt van faseovergang gefit aan het model van vgl. 29, en de modelwaarden.

### 5.2.6 Ideale lengte polymeer

Met behulp van de vrije energie hebben we de ideale  $N$  bepaald voor de verschillende potentiaalputbreedten  $\delta$ , putdiepten  $\epsilon$  en interactiecoëfficiënten  $\nu$ . Het resultaat is te zien in fig. 18.

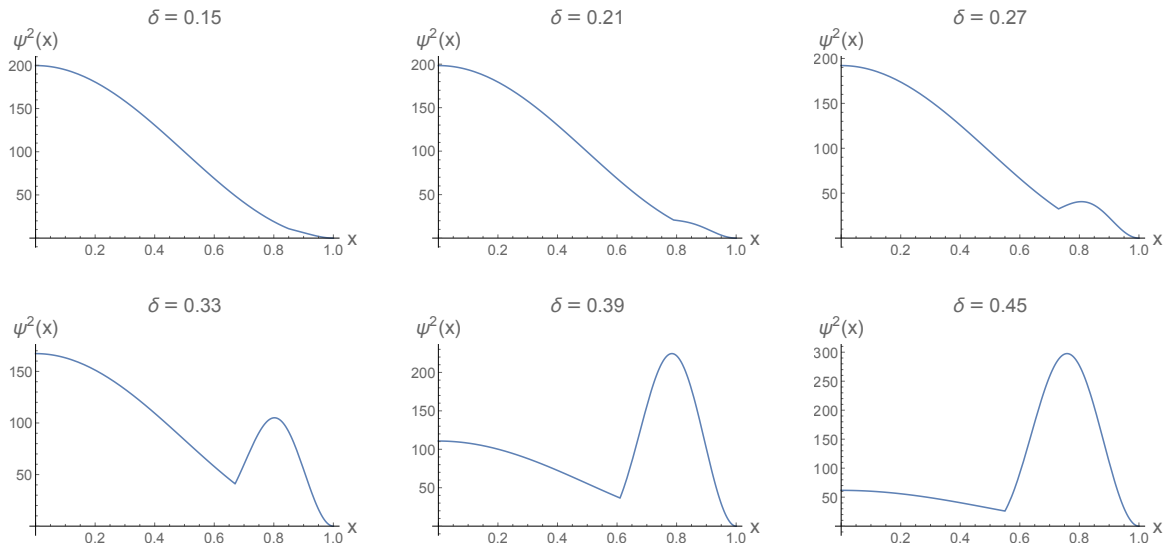
We zien hier dat de optimale  $N$  voor een vaste  $\nu$  in benadering wordt bepaald door een product van  $\epsilon$  en  $\delta$ . Dit is volgens het model van vgl. 31 ook het te verwachten resultaat. We hebben vervolgens het model  $a \frac{(b-c\delta^2\epsilon)}{\delta\nu}$  gefit aan de gevonden data. Het resultaat staat weergegeven in tab. 2.

We zien dat de resultaten niet binnen hun foutmarge gelijk zijn aan de waarden van ons model, maar wel in orde van grootte. Het model dat we hebben opgesteld was slechts een benadering, maar we vinden een redelijke overeenkomst met de optimale waarden van  $N$  die we gevonden hebben.

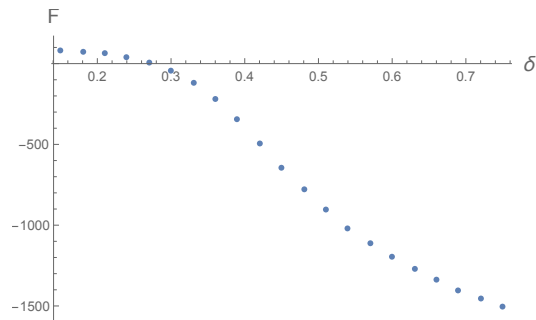


Figuur 14: De vrije energie uitgezet tegen de diepte van de potentiaalput  $\epsilon$ , bij  $N = 200$ ,  $\nu = 0.001$  en  $\delta = 0.3$ . Er treedt een faseovergang op rond  $\epsilon = 8$ .





