

---

# Table des matières

---

<b>Introduction générale .....</b>	<b>15</b>
<b>Chapitre I : Les tensioactifs en solution et les micelles inverses .....</b>	<b>17</b>
I.1 Introduction .....	17
I.2 Généralités sur les tensioactifs .....	17
I.3 Le polymorphisme de phases .....	18
I.4 Origine du polymorphisme de phases .....	21
I.4.1 Approche géométrique de la courbure spontanée .....	21
I.4.2 La balance hydrophile-lipophile et la température d'inversion de phase .....	23
I.4.3 Approche énergétique de la courbure spontanée .....	25
I.5 Les tensioactifs étudiés dans ce travail.....	27
I.5.1 Les micelles inverses d'AOT dans l'isooctane .....	27
I.5.2 Les micelles inverses de C <sub>12</sub> E <sub>4</sub> dans le décane .....	36
I.6 Conclusion .....	39
<b>Chapitre II : La dynamique moléculaire .....</b>	<b>41</b>
II.1 Introduction.....	41
II.2 La dynamique moléculaire .....	41
II.3 Hamiltonien et fonction d'interaction du système .....	42
II.4 La fonction d'énergie potentielle ou champs de force .....	42
II.4.1 Les interactions intramoléculaires ou « liantes » .....	43
II.4.2 Les interactions intermoléculaires ou « non liantes » .....	45
II.5 Les techniques de simulation de dynamique moléculaire .....	47
II.5.1 Les conditions périodiques de bords .....	48
II.6 Les ensembles thermodynamiques en simulation de dynamique moléculaire.....	49
II.6.1 Les moyennes statistiques .....	50
II.6.2 Comment simuler à température et pression fixée ? .....	51
II.7 L'intégration des équations du mouvement .....	55
II.8 Le traitement des interactions électrostatiques .....	56
II.9 Le volume de Voronoi .....	59
II.10 La compressibilité .....	61
II.10.1 La compressibilité d'une micelle inverse .....	61
II.11 Comment construire et simuler des micelles inverses dans un solvant organique?.....	62

---

---

<b>Chapitre III : Simulations de micelles inverses d'AOT dans l'isooctane.....</b>	<b>65</b>
III.1 Simulations de micelles inverses d'AOT en fonction de l'hydratation.....	65
III.1.1 Introduction à l'article .....	65
III.1.2 Article: <i>Molecular Modelling and Simulations of AOT Water Reverse</i> <i>Micelles in Isooctane: Structural and Dynamics properties</i> .....	66
III.1.3 Rappel des conclusions de l'article.....	76
III.2 Résultats complémentaires à ceux présentés dans l'article.....	76
III.2.1 Introduction.....	76
III.2.2 Conformations des molécules d'AOT en fonction du rapport $W_o$ .....	77
III.2.3 Compressibilités isothermes des micelles d'AOT en fonction de leur hydratation .....	79
III.3 Simulations de micelles inverses d'AOT avec un peptide confiné.....	86
III.3.1 Introduction à l'article.....	86
III.3.2 Article: <i>Structure, Stability and Hydration of a Polypeptide in AOT Reverses</i> <i>Micelles</i> .....	86
III.3.3 Rappel des conclusions de l'article.....	93
III.4 Résultats complémentaires à ceux présentés dans l'article .....	93
III.4.1 Introduction .....	93
III.4.2 Structure interne des micelles inverses en présence de peptides confinés ...	93
III.4.3 Localisation des peptides dans les micelles inverses .....	94
III.4.4 Compressibilités isothermes des micelles inverses en présence de peptides confinés .....	96
III.5 Conclusion.....	99
<b>Chapitre IV : Simulations de micelles inverses de <math>C_{12}E_4</math> dans le décane .....</b>	<b>105</b>
IV.1 Introduction à l'article.....	105
IV.2 Article: <i>Effect of Surfactant Conformation on the Structures of Small Size</i> <i>Nonionic Reverse Micelles: A Molecular Dynamics Simulation Study</i> .....	105
IV.2.1 Rappel des conclusions de l'article.....	115
IV.3 Résultats complémentaires à ceux présentés dans l'article .....	115
IV.3.1 Introduction .....	115
IV.3.2 Compressibilités isothermes des micelles de $C_{12}E_4$ en fonction de la conformation des têtes polaires des détergents .....	116
IV.4 Conclusion.....	119

---

---

Conclusion générale et perspectives .....	121
Les annexes .....	127
Annexe I : Les stéréoisomères de l'AOT .....	129
Annexe II : Les paramètres des champs de force .....	133
Annexe III : Influence du nombre d'agrégation sur les micelles d'AOT .....	149
Annexe IV : Simulation d'une micelle inverse d'AOT avec $W_0=2$ .....	153
Annexe V : Excentricités et rayon de giration des micelles inverses d'AOT .....	161
Annexe VI : Peptide confiné dans les micelles inverses d'AOT .....	165
Annexe VII : Rayons des micelles inverses de $C_{12}E_4$ dans le décane par SAXS .....	181
Bibliographie .....	183



---

# Introduction générale

---

Les micelles inverses sont des nano-gouttelettes d'eau, thermodynamiquement stables, dispersées dans une phase organique (généralement une huile), entourées d'une monocouche de détergents<sup>1</sup>. Etudier les propriétés physiques et chimiques des macromolécules biologiques, dans un environnement membranaire stable et contrôlé, voilà les avantages qu'offrent ces systèmes micellaires inverses<sup>1</sup>.

Depuis la première description des micelles inverses par Hoar et Schulman (Hoar et Shulman, 1943) au début des années 40, l'intérêt des scientifiques pour les propriétés physico-chimiques de ces systèmes n'a jamais cessé d'être démenti, et il existe, à l'heure actuelle, un très grand nombre de travaux qui traitent des propriétés structurales des micelles inverses. Car si ces systèmes sont simples en apparence, ils recèlent encore de nombreux mystères sur leurs structures, et leurs utilisations potentielles dans des domaines aussi variés que la biochimie (cf. les revues (De et Maitra, 1995), (Chang *et al.*, 2000)), la solubilisation de protéines membranaires (Waks, 1986)), la cosmétique (Muller-Goymann, 2004), la pharmacie (Ghosh et Murthy, 2006) ou la synthèse de nano-cristaux (Pileni, 2006) font qu'ils attisent encore la curiosité des expérimentateurs et des simulateurs.

Un des systèmes micellaires inverses les plus utilisés est le système ternaire constitué de bis(2-éthylhexyl) sulfosuccinate de sodium (ou AOT), d'eau et d'un solvant organique. La dimension et le contenu en eau solubilisée dans ces modèles simples de membrane peuvent être expérimentalement contrôlés à l'aide d'un unique paramètre, le rapport molaire  $[H_2O]/[AOT]$ , appelé  $W_o$ <sup>1</sup>.

Les propriétés physico-chimiques des micelles inverses peuvent être étudiées à l'aide de nombreuses techniques expérimentales, telles que la diffusion du rayonnement (rayons X (SAXS)<sup>1</sup>, neutrons (SANS)<sup>1</sup> ou de la lumière (DLS)<sup>1</sup>) ou la résonance magnétique nucléaire (RMN)<sup>1</sup>, la spectroscopie de fluorescence. Au sein du Laboratoire d'Imagerie Paramétrique (LIP), les microémulsions sont essentiellement étudiées à l'aide des méthodes acoustiques et densimétriques, qui couplées avec les techniques précédentes, permettent de relier la structure des micelles aux changements de leurs propriétés volumétriques. L'ensemble de ces techniques ont notamment mis en évidence le caractère particulier de l'eau confinée et notamment celle liée aux têtes des détergents et son influence sur la stabilité des molécules confinées (Valdez *et al.*, 2001). Cette eau confinée diffère autant, par exemple, par ces propriétés statiques (diminution des liaisons hydrogènes, faible viscosité et constante diélectrique, etc.), que dynamiques (translationnelle que rotationnelle) (Levinger, 2002).

Dans le cas des propriétés volumétriques des micelles inverses des résultats récents montrent, par exemple, que (Amararene *et al.*, 2000) :

1. Pour des micelles peu hydratées, où l'eau confinée est considérée comme majoritairement liée aux têtes des détergents, la compressibilité adiabatique<sup>1</sup> des micelles est celle du film de détergent. Et cette compressibilité croît avec la dimension des micelles.
2. La compressibilité adiabatique de l'eau liée est trouvée supérieure à celle de l'eau pure et change peu avec l'hydratation des micelles.
3. La compressibilité adiabatique de l'eau libre (i.e. non liée à la tête du détergent) située au cœur de la micelle inverse reste toujours supérieure (~2 fois) à celle de l'eau pure.
4. Ces observations varient aussi avec la nature de l'environnement micellaire (chargé, comme dans les micelles inverses d'AOT, ou neutre, comme dans celles de  $C_{12}E_4$ ) (Amararene *et al.*, 1997).

Au cours de ces dernières années, les outils «de physique et chimie numérique» sont devenus des outils complémentaires à l'expérimentation, car ils permettent de donner des

---

<sup>1</sup>La signification de ces termes sera détaillée dans le premier et le second chapitre de cette thèse.

informations à des échelles de temps ou de dimension peu ou pas accessibles aux techniques expérimentales classiques. Elles ont été appliquées avec succès pour étudier les propriétés structurales des molécules biologiques (tels que les protéines, les acides nucléiques, les membranes) (cf. la récente revue de van Gunsteren (van Gunsteren *et al.*, 2006)) ou les solutions de détergents (Moulik et Paul, 1998), (Shelley et Shelley, 2000).

Ce travail avait pour objectif de modéliser à l'aide des techniques de simulations moléculaires<sup>1</sup>, l'effet de l'hydratation sur la structure des micelles inverses et de valider les résultats obtenus au LIP sur les compressibilités des micelles et de l'eau confinée.

Le présent manuscrit se compose de 5 chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous introduirons le sujet de cette thèse, en faisant un rappel sur les tensioactifs en solution et sur les différentes mésophases qu'ils forment. Nous nous intéresserons particulièrement aux systèmes ternaires constitués d'un détergent ionique, l'AOT, et non ionique, le C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> que nous avons simulé dans ce travail. Nous détaillerons ensuite les propriétés structurales des micelles inverses en recourant au modèle géométrique utilisé dans la littérature.
- Dans le second chapitre, nous présenterons les simulations de dynamique moléculaire que nous avons utilisées au cours de ce travail. Nous verrons, comment, à partir des coordonnées atomiques d'une structure moléculaire et d'une fonction potentielle<sup>1</sup>, il est possible de modéliser un système micellaire inverse dans une phase organique dans les conditions du laboratoire. Nous donnerons aussi les définitions du volume de Voronoi et de la compressibilité et les moyens de les calculer numériquement.
- Le troisième chapitre sera entièrement consacré aux résultats des simulations que nous avons obtenues pour les systèmes micelles inverses d'AOT avec des valeurs de  $W_o$  comprises entre 2 et 7. Ce chapitre reprend les résultats que nous avons publiés dans l'article de *Journal of Physical Chemistry B* (Abel *et al.*, 2004), et sont complétés par des résultats, non publiés, sur le changement des propriétés volumétriques (i.e. volumes et compressibilités isothermes) des solutions micellaires avec le rapport  $W_o$ . Nous présenterons aussi les résultats obtenus sur un peptide d'alanine en hélice- $\alpha$  confiné dans ces micelles et dont les principaux résultats ont fait l'objet d'un article publié dans *Journal of American Chemical Society* (Abel *et al.*, 2006a).
- Dans le quatrième chapitre, nous aborderons l'étude des propriétés structurales d'un système micellaire inverse constitué d'un détergent non ionique, le C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>. Nous nous intéresserons à l'influence des conformations des têtes polaires des détergents sur la structure des microémulsions avec une valeur de  $W_o=3$  et de leur cœur d'eau. Les résultats obtenus dans ce chapitre ont été publiés dans *Langmuir* en 2006 (Abel *et al.*, 2006b). Nous présenterons aussi des résultats originaux sur les propriétés volumétriques de ce système en fonction de la conformation donnée aux têtes polaires des détergents.
- Enfin, dans le cinquième et dernier chapitre de cette thèse, nous tirerons les conclusions et les perspectives possibles de ce travail.

# Chapitre I : Les tensioactifs en solution et les micelles inverses

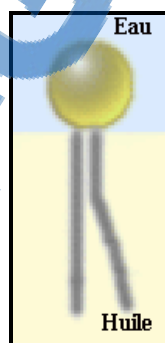
## I.1 Introduction

Pour l'IUPAC<sup>2</sup>, une émulsion est une dispersion de gouttelettes d'un liquide ou d'un cristal liquide dans une phase continue d'un autre liquide, avec lequel il est pratiquement non miscible. Ce système est thermodynamiquement instable, mais peut être stabilisé par des molécules amphiphiles<sup>3</sup> (aussi appelée détergents ou molécules tensioactives), localisées à l'interface des deux phases. Un liquide dispersé dans un autre liquide non miscible, est généralement désigné sous le nom d'émulsion (E) ou bien de microémulsion (ME), si la taille des objets formés est petite (5-50 nm).

Dans ce premier chapitre, nous rappellerons quelques bases sur les systèmes tensioactifs en solution. Nous présenterons les différents types de tensioactifs, les mésophases qu'ils forment, et nous nous attarderons longuement sur les systèmes micellaires inverses et sur les tensioactifs que nous avons modélisés dans nos simulations pour étudier les propriétés structurales de ces objets.

## I.2 Généralités sur les tensioactifs

Une molécule tensioactive est constituée d'un groupement polaire hydrophile ou "tête polaire", et d'une "queue" hydrocarbonée constituée d'une ou plusieurs chaînes aliphatiques plus ou moins longues (Fig. I-1). La partie hydrophile est soluble dans l'eau, alors que la partie hydrophobe l'est dans l'huile. Le caractère amphiphile des tensioactifs permet de stabiliser un mélange constitué d'eau-huile, par exemple.



**Figure I-1 :** Représentation schématique d'une molécule tensioactive avec sa tête hydrophile en jaune et sa queue hydrophobe en gris à l'interface eau/huile.

Il existe 2 grandes classes de tensioactifs en fonction de la nature des charges présentes sur la molécule :

- **Les tensioactifs ioniques (anioniques/cationiques) :** Leur solubilisation dans l'eau entraîne l'ionisation de la tête polaire. La tête polaire chargée libère un contre ion dans la solution. Le bis(2-ethylhexyl) sulfosuccinate de sodium (AOT) fait partie de cette famille et sa structure moléculaire est présenté sur la Fig. I-2. Un sous-groupe de cette classe contient les tensioactifs dits zwitterioniques (ou amphotères) qui portent la combinaison des caractères

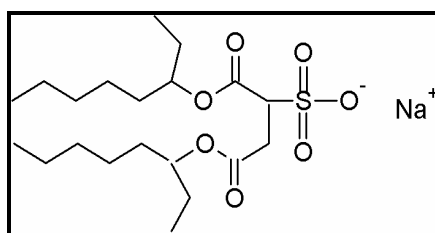
<sup>2</sup> International Union of Pure and Applied Chemistry

<sup>3</sup> Nommé aussi par les anglo-saxons, surfactant contraction de surface active agent.

anioniques et cationiques. On peut citer, par exemple, les dérivés d'acides aminés, les bétaines ou les phospholipides. Leur charge nette et leur propriété dépendent alors du pH qui détermine le caractère dominant de la molécule : anionique à pH basique, cationique à pH acide, et, près de leur point isoélectrique, elles portent les deux fonctions simultanément.

- **Les tensioactifs non ioniques :** Ils contiennent un groupement polaire non chargé dont l'affinité pour l'eau est due aux interactions fortes dipôle-dipôle résultant de la liaison d'hydrogène. Citons, par exemple, celui que nous avons modélisé pour ce travail, le tétraéthylène glycol monododecylether ( $C_{12}E_4$ ), qui possède 4 groupes éthylène-oxydes (EO) ( $-OCH_2CH_2-$ ). La fonction tensioactive de cette classe est modulée en fonction par le nombre d'unités EO qui compose la tête hydrophile, mais aussi par la longueur de la queue hydrocarbonée hydrophobe.

Dans le Tab I-1, nous donnons un aperçu de quelques tensioactifs couramment cités dans la littérature avec leurs formules brutes et leurs classes.



**Figure I-2 :** La molécule d'AOT

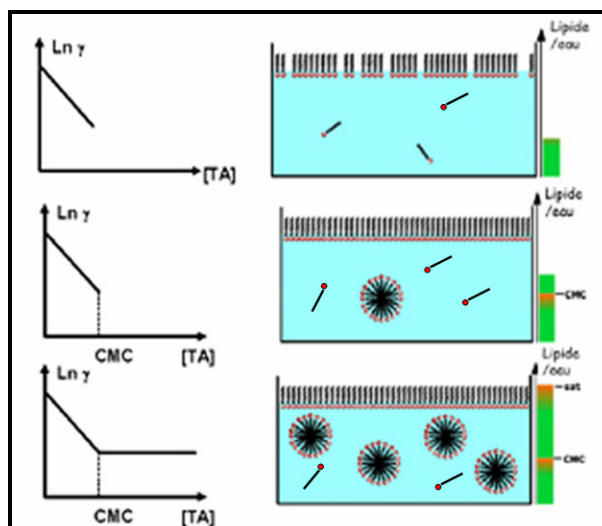
Nom	Formule développée	Classe
sodium dodecylsulfate (SDS)	$CH_3(CH_2)_{11}OSO_3^-Na^+$	Anionique
sodium bis(2-éthylhexyl) sulfosuccinate (AOT)	$C_{20}H_{37}O_4SO_3^-Na^+$	Anionique
dodecyltriméthylammonium bromide (DDAB)	$C_{15}H_{34}N^+Br^-$	Cationique
Dérivé de bétaine (R: chaîne alkyl)	$RN^+(CH_3)_2CH_2COO^-$	Zwittérionique
Polyoxyéthylène alkyl ethers ( $C_mE_n$ )	$C_mH_{2m+1}(OC_2H_4)_nOH$	Non Ionique

**Tableau I-1 :** Noms et formules brutes de quelques tensioactifs usuels.

### I.3 Le polymorphisme de phases

En raison de la présence conjointe de groupement à caractère hydrophile et hydrophobe, les molécules amphiphiles se placent de préférence à l'interface des compartiments hydrophiles/hydrophobes, pour fournir un environnement favorable à chacune de leurs deux parties (Fig. I-1). En se fixant à l'interface, elles abaissent la tension superficielle de celle-ci, et lui confèrent une certaine résistance mécanique. Dans le cas d'un tensioactif (TA) dans l'eau, la tension de surface,  $\gamma$ , diminue en fonction de la concentration [TA], jusqu'à une valeur, appelée concentration micellaire critique ou CMC (Fig. I-3). Au delà de la CMC, la valeur de la tension superficielle reste constante, et on note que l'interface est saturée en molécules tensioactives. Les molécules en excès forment des agrégats appelés micelles (Tanford, 1972), (Israelachvili *et al.*, 1976).



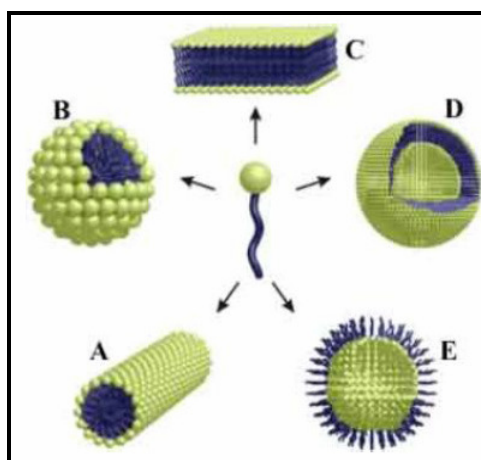


**Figure I-3:** Evolution de la tension de surface,  $\ln \gamma$ , en fonction de la concentration en tensioactif  $[TA]$ . Représentation du phénomène d'agrégation micellaire pour une interface air/eau, reprise en partie de la thèse de Nicolas Tsapis (Tsapis, 2000).

La diminution de la tension de surface facilite de nombreux procédés technologiques, tels que la formation de mousses, d'émulsions ou le mouillage d'une surface. Plus généralement, elle favorise l'affinité des deux phases non miscibles et la dispersion de l'une dans l'autre. Une fois la CMC dépassée, on observe la formation d'une large variété de morphologies supramoléculaires (que l'on nomme mésophases). Il suffit alors de modifier les paramètres expérimentaux pour explorer toute la séquence de mésophases.

L'existence des différentes structures dépendent essentiellement des interactions entre les molécules voisines. Ainsi, la variation d'un paramètre expérimental comme la température (pour les systèmes amphiphiles non ioniques), la force ionique (pour les systèmes composés d'amphiphiles chargés), la composition de l'agrégat supramoléculaire (pour les systèmes mixtes impliquant un tensioactif et un co-tensioactif), ou encore la concentration en tensioactif (et en solvant organique pour les systèmes ternaires) modifie la position ou l'étendue de ces mésophases dans le diagramme de phase.

Sur la Fig. I-4, nous représentons quelques mésophases accessibles, en fonction des conditions expérimentales, que nous décrirons brièvement, ci-après.



**Figure I-4 :** Exemples de mésophases possibles obtenues à partir d'un tensioactif. (A) : Micelle cylindrique, (B) : Structure micellaire ( $L_1$ ), (C) : Structure lamellaire ( $L_a$ ), (D) : Structure vésiculaire ( $L_4$ ) et (E) : Micelle inverse ( $L_2$ ).

### Les phases micellaires directes $L_1$

À faible taux de tensioactif apparaît une phase micellaire directe avec des agrégats sous forme globulaire. La phase micellaire est optiquement isotrope. Son comportement rhéologique à haute dilution est pratiquement le même que celui de l'eau<sup>4</sup>, (Fig. I-4(B)). Lorsqu'on augmente la concentration en tensioactif ou qu'on ajoute un co-tensioactif (i.e. généralement un alcool), les micelles ont tendance à s'allonger. La transformation globules  $\rightarrow$  cylindres est pilotée par l'évolution de la courbure spontanée (qui elle-même, est déterminée par le rapport co-tensioactif sur tensioactif). Ce concept sera présenté brièvement dans la section I.4.

À concentration plus élevée en tensioactif, ces micelles deviennent des cylindres infinis, organisés suivant un réseau bidimensionnel hexagonal ( $H_1$ ), et finalement une phase lamellaire, constituée de bicouches (notée  $L_\alpha$ ) empilées les unes sur les autres et formant alors un ordre smectique.

### Les phases vésiculaires $L_4$

Les vésicules sont des objets formés d'une bicouche refermée sur elle-même, enfermant du solvant à l'intérieur. Les propriétés macroscopiques de la phase constituée de vésicules sont analogues à celles d'une phase micellaire. Cependant, leur taille peut être très grande et leur rayon peut atteindre plusieurs centaines d'angströms, voir des micromètres pour les vésicules lipidiques unilamellaires géantes ou GUV<sup>5</sup> (Fig. I-4(D)).

### Les phases diluées de bicouches

Lorsqu'on augmente le rapport co-tensioactif sur tensioactif dans le diagramme de phase générique, on passe des micelles aux bicouches. Le co-tensioactif favorise la croissance des micelles cylindriques et la transition  $L_\alpha \rightarrow L_3$ . La première phase que l'on rencontre est la phase de vésicules, suivie d'une phase lamellaire étendue.

### Les phases lamellaires $L_\alpha$

Les phases lamellaires sont des bicouches empilées parallèlement les unes sur les autres, en alternance régulière avec le solvant aqueux (Fig. I-4(C)). Cette phase est optiquement anisotrope, car l'ordre smectique définit à grande échelle des directions préférentielles dans l'espace.

### Les phases éponges $L_3$

Dans les phases éponges, la bicouche occupe tout l'échantillon et est multiconnectée à elle-même. Elle divise l'espace en deux sous-espaces qui s'interpénètrent mutuellement. Il n'y a pas d'ordre à grande échelle et la phase est optiquement isotrope. Notons que, les phases lamellaires et éponges sont constituées de bicouches de longueurs "infinies".

### Les phases micellaires inverses $L_2$

A forte concentration en solvant organique et faible quantité d'eau, lorsque le paramètre de courbure  $C_o$ <sup>6</sup> (cf. section suivante) est inverse (par rapport à celui favorisant la formation de micelles directes), on observe l'apparition de phases micellaires inverses  $L_2$  (Fig. I-4(E)). Dans cette phase, l'eau est protégée de la phase continue hydrophobe par une monocouche de tensioactif. Généralement, la taille de la micelle inverse est directement reliée à la quantité d'eau solubilisée au

---

<sup>4</sup> On parle alors de phase liquide cristal.

<sup>5</sup> Les GUV sont des objets de tailles 1-100  $\mu\text{m}$ , dont la membrane est constituée d'une bicouche de phospholipies fluide et incompressible.

<sup>6</sup> On entend par courbure spontanée, la courbure adoptée localement par le film de tensioactif sans contraintes ou forces extérieures.

cœur de la micelle (cf. section I.5 et suivantes). Comme les systèmes micellaires directs, cette phase est optiquement isotrope. Les propriétés structurales de ces objets seront discutées dans les sections I.6.1.2 et suivantes. Ainsi, en modifiant les paramètres expérimentaux, on modifie la géométrie du tensioactif, et, par conséquent, la courbure du film interfacial et donc les phases accessibles par le système. Le paramètre de courbure spontanée<sup>6</sup> joue un rôle essentiel dans le type de mésophase rencontré, et peut être décrit soit à l'aide d'une approche géométrique, soit à l'aide d'un modèle énergétique. Ces deux approches seront discutées ci-après.

La forme des structures auto-assemblées est déterminée par l'ensemble des interactions locales entre les molécules de tensioactifs. Les chaînes hydrophobes sont attirées par « l'effet hydrophobe » (Tanford, 1972), et cherchent à former un cœur hydrophobe dense. Les têtes polaires hydrophiles, en revanche, se repoussent mutuellement à cause des interactions stériques (pour les tensioactifs non ioniques), de l'interaction coulombienne et de la contribution de la double couche électronique (pour les tensioactifs ioniques).

## I.4 Origine du polymorphisme de phases

### I.4.1 Approche géométrique de la courbure spontanée

Les molécules de tensioactifs peuvent être modélisées par un cône de longueur de la queue hydrophobe ( $l_c$ ) et l'aire de la tête polaire ( $A^h$ ) (Fig. I-5(A)). L'ensemble des interactions de part et d'autre, de l'interface, définit une courbure optimale de l'interface hydrophile-hydrophobe, appelée "paramètre de courbure spontanée",  $C_o$  (Israelachvili *et al.*, 1976).

La courbure spontanée dépend de trois paramètres :

- La surface  $A^h$  occupée par la tête polaire au contact de l'interface. Ce terme est majoritairement gouverné par les interactions électrostatiques répulsives entre têtes voisines et leur hydratation.
- Le volume effectif du tensioactif,  $V_s$ .
- La longueur maximale de la chaîne aliphatique du tensioactif,  $l_c$ .

Ce modèle suppose que :

1. La densité en chaînes hydrocarbonées est homogène à l'intérieur de l'agrégat.
2. La surface moyenne par tensioactif est considérée comme constante et proche de sa valeur optimale.
3. La plus petite micelle n'est obtenue que si son rayon  $R$  est égal à la longueur de la chaîne aliphatique (i.e.  $R=l_c$ )

La longueur  $l_c$  et le volume  $V_s$  d'une chaîne hydrocarbonée en conformation étendue contenant  $n_c$  groupe  $-CH_2-$  peuvent être déterminés à l'aide d'équations semi-empiriques données par Tanford (Tanford, 1972) :

$$l_c \approx 1.5 \overset{o}{\text{Å}} + 1.265 n_c \overset{o}{\text{Å}} \quad (I.1)$$

$$V_s \approx (27.4 + 26.9 n_c) \overset{o}{\text{Å}}^3$$

où  $1.5 \overset{o}{\text{Å}}$  et  $27.4 \overset{o}{\text{Å}}^3$  sont la longueur et le volume du groupe  $CH_3-$  et  $1.265 \overset{o}{\text{Å}}$  et  $26.9 \overset{o}{\text{Å}}^3$ , ceux du groupe  $-CH_2-$ , respectivement.

Ces hypothèses, appliquées à des micelles directes sphériques de rayon  $R$ , conduisent aux relations suivantes :

$$N_s V_s = \frac{4}{3} \pi R^3 \quad \text{et} \quad N_s A^h = 4 \pi R^2 \quad (I.2)$$

où  $N_s$  est le nombre de tensioactif par agrégat (ou nombre d'agrégation). Finalement, en combinant les deux relations données en I.2, on obtient alors :

$$C_o = \frac{V_s}{A^h R} = \frac{1}{3} \quad (I.3)$$

et comme  $l_c$  ne peut pas excéder le rayon de la micelle  $R$ , on a :

$$C_o = \frac{V_s}{A^h l_c} < \frac{1}{3} \quad (I.4)$$

Ainsi, juste pour des raisons stériques, lorsque le paramètre  $C_o$  est supérieur à  $1/3$ , les tensioactifs ne peuvent plus former de micelles sphériques.