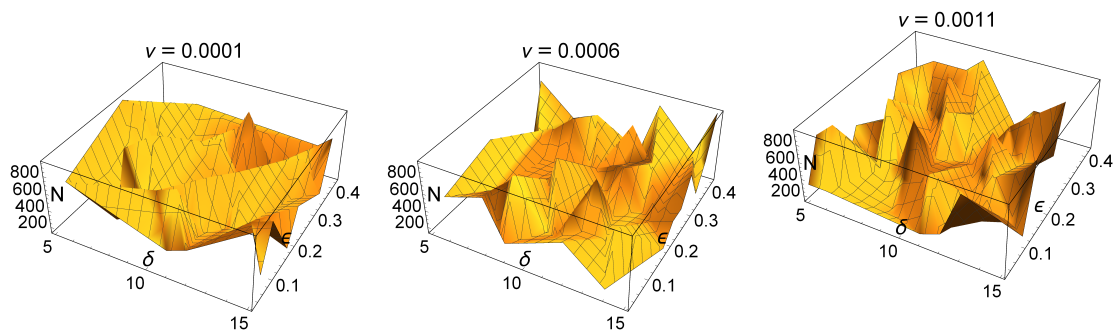
Figuur 15: De concentratieprofielen voor verschillende  $\delta$  bij  $N = 200$ ,  $\nu = 0.001$  en  $\epsilon = 10$ . We zien een faseovergang van de ongebonden naar de gebonden toestand rond  $\delta = 0.27$ .



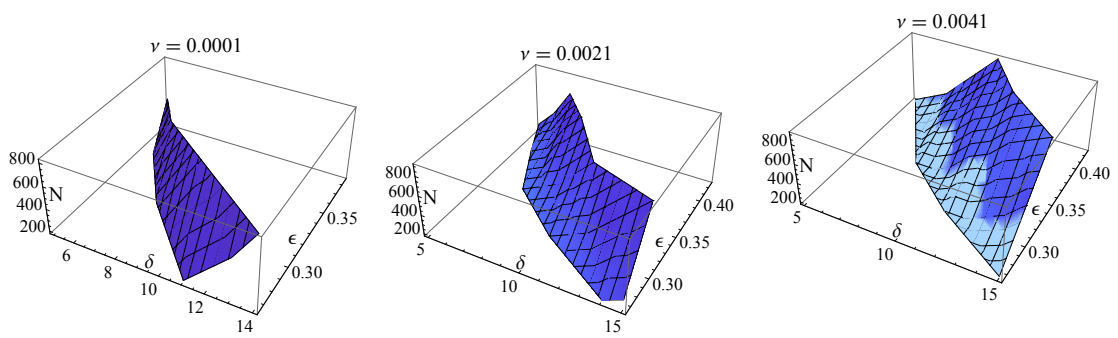
Figuur 16: De vrije energie uitgezet tegen de lengte van de ARM's  $\delta$ , bij  $N = 200$ ,  $\nu = 0.001$  en  $\epsilon = 10$ . Er treedt een faseovergang op van de ongebonden naar gebonden toestand rond  $\delta = 0.27$ .

	Fit	Model
a	-0.128(5)	$-2/9$
b	4.42(3)	$\pi^2$
c	6.64(2)	6

Tabel 2: De waarden gevonden uit de data gefit aan het model van vgl. 31, en de modelwaarden.



Figuur 17: Het punt van faseovergang uitgezet tegen  $\epsilon$  en  $\delta$  voor verschillende  $\nu$ .



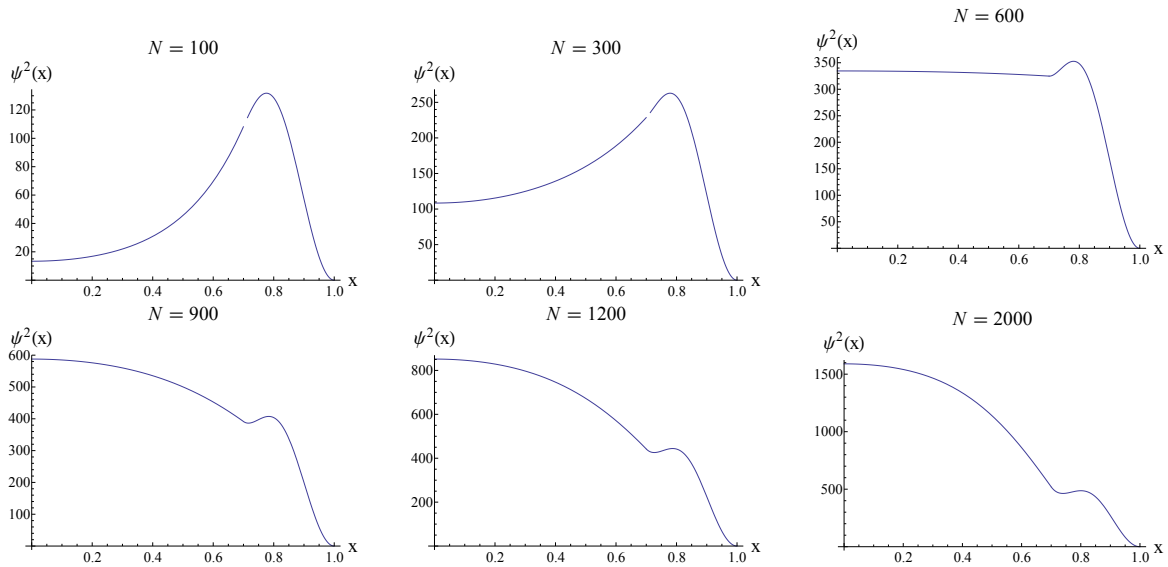
Figuur 18: De optimale lengte van het polymeer uitgezet tegen  $\epsilon$  en  $\delta$  voor verschillende  $\nu$ .

### 5.3 Schietmethode

We hebben  $\psi$  met de schietmethode numeriek bepaald voor  $100 \leq N \leq 2000$ ,  $0 \leq \nu \leq 0.01$ ,  $0 \leq \epsilon \leq 100$  en  $0.025 \leq \delta \leq 0.525$ . De resultaten worden besproken in de volgende secties.

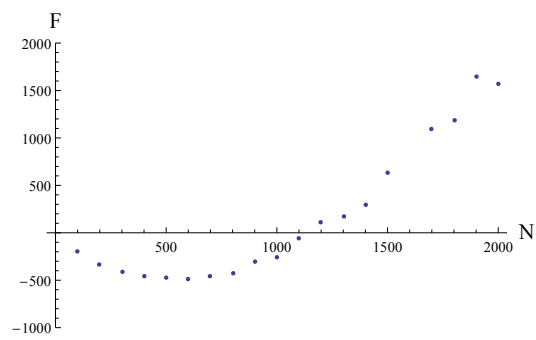
#### 5.3.1 Verandering in $N$

In fig. 19 zien we de concentratieprofielen voor verschillende  $N$  bij  $\nu = 0.002$ ,  $\epsilon = 10$  en  $\delta = 0.3$ . We hebben hier een andere  $\nu$  gekozen dan bij de lineaire combinatie, omdat deze keuze voor de verschillende modellen duidelijker het gedrag van het model toont. Om een goede vergelijking te kunnen maken tussen de verschillende modellen hebben we ook de lineaire combinatie voor  $\nu = 0.002$  berekend, de verschillen zullen we later bespreken.



Figuur 19: De concentratieprofielen voor verschillende  $N$  bij  $\nu = 0.002$ ,  $\epsilon = 10$  en  $\delta = 0.3$ .

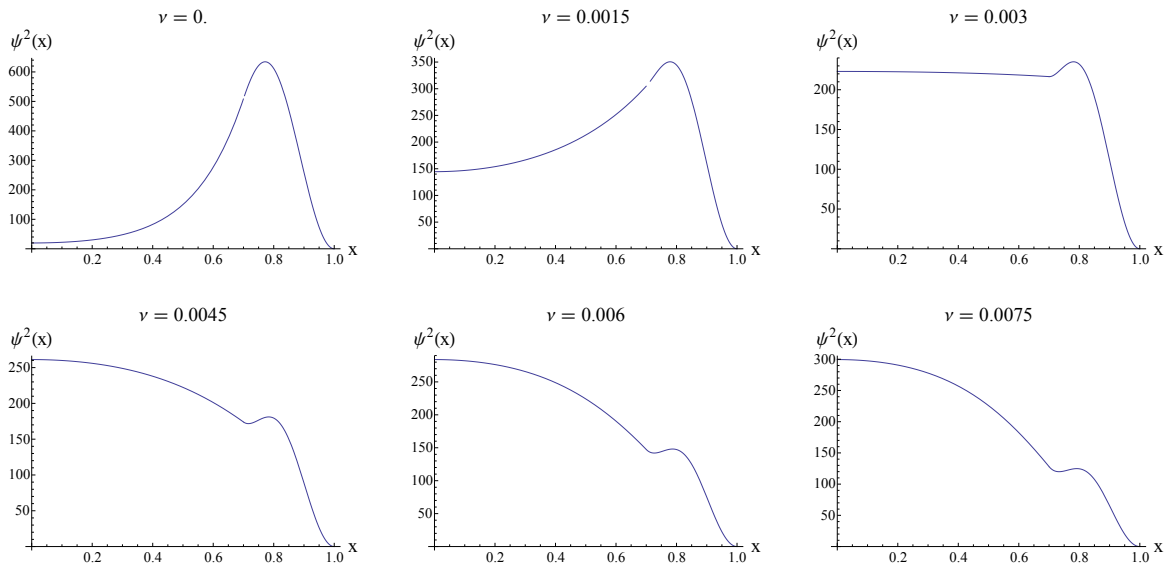
We zien het te verwachten resultaat weergegeven in de grafieken. Voor een kleine  $N$  is er nog enige lokalisatie, maar naarmate  $N$  groter wordt heeft het polymeer meer ruimte nodig en wordt de lokalisatie dus minder, tot deze uiteindelijk volledig verdwijnt. In fig. 20 is de vrije energie uitgezet tegen de polymeerlengte  $N$ . We zien dat de ideale polymeerlengte rond  $N = 600$  ligt. Er treedt een faseovergang op van de gebonden naar ongebonden toestand rond  $N = 1100$ . Deze resultaten komen overeen met wat we zien in fig. 19. De polymeerlengte is ideaal bij een zo glad mogelijke verdeling van het polymeer. Als we dit vergelijken met de resultaten van de lineaire combinatie blijkt dat de faseovergang en de optimale  $N$  bij de lineaire combinatie eerder voorkomen dan bij de schietmethode. Dit is zelfs al te zien bij vergelijking van fig. 10 en 20, terwijl de zelfinteractie in het eerste figuur lager is dan in het tweede.