La valeur de  $V_s$ , peut représenter non seulement le volume du tensioactif, mais aussi correspondre au volume supplémentaire lié à la pénétration des molécules d'eau, d'huile ou de co-tensioactif dans le tensioactif. Par exemple, il est connu que les alcools, à courte chaîne (en  $C_6$  ou  $C_8$ ) modifient l'espace disponible entre chaque tête polaire et donc la courbure spontanée du film interfacial<sup>6</sup> (Fig. I.6). Ceci est aussi vrai pour les solvants organiques à courtes chaînes ramifiées ou cycliques (comme l'isooctane ou le cyclohexane), qui pénètrent plus facilement dans la queue hydrophobe du surfactant que les huiles à chaînes linéaires plus longues. Ce qui a pour conséquence directe que le nombre de monomères de tensioactif par agrégat est souvent plus petit en présence d'un solvant branché que dans le cas d'un solvant linéaire (Amararene *et al.*, 2000), (Vasilescu *et al.*, 1995). Dans le cas de la valeur de  $A^h$ , celle-ci dépend majoritairement des interactions électrostatiques ou de leur hydratation.

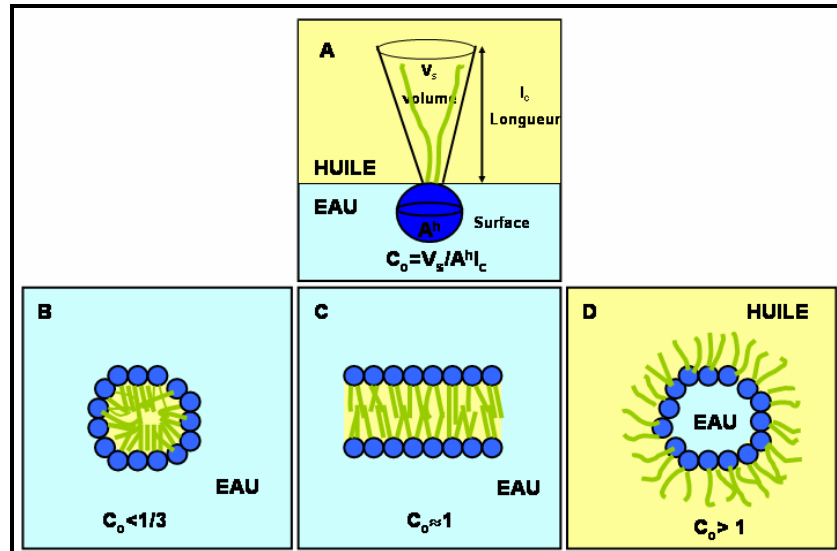
Ainsi, en définissant les paramètres  $V_s$ ,  $A^h$  et  $l_c$  pour chaque type de tensioactif, il est possible de prédire les mésophases qu'ils formeront en fonction des valeurs de  $C_o$ . On montre alors que (Mitchell et Ninham, 1981) :

- Si  $1/2 < C_o < 1/3$ , le système présente spontanément une phase de micelles sphériques directes.
- Si  $C_o \approx 1$ , le système présente une phase de bicouche.
- Si  $C_o > 1$ , le système présente des micelles sphériques inverses.

Dans le cas d'un mélange contenant de l'huile, de l'eau et un tensioactif, les différentes phases que l'on observera en fonction du paramètre de courbure  $C_o$  sont illustrées sur les Fig. I-5(B-D) (Mitchell et Ninham, 1981).

---

<sup>6</sup> Dans ce cas, le paramètre favorisant l'apparition de telle phase par rapport à une autre et le rapport [Alcool]/[tensioactif].



**Figure I-5 :** A) Représentation de la molécule de surfactant et de ses paramètres géométriques pour un système ternaire. En (B), (C) et (D), les différentes mésophases accessibles au système en fonction de la valeur de la valeur du paramètre de courbure  $C_o$ .

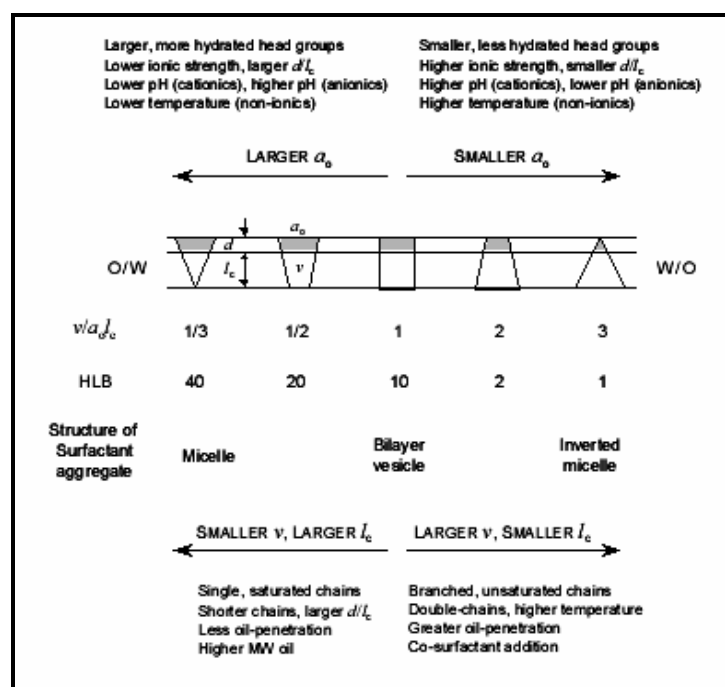
### I.4.2 La balance hydrophile-lipophile et la température d'inversion de phase

Une autre approche permet de relier le type de structure et la courbure spontanée du film de tensioactif : la balance hydrophile-lipophile ou HLB. Ce concept décrit initialement par Griffin (Griffin, 1949), (Griffin, 1954) pour les tensioactifs non ioniques de type  $C_mE_n$ . La HLB est exprimée à l'aide d'un indice (de 1 à 20)<sup>7</sup>, obtenu à partir d'une équation empirique, basée sur la proportion en groupes hydrophiles et hydrophobes dans la molécule de tensioactif (Griffin, 1954). Par exemple, la HLB du tensioactif  $C_{12}E_4$  est :

$$\begin{aligned}
 \text{HLB} &= \frac{\text{nombre d'unités hydrophiles} \times (\text{masse molaire du } \text{OCH}_2\text{CH}_2)}{5 \times \text{masse totale du tensioactif}} \times 100 \\
 &= \frac{4 \times 44}{5 \times 362} \times 100 = 9.7
 \end{aligned}
 \tag{I.5}$$

De par sa simplicité, la HLB, à l'époque où elle a été introduite, a très fortement facilité la vie des formulateurs et reste encore aujourd'hui utilisée. La HLB correspond essentiellement aux propriétés du tensioactif, alors que les propriétés d'un système eau / tensioactif / huile à l'équilibre ou en émulsion dépendent aussi d'autres variables comme la température, la concentration en électrolytes, etc. Pour des structures lamellaires (i.e. avec une courbure spontanée nulle), la HLB vaut  $\approx 10$  (Israelachvili, 1994), alors quelle est inférieure à 10 et supérieure à 10 pour les microémulsions W/O et O/W respectivement (Israelachvili, 1994). Ainsi, en jouant sur la balance HLB (par exemple, la longueur de la chaîne alkyle ( $C_n$ )), il est possible de moduler le caractère amphiphile pour contrôler les propriétés aux interfaces. Le paramètre de courbure et la HLB décrivent le même concept comme le montre la Fig. I-6.

<sup>7</sup> Les indices 1 et 20 correspondent à des composés totalement hydrophobes et hydrophiles, respectivement.



**Figure I-6 :** Effet des paramètres géométriques et des conditions expérimentales sur le paramètre de courbure et la HLB, d'après Israelachvili (Israelachvili, 1994)

Les tensioactifs non ioniques forment des mésophases très sensibles à la température, car les groupes hydrophiles des tensioactifs non ioniques se déshydratent lorsque la température croît. Au dessus d'une température, appelée « point de trouble », le tensioactif n'est plus soluble dans l'eau et forme une phase distincte. Dans le cas des systèmes eau / tensioactif / huile à une température appelée la température d'inversion de phase (TIP), le tensioactif déshydraté migre de la phase aqueuse vers la phase huileuse. Cette température d'inversion de phase correspond à la température où la courbure de film interfacial  $C_0$  change de signe (par convention  $C_0 > 0$  pour des micelles directes) (Kabalnov et Wennerstrom, 1996). Elle dépend à la fois de la structure chimique du tensioactif et de la nature du solvant organique. On a, d'après Shinoda *et al* (Shinoda et Kunieda, 1983) :

- $T < TIP$ , le surfactant est préférentiellement soluble dans l'eau et forme essentiellement des micelles directes.
- $T = TIP$ , il existe 3 phases. La phase de tensioactif coexiste avec une phase riche en eau et en huile. A cette température, le film interfacial a une courbure spontanée égale à 0 et la HLB vaut approximativement 10.
- $T > TIP$ , le détergent est essentiellement dans la phase huileuse et forme des micelles inverses (W/O).

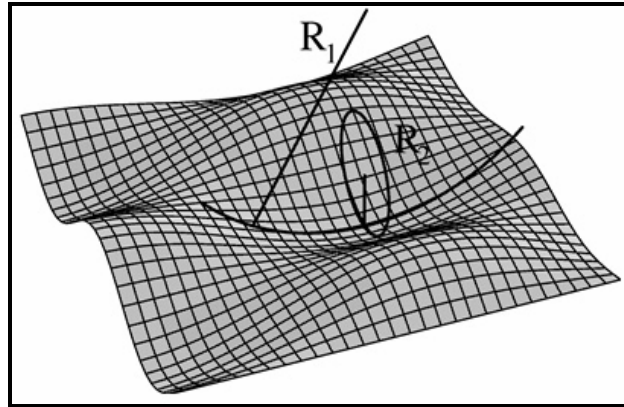
Le TIP diffère du point de trouble car il dépend de la phase huileuse. Par rapport à la HLB qui dépend seulement du tensioactif, le TIP peut être mesuré expérimentalement et prend en compte l'environnement physico-chimique du tensioactif. L'interconnexion entre la HLB et la TIP, fait que le terme HLB-température est aussi utilisé pour désigner la température d'inversion de phase (Shinoda et Kunieda, 1983). Les paramètres qui modifient la HLB-température, outre la température, sont par exemple:

- L'ajout de co-tensioactif dans le mélange de tensioactif non ionique, rendant le mélange moins hydrophile, ce qui réduit la HLB-température.
- L'augmentation de la longueur de la tête polaire du tensioactif rend celui-ci plus hydrophile, et donc augmente la HLB-température.

Les deux approches décrites précédemment ne permettent pas d'expliquer l'apparition de certaines phases plus complexes comme les phases éponges ( $L_3$ ) ou vésiculaires. Une approche plus récente fait appel à une approche énergétique décrite à l'aide d'un modèle, proposé par Helfrich (Helfrich, 1973) et que nous décrivons brièvement, ci-après.

### I.4.3 Approche énergétique de la courbure spontanée

Les propriétés élastiques d'une membrane, constituée de tensioactifs peuvent être décrites par son élasticité de courbure comme l'a montré Helfrich (Helfrich, 1973). En chaque point d'une surface légèrement courbe, on définit la courbure selon toute direction par un cercle, inscrit le long de cette direction, dans un plan perpendiculaire à la surface. Si on nomme  $R_1$  et  $R_2$ , les rayons principaux portés, par deux cercles perpendiculaires ( $R_{\min}$  et  $R_{\max}$ ) entre eux (Fig. I-7) et  $c_1=1/R_1$  et  $c_2=1/R_2$ , les courbures locales principales.



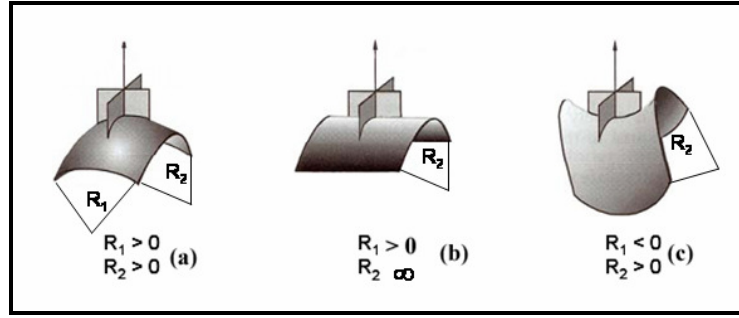
**Figure I-7** : Rayons principaux de courbures  $R_1$  et  $R_2$  pour une surface

L'énergie libre de Helfrich par unité de surface d'une membrane (HFE) en fonction de  $R_1$ ,  $R_2$  est donnée par l'expression :

$$\begin{aligned} \text{HFE}(R_1, R_2) &= \int \frac{\kappa}{2} \left( \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} - \frac{2}{R_0} \right)^2 + \frac{\bar{\kappa}}{R_1 R_2} dS \\ &= \int \frac{\kappa}{2} (c_1 + c_2 - 2C_0)^2 + \bar{\kappa} c_1 c_2 dS \end{aligned} \quad (\text{I.6})$$

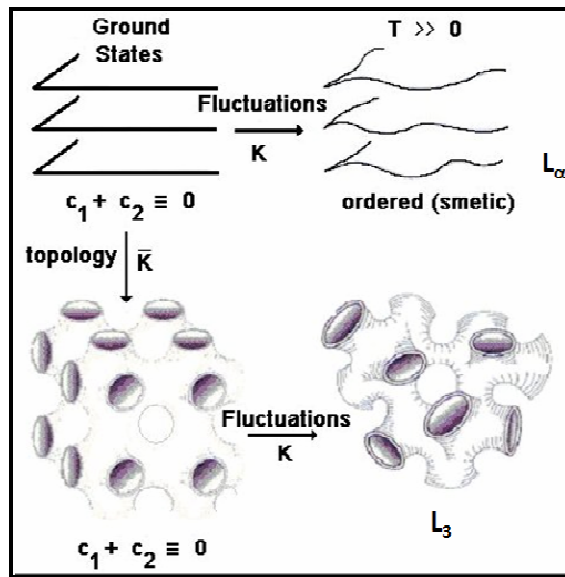
où  $c_1+c_2$ ,  $c_1c_2$  et  $C_0$  sont les termes de courbure moyenne, gaussienne et spontanée, respectivement. La constante  $R_0$  est l'inverse de la courbure spontanée  $C_0$  de la membrane, qui reflète une éventuelle asymétrie entre les deux monocouches. Pour une membrane symétrique, comme une bicouche, la courbure spontanée  $C_0$  est nulle, même si les courbures spontanées de chaque monocouche ne sont pas nulles.

Pour une sphère (Fig. I-8(a)),  $R_1$  et  $R_2$  sont positifs et égaux, pour un cylindre (Fig. I-8(b))  $R_2$  est infinie et  $R_1 > 0$  et pour une structure bi continue, avec un point de selle (Fig. I.8(c))  $R_1 = -R_2$ .



**Figure I-8** : Courbures principales pour différentes surfaces. D’après Hyde (Hyde et al., 1997).

Les paramètres  $\kappa$  et  $\bar{\kappa}$  sont les modules de rigidité de courbures moyenne et gaussienne, respectivement. Leurs valeurs typiques varient de quelques  $k_B T$ , pour une membrane très flexible, ( $C_{12}E_4$ ) à plusieurs dizaines de  $k_B T$  pour des membranes plus rigides (lipides). Le terme en  $\kappa$  contrôle l’amplitude des fluctuations thermiques de la membrane. Quand à la rigidité gaussienne  $\bar{\kappa}$ , celle-ci n’intervient que dans ses changements de topologie (Fig. I-9). Ainsi, avec  $\bar{\kappa} > 0$ , on favorise des signes opposés pour  $c_1$  et  $c_2$  et donc la formation de points de selle. Alors qu’une valeur négative  $\bar{\kappa}$  favorise la formation de structures lamellaires ou sphériques. Sur la Fig. I-9, nous avons illustré, comment à partir les fluctuations de  $\kappa$  et de  $\bar{\kappa}$ , on peut passer d’une phase lamellaire à une phase cubique bi-continue et une phase éponge.



**Figure I-9** : Rôle de  $\kappa$  et  $\bar{\kappa}$  dans la détermination des fluctuations thermiques et du changement de topologie d’une membrane. D’après Daoud et Williams (Daoud et Williams, 1999).

Généralement, la valeur de l’énergie libre de Helfrich est négligeable, comparée à la tension de surface. Mais dans le cas des microémulsions, la tension de surface devient petite et dans certains cas proche de 0, les paramètres  $\kappa$  et  $\bar{\kappa}$  deviennent alors des termes importants, et l’on montre (Sicoli et al., 1993) que le rayon maximum  $R_m$  d’une gouttelette est proche de :

$$R_m = \frac{2\kappa + \bar{\kappa}}{2\kappa} R_0 \tag{I.7}$$



où  $R_o = C_o^{-1.5}$ . Lorsqu'on augmente la fraction volumique en microémulsion, la valeur de  $R$  excède la valeur de  $R_m$ , et le système se sépare donc en deux phases : une phase constituée de microémulsions de rayon  $R_m$  et une phase en excès (Safran et Turkevich, 1983))

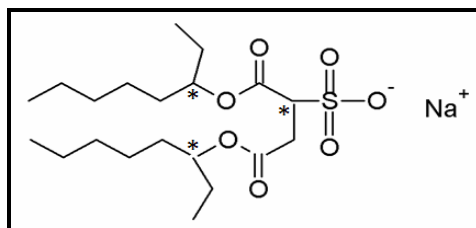
## I.5 Les tensioactifs étudiés dans ce travail

Dans ce travail, nous avons simulé des phases micellaires inverses, constituées d'un tensioactif anionique, le bis(2-éthylexyl)sulfosuccinate de sodium ou AOT, soit d'un tensioactif non ionique, le tétraéthylène glycol monododécyl éther ou  $C_{12}E_4$ . Ces deux tensioactifs appartiennent tous les deux à 2 classes de tensioactifs dont les mésophases sont largement caractérisées dans la littérature (c'est notamment le cas de l'AOT).

### I.5.1 Les micelles inverses d'AOT dans l'isooctane

#### I.5.1.1 La molécule d'AOT

L'AOT est le nom commercial du bis(2-éthylhexyl) sulfosuccinate de sodium. Sa formule brute est  $C_{20}H_{37}O_4SO_3^-Na^+$  (Fig. I.10).

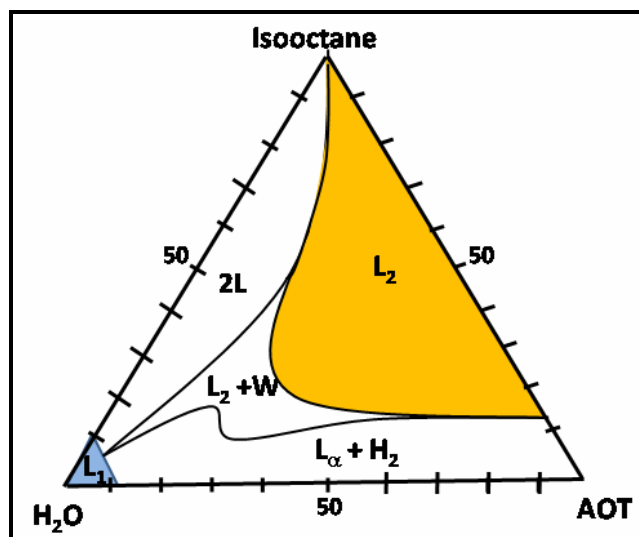


**Figure I-10** : La structure de la molécule d'AOT. Les astérisques donnent les 3 carbones asymétriques de la molécule d'AOT.

Ce tensioactif a une masse molaire de 444,5 g/mol. Sa partie hydrophobe est formée de deux chaînes identiques éthylexyls en  $C_8$ . La partie polaire de l'AOT est essentiellement composée du groupement  $SO_3^-$ , chargé négativement. En solution, l'ion sodium est libéré. L'AOT possède trois carbones asymétriques (marqués par des astérisques sur la Fig. I-10) : à côté du groupe principal, à la jonction du groupe polaire et des deux chaînes aliphatiques éthylexyls. Ceci implique l'existence de huit isomères optiques (Maitra et Eicke, 1981) (cf. Annexe I). L'AOT est soluble dans un grand nombre de solvants organiques (aussi bien linéaires, ramifiés que cycliques). Il est capable de former des microémulsions sans ajout d'un co-tensioactif (Nazario *et al.*, 1996) et peut solubiliser une large quantité de solvant polaire (typiquement de l'eau et jusqu'à environ 60 molécules d'eau par tensioactif dans certains solvants huileux (De et Maitra, 1995)). La concentration micellaire critique de l'AOT, de l'ordre de 1mM dans l'isooctane, varie légèrement avec la nature de l'huile utilisée (Kotlarchyk *et al.*, 1985).

#### I.5.1.2 Le système micellaire inverse AOT/H<sub>2</sub>O/isooctane

L'AOT, du fait de sa double chaîne ramifiée en  $C_8$ , a une structure moléculaire en forme de cône avec un paramètre de courbure spontanée  $C_o > 3$ , ce qui favorise la formation de micelles inverses et explique l'importance du domaine micellaire inverse ( $L_2$ ) dans le diagramme de phase générique du système AOT/H<sub>2</sub>O/isooctane, représenté en orange sur la Fig. I-11.



**Figure I-11** : Diagramme de phase du système ternaire AOT/H<sub>2</sub>O/Isooctane à 25°C. L<sub>1</sub>; phase micellaire directe, L<sub>1</sub>+O: phase micellaire directe + huile, L<sub>2</sub>; phase micellaire inverse, L<sub>2</sub>+W: phase micellaire + eau, L<sub>α</sub> phase lamellaire et H<sub>2</sub>; phase hexagonale inverse (d'après Tamamushi et Watanabe (Tamamushi et Watanabe, 1980)).

Les microémulsions « eau dans huile » (W/O) d'AOT peuvent solubiliser une large quantité de molécules hydrophiles, comme des ions (Pileni, 1989), des alcools (Perez-Casas *et al.*, 1997), des peptides, protéines, enzymes (Luisi *et al.*, 1989), qui sont peu ou pas soluble dans les solvants organiques ou des protéines membranaires, non solubles dans l'eau (Waks, 1986). Du fait de cette propriété, ce système est un modèle très intéressant pour la recherche fondamentale fournissant des systèmes biomimétiques (Fendler, 1982), (Chang *et al.*, 2000). L'AOT forme des agrégats aussi bien en présence, qu'en absence d'eau dans le milieu. Cependant, si l'eau est complètement absente du milieu, il n'y a pas de concentration micellaire critique définie et les structures formées sont très petites et très polydisperses.

La quantité d'eau solubilisée dans les micelles inverses est exprimée à l'aide d'un paramètre, W<sub>0</sub>, défini comme le rapport des concentrations molaires en eau et en tensioactif (ici, l'AOT), dans la solution :

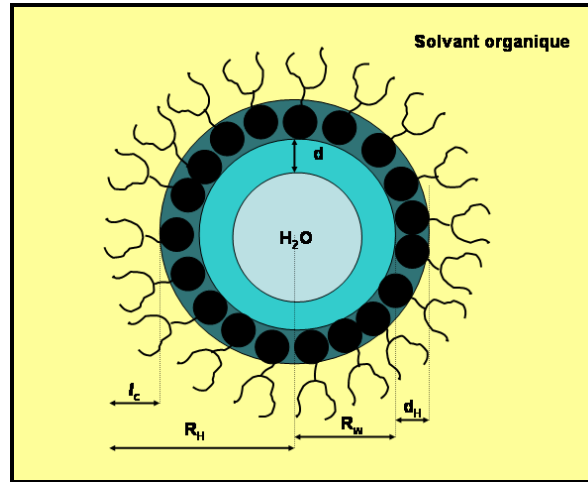
$$W_0 = \left[ \text{H}_2\text{O} \right] / \left[ \text{AOT} \right] \quad (\text{I.8})$$

La structure des micelles inverses a été caractérisée par de nombreuses méthodes expérimentales (dont un large aperçu est donné dans la revue de De et Maitra (De et Maitra, 1995)), citons, les techniques de fluorescence (Wong *et al.*, 1976), de RMN du proton (Maitra, 1984), (Hauser *et al.*, 1989), la spectroscopie infrarouge (Zhou *et al.*, 2002), (Boyd *et al.*, 2001), la diffusion de rayonnements (la SAXS (Amararene *et al.*, 2000), (Pileni *et al.*, 1985), (Hirai *et al.*, 1999b), (Brochette *et al.*, 1988), la SANS, (Arleth et Pedersen, 2001), (Robinson *et al.*, 1984), (Kotlarchyk *et al.*, 1982), ou la lumière (DLS) (Chatenay *et al.*, 1985), (Bohidar et Behboudnia, 2001), (Eicke et Rehak, 1976), (Hou *et al.*, 1988)), les méthodes acoustiques (Amararene *et al.*, 1997; Amararene *et al.*, 2000), etc. Toutes ces études suggèrent que les micelles inverses forment des gouttelettes d'eau sphériques. Celles-ci sont stabilisées d'une monocouche d'AOT et sont relativement monodisperses en tailles, environ 20 % du diamètre moyen (Eicke et Kvita, 1982), (Christ et Schurtenberger, 1994), (Arleth et Pedersen, 2001).

### I.5.1.3 Le modèle sphérique des micelles inverses

Pour interpréter les résultats expérimentaux obtenus sur la structure des micelles inverses, on utilise un modèle géométrique simple. On suppose, que celles-ci sont des gouttelettes d'eau

sphériques de rayon  $R_w$ , dispersées dans une phase organique continue, entourées d'une monocouche de tensioactif (ici d'AOT) (Fig. I-12).



**Figure I-12 :** Modèle sphérique concentrique d'une micelle inverse avec ses différents rayons. Les sphères et les lignes noires représentent la tête et la queue hydrophobe du tensioactif, respectivement (repris de la thèse de Valdez (Valdez, 2001)).

Les différentes régions de la micelle inverse et les rayons des sphères concentriques sont caractérisés comme suit :

- Au centre de la micelle (le cercle bleu clair), se trouve l'eau dite « libre » dont les caractéristiques physicochimiques sont proches de celles de l'eau pure.
- La couronne de couleur bleu foncée d'épaisseur  $d$ , constitue la couche d'eau « liée », dont les propriétés sont influencées par les charges portées par les têtes d'AOT et les contre-ions. L'épaisseur de la couche d'eau liée  $d$  varie avec  $W_o$ , et est estimée, par exemple, par RMN entre 3 et 5 Å (Maitra, 1984) (Valdez, 2001).
- La valeur du rayon  $R_w$  obtenue à partir des expériences de SANS, (Robinson *et al.*, 1984), (Kotlarchyk *et al.*, 1985) ou de SAXS (Amararene *et al.*, 2000), (Hirai *et al.*, 1999a), (Brochette *et al.*, 1988) donne l'épaisseur du cœur d'eau (dans ce dernier cas, la valeur de  $R_w$  inclut aussi l'épaisseur des têtes d'AOT,  $d_H$ ). L'épaisseur de  $d_H$  vaut approximativement 5.0 Å (Kotlarchyk *et al.*, 1985).
- Enfin, le rayon hydrodynamique de la micelle,  $R_H$ , qui peut être obtenu à partir des expériences de diffusion de la lumière (DLS) (Eicke et Rehak, 1976), (Chatenay *et al.*, 1985), (Bohidar et Behboudnia, 2001), (Zulauf et Eicke, 1979). Sa valeur peut être aussi estimée, avec une bonne précision, à partir de la somme  $R_w + l_c$ , où  $l_c$  est la longueur en conformation étendue de la chaîne ethylexyl de l'AOT (estimée à ~12 Å).