Figuur 20: De vrije energie uitgezet tegen  $N$ . We zien dat er een faseovergang optreedt rond  $N=1100$ . De ideale polymeerlengte ligt rond  $N=600$ .

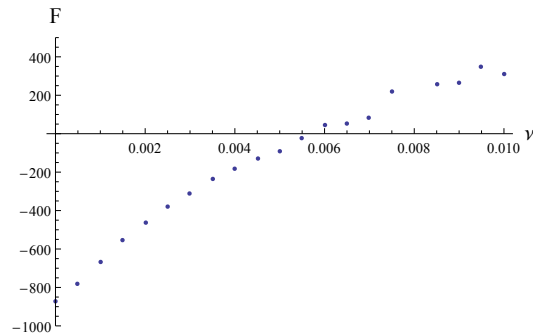
### 5.3.2 Verandering in $\nu$

In fig. 21 zijn de concentratieprofielen voor verschillende  $\nu$  bij  $N = 400$ ,  $\epsilon = 10$  en  $\delta = 0.3$  te zien.



Figuur 21: De concentratieprofielen voor verschillende  $\nu$  bij  $N = 400$ ,  $\epsilon = 10$  en  $\delta = 0.3$ .

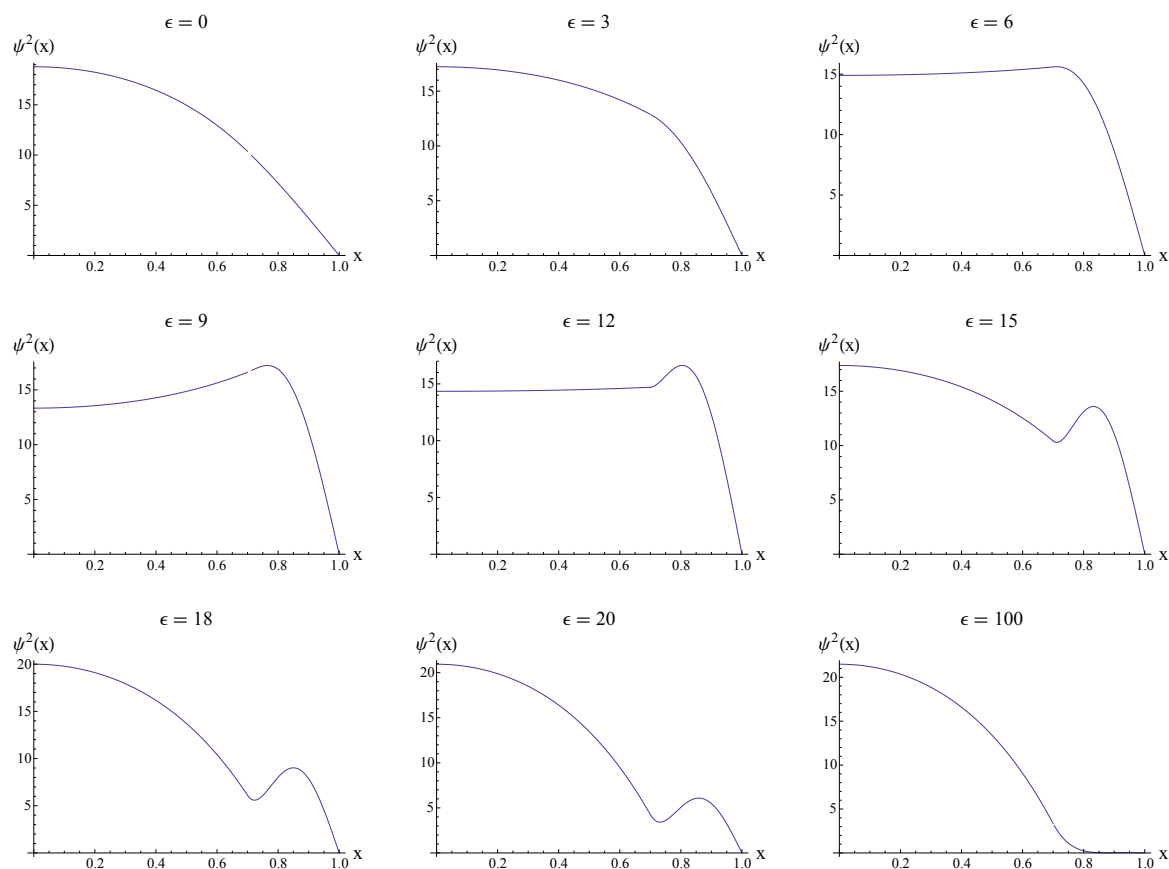
Ook bij  $\nu$  zien we de te verwachten resultaten. Als  $\nu$  klein genoeg is, is lokalisatie toegestaan. Naarmate  $\nu$  groter wordt, wordt de lokalisatie steeds minder tot deze uiteindelijk volledig verdwijnt. De vrije energie is uitgezet tegen de zelfinteractie  $\nu$  in fig. 22. We zien dat er een faseovergang optreedt rond  $\nu=0.005$ . Bij vergelijking met fig. 12 zien we weer dat de faseovergang eerder optreedt bij de lineaire combinatie dan bij de schietmethode. Wij hebben hier geen verklaring voor kunnen vinden.