#### I.5.1.4 La relation entre le rayon $R_w$ de la micelle et le rapport $W_o$

Avec l'hypothèse de sphéricité pour les micelles, et en assumant d'une part, que la totalité de l'eau est répartie uniformément entre les différentes gouttelettes, et, d'autre part, que l'apport d'interface est uniquement due aux têtes d'AOT, on obtient les relations suivantes :

$$V = \frac{4}{3}\pi R^3 = n_{AOT}V_{AOT} + n_{H_2O}V_{H_2O} \quad \text{et} \quad 4\pi R^2 = n_{AOT}A^h \quad (I.9)$$

$R$  est le rayon de la partie polaire (souvent assimilé au rayon du cœur d'eau donc appelée par la suite  $R_w$ ).  $n_{AOT}$ ,  $n_{H_2O}$ ,  $V_{AOT}$  et  $V_{H_2O}$  sont le nombre de molécules d'AOT et d'eau et leurs volumes moléculaires, respectivement et  $A^h$  l'aire par tête polaire.

$$\frac{R_w}{3} = \frac{n_{H_2O} V_{H_2O}}{n_{AOT} A^h} + \frac{n_{AOT} V_{AOT}}{n_{AOT} A^h} \quad (I.10)$$

et finalement,

$$R_w(\text{\AA}) = \frac{3V_{H_2O}}{A^h} W_o + \frac{3V_{AOT}}{A^h} \quad (I.11)$$

avec  $W_o = n_{H_2O}/n_{AOT} = [H_2O]/[AOT]$  car,

$$[H_2O] = \frac{N_{av} n_{H_2O}}{N_{av}(n_{H_2O} + n_{AOT})} \quad (I.12)$$

et

$$[AOT] = \frac{N_{av} n_{AOT}}{N_{av}(n_{H_2O} + n_{AOT})} \quad (I.13)$$

où  $N_{av}$  est le nombre d'Avogadro.

L'expression I.11 indique qu'il est possible de contrôler directement la taille des microémulsions en faisant varier uniquement la teneur en eau dans le système.

Si on considère que la surface de la tête polaire de l'AOT est constante et optimale pour toutes les valeurs de  $W_o$  et vaut  $\sim 60 \text{ \AA}^2$  (Langevin, 1989), et que le volume occupé par une molécule d'eau confinée est aussi constant et proche de celui de l'eau pure,  $\sim 30 \text{ \AA}^3$ , on obtient pour la droite  $R_w$  en fonction de  $W_o$  une pente :

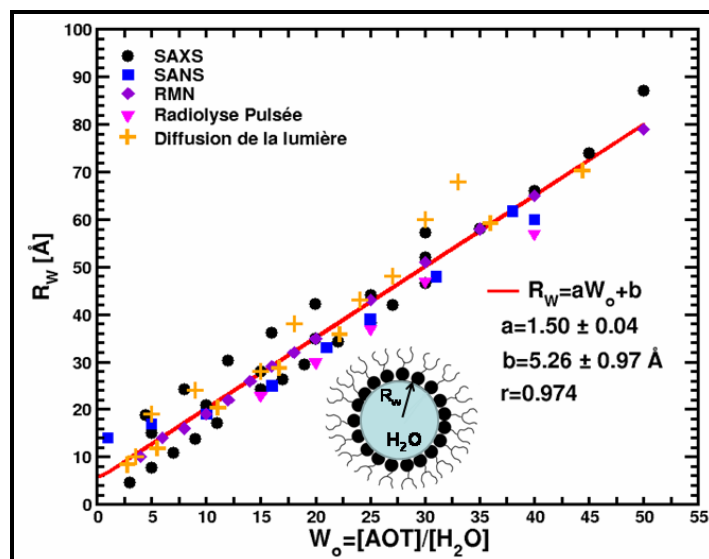
$$R_w(\text{\AA}) = \frac{3V_{H_2O}}{A^h} W_o = 1.5W_o \quad (I.14)$$

bien que reposant sur une hypothèse de sphéricité pour les micelles et sur l'invariance d' $A^h$ , cette relation est effectivement vérifiée par des nombreux résultats expérimentaux.

Sur la Fig. I.13, nous avons reporté les variations des valeurs de  $R_w$  en fonction du rapport  $W_o$ , pour des micelles inverses d'AOT dans l'isooctane<sup>8</sup> obtenues à partir de différentes techniques expérimentales (telle que la SAXS (Hirai *et al.*, 1999a), (Brochette *et al.*, 1988), (Amararene *et al.*, 2000)), la SANS (Pileni, 1993), (Arleth et Pedersen, 2001), la diffusion de la lumière<sup>9</sup> (Bohidar et Behboudnia, 2001), (Eicke et Rehak, 1976) (Zulauf et Eicke, 1979), la radiolyse pulsée (Pileni, 1993) et les données déduites des expériences de RMN de Maitra (Maitra, 1984)).

<sup>8</sup> Nous nous sommes uniquement intéressés à ce solvant car c'est celui que nous utilisons dans nos simulations

<sup>9</sup> Dans le cas des expériences de diffusion de la lumière, pour obtenir  $R_w$ , nous avons soustrait aux valeurs des rayons hydrodynamiques, la longueur de la molécule d'AOT ( $\sim 12 \text{ \AA}$ ).



**Figure I-13** : Variation linéaire de  $R_w$  avec  $W_o$ . La droite rouge donne l'ajustement linéaire des valeurs expérimentales. Note: Toutes les valeurs de  $R_w$  données sur la Figure ne tiennent pas compte de l'épaisseur de la tête d'AOT (i.e. Pour les valeurs de SAXS, nous avons soustrait aux valeurs expérimentales l'épaisseur de la tête polaire d'AOT, soit  $\sim 5.0$  Å (Kotlarchyk *et al.*, 1982)).

L'ajustement linéaire des points expérimentaux, reportés sur la Fig. I-13, donne une droite de pente  $a = 1.50 \pm 0.04$  et une ordonnée à l'origine égale à  $5.26 \pm 0.97$  Å.

La valeur de l'ordonnée à l'origine (i.e.  $3V_{AOT}/A^h$ ) de la relation I.11 pour  $W_o$  qui tend vers 0, donne le volume moyen occupé par une tête d'AOT :  $V_H$  (Kotlarchyk *et al.*, 1984). En prenant  $A^h \approx 60$  Å<sup>2</sup> et  $b = 5.26$ , on obtient un volume pour la tête polaire  $V_{AOT} = 105.2$  Å<sup>3</sup>. Avec cette valeur, on peut calculer son épaisseur  $d_H$  (en assumant celle-ci comme une sphère). Celle-ci vaut  $\sim 6.0$  Å. Cette valeur est similaire à la valeur de la littérature (Kotlarchyk *et al.*, 1985) (5.0 Å).

### I.5.1.5 La variation de la surface par tête polaire d'AOT en fonction du rapport $W_o$

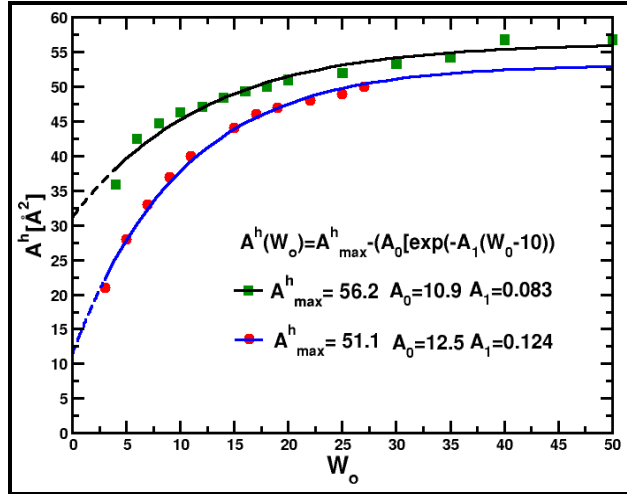
En réalité, la surface par tête polaire de l'AOT,  $A^h$ , n'est pas constante, mais varie progressivement en fonction du rapport  $W_o$  comme le montre la Fig. I.14. Sur cette Figure, nous avons tracé l'évolution de  $A^h$  en fonction du rapport  $W_o$ , pour des micelles inverses dans l'isooctane, déduites à partir des résultats de SAXS (Amararene *et al.*, 2000) (ronds rouges) et des expériences de RMN de Maitra (Maitra, 1984) (carrés verts). La différence entre les deux courbes s'explique par le fait que ces deux techniques expérimentales ne fournissent pas réellement la même information<sup>10</sup>. La croissance progressive de  $A^h$ , pour des valeurs de  $W_o < 20$ , est liée à une variation de l'interface induite par le changement de conformation de la molécule d'AOT avec la quantité d'eau solubilisée dans les micelles (Maitra, 1984), (Zhou *et al.*, 2002). Pour des valeurs de  $W_o > 20$ , la surface  $A^h$  tend vers une valeur maximale,  $A^h_{max} = 50 - 56$  Å<sup>2</sup>, qui diffère légèrement de la surface optimale  $60$  Å<sup>2</sup>, calculée par Langevin (Langevin, 1989).

Les points expérimentaux donnés sur la Fig. I-14 peuvent être ajustés avec une fonction exponentielle de la forme (Christ et Schurtenberger, 1994) :

<sup>10</sup> Dans le cas de la SAXS (ou la SANS), les informations structurales sont obtenues à partir des distributions spatiales des atomes. C'est une approche statique. Alors que dans le cas de la RMN, la structure des micelles est déduite des variations des propriétés dynamiques, par exemple, de l'eau confinée en relation avec la structure interne des micelles.

$$A^h = A_{\max}^h - (A_1 \exp[-A_2(W_0 - 10)]) \quad (I.15)$$

où  $A_{\max}^h$  est la surface maximale par tête polaire d'AOT et  $A^h$ , la surface par tête d'AOT en fonction du rapport  $W_0$ .



**Figure I-14 :** Variation de la surface par tête polaire de l'AOT ( $A^h$ ) en fonction du rapport  $W_0$  pour des micelles inverses d'AOT, dispersées dans l'isooctane. Les incertitudes sur les valeurs sont plus petites que la dimension des points et des carrés. En rond, les valeurs de Valdez (Valdez, 2001) et avec des carrés celles de Maitra (Maitra, 1984).

Les paramètres d'ajustement  $A_0$  et  $A_1$  de la fonction I.15 sont similaires à ceux donnés par Christ et Schurtenberger (Christ et Schurtenberger, 1994) (11 et 0.0963, respectivement). Quand à la valeur de  $A_{\max}^h$ , égale à  $56.2 \text{ \AA}^2$ , cette valeur est similaire à celle obtenue par Cabos et Delord (Cabos et Delord, 1979) ( $56 \text{ \AA}^2$ ), par Zulauf et Eicke (Zulauf et Eicke, 1979) ( $55 \text{ \AA}^2$ ) ou par Langevin ( $60 \text{ \AA}^2$ ) (Langevin, 1989). Dans le cas de la valeur de  $A_{\max}^h$  issue de Valdez, celle-ci vaut  $51.1 \text{ \AA}^2$ . Comme les valeurs obtenues par Maitra (Maitra, 1984) sont plus proches de la littérature, nous avons utilisé ces dernières pour les calculs discutés dans les sections suivantes.

### I.5.1.6 Nature de l'eau dans les micelles

De nombreuses études expérimentales ont permis de caractériser les propriétés de l'eau confinée dans les micelles inverses, citons, par exemple, la spectroscopie de fluorescence (Falcone *et al.*, 2006), la spectroscopie infrarouge avec transformée de Fourier (FTIR) (Jain *et al.*, 1989), la calorimétrie (Hauser *et al.*, 1989), les méthodes ultrasonores (Amararene *et al.*, 2000), TeraHz spectroscopie (Boyd *et al.*, 2001), la diffusion de neutrons (Harpham *et al.*, 2004) ainsi que les méthodes théoriques de simulations de dynamiques moléculaires (Harpham *et al.*, 2004), (Faeder *et al.*, 2003), (Faeder et Ladanyi, 2005).

Toutes ces méthodes ont montré que l'eau confinée dans les micelles inverses adopte au moins trois états, qui peuvent être décrits selon trois couches successives dont la proportion varie avec  $W_0$  :

1. Pour des valeurs de  $W_0 < 6-7$ , l'eau est considérée comme « figée », en interaction directe avec les têtes polaires et les contre-ions. Les 2-4 premières molécules sont très fortement liées au groupe  $\text{SO}_3$  de l'AOT. Ces molécules d'eau ne gèlent pas (Hauser *et al.*, 1989) et ont une viscosité élevée, une mobilité très réduite (Harpham *et al.*, 2004), une plus grande densité (Amararene *et al.*, 2000). A cette taille de micelle, la compressibilité adiabatique des micelles est celle essentiellement du film d'AOT (Amararene *et al.*, 2000).

2. Pour des valeurs de  $W_o$  comprises entre 7 et 10, l'eau est considérée comme « liée » aux groupes polaires hydratés jusqu'à environ 12 molécules/têtes (Jain *et al.*, 1989), et forme alors la zone interfaciale.
3. Autour de  $W_o \approx 10-13$ , l'hydratation de l'AOT et des ions est plus ou moins complète et l'eau migre alors au centre des micelles pour former le pool d'eau « libre » avec des caractéristiques statiques et dynamiques qui tendent vers l'eau pure; même si elle en garde encore quelques différences (Baruah *et al.*, 2006), comme, par exemple, une compressibilité adiabatique  $\sim 2$  fois plus élevée que l'eau pure (soit  $\sim 80 \cdot 10^{-5}$  MPa pour des micelles avec  $W_o > 30$ ) (Amararene *et al.*, 2000).

Le résultat précédant peut paraître surprenant, si on considère que, pour des micelles de grande taille, l'eau micellaire est considérée comme majoritairement sous forme d'eau libre et donc devrait avoir une compressibilité adiabatique similaire (ou relativement proche)<sup>11</sup> à celle de l'eau pure. Un moyen de vérifier ces résultats serait de simuler des micelles inverses de plus grande taille avec des rapports  $W_o$  au moins égaux à  $W_o > 30$ . Pour des raisons de coûts de calcul, ce n'est pas possible, en raison du fait que la taille des systèmes simulés serait énorme, comme le laisse supposer les valeurs données dans le Tab. I.2.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes focalisés sur des micelles inverses avec  $W_o \leq 7$ , et nous donnerons quelques pistes sur les propriétés de l'eau dans les micelles de cette taille.

#### I.5.1.7 Le volume moyen d'une molécule d'eau confinée

En utilisant les valeurs ajustées de  $A^h$  de Maitra (Fig. I-14), on peut calculer le volume moyen occupé par une molécule d'eau micellaire  $V_{H_2O}$ , en utilisant la pente de la relation I.14 (soit  $3V_{H_2O}/A^h = 1.5$ ). Dans le cas des valeurs de  $R_w^{exp}$ , celles-ci ont été calculées avec la relation I.12 avec la pente et l'ordonnée à l'origine, obtenues à partir de l'ajustement des valeurs expérimentales données sur la Fig. I-13. Le nombre d'agrégation  $n_{AOT}$  a été calculé pour chaque valeur de  $W_o$ , en divisant la surface du cœur d'eau sphérique de rayon  $R_w^{exp}$  ( $4\pi(R_w^{exp})^2$ ) par la valeur de  $A^h$ . L'ensemble de ces valeurs ont été reportées dans le Tab. I-2.

---

<sup>11</sup> On ne peut croire que c'est un problème d'erreur statistique, cela ne semble pas être le cas puisque les auteurs indiquent une erreur sur les compressibilités  $\pm 1 \cdot 10^{-5}$  MPa.

$W_o$	$R_w^{exp}$	$R_w^{calc}$	$d$	$V_{H_2O}$	$P_B$	$n_{AOT}$	$A^h$	$n_F$	$n_B$	$n_{H_2O}$	$V_B$	$\alpha$
2	8.3	12.0	3.98*	17.5	0.86	25	35.0	7	43	50	15.5	1.94
3	9.8	13.1	3.97*	18.4	0.79	33	36.7	21	78	99	15.3	1.97
4	11.3	14.2	3.96	19.1	0.73	42	38.3	46	122	168	15.0	2.00
5	12.8	15.5	4.00*	19.8	0.68	52	39.7	83	177	260	15.1	1.99
6	14.3	16.7	4.42	20.5	0.67	63	41.0	124	254	378	15.8	1.90
7	15.8	18.0	4.15*	21.1	0.60	75	42.2	210	315	525	15.2	1.98
8	17.3	19.3	4.21	21.7	0.57	87	43.3	301	395	696	15.3	1.96
10	20.3	22.0	4.22	22.7	0.50	115	45.3	566	574	1140	15.4	1.95
12	23.3	24.7	4.19	23.5	0.45	146	47.0	959	781	1740	15.5	1.94
14	26.3	27.5	4.32	24.2	0.42	180	48.4	1470	1050	2520	16.0	1.87
16	29.3	30.4	4.14	24.8	0.37	218	49.6	2197	1275	3472	15.8	1.90
18	32.3	33.2	4.00	25.3	0.33	260	50.6	3134	1528	4662	15.6	1.92
20	35.3	36.1	3.92	25.7	0.30	305	51.4	4269	1811	6080	15.6	1.92
25	42.8	43.4	3.59	26.5	0.23	434	53.1	8321	2504	10825	15.0	2.00
30	50.3	50.8	3.66	27.1	0.20	588	54.1	14036	3574	17610	15.5	1.93
35	57.8	58.3	3.49	27.4	0.17	766	54.8	22209	4566	26775	14.8	2.02
40	65.3	66.3	3.18	27.6	0.14	969	55.3	33331	5389	38720	13.1	2.29
50	80.3	80.7	3.00	27.9	0.11	1452	55.8	64670	7830	72500	10.6	2.84

**Tableau I-2 :** Paramètres structuraux des micelles inverses en fonction du rapport  $W_o$ .  $R_w^{exp}(\text{Å})$ : rayon du cœur d'eau calculé en utilisant les valeurs expérimentales de la Fig. 1.13. La valeur de  $R_w^{calc}$  (en Å) a été calculée avec les valeurs de  $A^h$  de Maitra (Maitra, 1984),  $V_{H_2O}$  et la relation I.19.  $d$  est l'épaisseur de la couche d'eau liée (en Å),  $V_{H_2O}$  le volume moyen d'une molécule d'eau confinée ( $\text{Å}^3$ ),  $A^h$ : la surface par tête polaire (en  $\text{Å}^2$ ),  $P_B$  la fraction molaire en eau liée (en %),  $n_{AOT}$ , le nombre de molécule d'AOT par micelle.  $n_B$  et  $n_F$  sont les nombres de molécules d'eau liées et libres, respectivement  $n_{H_2O}$ : le nombre de molécules d'eau par micelle,  $V_B$  le volume moyen d'une molécule d'eau liée et  $\alpha$ : le rapport entre les volumes d'eau libre ( $30 \text{ Å}^3$ ) et liée. Les valeurs de «  $d$  » suivies d'un astérisque sont issues des valeurs de RMN de Valdez (Valdez, 2001).

Les résultats de ce calcul montrent que le volume moyen occupé par une molécule d'eau  $V_{H_2O}$  dans les micelles dépend du rapport  $W_o$ . Pour des microémulsions de petites tailles (à  $W_o=2$ ), la valeur de  $V_{H_2O}$  est environ  $\sim 1.9$  fois plus faible que le volume d'une molécule d'eau pure ( $30 \text{ Å}^3$ ). Et à mesure que la taille des MI augmente, et que la quantité d'eau libre augmente, le volume  $V_{H_2O}$  tend à se rapprocher de celui de l'eau pure.

Le volume moyen d'une molécule d'eau confinée dépend de son état lié (B) ou libre (F). Si on admet, que l'eau dans les micelles inverses peut se trouver sous deux états : soit liée (B), soit libre (F) : il est possible de calculer les fractions molaires en eau liée  $P_B$  et libre  $P_F$  dans les micelles en fonction de  $W_o$  :

$$P_B = \frac{n_B}{n_B + n_F} = \frac{n_B}{n_{H_2O}} \quad \text{et} \quad P_F = \frac{n_F}{n_B + n_F} = \frac{n_F}{n_{H_2O}} \quad (I.16)$$

avec  $P_B + P_F = 1$

Ce qui donne pour  $P_B$  :



$$\frac{n_B}{n_F} = \frac{1}{P_B} - 1 \quad (\text{I.17})$$

Les valeurs de  $P_B$  peuvent être obtenues à partir des déplacements chimiques des protons des molécules d'eau liée et libre (Maitra, 1984), (Valdez, 2001).

En utilisant uniquement les paramètres géométriques de la micelle (Fig. I-12), on peut aussi calculer la valeur de  $P_B$  avec la relation donnée par Maitra (Maitra, 1984):

$$P_B = 1 - \left( 1 - \frac{d}{R_w^{\text{exp}}} \right)^3 \quad (\text{I.18})$$

où  $d$  est l'épaisseur de la couche d'eau liée (déduite des expériences de RMN) et  $R_w^{\text{exp}}$  le rayon du cœur d'eau obtenu à partir des valeurs d'ajustement données sur la Fig. I-13.

En utilisant la relation I.18 avec les valeurs de  $d$ , données par Maitra et Valdez (pour les micelles avec  $W_o=2, 3, 5$  et  $7$ ) et les valeurs de  $R_w^{\text{exp}}$ , nous avons calculé la fraction d'eau liée  $P_B$  pour chaque  $W_o$  (Tableau I.2). Nos valeurs de  $P_B$  sont similaires à celles calculées par Maitra (Maitra, 1984) et montrent que pour des MI avec  $W_o \leq 2$ , plus de 86 % des molécules d'eau sont liées aux têtes d'AOT et forment la couche d'eau liée. Cette proportion diminue avec  $W_o$ , et, à  $W_o=10$ , on a autant de molécules d'eau liées que libres (i.e.  $P_B = P_F$ ). Pour des valeurs de  $W_o > 10$ , la majorité des molécules d'eau confinées forment le pool d'eau libre au centre de la micelle inverse. Nos calculs montrent aussi que pour des microémulsions de grandes tailles (ici  $W_o=50$ ), seules ~11 % des molécules d'eau sont impliquées dans la formation de la zone interfaciale.

Avec la valeur de  $P_B$  et le nombre de total de molécules d'eau par micelles  $n_{H_2O}$  (obtenus avec la relation  $W_o n_{AOT}$ ), on peut déterminer le nombre de molécules d'eau liées  $n_B$  et libres  $n_F$  dans les micelles, en fonction du rapport  $W_o$  (relations I.17 et I.18). Les résultats sont reportés dans le Tab. I-2.

Finalement, avec les valeurs de  $n_B$ ,  $n_F$ , et le volume occupée par une molécule d'eau libre  $V_F \sim 30 \text{ \AA}^3$ , on peut déterminer le volume moyen d'une molécule d'eau liée  $V_B$  en fonction de  $W_o$  :

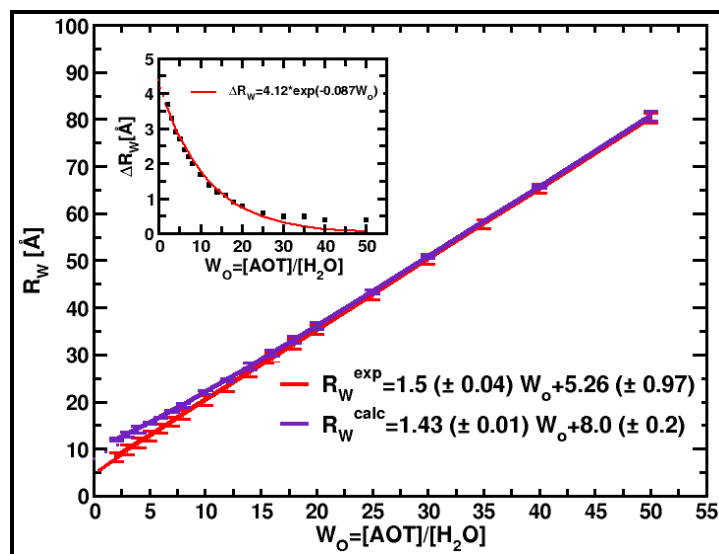
$$\begin{aligned} V_B &= \frac{(n_B + n_F)V_{H_2O} - n_F V_F}{n_B} \\ &= \frac{n_{H_2O} V_{H_2O} - n_F V_F}{n_B} \end{aligned} \quad (\text{I.19})$$

Les résultats sont présentés dans le Tab. I.2. Nos calculs indiquent le volume  $V_B$  varie peu avec le rapport  $W_o$  et est proche de  $15.5 \text{ \AA}^3$ , soit un rapport  $\alpha = V_F/V_B \approx 1.9$  pour des micelles avec  $W_o=2$ . Cette valeur est différente de celle calculée par Valdez (Valdez, 2001) ( $\alpha=4/3$ ), en utilisant ses valeurs de SAXS et de RMN. On remarque aussi que pour des micelles de grandes tailles (i.e.  $W_o > 20$ ), la valeur de  $V_B$  diminue et le rapport  $\alpha$  augmente. Ceci est causé par l'erreur sur les valeurs de  $d$ , qui entrent dans le calcul de l'eau liée, ce qui limite pour les grandes valeurs de  $W_o$ , l'intérêt de la méthode.

Finalement, dans les sections, nous avons montré que les dimensions des rayons des cœurs d'eau expérimentaux  $R_w^{\text{exp}}$  étaient bien ajustées avec le modèle sphérique (Fig. I.13). Du fait que les valeurs de  $A^h$  et de  $V_{H_2O}$  ne soient pas constantes avec le rapport  $W_o$ , nous avons aussi calculé le rayon du cœur d'eau des micelles  $R_w^{\text{calc}}$ , en utilisant les valeurs de  $A^h$  et de  $V_{H_2O}$  pour chaque valeur de  $W_o$  avec l'expression suivante:

$$R_w^{\text{calc}}(W_o) = \frac{3 V_{H_2O}(W_o)}{A^h(W_o)} + \frac{3 V_{AOT}}{A^h(W_o)} \quad (\text{I.20})$$

Si le modèle sphérique est valide pour toutes les valeurs de  $W_o$ , les valeurs  $R_w^{\text{calc}}$  pour chaque rapport  $W_o$  données dans le Tab. I-2 et reportées sur la Fig. I-15, droite violette, devraient pouvoir ajuster les valeurs des rayons expérimentaux, données par la droite rouge. Dans l'insert de cette figure, nous donnons l'écart  $\Delta R_w$  entre les valeurs  $R_w^{\text{calc}}$  et  $R_w^{\text{exp}}$  (i.e.  $R_w^{\text{calc}} - R_w^{\text{exp}}$ ).



**Figure I-15** : Variation des rayons des cœurs  $R_w$  d'eau en fonction du rapport  $W_o$ ,

Comme le montre cette Figure, les valeurs de  $R_w^{\text{calc}}$  ajustent bien les valeurs de  $R_w^{\text{exp}}$  pour des micelles inverses avec un rapport  $W_o > 15$ . Pour des micelles avec des rapports  $W_o$  inférieurs, les valeurs de  $R_w^{\text{calc}}$  sont significativement plus élevées que le rayon expérimental  $R_w^{\text{exp}}$ , et pourrait donc suggérer que les micelles inverses avec  $W_o < 15$  ne sont pas sphériques. L'ajustement linéaire des points  $R_w^{\text{calc}} = f(W_o)$  donne une droite de pente  $a = 1.43 \pm 0.01$  et d'ordonnée, à l'origine  $b = 8.0 \pm 0.2$ .

### I.5.1.8 Les limites du modèle géométrique

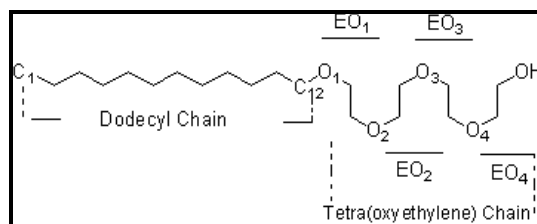
Dans les sections précédentes pour discuter les propriétés structurales des micelles inverses, nous avons fait appel à un modèle sphérique des microémulsions. Malgré son large succès, ce modèle présente quelques lacunes. Par exemple, il ne tient pas compte du fait que certains paramètres expérimentaux peuvent influencer sur les paramètres entrant dans l'expression I.2. Citons, par exemple, l'effet des ions (Eastoe *et al.*, 1992) (Hou *et al.*, 1988) (qui vont modifier la valeur de  $A^h$ ), de la température (Eastoe *et al.*, 1991), (Zulauf et Eicke, 1979), ou le type d'huile (qui va modifier la courbure spontanée, diminuer la surface par tête polaire moyenne  $A^h$  et augmenter le nombre d'agrégation  $n_{\text{AOT}}$ ) des micelles d'AOT (Amararene *et al.*, 2000).

De plus, on sait que la polydispersité des solutions d'AOT/H<sub>2</sub>O/huile a été estimée expérimentalement, de l'ordre de 15-20% (Eicke et Kvita, 1982), (Christ et Schurtenberger, 1994), (Arleth et Pedersen, 2001). Ceci, implique que, comme l'on montré récemment, Arleth et al (Arleth et Pedersen, 2001), en utilisant la SANS avec variation de contraste que les spectres de diffusions peuvent aussi bien être ajustés par un modèle de sphère polydisperses qu'un modèle contenant un mélange de sphères polydisperses et d'ellipsoïdes polydisperses ou encore des ellipsoïdes monodisperses. Ce qui rend par conséquent, l'interprétation des spectres de diffusion non univoque. C'est notamment le cas des petites micelles inverses (i.e. avec un rapport  $W_o < 15$ ), où l'existence de micelles inverses non sphériques est plus probable.

## I.5.2 Les micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> dans le décane

### I.5.2.1 La molécule de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>

La molécule de tétra éthylène glycol monododecylether (C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>) à une formule brute égale à C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>4</sub>OH (Fig. I-16).



**Figure I-16** : La structure du  $C_{12}E_4$  avec sa chaîne hydrocarbonée dodecyl et sa tête polaire tétraéthylène oxyde.

Ce détergent non ionique, de 362.55 g/mol, est constitué d'une chaîne aliphatique en  $C_{12}$  (avec une longueur en conformation étendue égale à  $\sim 13.8 \text{ \AA}^{12}$ ) et d'une tête polaire hydrophile, constituée de quatre unités éthylène-oxyde EO (i.e.  $(OC_2H_4)_4OH$ ) avec similaire à la partie hydrophobe, dans sa conformation étendue.

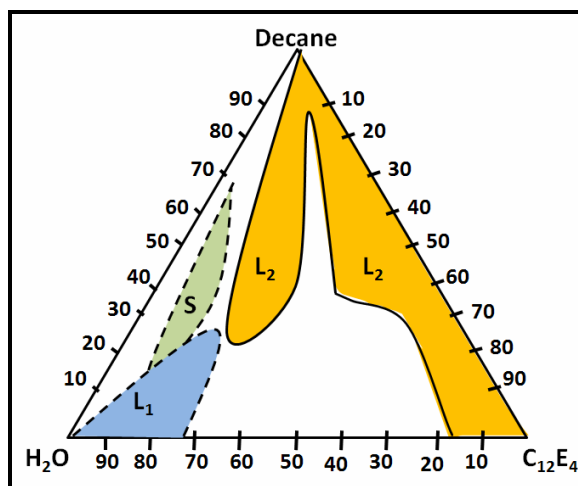
En solution aqueuse, les tensioactifs non ioniques de la classe  $C_iE_j$ , (ou  $C_iH_{2j+1}(OC_2H_4)_jOH$ ) présentent une large variété de mésophases (éponges, cubiques, hexagonales ou lamellaire) (Shimobouji *et al.*, 1989), en fonction de la température et de la longueur de la tête EO. C'est le cas des composés à longue chaîne polaire (i.e.  $C_{12}E_6$ ,  $C_{12}E_8$ ), où ces phases existent dans une large plage de température. A l'opposé, les tensioactifs à courte tête polaire (i.e.  $C_{12}E_1$ ) sont très peu solubles dans l'eau et présentent ou pas de mésophases caractéristiques. Enfin pour les composés intermédiaires (i.e.  $C_{12}E_2$ ,  $C_{12}E_4$ ) on observe une large variété de structures dans une plage de température restreinte (Lynch *et al.*, 2000).

### I.5.2.2 Le système micellaire inverse $C_{12}E_4/H_2O/décane$

Comme l'AOT, le  $C_{12}E_4$  forme des micelles inverses dans un grand nombre de solvants organiques, aussi bien linéaires (décane, dodécane) que cycliques (cyclohexane). Une des caractéristiques de ce système est d'être très sensible à la température et d'avoir un diagramme de phase qui présente différentes régions dont l'étendue change avec la température, comme l'ont montré les travaux de Friberg (Friberg *et al.*, 1976b), Kunieda et Shinoda (Kunieda et Shinoda, 1979), notamment.

Sur la Fig. I-17, nous présentons le diagramme de phase du système ternaire  $C_{12}E_4/H_2O/décane$  donnée par (Nilsson et Lindman, 1982), déduit des mesures de RMN à différentes températures autour de la TIP ( $20^\circ\text{C}$  pour ce système ternaire (Friberg *et al.*, 1976a)).

<sup>12</sup> Longueur obtenue par modélisation moléculaire avec le logiciel DS Viewer Pro de Alcelrys.



**Figure I-17** : Diagramme de phase du système ternaire  $C_{12}E_4/H_2O/decane$ . redessiné d'après (Nilsson et Lindman, 1982).  $L_1$  ; phase micellaire directe,  $S$  ; phase de détergents et  $L_2$  ; phase micellaire directe.

L'apparition des différentes phases et leurs étendues dépendent de la température par rapport à la température d'inversion de phase. Les différentes phases  $L_1$ ,  $S$  et  $L_2$  sont présentes pour des températures inférieures ( $\sim 5^\circ\text{C}$ ), proches ( $18^\circ\text{C}$ ) et supérieures ( $21^\circ\text{C}$ ) de la TIP, respectivement.

Contrairement aux systèmes micellaires inverses d'AOT, pour lesquelles les résultats expérimentaux sont très abondants, les micelles inverses  $C_{12}E_4$  ont été beaucoup moins étudiées. Citons quand même les travaux de diffusion de neutrons (Ravey *et al.*, 1984), de la lumière (Merdas *et al.*, 1996), (Vasilescu *et al.*, 1995), de spectroscopie de fluorescence avec sonde (Caldararu *et al.*, 1994), (Vasilescu *et al.*, 1995), (Pant et Levinger, 2000) et les méthodes ultrasonores effectuées au Laboratoire d'Imagerie Paramétrique (Merdas *et al.*, 1996).

De ces travaux, il en ressort que la quantité d'eau solubilisée dans les micelles inverses augmente avec la température et le type de solvant organique (branché, linéaire). Le nombre d'agrégation  $n_{C_{12}E_4}$  et la taille du rayon du cœur polaire (tête  $(OC_2H_4)_4-OH + \text{eau}$ ) s'accroissent avec  $W_o$ , mais décroissent avec la température. La taille de la micelle, avec un rapport  $W_o$  constant et pour une même température dépend du type de solvant : pour des solvants linéaires (decane, dodécane), l'agrégation est favorisée et elle est d'autant plus augmentée que la longueur de la chaîne aliphatique est longue. De plus, des résultats de DLS (Vasilescu *et al.*, 1995) suggèrent aussi que dans ces solvants, les micelles inverses de  $C_{12}E_4$  sont, en moyenne, de formes ellipsoïdales, alors que, dans d'autres solvants organiques (comme par exemple le cyclohexane), les micelles restent sphériques avec l'augmentation du rapport  $W_o$ .

Les propriétés structurales de l'eau confinée dans les micelles inverses non ioniques ont été étudiées expérimentalement par spectroscopie de fluorescence avec sondes (Pant et Levinger, 2000), (Qi et Ma, 1998), (Caldararu *et al.*, 1994), RMN et spectroscopie infrarouge (Kawai *et al.*, 1995) et récemment par des simulations moléculaires (Rodriguez *et al.*, 2007). Il en ressort que l'on peut distinguer trois états pour l'eau confinée en fonction du rapport  $W_o$ . Dans le cas des micelles inverses constituées de  $C_{12}E_4$  on a (Pant et Levinger, 2000), (Qi et Ma, 1998):

1. Pour  $W_o \leq 1.1$ , les molécules d'eau confinées sont complètement « figées ». Elles forment une première couche d'hydratation très fortement liée par des liaisons hydrogènes aux groupes éthylène oxydes (EO) et hydroxyles des détergents. Cette eau est peu mobile.
2. Entre  $1.1 < W_o \approx 4.5$ , les molécules d'eau forment une seconde couche d'hydratation à proximité des têtes polaires et sont considérées comme « liées ». Cette eau est plus mobile que la première couche d'hydratation.
3. Enfin, pour  $W_o > 5.0$ , l'hydratation des têtes polaires des molécules de  $C_{12}E_4$  est plus ou moins complète et l'eau en excès forme le pool d'eau « libre » avec des caractéristiques dynamiques, similaires à celles de l'eau pure.

On peut ajouter que l'apparition successive des trois états de l'eau en fonction de  $W_o$  dépend aussi de la longueur de la chaîne EO. Par exemple, dans le cas du Triton X-100 (un mélange de tensioactif avec une longueur moyenne pour la tête polaire de 9.5 unités éthylène oxyde), la succession des trois étapes est retardée par rapport à des micelles de  $C_{12}E_4$ . Et on montre (Qi et Ma, 1998) que pour  $W_o < 1.8$ , l'eau confinée majoritairement figée, pour  $1.8 < W_o < 5.3$  l'existence d'eau liée est probable et la formation du pool d'eau libre apparaît à  $W_o > 5.3$ .

### I.6 Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons présenté les propriétés des systèmes tensioactifs en solution. Nous avons montré comment en changeant les paramètres expérimentaux (comme la température, la concentration en solvant etc.), on pouvait favoriser l'apparition des différentes mésophases et notamment la phase micellaire inverse, qui est le sujet de cette thèse.

En prenant comme exemple les micelles inverses constituées d'AOT, nous avons montré qu'il était possible à partir d'un modèle géométrique simple (sphères monodisperses) d'ajuster les résultats expérimentaux de la littérature et d'obtenir les paramètres de structure des microémulsions (tels que le rayon du cœur d'eau, le nombre d'agrégation, la surface par tête polaire, le volume moyen des molécules d'eau confinées, etc.). Les valeurs obtenues sont rassemblées dans le Tab. I-2. Nous montrons aussi que pour des micelles d'AOT peu hydratées avec un rapport  $W_o < 15$ , le modèle sphérique n'ajuste pas de manière parfaite les résultats expérimentaux et donc que la forme des micelles inverses peut être différente de la sphère. Cette incertitude sur la forme des agrégats fait que nous nous sommes intéressés à étudier les propriétés structurales des micelles inverses d'AOT avec un rapport  $W_o \leq 7$ , à l'aide des techniques de simulations moléculaires. Les résultats obtenus seront décrits dans le chapitre III.



---

# Chapitre II : La dynamique moléculaire

---

## II.1 Introduction

Depuis les premières de simulations de liquides simples effectuées par Metropolis et ses collaborateurs (Metropolis et al., 1953) et Wood et Parker (Wood et Parker, 1957), les techniques de « physique et de chimie computationnelle » ont connu un essor considérable et se révèlent des outils de choix, de nos jours, pour étudier au niveau atomique les propriétés des phases condensées (comme, nous le verrons plus loin).

Depuis une quinzaine d'années, avec l'augmentation des moyens informatiques et l'existence d'algorithmes de simulation de plus en plus performants, de nombreuses techniques de physique computationnelle, méthodes stochastiques (Monte Carlo (Frenkel et Smit, 2002), Brownienne (Ermak et McCammon, 1978)) ou déterministes (telle que la dynamique moléculaire (DM) (van Gunsteren et al., 2006) se révèlent de plus en plus présentes et accessibles dans les laboratoires pour interpréter les expériences et peuvent être confrontées avec les résultats expérimentaux.

Dans ce qui suit, nous parlerons uniquement de la dynamique moléculaire (DM). Nous verrons comment, à partir d'une structure atomique initiale et d'une fonction d'énergie potentielle, il est possible de modéliser l'évolution temporelle d'un système moléculaire en solution et de reproduire des propriétés structurales de systèmes de plus en plus complexes contenant plusieurs dizaines à plusieurs centaines de milliers d'atomes (avec une limite, à l'heure actuelle, de l'ordre de  $\sim 2.7 \cdot 10^6$  atomes<sup>13</sup>). Nous discuterons ensuite quelques techniques de dynamiques moléculaires disponibles dans le code de dynamique moléculaire ORAC, que nous avons utilisé pour ce travail de thèse. Enfin, nous discuterons les différentes approches, permettant de contrôler les paramètres physiques comme la température ou la pression.

## II.2 La dynamique moléculaire

Le comportement d'un système de particules composé de noyaux, d'atomes, d'électrons est en principe décrit par les lois de la mécanique quantique et devrait donc être étudié par des méthodes ab-initio. Les moyens informatiques actuels permettent d'étudier par des méthodes ab-initio, que des systèmes contenant, au plus, quelques centaines d'atomes, le temps de calcul étant proportionnel au cube du nombre d'électrons. Par conséquent, pour des systèmes de grande taille, comme ceux étudiés dans cette thèse, l'approche la plus viable est d'utiliser la dynamique (ou mécanique) moléculaire classique. Cette approche est acceptable, si on fait quelques approximations. La première est de considérer que le mouvement des électrons est beaucoup plus rapide que celui des noyaux (approximation de Born-Oppenheimer) et donc de considérer que l'évolution d'un système moléculaire peut être uniquement décrit par l'énergie du système, en fonction des coordonnées des noyaux et de quelques paramètres (comme l'étirement des liaisons, l'ouverture et la fermeture des angles de valence, la rotation autour des liaisons etc.). Le système moléculaire est donc décrit à l'aide de la mécanique classique et des lois de Newton. A cause de ces approximations, la DM ne peut pas être utilisée directement pour étudier les réactions chimiques, car le système garde tout le temps son identité chimique. Dans ce cas, il est possible d'utiliser une approche « mixte » mêlant les principes de la mécanique quantique et de la mécanique moléculaire ou QM/MM (Gao, 1996). En utilisant cette approche, la partie « réaction chimique » du système est traitée avec la mécanique quantique alors que l'évolution du reste du système est traitée avec la

---

<sup>13</sup> Comme les simulations explicites récentes de ribosome ( $2.64 \times 10^6$  atomes) (Sanbonmatsu, 2005) ou du virus de la mosaïque du Tabac  $\sim 1 \times 10^6$  atomes) (Freddolino, 2006).

mécanique moléculaire classique.

### II.3 Hamiltonien et fonction d'interaction du système

La dynamique moléculaire est utilisable pour l'étude d'un système atomique ou moléculaire, si une modélisation préalable du système a été faite. Cette condition implique qu'on ait défini le potentiel qui agit entre les molécules et les degrés de libertés (DDL) du système.

Tous les degrés de liberté représentés explicitement doivent être traités de façon classique. Ensuite, il faut choisir la fonction qui décrit les interactions en fonction des degrés de liberté explicites du modèle. Enfin, il faut sélectionner une méthode de simulation pour échantillonner statistiquement les configurations du système. Puisque que la DM est basée sur la mécanique classique, toutes les méthodes qui la concernent sont dérivées de l'Hamiltonien  $\mathcal{H}$  du système, qui a la forme :

$$\mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p}; \mathbf{m}, \mathbf{s}) = \mathcal{K}(\mathbf{p}; \mathbf{m}) + U(\mathbf{r}; \mathbf{s}) \quad (\text{II.1})$$

où  $\mathbf{r}$ ,  $\mathbf{p}$ ,  $\mathbf{m}$  et  $\mathbf{s}$  sont les coordonnées, les impulsions, la masse et les paramètres du champ de force, respectivement. L'énergie cinétique,

$$\mathcal{K}(\mathbf{p}; \mathbf{m}) = \sum_{i=1}^n \frac{p_i^2}{2m_i} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} m_i v_i^2 \quad (\text{II.2})$$

dépend uniquement des masses atomiques  $m_i$  et des vitesses  $v_i$ . Elle est indépendante des coordonnées  $\mathbf{r}$  de la particule. L'énergie potentielle qui décrit l'énergie d'interaction en fonction des coordonnées  $\mathbf{r}$  des particules :

$$U(\mathbf{r}; \mathbf{s}) = U(r_1, r_2, \dots, r_n, s_1, s_2, \dots, s_n) \quad (\text{II.3})$$

La fonction d'interaction est une somme de termes qui modélise les différents types d'interactions entre les atomes d'une molécule ou d'un ensemble d'atomes.

Lors des simulations de dynamique moléculaire, les trajectoires sont générées à partir des forces agissant sur les atomes, qui sont définis par :

$$\mathbf{f}_i = -\frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_M, s_1, s_2, \dots, s_M) \quad (\text{II.4})$$

### II.4 La fonction d'énergie potentielle ou champs de force

Les informations sur les interactions entre tous les atomes d'un système moléculaire sont donc contenues dans une fonction d'énergie potentielle  $U(\mathbf{r}; \mathbf{s})$ <sup>14</sup>. Les paramètres de cette fonction sont spécifiques du modèle moléculaire étudié et sont une des clefs de voûte des calculs effectués en DM. Pour un système moléculaire, l'expression de l'énergie potentielle, en fonction des positions  $\mathbf{r}$  des  $N$  particules (usuellement d'atomes),  $U(\mathbf{r}^N)$ , est donnée généralement par la somme de deux termes liés aux interactions intramoléculaires,  $U_{\text{intra}}$  et intermoléculaires,  $U_{\text{inter}}$  :

$$U(\mathbf{r}^N) = U_{\text{intra}} + U_{\text{inter}} \quad (\text{II.5})$$

<sup>14</sup> On simplifiera par la suite  $U(\mathbf{r}^N)$ .



Ces termes seront détaillés dans les sous-sections suivantes.

#### II.4.1 Les interactions intramoléculaires ou « liantes »

Le terme « intra » désigne les interactions mettant en jeu les atomes reliés par une ou plusieurs liaisons covalentes (au maximum 3). Dans les champs de force les plus courants, comme AMBER (Case *et al.*, 2005) ou CHARMM (MacKerell *et al.*, 1998b), les interactions intramoléculaires sont décrites par la somme des contributions suivantes :

$$U = U_{\text{liaison}} + U_{\text{angle}} + U_{\text{propre}} + U_{\text{impropre}} \quad (\text{II.6})$$

où  $U_{\text{liaison}}$ ,  $U_{\text{angle}}$ ,  $U_{\text{propre}}$  et  $U_{\text{impropre}}$  représentent les contributions à l'énergie potentielle d'interaction des liaisons covalentes, des angles de valences et des torsions propres et impropres. Ces potentiels seront détaillés dans les paragraphes suivants et une représentation est donnée sur la Fig. II.3

##### II.4.1.1 Les potentiels d'interaction de liaison et d'angle

La modélisation des potentiels d'interaction de liaison entre deux atomes successifs ou « liaisons » et de torsion des angles de valence entre 2 liaisons covalentes successives ou « angle » est décrite par des fonctions harmoniques de forme :

$$U_{\text{liaison}} = \sum_{\text{liaison}} K_b (r - r_0)^2 \quad (\text{II.7})$$

$$U_{\text{angle}} = \sum_{\text{angle}} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (\text{II.8})$$

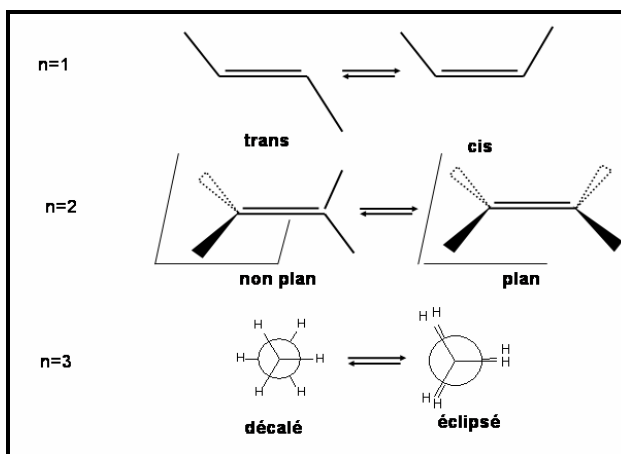
avec  $K_b$  et  $K_\theta$ , les constantes de force associées aux liaisons et aux angles de valence, respectivement, et  $r_0$  et  $\theta_0$  les valeurs des liaisons et des angles de valences de référence (i.e. à l'équilibre), respectivement. Dans plusieurs cas, les liaisons covalentes, dont les fréquences de vibrations sont très élevées, comme celles impliquant les atomes d'hydrogène, sont modélisées à l'aide de liaisons rigides à leurs valeurs d'équilibre (i.e.  $r=r_0$ ), par la méthode de contraintes (Ciccotti et Ryckaert., 1986).

##### II.4.1.2 Les potentiels d'interaction de dièdre

La variation de l'énergie liée à la déformation des angles dièdres pour 4 atomes successifs fait intervenir un potentiel de torsion  $U_{\text{propre}}$ . La description de  $U_{\text{propre}}$  est faite à partir d'un développement en série de Fourier :

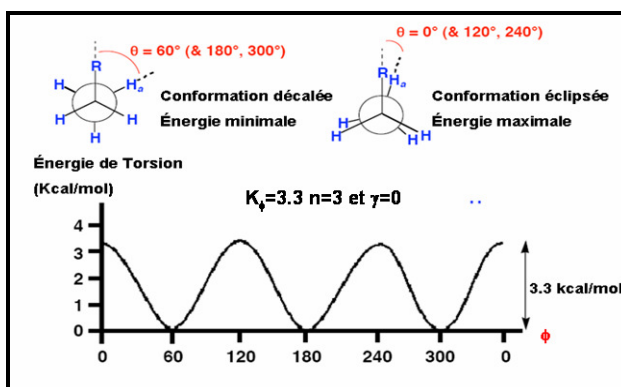
$$U_{\text{propre}} = \sum_{\text{propre}} K_\phi [1 + \cos(n\phi - \gamma)] \quad \text{Avec } n=1, 2, 3\dots \quad (\text{II.9})$$

avec  $K_\phi$ ,  $n$  et  $\gamma$  sont respectivement la barrière de torsions, la périodicité et la phase respectivement. Le choix de  $n$  dépend du type de liaison dièdre qu'on veut décrire (Figure. II-1). Le premier ordre de la série de Fourier,  $n=1$ , agit sur la stabilisation des formes de conformation trans ou cis, le deuxième ordre,  $n=2$ , sur la stabilisation planaire des doubles liaisons entre atomes de type  $sp^2$  et le troisième ordre,  $n=3$ , sur la stabilisation des formes de conformation décalée ou éclipsée.



**Figure II-1** : Ordres de  $n$  pour la modélisation des dièdres.

Ainsi, si on prend le cas de deux carbones tétraédriques  $sp^3$  reliés par une liaison covalente ( $R-CH_2-CH_3$ ), on a une fonction  $U_{\text{propre}}$  avec  $n = 3$  et  $\gamma = 0^\circ$ . Pour le propane ( $R = H$ ), on aura 3 seuils de rotation avec 3 minima aux angles  $60^\circ$ ,  $180^\circ$  et  $300^\circ$  correspondant aux conformations, dites *décagées*, et 3 maxima aux angles  $0^\circ$ ,  $120^\circ$  et  $240^\circ$ , correspondant aux conformations, dites *éclipsées* des différents rotamers (Voir la Fig. II-2).



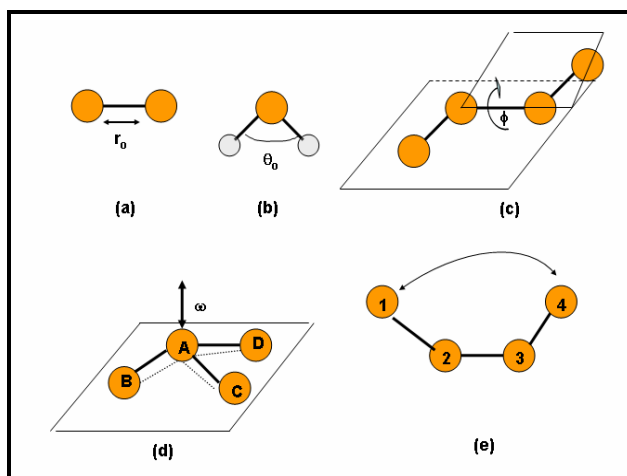
**Figure II-2** : Variation de l'énergie de torsion du dièdre  $R-CH_2-CH_3$  du propane en fonction de  $\phi$ ,  $n$  et  $\gamma$

Parfois, il est nécessaire que certains groupes atomiques d'une molécule soient fixés dans une certaine conformation particulière vis à vis de ces voisins, par exemple, le caractère « plan » de l'atome de carbone hybridé  $sp^2$  (i.e.  $CH_2=$ ) (voir Fig. II-3). On ajoute alors à la somme II.6 un terme d'interaction dit impropre,  $U_{\text{impropre}}$ . Ce type d'interaction est modélisé, dans le champ de force CHARMM, par une fonction harmonique avec une constante de force,  $K_\omega$  et une valeur de référence,  $\omega_0$  :

$$U_{\text{impropre}} = \sum_{\text{impropre}} K_\omega (\omega - \omega_0)^2 \quad (\text{II.10})$$

Dans le cas du champ de force AMBER (Case *et al.*, 2005), le traitement des angles dièdres (propre et impropre) se fait à l'aide d'une seule série de Fourier, ayant la même forme que II.9. Généralement, pour modéliser l'énergie liée à la déformation des dièdres, le développement en série de II.9 ne comporte qu'un seul terme, mais il n'est pas rare, dans certains cas qu'il en faille plus (c'est le cas, par exemple du dièdre O-C-C-O dans le champ de force AMBER où deux termes

sont nécessaires, pour que ce dièdre adopte sa conformation gauche (Leach, 2001)). L'ensemble de ces potentiels d'interaction est représentés sur la Fig. II-3.



**Figure II-3** : Illustration des différents termes de la fonction d'énergie potentielle  $U(r^N)$ . Les schémas (a-d) montrent les termes de valence du champ de force. Le terme (d) est le terme dit de torsion « impropre », garantissant que l'atome central A reste dans le même plan que les atomes B, C et D. La Figure (e) représente les interactions non liantes dites « 1-4 » qui seront décrites dans la partie II.4.2.

Les valeurs de référence pour les longueurs de liaison et les angles et  $\gamma$ , peuvent être déduites à partir des données expérimentales de la géométrie d'une molécule, obtenue par diffraction des rayons X (RX), de neutrons. Quant aux valeurs des constantes de force  $K_b$ ,  $K_\theta$ ,  $K_\omega$ , elles sont calculées soit à partir des modes vibrationnels, obtenus par spectroscopie (infrarouge, Raman) ou par des calculs de modes normaux (Leach, 2001).

#### II.4.2 Les interactions intermoléculaires ou « non liantes »

Les interactions intermoléculaires concernent les atomes appartenant à des molécules différentes ou à la même molécule mais éloignés d'au moins trois liaisons consécutives. Ces interactions sont représentées dans la majorité des champs de force par une somme de termes comprenant les interactions de courte portée, dites de van der Waals ( $U_{vdw}$ ) et de longue portée représentées par la composante électrostatique coulombienne ( $U_{elec}$ ) :

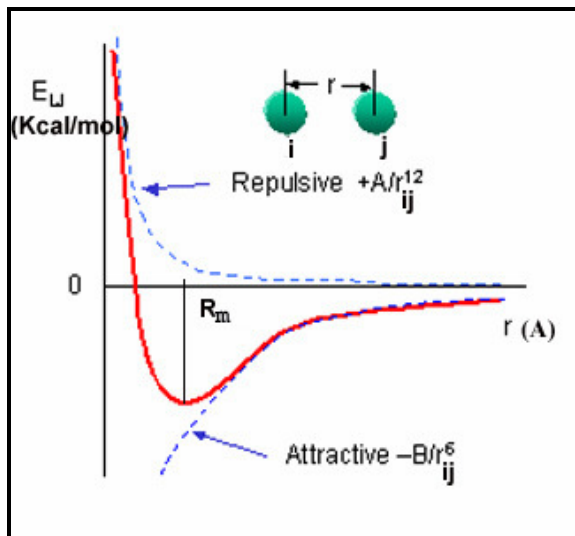
$$U_{inter} = U_{vdw} + U_{elec} \quad (II.11)$$

Les interactions de courte portée dites de van der Waals, sont représentées par un potentiel de Lennard-Jones en « 6-12 », qui prend la forme dans le champ de force CHARMM :

$$U_{vdw} = \sum_{i < j} \left[ \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] = \sum_{i < j} 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (II.12)$$

où  $A_{ij}$ ,  $B_{ij}$ ,  $\sigma_{ij}$  et  $\epsilon_{ij}$  sont les paramètres du potentiel de Lennard-Jones (Allen et Tildesley, 1988). Le prime sur la sommation indique que les interactions des atomes séparés de moins de 3 liaisons

covalentes sont exclues<sup>15</sup>.  $r_{ij}$  est la distance entre les atomes  $i$  et  $j$ .  $A_{ij}/r_{ij}^{12}$  ( $A_{ij}=(4\sigma_{ij}\epsilon_{ij})^{12}$ ) et  $-B_{ij}/r_{ij}^6$  ( $B_{ij}=(4\sigma_{ij}\epsilon_{ij})^6$ ) sont les composantes répulsives et attractives (ou forces dispersives dites de London) du potentiel (Fig. II.4).



**Figure II-4** : Représentation du potentiel de Lennard-Jones « 6-12 » pour un couple d'atomes  $ij$ .  $R_m$  est la distance où  $U_{vdw}$  est minimum d'énergie à  $2^{1/6}\sigma_{ij}$ .