Figuur 22: De vrije energie uitgezet tegen  $\nu$ . Er treedt een faseovergang op rond  $\nu = 0.005$ .

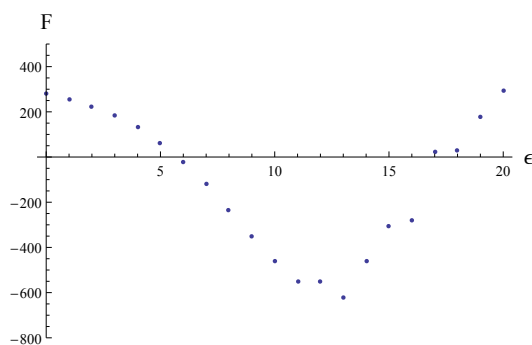
### 5.3.3 Verandering in $\epsilon$

In fig. 23 zijn de concentratieprofielen voor verschillende  $\epsilon$  te zien bij  $N = 400$ ,  $\nu = 0.002$  en  $\delta = 0.3$ .



Figuur 23: De concentratieprofielen voor verschillende  $\epsilon$  bij  $N = 400$ ,  $\nu = 0.002$  en  $\delta = 0.3$ .

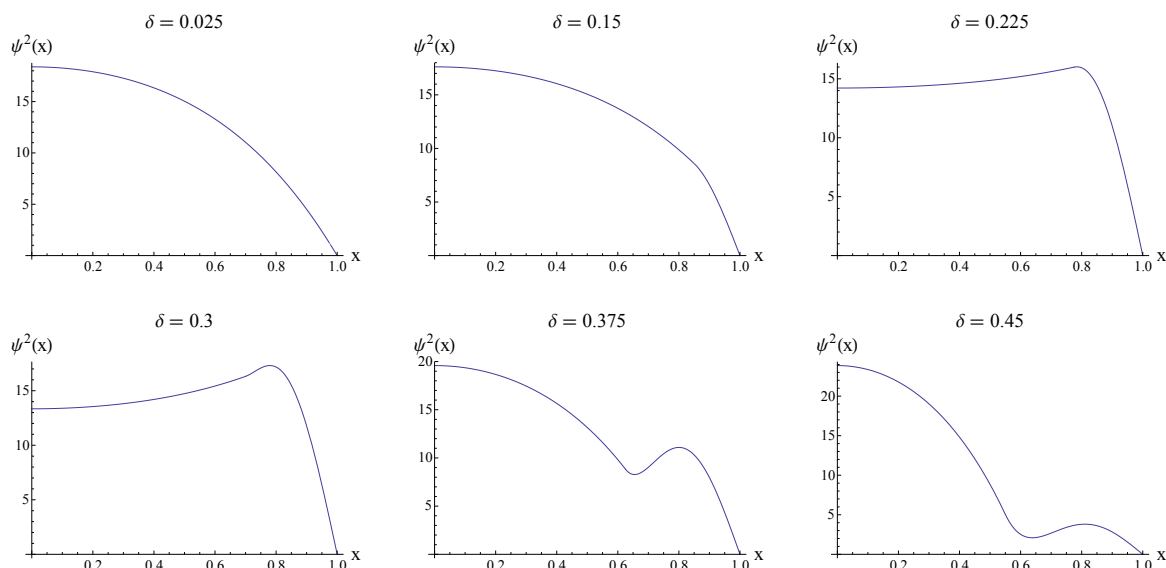
Voor kleine  $\epsilon$  zien we het te verwachten resultaat. Als  $\epsilon$  te klein is dan treedt er geen lokalisatie rond de ARM's op. Naarmate  $\epsilon$  groter wordt, zien we dat het polymeer zich begint te lokaliseren. We zien een faseovergang van de gebonden naar de ongebonden toestand rond  $\epsilon = 8$ . Maar als  $\epsilon$  voorbij de faseovergang nog groter wordt, wordt de lokalisatiepiek steeds kleiner, totdat deze uiteindelijk verdwijnt. Dit zien we ook in fig. 24, waar de vrije energie is uitgezet tegen  $\epsilon$ . We zien dat er een faseovergang optreedt rond  $\epsilon = 6$  van de ongebonden toestand naar de gebonden toestand, maar rond  $\epsilon = 17$  treedt er weer een omgekeerde faseovergang op. Dit zou in theorie niet kunnen gebeuren, en duidt waarschijnlijk op een tekortkoming in het model van de schietmethode. In sec. 6 zullen we hier verder op ingaan.



Figuur 24

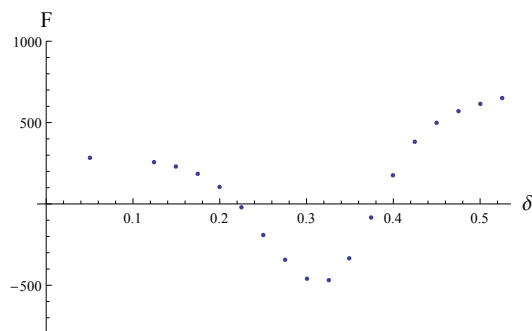
### 5.3.4 Verandering in $\delta$

In fig. 25 zijn de concentratieprofielen voor verschillende  $\delta$  te zien bij  $N = 400$ ,  $\nu = 0.002$  en  $\epsilon = 10$ .



Figuur 25: De concentratieprofielen voor verschillende  $\delta$  bij  $N = 400$ ,  $\nu = 0.002$  en  $\epsilon = 10$ .

Voor kleine  $\delta$  zien we het te verwachten resultaat. De potentiaalput is te smal en te ondiep voor het polymeer om daar te lokaliseren. Als  $\delta$  groter wordt, zien we dat er wel lokalisatie begint op te treden. Voorbij het transitiepunt rond  $\delta = 0.275$  zien we echter dat de resultaten tegen de verwachting in gaan. Als  $\delta$  dan nog groter wordt, wordt de lokalisatiepiek welliswaar breder, zoals te verwachten is, maar ook lager. De concentratie bij  $x < 1 - \delta$  wordt juist hoger, zodat wel aan de normering op  $N$  wordt voldaan. We zien hetzelfde fenomeen in fig. 26. Hier staat de vrije energie uitgezet tegen  $\delta$ . Net als bij verandering in  $\epsilon$ , treedt er tweemaal een faseovergang op, van de ongebonden naar de gebonden toestand en weer terug. Dat verklaart waarom de lokalisatiepiek op een gegeven moment steeds kleiner wordt. In de discussie zullen we hier verder over uitweiden.



Figuur 26: De vrije energie uitgezet tegen  $\delta$ .

## 6 Discussie

We hebben bij de numerieke methode gezien dat er symmetriebreking optreedt in het concentratieprofiel voor hogere  $\epsilon$ . Dit effect treedt eerder op voor hogere  $\nu$ . Het blijkt dat naarmate de zelfinteractie en de sterkte van de potentiaal veroorzaakt door de ARM's groot genoeg is, het RNA-polymeer lokaliseert rond een van beide ARM's en zich niet rond beide verdeelt. Als de potentiaal sterk genoeg is, wordt de vrije energie kleiner als het midden van het kapsel wordt gemeden, en trekt de polymeer naar een van beide ARM's. We hebben hier geen rekening mee gehouden bij de bepaling van onze modellen, waarbij we hebben aangenomen dat het concentratieprofiel zich bolsymmetrisch gedraagt. In vervolg onderzoek kan worden onderzocht of het breken van deze aanname de modellen verbetert.