Tandis que  $\epsilon_{ij}$  est le puits de potentiel (i.e. le minimum d'énergie) à la distance  $R_m=2^{1/6}\sigma_{ij}$ . Pour deux atomes  $i$  et  $j$  de nature différente, on applique les règles de combinaisons de Lorentz-Berthelot (Allen et Tildesley, 1988) pour calculer le rayon de collision  $\sigma_{ij}$  et le puits de potentiel  $\epsilon_{ij}$  associé au couple d'atomes  $ij$ :

$$\sigma_{ij} = (\sigma_{ii} + \sigma_{jj}) / 2 \quad \text{et} \quad \epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_{ii} \epsilon_{jj}} \quad (\text{II.13})$$

Comme le montre la Fig.II-4, le potentiel de Lennard-Jones est fortement répulsif à courte distance. Il peut être compris en termes de mécanique quantique et du principe d'exclusion de Pauli qui stipule que deux électrons d'un système peuvent avoir le même nombre quantique. On exprime souvent le terme répulsif sous la forme  $A/r^n$  où  $n$  est un entier compris entre 9 et 12. Avec  $n=12$ , on reproduit avec une bonne approximation la partie répulsive du potentiel pour les gaz inertes et on peut calculer ce terme rapidement, en élevant à la puissance deux le terme en  $r^{-6}$ .

Les interactions électrostatiques,  $U_{elec}$  sont prises en compte à l'aide d'un potentiel coulombien en assignant à chaque atome  $i$  du système une charge ponctuelle  $q_i$ . Pour une paire d'atomes  $i$  et  $j$ , le potentiel électrostatique prend la forme :

$$U_{elec} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (\text{II.14})$$

avec  $\epsilon_0$ , la permittivité du vide.

<sup>15</sup> En effet, la distance entre deux atomes premiers ou deuxième voisins étant courte, les interactions "non-liées" entre ces atomes voisins seront très élevées (Fig. II.4). En conséquence, ces interactions ne sont pas prises en compte dans la sommation de l'équation II.12, mais prises en compte par les termes liés.

La représentation des interactions de van der Waals et électrostatiques a les caractéristiques dans les champs de force d'être paire additive (i.e. une interaction à 2 corps) et isotropique (i.e. ne dépendant que de la distance, pas du vecteur  $\vec{r}_{ij}$ ). Du point de vue du coût de calcul, l'évaluation des termes de Lennard-Jones et électrostatique nécessite un temps, qui croît comme  $N^2$ . En effet, pour  $N$  particules dans le système, on dénombre  $N(N-1)/2$  interactions de paires à évaluer à chaque calcul de  $U_{\text{inter}}$ . Il est possible de réduire ce coût avec un rayon de coupure  $R_c$ , qui limite le calcul des interactions aux atomes situés dans une sphère de rayon  $R < R_c$ .

Il faut noter que les différents paramètres « inter » et « intra » qui entrent dans la somme II.5 déterminent la spécificité des différents champs de force pour un type de molécule ou une phase (i.e. acide nucléique vs. protéines, phase gazeuse vs. en solution). De plus, il est possible d'introduire des termes supplémentaires dans les sommes II.5 et II.6, pour tenir du couplage entre les déformations et les coordonnées internes (par exemple, l'élongation de deux liaisons covalentes et de l'angle) comme dans les champs de force de MM2, MM3 et MM4 (Allinger, 1977). Ceci a pour conséquence directe d'améliorer la description des interactions mais, en contrepartie, augmente la complexité de la fonction potentielle et alourdit, par conséquent le calcul de l'énergie à chaque pas de temps.

Enfin, indiquons que les champs de force les plus utilisés tels que AMBER, CHARMM ou GROMOS (Schuler *et al.*, 2001) peuvent se révéler perfectibles pour reproduire efficacement les propriétés structurales ou thermodynamiques d'un système en dehors de la plage (de température et de pression) où ils ont été paramétrés. Pour être complet, indiquons que depuis quelques années, un effort intense existe pour construire des champs de force polarisables incluant la polarisation électronique des molécules (donc avec des interactions à  $N$  corps) permettant de reproduire les propriétés moléculaires sur une plus large plage de température et d'états (cf. les revues de Halgren et Damm (2001) et de van Gunsteren (van Gunsteren *et al.*, 2006)).

Dans la suite de ce chapitre, nous détaillerons quelques techniques utilisées dans les simulations de dynamique moléculaire et disponibles dans le code de DM ORAC, que nous avons utilisé dans cette thèse.

### II.5 Les techniques de simulation de dynamique moléculaire

Les techniques de simulation moléculaire se divisent en deux groupes : les approches de dynamique moléculaire et les méthodes de Monte Carlo (MC). Historiquement, la première simulation moléculaire a été réalisée, à l'aide d'une méthode de Monte-Carlo (Metropolis *et al.*, 1953), (Wood et Parker, 1957). Comme son nom le suggère, la simulation de MC utilise des processus aléatoires pour générer un nombre important de configurations moléculaires qui sont utilisées dans le calcul des propriétés statistiques du système. Parce que les techniques de MC n'utilisent pas de variable temporelle, elles ne fournissent pas d'information sur des quantités dépendantes du temps. Cependant, elles offrent des outils de choix pour calculer les moyennes statistiques de propriétés thermodynamiques qui nécessitent un très bon échantillonnage de l'espace des phases<sup>16</sup> et qui sont après utilisées dans le calcul des propriétés statistiques du système.

La dynamique moléculaire est une méthode déterministe avec laquelle il est possible de prédire la configuration d'un système à n'importe quel moment. Chaque simulation de dynamique moléculaire consiste en l'intégration des équations du mouvement de Newton pour chaque atome du système. Le grand nombre de configurations générées, à partir d'un système initial par dynamique moléculaire permet alors de calculer des moyennes statistiques pour certaines observables du système. Enfin comme les méthodes de MC, la DM permet d'échantillonner

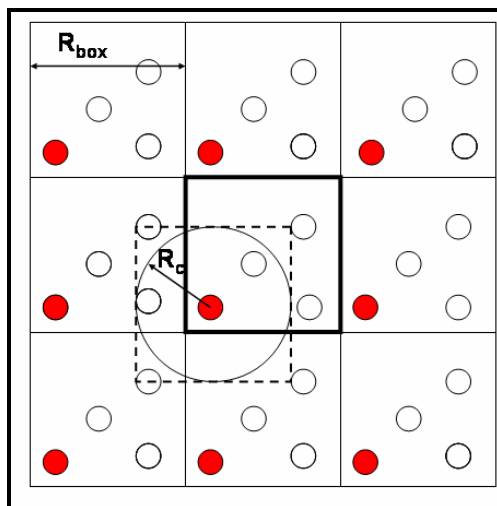
---

<sup>16</sup> Un espace de phases est défini par un système moléculaire constitué de  $N$  atomes de  $6N$  valeurs (i.e.  $3N$  pour les coordonnées des positions et  $3N$  pour les impulsions). Chaque combinaison de ces valeurs définit un point dans les  $6N$  dimensions de l'espace de phases.

différents ensembles thermodynamiques, tels que l'ensemble canonique (NVT) ou isotherme-isobarique (NPT) (Frenkel et Smit, 2002) (cf. section II.6.2).

### II.5.1 Les conditions périodiques de bords

Dans les simulations moléculaires de systèmes de tailles finis, il faut se soucier du traitement des bords du système considéré. Prenons l'exemple d'un cube d'eau d'1 litre dans les conditions ambiantes. Le cube contient environ  $3.3 \cdot 10^{25}$  molécules d'eau. Si on considère que les interactions entre les parois du cube et les molécules d'eau s'étendent jusqu'à environ de 10 diamètres moléculaires, et que le diamètre d'une molécule d'eau est d'environ 2.8 Å, le nombre de molécules d'eau interagissant avec le bord de la boîte sera d'environ  $2 \cdot 10^{19}$ , soit 1 molécule d'eau sur  $1.5 \cdot 10^6$ . Dans les simulations moléculaires classiques (DM ou MC), le nombre de particules dans le système est plutôt proche de  $10^4$ - $10^5$ , et donc la fraction de molécules d'eau influencées par le bord de la boîte devient plus importante, et par conséquent le système est loin des propriétés de l'eau pure. La situation la plus simple pour éliminer cet « artefact de bords dans les cas des simulations de liquide pur ou de macromolécule est d'utiliser les conditions périodiques de bords (PBC). Les atomes du système sont alors introduits dans une boîte cubique<sup>17</sup> qui est répliquée dans l'espace (Fig. II-5, ici pour deux dimensions).



**Figure II-5** : Les conditions périodiques de bord en deux dimensions pour une cellule de simulation cubique.

L'application des conditions périodiques de bord contraint de faire des approximations pour le traitement des interactions entre molécules. En particulier, l'approximation de « l'image minimale » qui suppose que chaque particule  $i$  de la boîte centrale, interagit avec l'image la plus proche de toutes les particules  $j$ . Le calcul des forces (ici de l'atome rouge) dans la boîte centrale s'effectue à partir des contributions des autres atomes de cette boîte ou des boîtes avoisinantes, qui se trouvent à l'intérieur de la distance de troncature  $R_c$ . Quand l'atome quitte la boîte d'un côté, il entre en même temps du côté opposé, après translation de  $R_{\text{box}}$  et avec la même vitesse.

L'application des conditions périodiques ressemble ainsi à l'ordre à longue distance dans un cristal. Pour une molécule en solution il s'agit d'un artefact et il faut éviter qu'un atome puisse interagir simultanément avec un autre atome et son image. Généralement, on considère que la plus petite dimension de la boîte,  $R_{\text{box}}$ , doit excéder deux fois la distance de troncature (i.e.  $R_{\text{box}} > 2R_c$ ). L'introduction d'un rayon de troncature peut ne pas réduire de façon importante le temps de calcul

<sup>17</sup> Où tout autre forme permettant de remplir périodiquement l'espace comme un rectangle ou encore un octaèdre tronqué.

pour estimer les énergies d'interaction entre les paires d'atomes  $i$  et  $j$ <sup>18</sup>. Dans les simulations de solution, la position des atomes voisins (i.e. ceux situés à l'intérieur de la sphère de troncature) ne change pas significativement durant quelques dizaines de pas de simulation. Si on « connaît » (en stockant, par exemple, leurs positions dans un tableau indicé), *à priori*, quels atomes voisins incluent dans le calcul des énergies non liantes, on gagne du temps. C'est le principe de la méthode dite « non-bonded neighbour list » proposée initialement par Verlet (Verlet, 1967). La liste de voisin de Verlet stocke tous les atomes voisins  $j$  (situés à l'intérieur de la distance de troncature) d'un atome  $i$  dans un tableau, qui est remis périodiquement à jour. La fréquence de mise à jour de la liste des voisins est généralement choisie en fonction de la distance que parcourt un atome dans le système périodique.

Les techniques énumérées ci-dessus sont d'autant plus valables que les interactions entre particules seront de courtes portées. Ceci ne pose pas de problème pour les interactions de dispersions ou de répulsions qui décroissent rapidement avec la distance. Pour les interactions électrostatiques coulombiennes qui sont de longues portées, le système de troncature sera vraisemblablement erroné, et on utilisera alors une méthode sur réseau, comme l'approche décrite par Ewald (cf. section II.8), qui consiste à évaluer les interactions d'une molécule avec toutes les autres situées dans la boîte centrale, ainsi que dans toutes les cellules images. Adopter une telle approche se révèle indispensable pour prendre en compte correctement les interactions à longue portée et calculer certaines propriétés comme les constantes diélectriques, par exemple.

## II.6 Les ensembles thermodynamiques en simulation de dynamique moléculaire

Pour un système dont l'ergodicité<sup>19</sup> est vérifiée, les propriétés macroscopiques peuvent être obtenues, sans résoudre les équations du mouvement, comme moyenne sur l'ensemble des états avec une densité de probabilité sur l'ensemble  $\rho(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)$ , dont la forme spécifique dépend des conditions externes et qui est une fonction définie dans l'espace des phases :

$$A = \langle A \rangle = \int \int d\mathbf{r} d\mathbf{p} A(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) \rho(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) \quad (\text{II.15})$$

Ainsi, pour un système de  $N$  atomes confinés dans un volume  $V$ , et, en l'absence de toute perturbation externe (donc avec  $E_0 = \mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p})$  conservée) en moyennant sur la trajectoire on obtient les propriétés macroscopiques relatives à l'ensemble *microcanonique* (ou NVE). Par exemple, la densité de probabilités pour l'ensemble NVE d'un système à  $N$  particules identiques est donnée par la distribution de probabilité suivante :

$$\rho(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) = \delta(\mathcal{H}(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) - E_0) \quad (\text{II.16})$$

où  $\mathcal{H}(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)$  est l'Hamiltonien et  $\delta$  la fonction de Dirac.  $\mathbf{r}^N$  les coordonnées généralisées,  $\mathbf{p}^N$  la quantité de mouvement associée et  $E_0$  est la valeur constante de l'énergie du système.

Cet ensemble n'est pas l'ensemble idéal pour simuler dans les conditions expérimentales. Il est plus intéressant, si on veut comparer les simulations avec les résultats expérimentaux de travailler plutôt :

<sup>18</sup> Car il faut quand même déterminer les distances entre les paires d'atomes pour déterminer celles qu'on va inclure dans le calcul des interactions.

<sup>19</sup> Un système est dit ergodique, si les moyennes temporelles obtenues ne dépendent pas des conditions initiales, et que l'on a équivalence asymptotique entre la moyenne temporelle et la moyenne sur l'ensemble.

- À nombre de particules, volume et température constantes, dans l'ensemble NVT ou *canonique*.
- À nombre de particules, pression et température constantes, dans l'ensemble NPT ou isobare-isotherme.
- Ou plus rarement, à volume, température et potentiel chimique ( $\mu$ ) constants, dans l'ensemble grand canonique ( $\mu$ VT).

Les variables aux grandeurs définissent l'ensemble. Il s'agit par exemple de la pression P, de la température T, et par conséquent, l'expression de la fonction de probabilité  $\rho(r^N, p^N)$  sera exprimée de manière à échantillonner l'espace de phases de l'ensemble choisi. Remarquons que les ensembles thermodynamiques ne sont que des outils de la mécanique statistique pour établir un lien entre description microscopique et macroscopique. Il est donc essentiel que les propriétés moyennes ne dépendent pas de l'ensemble choisi. Pour les ensembles introduits précédemment, on montre que, dans la limite thermodynamique ( $N \rightarrow \infty$ ,  $V \rightarrow \infty$  et  $N/V = \text{constante}$ ), les moyennes du même observable sont égales (Allen et Tildesley, 1988).

### II.6.1 Les moyennes statistiques

Supposons que l'on veuille déterminer une propriété A, observable d'un système composé de N particules dépendantes de la position,  $r^N$  et de l'impulsion,  $p^N$ . L'ensemble des variables  $\{r^N, p^N\}$  représente un point dans l'espace des phases. La valeur, dépendant du temps t de A, peut s'écrire  $\hat{A}\{r^N(t), p^N(t); t\}$  où  $\{r^N(t), p^N(t); t\} \equiv \{x_1, y_1, z_1, x_2, \dots, p_{1x}, p_{1y}, p_{1z}, \dots, t\}$ . On relie la valeur observable de A à la valeur moyenne macroscopique (temporelle) par l'expression suivante :

$$A = \langle \hat{A} \rangle = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \hat{A}(r(t), p(t)) dt \quad (\text{II.17})$$

On ne peut évidemment pas intégrer l'expression précédente sur des temps infinis, mais il est possible d'obtenir une valeur correcte de l'observable A en moyennant sur un temps fini suffisamment long. En « discrétisant » le temps et en calculant par intégration numérique l'évolution temporelle de  $\hat{A}\{r^N(t), p^N(t)\}$  pour un nombre fini de points dans l'espace de phases, il est possible de reformuler l'équation II.17, en :

$$\langle A \rangle_{\text{temps}} \approx \frac{1}{N_{\text{step}}} \sum_{i=1}^{N_{\text{step}}} A(r^N(t_i), p^N(t_i)) \quad (\text{II.18})$$

où  $N_{\text{step}}$  est le nombre de point qui définissent la trajectoire simulée. En fait,  $\langle A \rangle_{\text{temps}}$  reflète la moyenne temporelle de A sur l'*ensemble* statistique de toutes les molécules (du système). Ceci est valable en simulation moléculaire, car l'hypothèse d'ergodicité du système est généralement considérée comme respectée.

Lors de l'intégration des équations du mouvement, l'énergie du système est conservée et pour peu que le volume du système soit maintenu constant, on est dans l'ensemble microcanonique (NVE). Ce système n'est pas naturel pour simuler des systèmes moléculaires dans les conditions expérimentales. Il est donc souvent plus intéressant de simuler dans des conditions où la température et/ou la pression sont fixées. Dans la section II.6.2, nous expliquerons comment faire. Dans l'ensemble NVE, la température et la pression ne sont pas fixées, mais peuvent être estimées comme moyenne sur le temps des observables microscopiques, température ou la pression :



$$T = \langle \hat{T} \rangle = \frac{2}{3Nk_b} \left\langle \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i} \right\rangle \quad (\text{II.19})$$

$$P = \langle \hat{P} \rangle = \frac{1}{3V} \left\langle \sum_{i=1}^N \left( \frac{p_i^2}{m_i} + r_i \cdot F_i \right) \right\rangle$$

Ces expressions sont valables pour un système d'atomes sans degré de liberté interne. En conséquence, ce n'est qu'après avoir effectué une simulation que l'on peut savoir à quelle température et pression elle a été faite.

Pour simuler dans d'autres ensembles que l'ensemble NVE, il faut revenir au point de vue de la mécanique statistique, qui suggère que pour réaliser une dynamique moléculaire dans un ensemble autre que l'ensemble NVE, il faut coupler faiblement le système considéré à un autre système (appelé *réservoir* ou *bain*), virtuellement infini. Par exemple, si la surface permet un échange d'énergie et que la température moyenne du réservoir est fixée à  $T_{\text{ext}}$ , la température du système en question sera fixée à une valeur  $T_{\text{ext}} = \langle \hat{T} \rangle$ . L'ensemble qui décrit un tel système où  $N$ ,  $V$  et  $T$  sont fixés est dit canonique (ou NVT). Si la surface qui décrit le système, peut changer de forme, de manière à ce que le volume qui l'entoure fluctue, la pression sera fixée à la valeur  $P_{\text{ext}} = \langle \hat{P} \rangle$  du réservoir. Dans ce cas on est dans les conditions où  $N$ ,  $P$  et  $T$  sont fixés, correspondant à l'ensemble isobare-isotherme (NPT). Cette façon d'introduire les ensembles est purement théorique et ne peut être utilisée en simulation. L'idée, qui permet de résoudre le problème a été introduite par Andersen (Andersen, 1980). Elle consiste à écrire de nouvelles équations du mouvement avec un degré de liberté additionnel (le réservoir) couplé uniformément aux degrés de liberté originaux. On parle alors d'équations du mouvement pour le système étendu (i.e. le système primitif plus le réservoir) qui sont déduites du formalisme du lagrangien ou de l'hamiltonien. Ceci est réalisable en faisant apparaître des coordonnées dites « virtuelles » qui sont liées aux coordonnées réelles (i.e. cartésiennes), par une transformation non-canonique.

## II.6.2 Comment simuler à température et pression fixée ?

Dans sa récente revue, Hünenberger (Hünenberger, 2005) donne un aperçu des différentes méthodes disponibles pour simuler à température fixée (telle que la méthode stochastique d'Andersen, le couplage à un bain thermique « *weak coupling bath* » de Berendsen (Berendsen, 1984) ou l'approche du système étendu). Dans la section suivante, nous ne décrirons que la méthode du système étendu car c'est celle que nous avons utilisée dans nos simulations moléculaires et c'est celle qui est implémentée par défaut dans le code de dynamique moléculaire ORAC.

### II.6.2.1 La méthode du système étendu

Dans l'approche du système étendu, les degrés de liberté supplémentaires représentent le réservoir extérieur associé aux paramètres intensifs du système que l'on veut contrôler (telles que la température et/ou la pression). Pour illustrer notre propos, prenons l'exemple d'une variable additionnelle  $\chi$  et de son impulsion associée  $p_\chi$ .

L'introduction des variables additionnelles permet d'écrire le Lagrangien étendu ( $\mathcal{L}_{\text{etend}}$ ) qui inclut les variables réelles et les variables additionnelles :

$$\mathcal{L}_{\text{etend}}(q, p, \chi, p_\chi) = \mathcal{L}_{\text{NVE}}(q, p) + \mathcal{L}_{\text{add.}}(\chi, p_\chi) \quad (\text{II.20})$$

Le couplage entre les variables réelles et additionnelles peut être vu comme une transformation des variables réelles :

$$\{q,p\} \leftrightarrow \{q',p'\} \quad (\text{II.21})$$

La fonction de Lagrange est donc écrite en fonction des nouvelles variables qui sont appelées des variables virtuelles. La fonction de Hamilton étendue ( $\mathcal{H}_{\text{ext}}$ ) obtenue à partir d'une transformation de Legendre de l'expression II.20 est :

$$\mathcal{H}_{\text{ext}}(q',p',\chi,p_\chi) = \sum_{i=1}^N \left( \frac{dq'_i}{dt} \right) \cdot p'_i + \chi p_\chi - L_{\text{ext}}(q',p',\chi,p_\chi) \quad (\text{II.22})$$

Cette fonction est alors utilisable pour déduire les équations du mouvement associées. Par exemple, la fonction de probabilité II.16 qui décrit l'ensemble NVE, est donnée par la fonction de probabilité dans le système étendu par :

$$\rho(q,p,\chi,p_\chi) = \delta(\mathcal{H}_{\text{ext}}(q,p,\chi,p_\chi) - E_0) \quad (\text{II.23})$$

Quand on intègre la fonction de probabilité microcanonique sur les seules variables additionnelles, on obtient pour l'espace de phase réduit, une fonction de distribution de probabilité associée à l'ensemble :

$$\rho(q,p) = \int dp_\chi \int d\chi \sqrt{g(q,p,\chi,p_\chi)} \rho(q,p,\chi,p_\chi) \quad (\text{II.24})$$

où  $\sqrt{g(q,p,\chi,p_\chi)}$  est un facteur métrique associé à la dynamique du système.

La forme de la fonction de Lagrange associée est donc choisie de manière à échantillonner l'espace de phases, selon une distribution de probabilité liée à l'ensemble désiré. Ce formalisme a été utilisé par Nosé (Nosé, 1984), Hoover (Hoover, 1985), Parrinello (Parrinello et Rahman, 1981) et Rahman (Rahman et Stillinger, 1971) pour permettre des simulations dans l'ensemble canonique (NVT) et NPT, respectivement. Nous décrivons succinctement ces approches dans les sections suivantes.

### II.6.2.2 Le thermostat de Nosé et Hoover pour simuler à température constante

L'idée de la méthode proposée par Nosé (Nosé, 1984) est de ramener l'effet d'un système externe, le réservoir de chaleur à un degré de liberté additionnel, une force de « friction », qui va, soit augmenter les vitesses des particules soit les diminuer pour faire fluctuer la température du système autour de la température désirée. Comme on l'a indiqué dans la section II.6.2.1, le succès de la méthode du Lagrangien étendu dépend de l'habileté avec laquelle le Lagrangien est choisi. Le choix est arbitraire mais basé sur une intuition physique. Nosé a montré (Nosé, 1984) que le Lagrangien suivant :

$$\mathcal{L}(r,r',s,s') = \sum_{i=1}^N \frac{m_i}{2} s'^2 r'_i{}^2 - U(r) + \frac{W}{2} s'^2 - (3N+1)k_b T_{\text{ext}} \ln(s) \quad (\text{II.25})$$

où  $T_{\text{ext}}$  est la température fixée à l'extérieur, fournit un moyen de calculer les propriétés macroscopiques dans l'ensemble NVT.  $(3N+1)$  est le nombre de degrés de liberté du système a priori et  $U(r)$ , le potentiel d'interaction entre les  $N$  particules. Pour cela, il faut introduire le temps virtuel  $\tau$  lié au temps réel  $t$  par  $d\tau = s dt$ . Les dérivées  $r'$  et  $s'$  dans l'équation II.25 sont en fait des dérivés par rapport à  $\tau$ . La quantité  $s$  décrit le couplage entre le système originaire et le bain thermique. Le paramètre  $W$  joue le rôle d'une masse. On peut montrer que la densité de probabilité générée par les équations obtenues par le Lagrangien II.25, restreinte aux variables originales  $\{r,p\}$

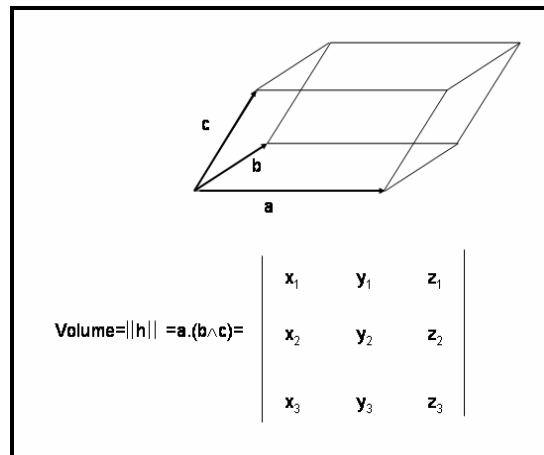
est celle de l'ensemble NVT. L'Hamiltonien pour le système étendu après une transformation de Legendre s'écrit alors :

$$\mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p}) = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i s^2} + U(\mathbf{r}) + \frac{p_s^2}{2Q} + gk_b \ln s \quad (\text{II.26})$$

où  $U(\mathbf{r})$  est l'énergie potentielle,  $p_s$  la variable conjuguée de  $s$ ,  $Q$  la « masse thermique » du thermostat, et  $g$   $(3N+1)$  le nombre de degrés de liberté du système. En raison du fait que la relation entre  $\tau$  et sa dérivée  $d\tau$  dépend du temps, une telle approche n'est pas très aisée à manipuler dans une simulation de dynamique moléculaire. Et il est possible d'éliminer le pas de temps variable et de travailler avec un temps fixe en effectuant des transformations supplémentaires. Ce travail a été réalisé par Hoover (Hoover, 1985), qui a dérivé à partir des équations établies par Nosé, un système d'équations qui peut être intégré avec un pas de temps constant<sup>20</sup>.

### II.6.2.3 Simulation à pression constante

Tout comme pour le maintien de la température à une valeur constante, le formalisme du Lagrangien étendu est aussi applicable à la pression. Pour simuler à pression fixée, Andersen (Andersen, 1980) a introduit dans les équations du mouvement du système étendu, un autre degré de liberté supplémentaire,  $V$ , lié aux caractéristiques du volume de la boîte. Le volume de la boîte est représenté par une matrice  $\mathbf{h}$ , de dimension  $3 \times 3$ , dont les colonnes représentent les vecteurs réticulaires ( $a$ ,  $b$ ,  $c$ ), qui définissent la forme et le volume de la boîte et donc aussi les conditions aux bords pour le système simulé (Fig. II-6).



**Figure II-6 :** Volume  $V$  de la boîte de simulation donnée à partir du déterminant des vecteurs réticulaires  $a$ ,  $b$  et  $c$  de la cellule de simulation

Le volume  $V$  de la boîte de simulation est simplement donné par le déterminant de  $\mathbf{h}$ ,  $V = |\mathbf{h}|$ . Dans la dynamique moléculaire à pression (ou stress) constante le volume  $V$  (ou  $\mathbf{h}$ ) est une fonction du temps. Les coordonnées cartésiennes  $\{r_i\}$  sont remplacées par les coordonnées virtuelles  $\{s_i\}$  définies par :

<sup>20</sup> On parle alors du thermostat de Nosé et Hoover.

$$s_i = \frac{r_i}{V^{1/3}} \quad (\text{II.27})$$

Chaque composante de  $s_i$  est un nombre sans dimensions qui varie entre zéro et un. Considérons d'abord un système de  $N$  atomes ou particules. Le Lagrangien proposé (Andersen, 1980) (Parrinello et Rahman, 1981), pour le système étendu correspondant, s'écrit en coordonnées virtuelles :

$$\mathcal{L}(\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}, \mathbf{s}, \dot{\mathbf{s}}) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i (\mathbf{h} \dot{\mathbf{s}}_i)^2 - U(\{\mathbf{h}\mathbf{s}\}) + \frac{Q}{2} \text{Tr} \left[ \dot{\mathbf{h}}^t \dot{\mathbf{h}} \right] - P_{\text{ext}} |\mathbf{h}| \quad (\text{II.28})$$

Les deux premiers termes correspondent exactement aux termes d'énergie cinétique et potentielle du système. Les deux derniers termes correspondent à l'énergie cinétique et potentielle associées à la variable  $\mathbf{h}$ .  $Q$  est un facteur d'inertie ou masse et  $P_{\text{ext}}$  est la pression externe.  $\text{Tr}[\dots]$  est la trace d'une matrice. Les équations de Lagrange pour le système étendu :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{s}_i} &= \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial s_i} \\ \frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{h}} &= \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial h} \end{aligned} \quad (\text{II.29})$$

donnent respectivement les équations du mouvement suivantes :

$$\begin{aligned} m_i \ddot{\mathbf{s}}_i &= \mathbf{h}^{-1} \mathbf{F}_i - m_i (\mathbf{h}^{-1} (\mathbf{h}^t)^{-1} \dot{\mathbf{h}}^t \mathbf{h} + \mathbf{h}^{-1} \dot{\mathbf{h}}) \dot{\mathbf{s}}_i \\ Q \ddot{\mathbf{h}} &= (\mathbf{\Pi}_{\text{atom}} - P_{\text{ext}} \mathbf{1}) V (\mathbf{h}^{-1})^t. \end{aligned} \quad (\text{II.30})$$

Le symbole  $t$  représente la transposée d'une matrice ou d'un vecteur.  $\mathbf{\Pi}_{\text{atom}}$  est le tenseur de pression (atomique), défini comme :

$$\mathbf{\Pi}_{\text{atom}} = \frac{1}{V} \left[ \sum_{i=1}^N m_i (\mathbf{h} \dot{\mathbf{s}}_i) (\mathbf{h} \dot{\mathbf{s}}_i)^t + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i (\mathbf{h} \mathbf{s}_i)^t \right] \quad (\text{II.31})$$

Les équations II.31 peuvent aussi être écrites en termes de variables réelles  $\{\mathbf{r}_i, \mathbf{h}\}$ . Le tenseur de pression (atomique) en coordonnées réelles est :

$$\mathbf{\Pi}_{\text{atom}} = \frac{1}{V} \left[ \sum_{i=1}^N m_i \dot{\mathbf{r}}_i \dot{\mathbf{r}}_i^t + \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i \mathbf{r}_i^t \right] \quad (\text{II.32})$$

A partir de l'expression II.20 du Lagrangien pour le système étendu en coordonnées virtuelles, on peut construire l'Hamiltonien en définissant les impulsions généralisées :

$$\begin{aligned}
 \mathbf{p}_i^s &= \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\mathbf{s}}_i} = m_i \mathbf{h}^t \dot{\mathbf{h}} \dot{\mathbf{s}}_i \\
 \mathbf{p}^h &= \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\mathbf{h}}} = Q \dot{\mathbf{h}}.
 \end{aligned}
 \tag{II.33}$$

L'Hamiltonien du système étendu s'écrit :

$$\begin{aligned}
 \mathcal{H}(\mathbf{s}, \mathbf{p}^s, \mathbf{h}, \mathbf{p}^h) &= \sum_i \mathbf{p}_i^s \cdot \dot{\mathbf{s}}_i + \mathbf{p}^h \cdot \dot{\mathbf{h}} - \mathcal{L} \\
 &= \sum_i \frac{1}{2m_i} (\mathbf{p}_i^s)^t \mathbf{h}^{-1} (\mathbf{h}^{-1})^t \mathbf{p}_i^s + U(\mathbf{h}, \mathbf{s}) \\
 &\quad + \text{Tr} \left[ (\dot{\mathbf{h}})^t \mathbf{p}^h \right] + P_{\text{ext}} |\mathbf{h}|
 \end{aligned}
 \tag{II.34}$$

En résolvant les équations II.30 on produit une trajectoire pour le système étendu qui permet de calculer des moyennes sur le temps, comme on l'a déjà vu pour la dynamique moléculaire standard. Si le système étendu est ergodique et puisque  $\mathcal{H}$  est une constante du mouvement, la trajectoire correspond à un ensemble microcanonique dans l'espace de phases virtuel. En utilisant cet argument Andersen (Andersen, 1980) a montré que la moyenne sur le temps d'une observable  $A(\mathbf{r}, \mathbf{p}; V)$  calculée sur la trajectoire donnée par la solution de l'équation II.30 est égale à une moyenne sur l'ensemble isoenthalpique-isobare (NPH) où la pression est  $P_{\text{ext}}$ . C'est l'ajout du thermostat de Nosé et Hoover qui permet de générer des trajectoires dans l'ensemble isobare isotherme (NPT).

Dans ORAC, l'implémentation des équations du mouvement du système étendu pour simuler dans l'ensemble NPT est donnée dans l'article Marchi et Procacci (Marchi et Procacci, 1998) et est dérivée de Nosé et Hoover pour le thermostat et de Parrinello et Rahman pour le barostat. Les variables additionnelles liées au barostat et au thermostat sont couplées au centre de masse des molécules, couplage, qui se révèle plus efficace (que le couplage au centre atomique) pour les systèmes biomoléculaires en solution qui nous intéressent (Marchi et Procacci, 1998). Les équations du mouvement sont résolues à l'aide d'un algorithme à pas de temps multiples RESPA (cf. la section II.7) (Marchi et Procacci, 1998), (Procacci et Marchi, 1998), introduit par Tuckerman et al (Tuckerman *et al.*, 1992).

## II.7 L'intégration des équations du mouvement

Pour étudier l'évolution temporelle d'un système mécanique, il faut obtenir sa trajectoire en intégrant les équations du mouvement. Pour cela, il existe plusieurs approches. La plus simple est d'utiliser un algorithme d'intégration à pas de temps unique,  $\delta t$ , (typiquement de l'ordre de 1 à 2 femtosecondes pour les systèmes moléculaires, qui nous intéressent), dont la forme la plus simple est l'algorithme de Verlet (Verlet, 1967), qui a la propriété importante d'être réversible dans le temps et énergétiquement stable, même pour des pas de temps longs (Allen et Tildesley, 1988). D'autres algorithmes à pas de temps simples existent comme celui de « leap-frog » (Hockney, 1970), qui dérive directement du Verlet. Il est basé sur le fait que les vitesses sont calculées pour des intervalles de temps demi-entiers et les positions sont obtenues pour les intervalles de temps entiers. L'algorithme de leap-frog est identique au Verlet pour le calcul des trajectoires.

Les inconvénients majeurs de l'intégration des équations du mouvement à l'aide d'un pas de temps unique est de restreindre sérieusement le temps de simulation puisque la valeur de  $\delta t$  doit être calée sur le mouvement le plus rapide, typiquement celui des atomes d'hydrogènes. En partant de ce constat, Tuckerman, Berne et Martyna (Tuckerman *et al.*, 1992) ont introduit une approche nouvelle pour intégrer les équations du mouvement de Newton : l'algorithme à pas de temps

multiples ou r-RESPA (reversible REference-System Propagation Algorithm). L'algorithme r-RESPA implémenté dans ORAC est réversible dans le temps mais possède aussi la propriété d'être symplectique (Procacci *et al.*, 1997) (Marchi et Procacci, 1998), (Procacci et Marchi, 1998). Un intégrateur est dit symplectique, s'il conserve le volume dans l'espace de phases. Il en résulte que l'erreur associée à l'intégration des équations du mouvement est bornée. L'idée centrale de l'algorithme est de séparer les différentes interactions de la fonction de potentielle en plusieurs termes chacun associé à une échelle de temps d'évolution et un pas d'intégration différent. Ainsi, les degrés de liberté évoluant rapidement dans le temps seront intégrés avec des pas de temps courts, les degrés de liberté plus lents avec des pas de temps plus longs. A l'origine, l'algorithme a été utilisé pour séparer les mouvements intramoléculaires liés à la composante  $U_{\text{intra}}$  des molécules, des mouvements intermoléculaires liés à la composante  $U_{\text{inter}}$  de la fonction de potentielle. Plus tard, on a identifié jusqu'à 5 pas de temps différents: Dans le code de dynamique moléculaire ORAC, on a cinq pas allant de 0.33 fs à 12 fs); correspondant à cinq divisions du potentiel d'interaction (Procacci *et al.*, 1997) :

- Deux pas de temps courts nommés  $V_{n0}$  et  $V_{n1}$ , pour les interactions intramoléculaires à évolution rapides et dont les forces devront être renouvelées très fréquemment.
- Trois pas de temps  $m$ ,  $l$ ,  $h$ , plus longs pour les interactions intermoléculaires à évolutions plus lentes, faisant référence aux interactions de courtes, moyennes et longues distances de  $U_{\text{inter}}$  respectivement.

Initialement construit pour simuler dans l'ensemble NVE, l'algorithme r-RESPA est maintenant largement utilisé pour simuler dans d'autres ensembles thermodynamiques. L'utilisation d'un algorithme à pas de temps multiples permet de réduire significativement le coût informatique de la simulation de l'ordre de 3 à 4 par rapport à un algorithme classique.

## II.8 Le traitement des interactions électrostatiques

Un des aspects, cruciaux de la dynamique moléculaire est le traitement des interactions à longue distance. Dans les champs de force classiques, comme on l'a indiqué dans la section II.4.2, l'électrostatique est représentée par des charges ponctuelles sur chaque atome du système. L'énergie d'interaction électrostatique est définie comme la somme des termes coulombiens à deux corps :  $q_i q_j / r_{ij}$ . A l'opposé des interactions de Van der Waals, qui décroissent très rapidement avec la distance, les interactions charge-charge (en  $r^{-1}$ ) ont une longue portée, et par conséquent à longue distance les interactions électrostatiques ne sont pas négligeables. L'introduction d'un rayon de coupure (ou cutoff,  $R_c$ ) dans le calcul de l'énergie coulombienne pour se limiter aux particules les plus proches, n'est pas une solution fiable car elle peut entraîner une discontinuité de l'énergie au voisinage de  $R_c$ . A l'opposé, l'augmentation de la taille du rayon de coupure n'est pas, non plus, une solution acceptable dans le cas des simulations de biomolécules en solutions et qui peuvent contenir plusieurs millions d'atomes (cf. la note 13). En effet le terme de van der Waals et électrostatiques contiennent chacun une sommation en  $(N-1)N/2$  paires d'atomes, le calcul peut donc devenir prohibitif.

Considérons un système périodique neutre constitué de  $N$  particules chargées dans une cellule de simulation cubique de dimension  $L$ , l'énergie potentielle électrostatique de notre cellule s'écrit :

$$U_{\text{elec}} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i \phi_i(\mathbf{r}_i) \quad (\text{II.35})$$

où  $q_i$  est la charge de chaque particule  $i$ ,  $\phi_i(\mathbf{r}_i)$  est le potentiel généré par toutes les particules du système, y compris dans les images périodiques, sur la particule  $i$ . On a donc :

$$\phi_i(r_i) = \sum_j \sum_{\mathbf{n}}' \frac{q_j}{|\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{nL}|} = \sum_j \sum_{\mathbf{n}}' q_j \psi(|\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{nL}|) \quad (\text{II.36})$$

où  $\mathbf{n}$  est un vecteur qui indique la copie de la cellule dans l'espace et le prime que les interactions  $i=j$  sont exclues pour la copie  $\mathbf{n}=0$ . L'expression II.36 ne convergeant que très lentement et de façon conditionnée pour avoir la valeur exacte de l'énergie électrostatique, il faut considérer un nombre très important d'interactions à la limite infinie. Cette somme n'est donc pas utile dans le cas pratique d'une simulation d'un système périodique.

Pour remédier à ce problème dans le cas des simulations effectuées avec les conditions périodiques, Ewald a introduit une méthode pour calculer les interactions électrostatiques entre les particules pour un système moléculaire périodique neutre, appelé « somme d'Ewald » (Ewald, 1921). L'idée d'Ewald de séparer l'expression du potentiel coulombien, dans notre cas en  $U_{\text{elec}} \propto r^{-1}$  donnée par l'expression II.36 en deux termes  $U_0$  et  $U_1$ , qui convergent plus rapidement. En partant de l'identité suivante :

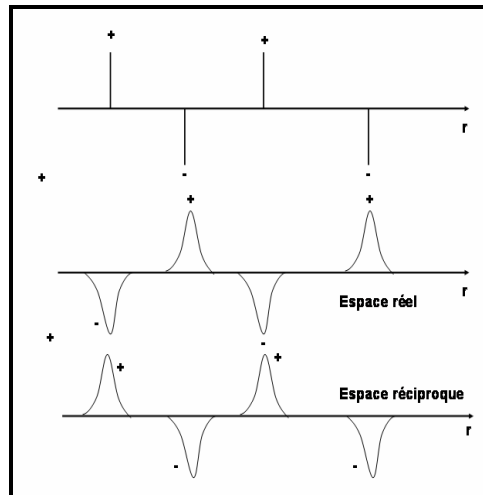
$$\frac{1}{r} = \frac{f(r)}{r} + \frac{1-f(r)}{r} \quad (\text{II.37})$$

Les deux termes  $U_0$  et  $U_1$  de  $U_{\text{elec}}$  ont les formes suivantes:

$$U_0 = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{n}} \sum_{ij}' q_i q_j \left[ \psi(|\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{nL}|) - \psi_r(|\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{nL}|) \right]$$

$$U_1 = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{n}} \sum_{ij}' q_i q_j \left( \psi_r(|\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{nL}|) \right) \quad (\text{II.38})$$

La distribution de charge auxiliaire est choisie de manière à rendre le terme  $U_0$  à courte portée dans l'espace direct et le terme  $U_1$  périodique et donc calculable dans l'espace réciproque. Dans la méthode d'Ewald, chaque particule chargée  $i$  est entourée par une distribution de charge auxiliaire  $\rho_i(r)$ , afin d'en rendre la charge nulle comme le montre la Fig. II-7.



**Figure II-7 :** Dans la sommation d'Ewald, un groupe de charges initiales est entouré par une distribution de charge gaussienne,  $\alpha$  mais de signes opposées, calculés dans l'espace réelle d'amplitude égale. Cette contribution est contrebalancée dans l'espace réciproque par une gaussienne,  $\rho(r)$ , de signe contraire.

Le choix est généralement fait sur une distribution de charge gaussienne centrée sur chaque site d'interaction :

$$\rho_i(r) = \frac{q_i \alpha^3}{\pi^{3/2}} \exp(-\alpha^2 r^2) \quad (\text{II.39})$$

où  $\alpha$  est un paramètre positif caractérisant l'épaisseur de la distribution de charge gaussienne et la rapidité de convergence.

La somme sur tous les points de charges est maintenant convertie en une somme d'interactions de charges *plus* la distribution neutralisante. Cette double sommation (dans l'espace direct, correspondant à la fonction  $f(r)/r$ ) est donnée par le terme  $U_0$  à courte portée :

$$U_0 = \frac{1}{2} \sum_n \sum_{ij} q_i q_j \frac{\text{erfc}(\alpha |r_{ij} - nL|)}{|r_{ij} - nL|} \quad (\text{II.40})$$

où la fonction  $\text{erfc}(x)$  est la d'erreur complémentaire :

$$\text{erfc}(r) = 1 - \text{erf}(r) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_r^\infty \exp(-r^2) dr \quad \text{avec} \quad \text{erf}(r) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^r \exp(-r^2) dr \quad (\text{II.41})$$

Le point crucial est que l'expression II.40 converge très rapidement à cause de la fonction d'erreur, et au delà de la distance du rayon de coupure sa valeur est considérée comme négligeable. Le terme  $U_1$  n'est pas encore périodique à cause de l'exclusion des termes  $i=j$ . Puisque la distribution de charge auxiliaire est régulière pour  $r=r_i$ , on peut écrire  $U_1$  comme :

$$U_1 = \frac{1}{2} \sum_n \sum_{ij} q_i q_j \left( \Psi_r(|r_{ij} - nL|) \right) - \frac{1}{2} \sum_i q_i^2 \Psi_r(r=0) = U^* - U_{\text{self}} \quad (\text{II.42})$$

Le terme  $U^*$  est maintenant périodique et est évalué dans l'espace réciproque, à savoir :

$$U^* = \frac{1}{2V} \sum_{\mathbf{K} \neq 0} \frac{4\pi}{K^2} |S(\mathbf{K})|^2 e^{\frac{\mathbf{K}^2}{4\alpha^2}} \quad (\text{II.43})$$

où  $|S(\mathbf{K})|^2 = \sum q_i \exp(-i\mathbf{K} \cdot \mathbf{r}_i)$  est le facteur de structure électrostatique et le vecteur  $\mathbf{K}$ , le vecteur du réseau réciproque.

Le terme  $U_{\text{self}}$  est calculé facilement étant donné que  $\Psi_r(0) = 2\alpha/\pi^{1/2}$ , donc on a :

$$U_{\text{self}} = \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \sum_{i=0}^N q_i^2 \quad (\text{II.44})$$

Finalement, l'énergie électrostatique est donnée par la somme  $U_{\text{elec}} = U_0 + U^* - U_{\text{self}}$ . Le terme  $U_{\text{self}}$  est constant, le terme  $U_0$  est évalué dans l'espace directe et  $U^*$  dans l'espace réciproque. La convergence de ces sommations dépend du paramètre  $\alpha$ , il est choisi, de telle manière à limiter le calcul dans l'espace direct à la cellule centrale de simulation (i.e.  $n=0$ ). Pour la sommation dans l'espace direct on peut utiliser un rayon de coupure pour lequel le potentiel arrive à convergence. De même, nous pouvons introduire une coupure pour les vecteurs  $\mathbf{K}$ , car la somme dans l'espace



réciproque doit converger pour une valeur limite de  $|\mathbf{K}|$ , correspondant à un  $\alpha$  donné.

Formellement, la sommation d'Ewald est la méthode la plus rigoureuse pour calculer la valeur de l'énergie électrostatique pour un système périodique et elle a été largement utilisée dans les systèmes où le traitement de l'électrostatique est crucial (comme les systèmes membranaires ou d'acides nucléiques). Le temps de calcul de la méthode d'Ewald dépend de  $N$  comme  $O(N^{3/2})$ , ceci la rend donc très coûteuse pour des simulations avec plusieurs milliers d'atomes. Plusieurs approches ont été proposées pour réduire cette dépendance en  $N$ . L'idée générale est d'évaluer le facteur de structure  $S(\mathbf{K})$ , provenant du terme calculé dans l'espace réciproque, via une interpolation multidimensionnelle à coefficient de Lagrange des charges couplées à  $S(\mathbf{K})$  à l'aide d'une transformée de Fourier rapide (FFT). Parmi celles-ci, citons la méthode appelée « Particle Mesh Ewald » (PME) (Hockney, 1989), (Darden, 1993).

Dans ORAC, on utilise une méthode dérivée de PME, appelé « Smooth Particle Mesh Ewald method » (ou SPME) (Essmann *et al.*, 1995) qui utilise des cardinales B-splines au lieu des coefficients de Lagrange pour la fonction d'interpolation. L'utilisation de SPME avec des cardinales B-spline réduit considérablement le coût du calcul de la somme dans l'espace réciproque pour des systèmes supérieurs à 1000 particules (typiquement des systèmes biomoléculaires en solution) (Essmann *et al.*, 1995). Le gain numérique de ces algorithmes est important, puisqu'ils font passer la dépendance en  $N$  de  $N^{3/2}$  à  $N \log(N)$ .

Cependant l'approche d'Ewald n'est pas sans poser de problèmes. Par exemple, elle peut renforcer et propager (à travers le système infini) des artefacts de périodicité pour des périodicités imposées (Norberto de Souza et Ornstein, 1997) (Weber, 2000), il est donc très important de tenir compte de la taille de la boîte lorsqu'on fait des simulations avec les conditions périodiques afin de minimiser l'influence de ces artefacts de périodicité.

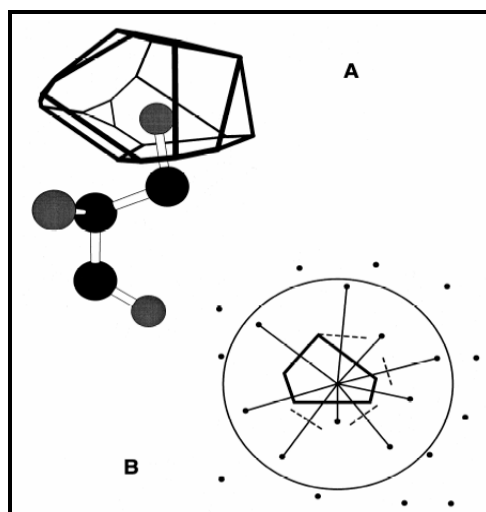
## II.9 Le volume de Voronoi

Tout au long de cette thèse pour calculer les propriétés volumétriques des différents systèmes (tels que les densités, les volumes et les compressibilités isothermes<sup>21</sup>), nous avons utilisé le volume de Voronoi obtenu à partir d'un algorithme récursif, développé par Procacci et Scateni (Procacci et Scateni, 1992) et disponible dans ORAC. Nous décrivons son principe dans ce qui suit. Parmi toutes les méthodes numériques<sup>22</sup> disponibles pour calculer le volume d'une macromolécule en solution (dont un aperçu est donné dans l'article de Paci et Velikson (Paci et Velikson, 1997)), le volume de Voronoi est depuis longtemps considéré comme une des méthodes les plus précises (Finney, 1975). La construction du volume de Voronoi d'un atome s'effectue en traçant tous les plans bissecteurs perpendiculaires aux vecteurs joignant l'atome à ces plus proches voisins (Voronoi, 1908). Le plus petit polyèdre défini par l'intersection de tous ces plans bissecteurs représente le volume de Voronoi de l'atome (Fig. II-8). Chaque point de l'espace contenu dans le volume de Voronoi de l'atome est plus proche de cet atome que de n'importe quel autre atome.

<sup>21</sup> Cf. les sections suivantes.

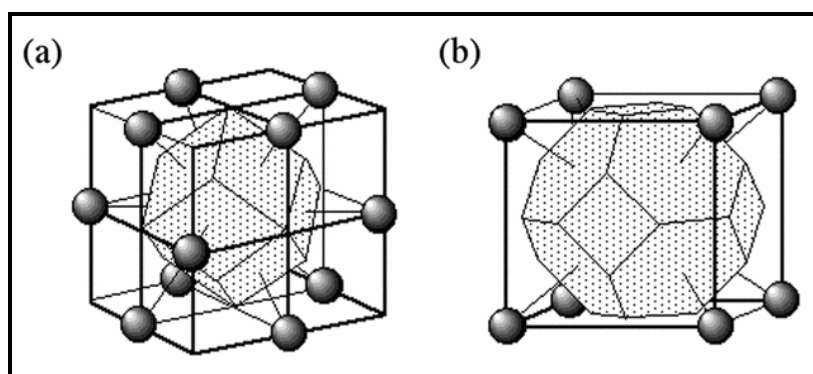
<sup>22</sup> On peut citer d'autres volumes d'une macromolécule en solution accessibles numériquement, par exemple :

- Le volume de van der Waals qui est défini comme la somme des volumes des atomes définis par leur rayon de van der Waals.
- Le volume moléculaire, qui est le volume délimité par la *surface moléculaire* définie par le roulement d'une sonde sphérique sur la surface de van der Waals.
- Le volume apparent qui est défini comme le volume de la solution moins le volume de la solution en absence de soluté.



**Figure II-8** : Le polyèdre de Voronoï. En (A), Un polyèdre de Voronoï entourant l'atome d'oxygène (ici l'oxygène hydroxyle de la sérine). En (B), une représentation en deux dimensions du polyèdre de Voronoï. D'après Gerstein et al (Gerstein et al., 1995).

Le plus petit des polyèdres, qui entoure chaque site est le polyèdre de Voronoï. Ces polyèdres, pour un ensemble de sites arrangés de façon périodiques dans l'espace, coïncident avec les mailles d'une cellule de Wigner-Seitz (Fig. II-9) (Ashcroft et Mermin, 1976).



**Figure II-9** : Exemples de représentation d'une cellule de Wigner-Seitz pour une structure cristalline cubique face centrée (f.c.c) (a) ou cubique centrée (b.b.c)(b), donnant respectivement un dodécaèdre et un octaèdre tronqué. Les sphères noires représentent la position des atomes dans la maille.

Les polyèdres de Voronoï remplissent de façon unique tout l'espace, sans se superposer et sans laisser de vide. La construction de Voronoï ne peut marcher que s'il y a suffisamment d'atomes voisins, ce qui n'est pas le cas des atomes situés au bord d'un système fini. Pour un système périodique, tel qu'un cristal ou une boîte de simulation, le volume de chaque site est bien défini grâce aux conditions périodiques aux bords ; la somme de tous les volumes de Voronoï est alors égale au volume de la maille du cristal ou de la boîte de simulation. Cette propriété est essentielle pour le calcul des compressibilités comme nous le verrons dans les chapitres suivants de cette thèse. Et on montre (Procacci et Scateni, 1992) que l'erreur numérique sur le calcul du volume de Voronoï de la boîte de simulation ne dépasse pas 0.3% par rapport au volume calculé à partir des axes de la boîte (Fig. II-6). Dans les calculs des volumes de Voronoï, on considère généralement uniquement les atomes lourds des molécules, car on peut montrer que l'erreur sur le calcul des volumes de Voronoï des molécules en prenant tous les atomes (atomes lourds plus protons) est

négligeable (<0.5 % de différence). Par conséquent dans cette thèse, tous les volumes de Voronoi calculés ne tiennent pas en compte les atomes d'hydrogène.

A partir de la construction des polyèdres de Voronoï, il est possible de calculer, la *surface* de Voronoï, qui est simplement définie comme la somme des fractions de surface partagées par les faces des polyèdres de Voronoï entre deux atomes (généralement les atomes de soluté et de solvant). Avec les volumes de Voronoi, nous avons calculé les compressibilités des différentes espèces moléculaires des systèmes micellaires que nous avons simulés au cours de cette thèse.

## II.10 La compressibilité

La compressibilité  $\beta$  est définie comme :

$$\beta = -\frac{1}{V} \left( \frac{\partial V}{\partial P} \right) = -\frac{\ln V}{\partial P} \quad (\text{II.45})$$

Si cette dérivée est calculée dans les conditions où N (nombre de particules) et T (température) sont fixés, on parle alors de compressibilité isotherme ( $\beta_T$ ), si elle est calculée à N et S (entropie) constante, on parle alors de compressibilité adiabatique, ou  $\beta_s$ <sup>23</sup>. Expérimentalement, la compressibilité isotherme  $\beta_T$  d'un fluide (ou d'une solution) est calculée par différenciation de mesure de volume faites en fonction de différentes pressions. C'est la méthode la plus courante qui est applicable à différentes pressions.

Dans les conditions de température constante et de pression ambiante, on mesure la compressibilité adiabatique  $\beta_s$  à l'aide de méthodes acoustiques et densimétriques (Amararene *et al.*, 2000). Celle-ci est calculée à partir de l'équation de Laplace :

$$\beta_s = \frac{1}{\rho c^2} \quad (\text{II.46})$$

où  $\rho$  et  $c$  sont la densité de la solution et la vitesse de l'onde ultrasonore traversant la solution, respectivement.

Les mesures de la compressibilité adiabatique ont été largement utilisées, notamment au Laboratoire d'Imagerie Paramétrique en association avec d'autres méthodes physiques (comme le dichroïsme circulaire, la spectroscopie de fluorescence) pour étudier l'évolution des propriétés structurales des micelles inverses en fonction de l'hydratation (Amararene *et al.*, 1997; Amararene *et al.*, 2000), en présence ou en absence de protéines confinées (Valdez, 2001; Valdez *et al.*, 2001). En raison de la précision obtenue dans l'estimation de la compressibilité (de l'ordre de  $1.10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ), celle-ci permet de déceler les variations des conformations des macromolécules, comme les protéines (Taulier et Chalikian, 2002) en fonction des changements des paramètres expérimentaux comme le pH de la solution (Taulier et Chalikian, 2003), (El Kadi *et al.*, 2006), le degré d'hydratation (Valdez *et al.*, 2001) ou la présence de co-solvants (Kanjilal *et al.*, 2003).

### II.10.1 La compressibilité d'une micelle inverse

Si on s'intéresse à la compressibilité d'une micelle  $\beta_{\text{mic}}$ , celle-ci peut être définie en faisant appel à une approche du type « champs moyen » :

<sup>23</sup> Les compressibilités isothermes et adiabatiques sont reliés par la relation  $\beta_T = \beta_s + T\alpha^2/\rho C_p$ . Où  $\alpha$   $C_p$  et  $\rho$  sont respectivement, le coefficient d'expansion thermique, la capacité calorifique à pression constante et la densité.

$$\beta_{\text{sol}} = \phi_{\text{slv}}\beta_{\text{slv}} + \phi_{\text{mic}}\beta_{\text{mic}} \quad (\text{II.47})$$

où  $\beta_{\text{sol}}$  et  $\beta_{\text{slv}}$  sont les compressibilités de la solution et du solvant, respectivement. Avec  $\phi_{\text{mic}} + \phi_{\text{slv}} = 1$ .  $\phi_{\text{slv}}$ ,  $\phi_{\text{mic}}$ , sont les fractions volumiques en solvant et en micelles inverses, qui sont définis comme :

$$\phi_{\text{slv}} = \frac{V_{\text{slv}}}{V_{\text{T}}} \text{ et } \phi_{\text{mic}} = \frac{V_{\text{mic}}}{V_{\text{T}}} \quad (\text{II.48})$$

où  $V_{\text{T}}$ ,  $V_{\text{slv}}$  et  $V_{\text{mic}}$  sont les volumes totaux (avec  $V_{\text{T}} = V_{\text{slv}} + V_{\text{mic}}$ ) de la solution, du solvant et de la micelle, respectivement. Ces volumes seront calculés à partir des volumes de Voronoi.