De lineaire combinatie blijkt een behoorlijk goed model te zijn om de zelfassemblage van een virus en het concentratieprofiel van het RNA te beschrijven. De concentratieprofielen voor verschillende  $N$ ,  $\nu$ ,  $\epsilon$  en  $\delta$  tonen het te verwachten gedrag en het model geeft te verwachten gedrag voor de vrije energie. Het model komt kwalitatief goed overeen met de numeriek gevonden waarden voor  $\psi$ . We hebben een fit gevonden voor de optimale polymeerlengte, die een goede overeenkomst gaf met de theorie. Het blijkt lastiger te zijn om een model te vinden voor het punt van faseovergang. Hiervoor zijn nauwkeuriger metingen nodig, of een ander model. We hebben nu de vrije energie van de twee extreme gevallen  $\epsilon = 0$  en  $\epsilon = \infty$  aan elkaar gelijkgesteld en dat als model voor de faseovergang gebruikt. Deze extreme gevallen liggen echter ver van elkaar af, waardoor het model mogelijk een slechte benadering is.

We hebben gezien dat ons model dat volgt uit de schietmethode kwalitatief goed werkt om het concentratieprofiel bij veranderingen in  $\nu$  en  $N$  te bestuderen, maar niet bij veranderingen in  $\epsilon$  en  $\delta$ . Het punt van faseovergang van de gebonden naar de ongebonden toestand is in alle gevallen wel duidelijk te onderscheiden, maar voor  $\epsilon$  en  $\delta$  treedt er een tweede faseovergang op. We zullen nu bekijken waar die onverwachte en onfysische extra faseovergang vandaan komt. Hiervoor hebben we onderzocht welke termen er domineren bij de oplossing van ons model.

We vinden het concentratieprofiel door het stelsel vergelijkingen van vgl. 44 numeriek op te lossen. Invullen van het schietmethode model geeft de volgende drie vergelijkingen:

$$\begin{aligned}
0 &= -N + \int \psi(x) dx \\
&= a^2(1 - \delta + 2(-1 + \delta)^3(\mu - a^2\nu) - \frac{6}{5}(-1 + \delta)^5(2\mu - 3a^2\nu)(\mu - a^2\nu) \\
&+ \frac{9}{7}(-1 + \delta)^7(\mu - 3a^2\nu)(\mu - a^2\nu)^2 - 1/4(-1 + \delta)^9(\mu - 3a^2\nu)^2(\mu - a^2\nu)^2) \\
&+ [\beta^2\delta^3(7700 - 9240\delta^2(\epsilon + \mu) - 1540\delta^6(\epsilon + \mu)((\epsilon + \mu)^2 + \beta^2\nu) \\
&+ 189\delta^8((\epsilon + \mu)^2 + \beta^2\nu)^2 + 660\delta^4(8(\epsilon + \mu)^2 + 3\beta^2\nu))] / 23100 - \frac{N}{2} \tag{48}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
0 &= a(1 + 3(1 - \delta)^2(-\mu + a^2\nu) + \frac{3}{2}(1 - \delta)^4(-\mu + a^2\nu)(-\mu + 3a^2\nu)) \\
&- \beta(-\delta - \delta^3(-\epsilon - \mu) - \frac{3}{10}\delta^5((-\epsilon - \mu)^2 + \beta^2\nu)) \tag{49}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
0 &= a(6(1 - \delta)(-\mu + a^2\nu) + 6(1 - \delta)^3(-\mu + a^2\nu)(-\mu + 3a^2\nu)) \\
&- \beta(1 + 3\delta^2(-\epsilon - \mu) + \frac{3}{2}\delta^4((-\epsilon - \mu)^2 + \beta^2\nu)) \tag{50}
\end{aligned}$$

We maken vervolgens gebruik van de aanname dat  $\delta \ll 1$  en bepalen de Taylorontwikkeling van bovenstaande uitdrukkingen. Zo vinden we dat de rol van  $\beta$  en  $\epsilon$  zeer beperkt zijn bij de normering.  $\beta$  komt voor het eerst voor bij de derde en  $\epsilon$  pas bij de vijfde orde Taylor benadering, en dan alleen in een product met  $\beta$ . Dit betekent dat  $a$  een veel grotere rol speelt bij het bepalen van de normering dan  $\beta$ . Ook in de continuïteitsvoorwaarden zien we dat  $a$  domineert. Daarom, als  $\epsilon \rightarrow \infty$ , is het voor het model veel voordeliger om  $\beta$  naar 0 te laten gaan, en  $a$  ter compensatie groter te maken om aan de normering te voldoen. Daardoor zien we dat het model voor  $\epsilon \rightarrow \infty$  niet de te verwachten



resultaten geeft. Zo kunnen we ons model alleen gebruiken voor het gedrag bij verschillende  $\nu$  en  $N$ , en om het punt van de faseovergang te bepalen. Die kunnen we wel terugvinden in al onze grafieken.