Dans les simulations moléculaires effectuées à pression constante le volume de la boîte de simulation  $V$  est un observable bien défini (cf. Section II.6.2.3), alors que les volumes des sous-systèmes ne le sont pas. Nous avons indiqué dans la section II.9 que le volume de Voronoi qui est associé à une distribution d'atomes pour un système périodique est additif par définition, par conséquent pour chaque point de la simulation il est possible d'obtenir le volume de la boîte de simulation, ainsi que les volumes des sous-systèmes.

Une fois les volumes déterminés, la compressibilité d'un composant  $i$  est calculée à partir des fluctuations de son volume  $V_i$  (Gerstein *et al.*, 1995) :

$$\beta_i = \frac{1}{K_b T} \frac{\langle \delta \bar{V}_i \delta V_T \rangle}{\langle V_T \rangle} \quad (\text{II.49})$$

Cette expression a l'avantage de fournir en une seule simulation la compressibilité  $\beta$ , par conséquent, c'est celle que nous avons utilisée pour calculer toutes les compressibilités discutées dans cette thèse.

De la même manière, la compressibilité adiabatique  $\beta_s$  peut être calculée *directement* avec l'expression II.45, en effectuant des simulations dans l'ensemble NPH. Il est aussi possible de déterminer la valeur de  $\beta_s$  à partir de la compressibilité isotherme en utilisant une relation plus complexe entre  $\beta_T$  et  $\beta_s$  ( $\beta_T = \beta_s + T\alpha^2/\rho C_p$ ), qui a le désavantage de nécessiter la réalisation de plusieurs simulations pour obtenir les valeurs de  $\alpha$  et  $C_p$ .

## II.11 Comment construire et simuler des micelles inverses dans un solvant organique ?

Dans cette section, nous proposons une recette générale (un « *cook-book* ») pour construire et simuler des micelles inverses dans un solvant organique. Les étapes décrites ci-dessous sont, à quelques exceptions près, celles que nous avons utilisées pour construire et simuler les micelles inverses d'AOT et du  $C_{12}E_4$  dans l'isooctane et le décane, respectivement (et que le lecteur trouvera dans les chapitres suivants).

La première étape consiste à chercher dans la littérature si aucune structure tridimensionnelle équilibrée (au format de la Protein Data Bank (PDB) (Berman *et al.*, 2003), par exemple) de micelle inverse n'est disponible. Dans notre cas, au moment où nous avons commencé ce travail<sup>24</sup>, aucune simulation ce système ternaire, n'avait été publiée dans la littérature, et, seul, un champ de

<sup>24</sup> Premier trimestre 2002.

force pour l'AOT avait été paramétré (Chanda *et al.*, 2005). Par conséquent, nous avons entièrement construit nos micelles en suivant les étapes données ci-dessous.

1. Il faut trouver des données expérimentales (notamment par SAXS dans notre cas) qui puissent fournir des informations sur la taille des micelles inverses (i.e. le rayon du cœur d'eau ( $R_w$ )) et sur les conditions expérimentales qui nous permettront de fixer la composition du système (i.e. le nombre de molécules d'AOT ( $n_{AOT}$ ), le rapport  $W_o$  (i.e. le rapport  $n_{H_2O}/n_{AOT}$ ) et la fraction volumique en solvant organique ( $\phi_{siv}$ )<sup>25</sup>.
2. Puis, on construira une représentation tridimensionnelle des molécules du système (i.e. AOT, eau et molécules de solvant) avec son éditeur moléculaire préféré.
3. Si des simulations des différentes molécules contenues dans le système ont déjà été effectuées, on récupérera leurs paramètres inter et intramoléculaires. Dans le cas contraire, on pourra utiliser des paramètres pour des groupes atomiques similaires disponibles dans les champs de force tels que CHARMM, AMBER etc. Dans notre cas, pour ce système, tous les paramètres des fonctions de potentiel sont dérivés de CHARMM (cf. Annexe II).
4. Lorsque que les étapes précédentes ont été réalisées, il est temps de construire les micelles inverses. D'abord, on prendra en compte le cœur d'eau contenant  $n_{H_2O}$  molécules d'eau, que l'on construira sphérique avec la dimension  $R_w$ , à partir d'une boîte d'eau équilibrée dans l'ensemble NPT dans les conditions ambiantes de température et de pression. Ensuite, on placera de façon aléatoire les ions  $Na^+$  à la surface de la sphère d'eau.
5. Les  $n_{AOT}$  molécules d'AOT en conformations planes<sup>26</sup> seront placées aléatoirement autour de la sphère d'eau avec le groupe  $SO_3$  du tensioactif à la distance  $R_w$  du centre de la sphère.
6. Ensuite, on fera une équilibration « *in vacuo* » à haute température (500 K) durant plusieurs centaines de picosecondes (500 ps), en gardant les molécules d'eau, les ions et les têtes polaires de l'AOT bloqués, dans le but de relaxer les chaînes hydrocarbonées de l'AOT.
7. On insérera cette micelle inverse dans une boîte de solvant contenant  $n_{iso}$  molécules d'isooctane, de manière à reproduire une phase  $L_2$  expérimentale (qui pour le système ternaire AOT/ $H_2O$ /Isooctane correspond à une fraction volumique en isooctane  $\phi_{siv} > 80\%$ ).
8. Les molécules de solvant seront alors équilibrées autour de la micelle, en effectuant une simulation à haute température (500 K) durant plusieurs centaines de picosecondes (200 ps).
9. Après cette étape, le système sera gelé (0 K) et les atomes précédemment figés, débloqués. Le système sera alors chauffé doucement de façon monotone jusqu'à atteindre la température de 300 K durant plusieurs picosecondes (pour ce système 300 K).
10. Enfin, après ces périodes d'équilibration, la solution sera simulée dans l'ensemble NPT ( $P=0.1$  MPa,  $T=300$  K) durant plusieurs nanosecondes pour obtenir une bonne statistique, après une période d'équilibration de plusieurs dizaines de picosecondes (pour ce système 50 ps). Durant cette période de production, les trajectoires atomiques seront collectées à intervalle régulier (tous les 240 fs), afin d'obtenir les propriétés du système et calculer les paramètres structuraux décrits dans cette thèse.

Dans l'annexe II, nous donnons les paramètres intra et intermoléculaires des champs de force utilisés pour modéliser les différentes molécules dans cette thèse. Dans les chapitres suivants, nous décrirons les résultats obtenus sur les simulations des micelles d'AOT et de  $C_{12}E_4$ .

<sup>25</sup> Tous ces termes ont été expliqués dans le chapitre I.

<sup>26</sup> Ce choix est dicté par sa simplicité. Dans le cas de la molécule d'AOT, il existe 8 stéréo-isomères dont une conformation plane (la conformation RRS). C'est celle-ci que nous avons utilisé pour construire les micelles d'AOT.



# Chapitre III : Simulations de micelles inverses d'AOT dans l'isooctane

Dans ce troisième chapitre, nous nous intéresserons au système micellaire inverse (MI) constitué d'AOT, que nous avons simulé dans une phase d'isooctane. Deux aspects seront examinés: nous nous intéresserons d'abord aux propriétés structurales et volumétriques des micelles inverses d'AOT en fonction de leur hydratation. Ensuite, nous étendrons l'étude de ces modèles à l'influence de l'hydratation des têtes polaires des détergents sur la stabilité d'un peptide confiné. Les résultats obtenus ont été publiés dans les deux articles présentés ci-après.

Ce chapitre comportera donc 2 parties, chacune avec une introduction, un article, suivi d'un résumé des résultats obtenus et des résultats complémentaires à ceux présentés dans les articles. Nous examinerons, notamment, les résultats sur les volumes et les compressibilités calculés pour les différents systèmes micellaires simulés, en y ajoutant les résultats obtenus sur une micelle pratiquement sèche avec un rapport  $W_o=2$  dont les résultats des propriétés structurales ont été reportés dans l'annexe IV. Et enfin, à la fin de ce chapitre, nous concluons en discutant l'ensemble des résultats obtenus.

## III.1 Simulations de micelles inverses d'AOT en fonction de l'hydratation

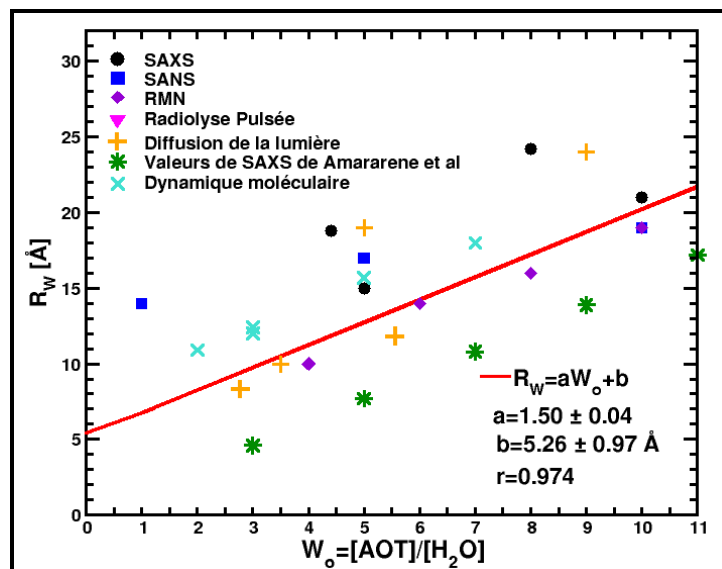
### III.1.1 Introduction à l'article

Les simulations que nous présentons ici ne sont évidemment pas les premières effectuées sur les micelles inverses. Citons les travaux pionniers de Brown et Clark (Brown et Clarke, 1988) et de Linse (Linse, 1989) effectués avec des tensioactifs chargés (carbonatés, et carboxylés), ou plus récemment ceux de Ladanyi et ses collaborateurs (Faeder et Ladanyi, 2000), (Faeder et Ladanyi, 2005) sur des micelles d'AOT avec des rapports  $W_o$  compris entre  $W_o=1-10$ . Dans ces simulations, les micelles ont été modélisées comme des nano-cavités contenant explicitement les molécules d'eau, les ions et la tête polaire des détergents (modélisée un seul site d'interaction), entourées par le solvant huileux modélisé selon un champ moyen. L'avantage de cette approche est d'être simple et de restreindre de façon significative le nombre de molécules dans le système, ce qui permet, en théorie<sup>27</sup>, de simuler des systèmes micellaires avec des grandes valeurs de  $W_o$ . L'inconvénient majeur de l'approche est de ne pas tenir compte de l'influence du solvant sur la structure des micelles et leurs possibles déformations. Il est, par conséquent, souhaitable de pouvoir modéliser de façon totalement explicite, l'ensemble de l'environnement micellaire pour obtenir un modèle fidèle de la réalité. C'est le cas des simulations explicites récentes, effectuées avec des tensioactifs carbonatés (Tobias et Klein, 1996), fluorés (Senapati et Berkowitz, 2003a; Senapati et Berkowitz, 2003b; Senapati *et al.*, 2002), (Salaniwal *et al.*, 2000; Salaniwal *et al.*, 1999) ou des micelles inverses d'AOT dans le toluène (Alaimo et Kumosinski, 1997) ou l'hexane (Brodskaya et Mudzhikova, 2006) avec une approche « gros-grains » ou non-ioniques ( $C_{12}E_2$ ) (Allen *et al.*, 2000). Dans le cas des simulations des micelles inverses d'AOT effectuées dans le toluène (Alaimo et Kumosinski, 1997) ou l'hexane (Brodskaya et Mudzhikova, 2006). Dans ces deux cas, les solutions micellaires modélisées étaient trop concentrées et éloignées de la phase  $L_2$  expérimentale. Il nous est donc paru indispensable de faire un saut qualitatif en simulant des solutions de micelles d'AOT de façon totalement explicite dans des concentrations en solvant proches d'une phase  $L_2$ . C'est l'objet des investigations décrites dans l'article ci-dessous.

---

<sup>27</sup> Car en pratique, les micelles inverses modélisées avec cette approche, n'ont jamais dépassées un rapport  $W_o > 10$

Dans cet article, nous présentons donc les résultats des simulations de dynamiques moléculaires explicites des micelles inverses d'AOT avec des rapports  $W_o$  égaux à 2, 3, 5 et 7, simulées dans l'isooctane. Les paramètres de structures (i.e. rayon du cœur d'eau  $R_w$  et nombre d'agrégation  $n_{AOT}$ , concentration en solvant) utilisés ont été extraits des résultats de SAXS de Amararene et al (Amararene *et al.*, 2000).



**Figure III-1 :** Variations des dimensions des cœurs d'eau en fonction de  $W_o$ . La droite rouge donne l'ajustement linéaire des valeurs expérimentales. Les étoiles vertes sont les valeurs  $R_w$  de SAXS (sans l'épaisseur des têtes polaires) obtenues par Amararene et al (2000) et utilisées pour construire les micelles inverses que nous avons simulées

Les valeurs de  $R_w$  des cœurs d'eau (en excluant l'épaisseur des têtes polaires, 5 Å) utilisées dans nos simulations ont été reportées sur la Fig. III-1 avec des étoiles vertes. On constate que les valeurs de  $R_w$  augmentent de façon linéaire avec  $W_o$ , mais sont environ 4.0 Å plus faibles que celles données dans le Tab. I-2 du chapitre I obtenues à partir des valeurs expérimentales. Les rayons  $R_w$  calculés par Amararene et al. (Amararene *et al.*, 2000) donnent des surfaces par tête polaire  $A^h$  pour les petites micelles ( $W_o < 15$ ) plus faibles que celles calculées à partir de la fonction d'ajustement donnée sur la Fig. I.14 et, par conséquent, un nombre d'agrégation plus élevé. Cependant cet écart tend à se résorber avec l'augmentation de  $W_o$ .

Ces micelles ont été introduites dans des boîtes de solvant contenant le nombre adéquat de molécules d'isooctane pour reproduire la phase  $L_2$  expérimentale de ce système ternaire, soit > 80 % du volume total de la boîte de simulation. Ces systèmes ont été simulés dans des conditions ambiantes de température et de pression ( $T = 300$  K et  $P = 0.1$  MPa). Dans l'article qui suit, nous nous intéressons à l'influence de la quantité d'eau solubilisée dans les micelles sur les propriétés structurales et dynamiques des micelles et des cœurs d'eau.

### III.1.2 Article: Molecular Modeling and Simulations of AOT Water reverse Micelles in Isooctane: Structural and Dynamic Properties



## Molecular Modeling and Simulations of AOT–Water Reverse Micelles in Isooctane: Structural and Dynamic Properties

Stéphane Abel,<sup>†,‡</sup> Fabio Sterpone,<sup>†</sup> Sanjoy Bandyopadhyay,<sup>§</sup> and Massimo Marchi<sup>\*,†</sup>

Commissariat à l'Énergie Atomique, DSV-DBJC-SBFM, URA 2096/CNRS, Centre d'Études, Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France, Laboratoire d'Imagerie Paramétrique, UMR 7623 CNRS, Université Pierre et Marie Curie, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris Cedex, France, and Molecular Modeling Laboratory, Department of Chemistry, Indian Institute of Technology, Kharagpur - 721302, India

Received: June 30, 2004; In Final Form: September 24, 2004

This paper reports results from four nanosecond constant pressure and temperature simulations of sodium di-2-ethylhexylsulfocinate (AOT) and water reverse micelles (RMs) in an apolar solvent, isooctane. The concentration of our simulated micelles was chosen to fall in a range which in nature corresponds to the L<sub>2</sub> phase of the ternary system. To our knowledge, this is the first study to develop a full molecular model for AOT micelles in an apolar solvent. We address here the problems of the shape of the RM and of its hydrophilic inner core. For the AOT–water system, we obtain nonspherical aggregates of elliptical shape with ratios between major axis, *a*, and minor axis, *c*, between 1.24 and 1.41. The hydrophilic inner core is also ellipsoidal with larger *a/c* ratios. Although experiments indicate that the L<sub>2</sub> of the AOT–water–oil system is likely to be polydisperse, we can only simulate monodisperse RMs. Nonetheless, our simulations are capable of reproducing well the dimensions of the water pool and their dependence on *W*<sub>0</sub>, as determined in some small-angle neutron and X-ray scattering experiments. Stimulated by recent experiments showing anomalous behavior of the confined water for AOT–water RMs, we have also investigated the static and dynamic properties of the RM's water inner core. From smaller micelles to larger, we find that the properties of confined water tend to near those of bulk water. In particular, we find that the solvation of the counterions is more effective in larger micelles and that diffusion of water is retarded with respect to bulk more in smaller RMs than in larger.

### I. Introduction

The important role that reverse micelles (RMs) play in biochemistry has been recognized since the beginning of the 1940s.<sup>1</sup> In the past, they have been employed to perform enzymatic reactions as bioreactors<sup>2–4</sup> or to solubilize biomolecules<sup>5</sup> that were otherwise nonsoluble.<sup>6</sup> The structure of reverse micelles has been studied by various physical methods: fluorescence,<sup>7,8</sup> NMR,<sup>9,10</sup> neutron scattering,<sup>11</sup> X-ray scattering, quasi-elastic light scattering, calorimetry,<sup>10</sup> and infrared<sup>12,13</sup> and teraHertz (THz)<sup>14</sup> spectroscopies. In addition, other techniques such as diffusion,<sup>15,16</sup> acoustics, and densitometric analysis<sup>17</sup> can be used to gather information on the aggregation and volumetric properties.

All these approaches have provided nonexhaustive structural information on RMs. For instance, details on the shape, the aggregation, or the properties of the hydrophilic inner core of RMs can be derived by the experiments mentioned before only indirectly, through appropriate models. In this paper, we would like to make a few steps forward in the investigation of RMs in apolar solvents, providing an atomistic description and modeling of a specific oil/detergent/water ternary system.

We are not the first in this endeavor as, in recent years, molecular dynamics simulations of RMs have began to appear.

To our knowledge, the first molecular modeling with full atomistic details was carried out by Tobias and Klein<sup>18</sup> on a calcium carbonate–sulfonate reverse micelle. Since then simulations of C<sub>12</sub>E<sub>2</sub> RMs in organic solvents<sup>19</sup> and of fluorosurfactant RMs in CO<sub>2</sub><sup>20–23</sup> have also appeared.

In this article, we focus on the reverse micelles formed by sodium di-2-ethylhexylsulfocinate (AOT) and water in isooctane. This ternary system shows a complex phase diagram. Its RM, L<sub>2</sub>, isotropic phase has been extensively studied by a variety of experimental techniques. In particular, light, neutron, and X-ray scattering results for L<sub>2</sub> at low water concentrations all are consistent with the picture of a droplet of water, the inner core of the aggregate, surrounded by the detergent in contact with the oil.<sup>24–26</sup> Small-angle neutron<sup>26–28</sup> and X-ray scattering,<sup>17,29</sup> SANS and SAXS, respectively, have provided indirect information on the shape and dimensions of the RMs of AOT in various organic solvents. Given the low sensitivity of these techniques, results on the shape and the dimensions, radius of gyration, are sometimes contradictory, especially for the smallest micelles.

Other experiments have pointed out the peculiar nature of the water in the inner core.<sup>30</sup> Indeed, volumetric and dielectric properties of water in RMs and in the bulk are strikingly different. According to ref 17, compressibilities and changes in the volume of water depend strongly on the size of the micelle due to increasing amounts of “free water”. Also, experiments based on far-infrared<sup>13</sup> and teraHertz time-domain spectroscopies<sup>12,31</sup> have shown significant changes in the absorption peaks with the size of the RM's hydrophilic core. Although the

\* To whom correspondence should be addressed. E-mail: mmarchi@cea.fr.

<sup>†</sup> Commissariat à l'Énergie Atomique, DSV-DBJC-SBFM, Centre d'Études.

<sup>‡</sup> Laboratoire d'Imagerie Paramétrique, UMR 7623 CNRS, Université Pierre et Marie Curie.

<sup>§</sup> Molecular Modeling Laboratory, Department of Chemistry, Indian Institute of Technology.

existence of water molecules strongly bound to the surfactant headgroup has been invoked to explain these findings, a full understanding of these anomalous properties of water in confinement is still lacking.

So far, no atomistic modeling of the water–AOT–oil ternary system has been reported. In the past, only simplified models have been proposed and investigated. In particular, only the inner core of the micelle (water and the AOT counterions) was atomistically modeled, whereas the organic solvent and the detergent were represented as a continuum in a mean field spirit.<sup>32–35</sup> Unfortunately, these continuum methods can provide no information regarding the structure of the detergent and its interaction with either oil or water. In addition, in all of these investigations a spherical shape of the RM inner core is assumed, thus neglecting water penetration in the hydrophobic region and the deformations of the micelle itself.

In this paper, we report results from extensive molecular dynamics (MD) simulations of a few reverse micelles of AOT and water in isooctane. We have studied four micelles distinct by their sizes or by the way their initial conditions were chosen. We simulated three RMs with different water-to-surfactant molar ratios,  $W_0 = [\text{H}_2\text{O}]/[\text{AOT}] = 3, 5, \text{ and } 7$ , and with sufficient solvent to mimic the concentration conditions of the  $L_2$  phase of the corresponding ternary system. An additional and independent simulation for  $W_0 = 3$  in the same conditions of solvent concentration was also run. Each of the simulation runs lasted 3.5 ns, including equilibration, for a total of 14 ns. In the next section, we discuss the methodological issues related to our modeling work, the preparation procedure of the systems, and the force field used in the MD simulations. This will be followed by the results obtained from our simulations and by their interpretation.

## II. Methods

**A. System and Force Fields.** This study is focused on the static and dynamic properties of three reverse micelles with a water-to-surfactant molar ratio,  $W_0 = [\text{H}_2\text{O}]/[\text{AOT}]$ , of 3, 5, and 7. Four inverted micelles were studied: two of  $W_0 = 3$ , named RM43<sup>a</sup> and RM43<sup>b</sup>, each containing 43 molecules of AOT but prepared with different procedures; one each for  $W_0 = 5$ , RM64, and  $W_0 = 7$ , RM82, containing 64 and 82 AOT molecules, respectively. The number of surfactant molecules for a given  $W_0$  was taken from estimates reported in ref 17 and based on SAXS experiments. To reduce the system size of RM82, the largest micelle, the number of surfactant molecules and water molecules was reduced by 10% with respect to the SAXS estimate. In addition to the water in the interior, sodium ions were also added to neutralize the systems. The micelles were solvated in a box of isooctane molecules. The number of solvent molecules and the dimensions of the simulation box were chosen to be compatible with the RM phase,  $L_2$ , of the AOT/water/isooctane mixture,<sup>36</sup> corresponding to an isooctane molar fraction of at least 80%.

An all atom potential model was adopted for AOT, water, and isooctane. The force field and topology for the AOT molecule were derived from the CHARMM27 all atom parameters for lipids<sup>37</sup> and adapted recently for an AOT/water system,<sup>38</sup> whereas water was described by the well-known TIP3P model.<sup>39</sup> This choice of water model is consistent with the CHARMM force field for lipids. The isooctane force field was again obtained from the CHARMM model of *n*-pentane by replacing the three hydrogens of a terminal methyl group with three methyls. The additional bonded intramolecular interactions of this molecule were modeled from the geometry

**TABLE 1: List of the Parameters Used to Set Up the Initial Conformations of the Reverse Micelle Systems<sup>a</sup>**

micelle	$W_0$	$R$	$n_{\text{AOT}}$	$n_{\text{H}_2\text{O}}$	$n_{\text{Iso}}$	$a_{\text{to}}$	$t$ (ns)
RM43 <sup>a</sup>	3	8	43	129	1048	60.6	3.0
RM43 <sup>b</sup>	3	8	43	129	1047	64.5	3.0
RM64	5	11	64	320	1337	67.55	3.0
RM82	7	14	82	574	1251	69.3	3.0

<sup>a</sup>  $R$  is the radius in Å of the initial water–sodium sphere for each micelle.  $n_{\text{AOT}}$ ,  $n_{\text{H}_2\text{O}}$ , and  $n_{\text{Iso}}$  are the number of AOT, H<sub>2</sub>O, and isooctane molecules composing the simulated systems.  $a_{\text{to}}$  is the initial cell parameter of the truncated octahedron simulation cell.  $t$  is the simulation time for each system, not including equilibration.  $n_{\text{AOT}}$  and  $R$  were taken directly from ref 17.

of isooctane in the gas phase. Simulations of liquid isooctane at atmospheric pressure and  $T = 300$  K showed that our set of parameters is able to reproduce well the crucial properties of the liquid, such as density, compressibility, and diffusion (data not shown). Full details of our force field are given in the Supporting Information.

In AOT, three asymmetric carbons produce eight distinct stereoisomers. It is not known which of these isomers is dominant in industrially available AOT. In this study, only one of these, the planar R(C1)R(C5)S(C14) stereoisomer (see the Supporting Information for the meaning of the atom labels) was selected to build the models of reverse micelles. Because of the high flexibility of AOT, other stereoisomers, or mixtures of them, are unlikely to affect significantly the structural properties of disordered aggregates, such as micelles.

**B. Simulation Procedures.** The preparation of the starting conformations of the three micelle sizes was the initial step of all our simulations. We first constructed the hydrophilic inner part of the micelle, creating spherical water clusters by enclosing  $n_{\text{H}_2\text{O}}$  water molecules in a sphere of radius  $R$ . The parameters  $R$  and  $n_{\text{H}_2\text{O}}$  used for each micellar system are reported in Table 1.

For systems RM43<sup>a</sup>, RM64, and RM82, the hydrophilic core was prepared by selecting a spherical water cluster of an appropriate radius  $R$  from the final configurations of three 40 ps MD runs of 1024 bulk water molecules simulated in a cubic box at  $T = 300$  K. The water density of these three bulk runs and the radii  $R$  of the spherical core were chosen according to parameters estimated in ref 17. The counterions were generated by randomly replacing water molecules of the cluster with Na<sup>+</sup>.

In alternative, the water cluster RM43<sup>b</sup> was prepared by performing a series of molecular dynamic simulations of 129 water molecules and 43 Na<sup>+</sup> constrained to a sphere of decreasing radius  $R'$ . Such a constraint was imposed by using an external radial potential on each atom of the type

$$V_{\text{ext}} = \frac{A}{|r - R'|^{12}} \quad (1)$$

where  $r$ , the distance between the center of mass and each atom, is always  $\leq R'$ .  $A$  is a parameter whose value was arbitrarily chosen as the C<sub>12</sub> Lennard-Jones parameters of TIP3P water. The value of  $R'$  was first set at 20 Å and gradually reduced by 4 Å each time in four simulation steps to  $R' = 8$  Å. Each simulation was carried out at  $T = 500$ , to speed up equilibration, and lasted 40 ps.

To build up the AOT micelle around the water–ion clusters, we used again two distinct techniques (see Table 1 for a summary of the RM's initial parameters). For systems RM43<sup>a</sup>, RM64, and RM82, the corresponding AOT molecules in an extended conformation were placed by hand on a sphere, tail

pointing toward the exterior, around the preprepared water-ion clusters using the visualization program DS ViewerPro by Accelrys.

For system RM43<sup>b</sup>, we followed an alternative strategy. First, by simple translation of 20 Å in the three directions we generated 64 replicas of an AOT molecule in an extended conformation in a three-dimensional cubic grid. Of these, we eliminated 21 molecules at random to obtain the required number of AOT molecules. Second, we introduced a Lennard-Jones ion of  $\sigma = 12$  Å and  $\epsilon = 4$  kcal mol<sup>-1</sup> and charge of +43e at 20 Å from the closest AOT replicas. Third, we ran a MD simulation of this system at 500 K and no spherical cutoff, all interactions included, for 400 ps. After this MD trajectory, we found that all AOT molecules had their charged headgroup at about 10 Å from the Lennard-Jones atom with their tails oriented on the outside. Finally, we replaced the Lennard-Jones ion with the previously generated water-ion cluster.

Following the preparation phase, these four systems were equilibrated at 500 K with a spherical cutoff of 10 Å for 500 ps, during which the water and the AOT headgroups were blocked. Subsequently, each system was inserted in a periodically replicated primitive body-centered cubic (bcc) box filled with isooctane. Such a simulation box corresponds to a truncated octahedron box of side length  $a\sqrt{3}/2$ , where  $a$  is the primitive bcc axis.

To simulate the RMs in conditions similar to a L<sub>2</sub> phase,<sup>36</sup> the size of the simulation cell was chosen to ensure a concentration of AOT/water in isooctane of less than 30 by weight. In Table 1, we supply the initial cell parameters of the truncated octahedron simulation box and the number of isooctane molecules added to each RM.