Voor een beter model zal  $\epsilon$  dus op een andere manier in het model geïmplementeerd worden, zodat bij  $\epsilon \rightarrow \infty$  de term die de lokalisatie representeert niet gedomineerd wordt door de term waar de potentiaal gelijk aan 0 is.

Een ander probleem van de schietmethode is dat het erg veel rekenkracht vergt. Met onze implementatie van het model bleek het onmogelijk om eenzelfde analyse als bij de lineaire combinatie toe te passen op onze data. Hierdoor konden we slechts per stelsel de ideale  $N$  en het punt van faseovergang bepalen, en geen algemeen geldend model vinden. In eerste instantie lijkt de schietmethode een beter model, omdat hij van de differentiaalvergelijking uitgaat die we willen oplossen, in tegenstelling tot de lineaire combinatie. Echter kost het model te veel rekenkracht en bovendien zijn de resultaten zelfs slechter dan bij de lineaire combinatie. Dit is ook te zien aan de grafieken van de vrije energie uitgezet tegen verschillende variabelen. Bij de lineaire combinatie volgt deze data duidelijk een model, bij de schietmethode is de data een stuk onregelmatiger. Het blijft interessant om een model te vinden die de differentiaalvergelijking oplost, wat de lineaire combinatie omzeilt. Hiervoor is er of een beter model nodig, of een sterkere computer, die de traagheid van het schietmodel wel aankan.

We hebben onze modellen slechts in 1D toegepast. We gaan ervanuit dat de uitbreiding naar 2D en 3D slechts meer rekenwerk oplevert, maar kwalitatief dezelfde resultaten geeft. Er kan in vervolgonderzoek worden gekeken of deze aanname wel juist is.

## 7 Conclusie

We hebben gezien dat de lineaire combinatie van de extreme gevallen een behoorlijk model geeft voor de beschrijving van het concentratieprofiel en de faseovergang van een bolsymmetrisch virus. Het geeft de resultaten die op grond van de theorie te verwachten zijn. Voor een verandering in  $\epsilon$  en  $\delta$  is aan de concentratieprofielen te zien wanneer er een faseovergang optreedt. We hebben bovendien een model kunnen vinden voor de ideale polymeerlengte. Deze bleek in goede overeenkomst te zijn met de verwachting op basis van de theorie (vgl. 31). De resultaten zijn in goede overeenkomst met de numeriek oplossing die we gevonden hebben.

De schietmethode blijkt een veel trager model te zijn, en kost veel rekenkracht. De resultaten van de schietmethode zijn echter niet beter dan die van het lineaire combinatie model. Doordat het model zo inefficiënt is, was het niet mogelijk om een model te vinden voor de optimale polymeerlengte of het punt van faseovergang. Slechts de invloed van de verandering van een van parameters kon worden bepaald. Dit bleek het te verwachten resultaat te vinden voor verandering in  $N$  of  $\nu$ , maar niet voor grotere  $\epsilon$  of  $\delta$ , waarbij een tweede faseovergang optreedt.

## Referenties

- [1] Paul van der Schoot and Robijn Bruinsma. “Electrostatics and the Assembly of an RNA Virus.” *Physical Review E Phys. Rev. E* 71.6 (2005)
- [2] Pierre-Gilles De Gennes, “Scaling Concepts in Polymer Physics.” Ithaca, NY: Cornell UP, 1979. Print.
- [3] N.W.M. Plantz, E.C.I. van der Wurff, “A one-dimensional model of non self-interacting single-stranded RNA in an icosahedral virus capsid”, (Bachelor project, Eindhoven University of Technology, 2012).
- [4] G.R.A Akkermans, R. van Dongen, “The impact of self interaction on the RNA distribution in an icosahedral virus”, (Bachelor project, Eindhoven University of Technology, 2013).
- [5] M. Josef, and Z. Strakoš, “Finite Difference Solution of Linear Second Order Elliptic Partial Differential Equations.” Web.