The equilibration of the solvated RMs proceeded in two steps. First, the solvent was relaxed for 200 ps at 500 K with the RM complex frozen. Second, the system was suddenly frozen at 0 K and then monotonically heated to 300 K in 300 ps. Specifically, each 0.012 ps the atomic velocities were re-scaled to attain a temperature  $T = T + \Delta T$ , where  $\Delta T$  was chosen so that  $T = 300$  K after 300 ps. After equilibration, the four systems were simulated in the *NPT* ensemble ( $P = 0.1$  MPa,  $T = 300$  K) for 3 ns after an additional equilibration of 50 ps.

To compare the effect of the reverse micelles with the bulk solvent and water, two additional simulations were performed in the *NPT* ensemble at the same thermodynamic conditions ( $P = 0.1$  MPa and  $T = 300$  K). These systems contained 216 molecules of isooctane and 512 molecules of TIP3 water in two cubic boxes and were simulated for 1 ns.

**C. Molecular Dynamics.** To simulate the *NPT* ensemble, we have used a method based on the extended system approach.<sup>40-43</sup> This technique involves adding extra (virtual) dynamical variables to the system coordinates and momenta to control temperature and pressure.

Throughout this study, we have used the atom group scaling algorithm of ref 44 to integrate the equations of motion of our systems. This algorithm is a five time step r-RESPA (reversible reference system propagation algorithm)<sup>45</sup> integration scheme with a Liouvillean separation in three nonbonded shells, with smooth particle mesh Ewald (SPME)<sup>46</sup> to handle electrostatic interactions, and constraints on covalent bonds entailing hydrogen atoms. The SPME parameters were chosen so as to maintain a relative error on the electrostatic interaction below 0.1%. To this purpose, we used a converge parameter  $\alpha = 0.43$  Å<sup>-1</sup>. For all systems, a fifth-order B-spline took care of the SPME charge interpolation. An 80-point grid in each Cartesian

**TABLE 2: Cell Parameters Averaged over the Whole Length of the Trajectories<sup>a</sup>**

micelle	RM43 <sup>a</sup>	RM43 <sup>b</sup>	RM64	RM82
$\langle a_{\text{to}} \rangle$	64.73	64.75	70.82	70.60
$\langle V_{\text{Cell}} \rangle$	321340.7	321713.5	421036.4	416894.9
$\sigma_{V_{\text{Cell}}}$	38	38	41	41
[C]	1.25	1.23	1.54	2.90
$\rho$	0.728	0.728	0.737	0.755

<sup>a</sup> The symbol  $\langle \dots \rangle$  stands for ensemble average.  $\langle a_{\text{to}} \rangle$  is the average cell parameter of the truncated octahedron simulation cell.  $\langle V_{\text{Cell}} \rangle$  and  $\langle \sigma_{V_{\text{Cell}}} \rangle$  are the average total cell volume and its statistical deviation. [C] is the micellar concentration in mM.  $\rho$  is the averaged density of the system in g/cm<sup>3</sup>. The statistical error on the density is less than 0.1%.

direction was used for all micelles except for RM43<sup>a</sup> where a 64-point grid was adopted instead.

Finally, for each trajectory run in the *NPT* ensemble, we saved the system atomic coordinates once every 240 fs. The parallel and sequential versions of the program ORAC<sup>47</sup> were used throughout this work to perform simulation and analysis of the trajectories.

### III. Results

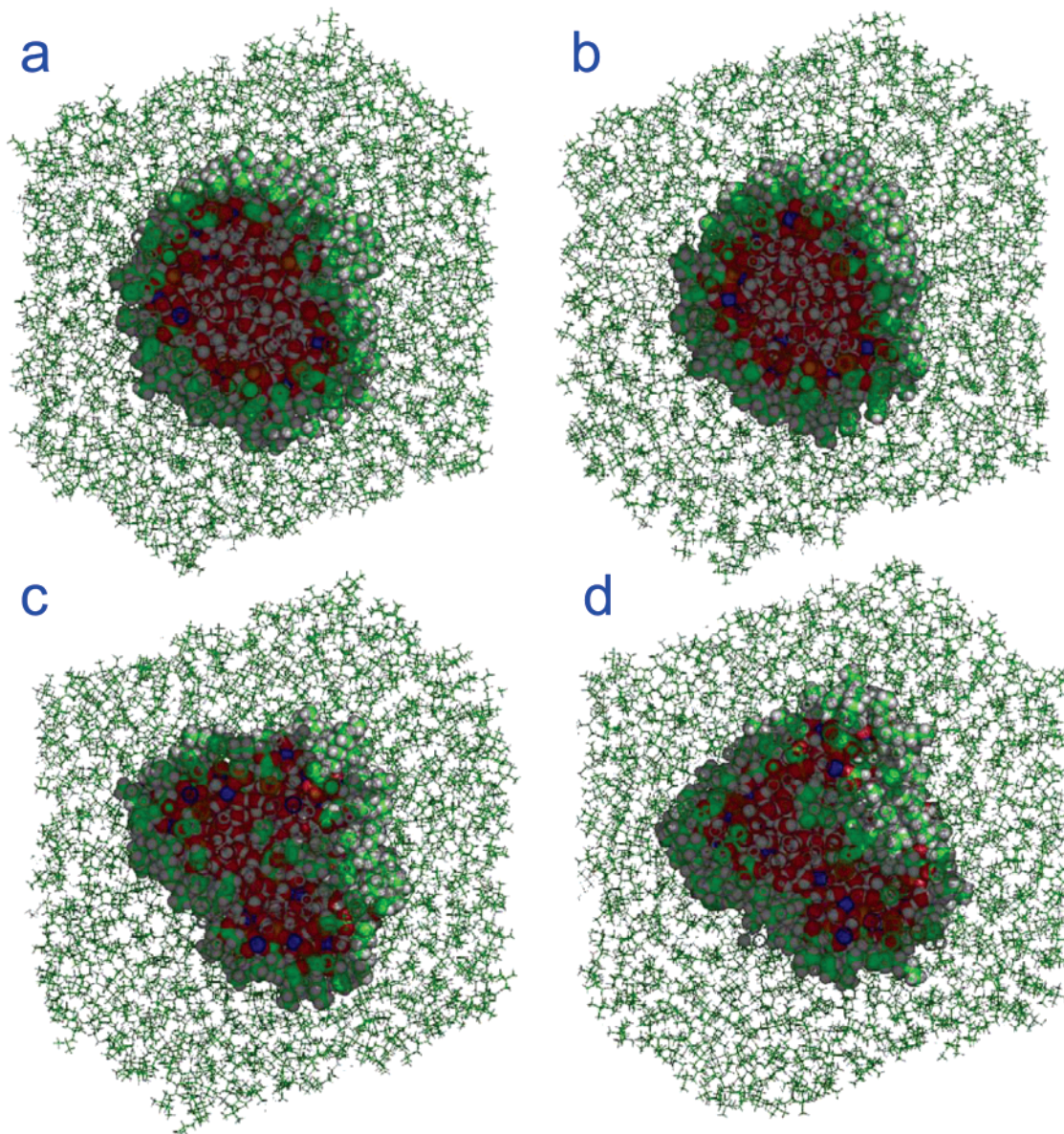
**A. Size and Shape of the Reverse Micelles.** As shown in Table 2, the concentration of the micelles studied here is between 1.25 mM for RM43 and 2.90 mM for RM82, i.e., from 1.3 to 3 times the critical micellar concentration (cmc) for AOT reverse micelles in isooctane,  $\text{cmc} = 1$  mM.<sup>36</sup> The solvent volume fraction for RM43<sup>a</sup>, RM43<sup>b</sup>, and RM64 is close to 90%, whereas for RM82 this is about 82%. In the same table, we also show the computed density of the four micelles after the *NPT* run.

We first focus on the shape of the simulated micelles. SAXS and SANS experiments cannot discriminate between spherical and nonspherical shapes of aggregates in solution. Indeed, the time scale of this type of measurement is orders of magnitude larger than the characteristic rotation time of a molecular assembly such as ours, a few tens of nanoseconds at most. In addition, a certain degree of polydispersity,  $\approx 20\%$ , is to be expected for the L<sub>2</sub> phase of the AOT/water/oil system.<sup>17,25,27,48,49</sup>

Previous molecular dynamic simulations of realistic systems of solvated inverted micelles have found nonspherical shapes for different micelles; see for instance ref 50. In our case, all the AOT reverse micelles deformed within a few hundred picoseconds of simulation from an initial spherical object to a more complex shape. Figure 1 provides a pictorial view of the deformation of the RM64 micelle as a function of simulation time. This is a typical behavior of all our simulated RMs.

Although our micelles are highly complex geometrical objects, their shape can still be conveniently approximated by an ellipsoid. Thus, for each point of the MD trajectories we can readily compute the three semiaxes,  $a$ ,  $b$ , and  $c$ , of an ellipsoid of identical mass and moment of inertia as the reverse micelle. If  $I_1 > I_2 > I_3$  are the inertia principal axes of the micelle and  $M$  is its total mass, we obtain the corresponding  $a$ ,  $b$ , and  $c$  from

$$\begin{aligned}
 I_1 &= \frac{1}{5}M(a^2 + b^2) \\
 I_2 &= \frac{1}{5}M(a^2 + c^2) \\
 I_3 &= \frac{1}{5}M(b^2 + c^2)
 \end{aligned}
 \tag{2}$$



**Figure 1.** A pictorial view of the time evolution of the inverse micelle RM64. We present a view of the simulation box clipped by a plane orthogonal to the  $X$ -axis and crossing the center of mass of the AOT–water micelle. Panel a: RM64 at the end of the initial heating from 0 to 300 K (see section II.B). Panels b–d: RM64 at  $t = 0.250, 1.5,$  and  $3.0$  ns, respectively. The atoms of AOT, water, and sodium are represented by spheres, whereas the isooctane covalent bonds are shown as lines. In the picture, carbon atoms are green, hydrogen atoms gray, oxygen atoms red, and sodium atoms magenta.

We can further obtain the eccentricity of the ellipsoid,  $e$ , as

$$e = \sqrt{1 - \frac{c^2}{a^2}} \quad (3)$$

For a perfect sphere  $e$  is zero, whereas  $e \rightarrow 1$  for a flat or needlelike shape.

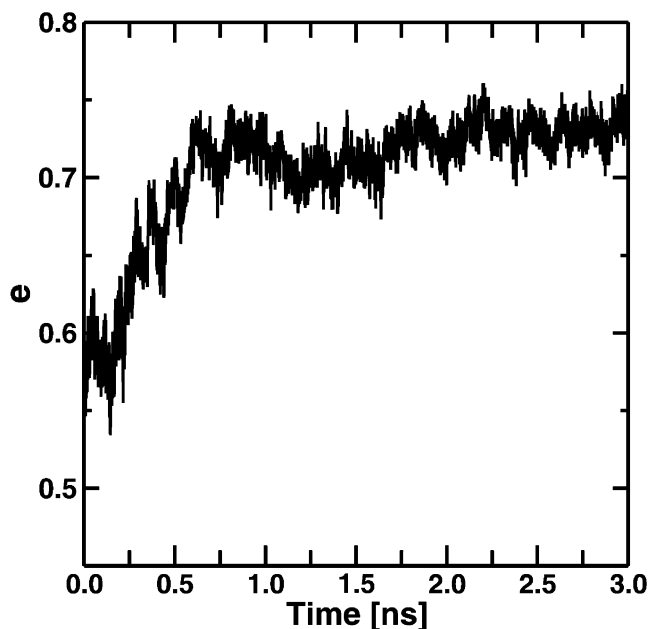
Typically, the shape parameters, ellipsoidal semiaxes and  $e$ , of the simulated reverse micelles settled down to stable values after a few hundred picoseconds. In Figure 2, we show such a typical behavior for the instantaneous eccentricity of the RM43 micelle.

In Table 3, the shape parameters for all the simulated micelles are reported. Remarkably, all systems studied here show a large deviation from a spherical shape, their eccentricity being between 0.59 (RM43<sup>a</sup>) and 0.71 (RM43<sup>b</sup>). We notice that  $e$  does not increase or decrease systematically going from smaller to larger micelles, whereas for the same type of micelle, RM43, it

can vary by up to 0.1 units. This deviation shows the degree of dependence on initial conditions for runs of 3 ns such as ours.

For all our RMs, the geometrical shape fluctuates around an “oblatelike” ellipsoid,  $\langle b \rangle \approx \langle c \rangle$ , within the 3 ns simulations. The average of the ratio between the major and the minor semiaxes,  $\langle a/c \rangle$ , calculated from each micelle gives a range within 1.24 (RM43<sup>a</sup>) and 1.41 (RM82) units. The values for  $a/c$  found here are consistent with a simulation of solvated reverse micelles by Senapati et al.<sup>50</sup> which found  $a/c = 1.3$  for their fluoro-surfactant-based reverse micelles in carbon dioxide. For a different reverse micelle system, C<sub>12</sub>E<sub>2</sub> in dodecane, Klein and co-workers<sup>19</sup> found instead an almost spherical shape. As for simulated regular micelles, a range of 1.01–2.3 has been found for sodium octanoate micelles<sup>51,52</sup> and sodium dodecyl sulfate micelles.<sup>53</sup>

As discussed in section II.B, for each micelle of a given  $W_0$ , the number of AOT molecules was chosen according to the experimental estimates of ref 17. To further test our molecular



**Figure 2.** The evolution of eccentricity,  $e$ , for micelle RM43<sup>a</sup> for the 3 ns of our simulation.

**TABLE 3: Semiaxes of the Micellar Ellipsoid<sup>a</sup>**

simulation	$a$	$b$	$c$	$\langle a/c \rangle$	$e$
RM43 <sup>a</sup>	21.64	18.82	17.43	1.24	0.59
core	16.52	11.94	9.77	1.69	0.81
RM43 <sup>b</sup>	21.59	19.48	15.25	1.41	0.71
core	16.12	13.87	7.78	2.07	0.87
RM64	25.85	23.70	18.67	1.40	0.70
core	19.47	17.35	11.50	1.69	0.80
RM82	29.73	25.57	21.06	1.41	0.69
	23.22	18.22	13.86	1.67	0.80

<sup>a</sup> The semiaxes  $a > b > c$  have been computed from the three moments of inertia according to eqs 2 and averaged over the all trajectories after discarding the initial 240 ps. The eccentricity,  $e$ , is obtained from eq 3. Each row of the table labeled with the simulation logo refers to the semiaxes of the entire micelle. The *core* labeled rows report the semiaxes computed for the water core. The statistical error on the semiaxes is never greater than 4%.

models, we have also carried out two additional simulations for  $W_0 = 5.7$  and  $W_0 = 6.5$  by eliminating 10 and 20% of AOT molecules from the system with  $W_0 = 5$ , respectively. The two systems were prepared following a procedure described in section II.B for RMs RM43<sup>a</sup>, RM64, and RM82 and run for 1 ns each. The value of the ratio  $\langle a/c \rangle$  obtained from these two additional simulations did not change, being around 1.4 as for the longer runs.

We have also computed the radius of gyration, or  $R_g$ , for the micelle and the water core.  $R_g$  is defined as

$$R_g^2 = \frac{\sum_i m_i (r_i - r_{cm})^2}{\sum_i m_i} \quad (4)$$

where  $m_i$  is the mass of atom  $i$  at distance  $r_i$  from the center of mass  $r_{cm}$  of the reverse micelle. For ellipsoidal solids of uniform density,  $R_g$  is directly obtainable from the knowledge of the three semiaxes according to the formula

$$R_g^2 = \frac{a^2 + b^2 + c^2}{5} \quad (5)$$

Table 4 shows the computed value of  $R_g$  for the whole AOT–water aggregate,  $R_g^{\text{AOT}}$ , and its water core,  $R_g^{\text{w}}$ , of each inves-

**TABLE 4: Averaged Radius,  $\bar{R}$ , and Radius of Gyration,  $R_g$ , of the AOT Micelles and Their Water Cores<sup>a</sup>**

simulation	$R_g^{\text{AOT}}$	$\bar{R}^{\text{AOT}}$	$R_g^{\text{w}}$	$\bar{R}^{\text{w}}$	$R_g^{\text{hg}}$	$R_g^{\text{exp}}$	$d_{\text{tail}}$	$d_{e \rightarrow e}$
RM43 <sup>a</sup>	15.0	19.2	10.1	12.4	11.2	12.4	6.8	9.6
RM43 <sup>b</sup>	14.7	18.6	10.1	12.0	10.7	12.4	6.6	10.1
RM64	17.8	22.5	12.7	15.7	14.1	14.6	6.8	9.9
RM82	19.9	25.2	14.6	18.0	16.0	16.8	7.2	9.6

<sup>a</sup> The quantities labeled by superscripts AOT and w were computed by including all atoms of the micelle and those of the water core, respectively. The radii of gyration were obtained from the ellipsoid semiaxes reported in Table 3 by using eq 5. The average radius,  $\bar{R}$ , corresponds to the radius of a sphere with identical volume of the ellipsoids of Table 3. In column 6 are reported the radii of gyration obtained including in the calculation the water molecules and the non-carbon, non-hydrogen atoms of the detergent. These are directly comparable with the data in column 7 obtained by linear interpolation of the SAXS experimental values (ref 29) to our values of  $W_0$ . In the last two columns, the thickness of the hydrophobic region obtained from the average micelle radii,  $d_{\text{tail}} = \bar{R}^{\text{AOT}} - \bar{R}^{\text{w}}$ , and the average end-to-end distance of an AOT molecule,  $d_{e \rightarrow e}$ , are reported, respectively. The latter quantity has been obtained from the first peak of the end-to-end probability distribution function of Figure 4.

tigated reverse micelle using eq 5. The  $R_g$  values computed from eq 5 agree very well, within a few percent, with results of the full calculation of eq 4.

The values of  $R_g^{\text{w}}$  in Table 4 were obtained by including only contributions from the water molecules in eq 4. In the same table,  $R_g^{\text{hg}}$  values were computed including contributions from all non-carbon atoms. They compare very well with those estimated in ref 29 and labeled  $R_g^{\text{exp}}$  in the table.

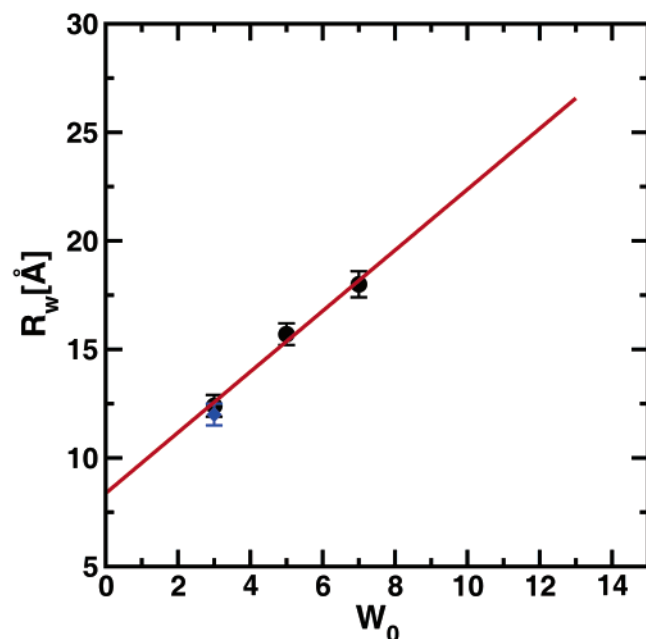
We have also computed the average radius of the RMs and of its water pool,  $\bar{R}$ . Since both in our simulations are of ellipsoidal shape,  $\bar{R}$  corresponds to the radius of the sphere having the same volume as the corresponding inner core ellipsoid, i.e.,  $\bar{R} = (abc)^{1/3}$ . In Table 4, we report the values of  $\bar{R}^{\text{AOT}}$  and  $\bar{R}^{\text{w}}$  obtained from the ellipsoidal semiaxes of the RM and its water pool presented in Table 3, respectively.

As shown by most investigators and, in particular, in at least two SANS investigations,<sup>27,28</sup> the radius of the water pool, our  $\bar{R}^{\text{w}}$ , is linear in the molar ratio,  $W_0$ . Figure 3, which plots the  $\bar{R}^{\text{w}}$  as a function of  $W_0$  from Table 4, shows that the same linear behavior is reproduced by our simulations. In earlier works by Kotlarchyk et al.,<sup>25,27</sup>  $\bar{R}^{\text{w}}$  is related to the molar ratio by the equation

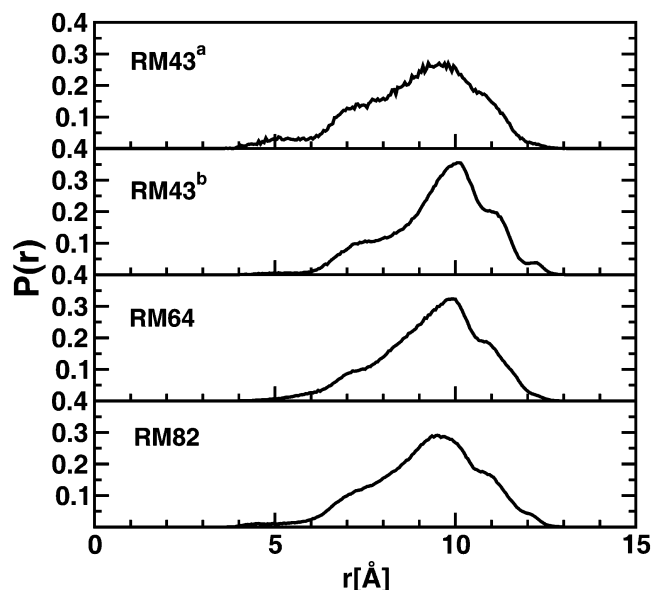
$$\bar{R}^{\text{w}} = \frac{3v_{\text{H}_2\text{O}}}{a_0} W_0 + \frac{3V_{\text{H}}}{a_0} \quad (6)$$

Here  $v_{\text{H}_2\text{O}}$  is the volume occupied by a water molecule,  $a_0$  is the area of the AOT surface shared with water, and  $V_{\text{H}}$  is the volume of the water-penetrated portion of a single AOT headgroup. Based on SANS experiments on micelles with  $W_0 > 8$ , at 301.6 K,  $3v_{\text{H}_2\text{O}}/a_0 = 1.41 \text{ \AA}$  and  $3V_{\text{H}}/a_0 = 12 \text{ \AA}$  in refs 25 and 27. In a more recent work,<sup>28</sup> the slope and the intercept of  $\bar{R}^{\text{w}}$  versus  $W_0$  were estimated at 1.9 and 7  $\text{\AA}$ , respectively. The linear interpolation of our results in Figure 3 provides values for slope and intercept somewhat between those of the SANS experiments, and we find 1.4 and 8.35  $\text{\AA}$ , respectively.

We notice that the computed difference  $\bar{R}^{\text{AOT}} - \bar{R}^{\text{w}}$  is always around 7  $\text{\AA}$  for our four micelles, whereas the length of the hydrophobic chain in its extended conformation can be estimated at around 12  $\text{\AA}$ . Two contributions concur to reduce the hydrophobic shell of the reverse micelle: (a) penetration of water in the hydrophobic region of AOT; (b) partial folding of the hydrophobic chains. The former effect is discussed in the



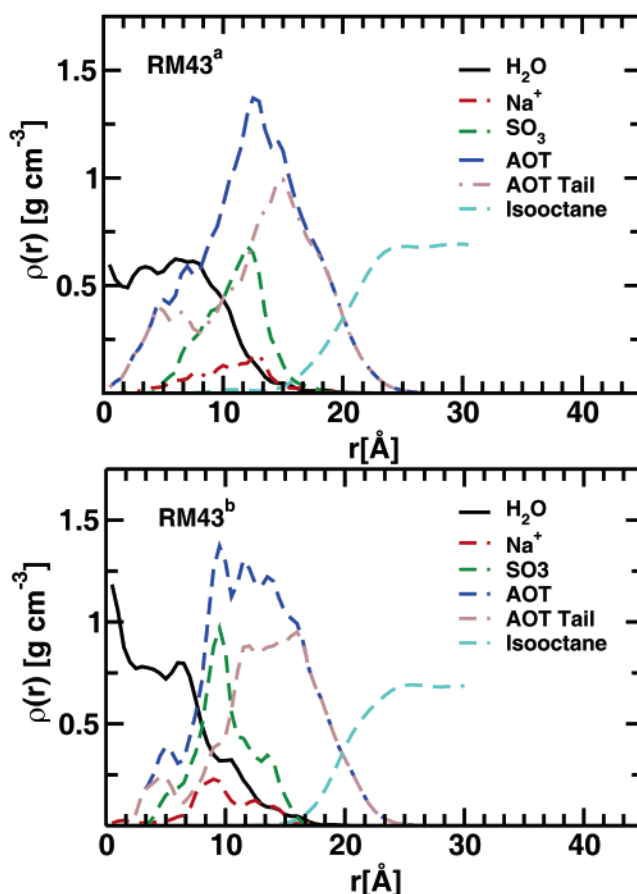
**Figure 3.** Plot of the radius of the water pool,  $\bar{R}^w$ , as a function of the molar ratio,  $W_0$ . Black circles mark the values of  $\bar{R}^w$  obtained for systems RM43<sup>a</sup>, RM64, and RM82, whereas the blue diamond refers to RM43<sup>b</sup>. The red straight line is the linear interpolation of the four values of  $\bar{R}^w$ .



**Figure 4.** End-to-end distance probability distribution for the four simulated reverse micelles.  $P(r)$  is the probability distribution of the distance between the sulfur and the last carbon atoms of the two hydrophobic chains.  $P(r)$  is normalized to 1.

next section. As for the latter, we show in Figure 4 the probability distribution of the end-to-end distance averaged over all the AOT molecules and the length of the trajectories. Here, end-to-end distance is defined as the distance between the sulfur atom and the last carbon atoms of the two hydrophobic chains. It is clear from the picture that the AOT molecules are only partially folded, as the main maximum is found in the four cases always near 10 Å, whereas shoulders of smaller intensity exist at a lower distance of around 7 Å.

**B. Density Profiles.** To investigate the size and the spatial extent of the molecular components of each reverse micelle, radially averaged density profiles, or  $\rho(r)$ , can be straightforwardly computed from the corresponding molecular dynamic



**Figure 5.** RM43<sup>a</sup>, top, and RM43<sup>b</sup>, bottom, density profiles with respect to the center of mass of the aggregates. See the text for an explanation of the legends.

trajectories. For the component  $a$ , the function  $\rho_a(r)$  is defined such that

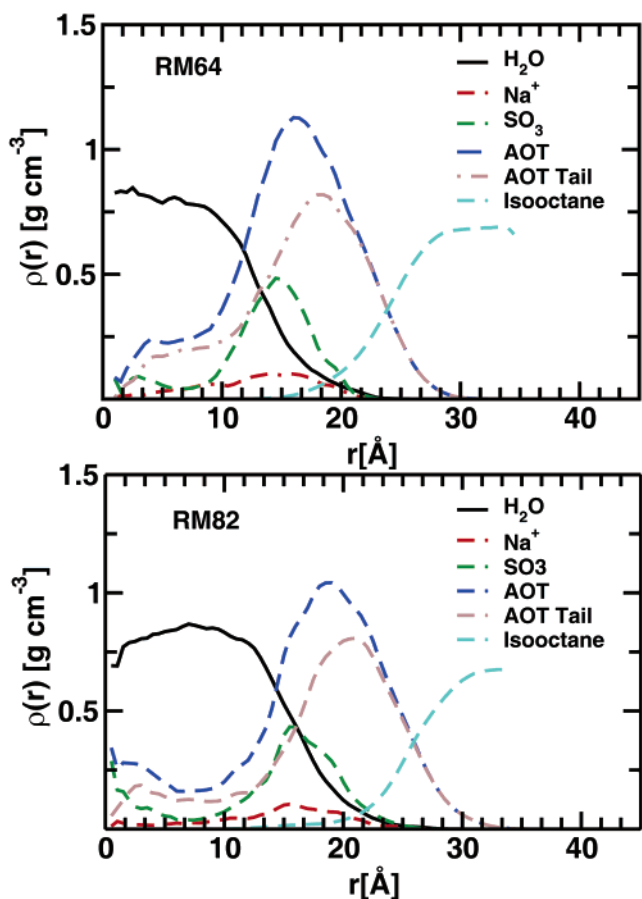
$$\rho_a(r) dr = \left\langle \sum_i \delta(r - r_i) \frac{m_i}{4\pi r^2} \right\rangle \quad (7)$$

where the sum  $\sum_i$  extends to all the atoms of the component  $a$ ,  $m_i$  is the mass of the  $i$ th atom, and  $\langle \dots \rangle$  is the ensemble average.

The density profiles were computed with respect to the center of mass ( $r = 0$ ) of the aggregate. A bin width of 0.3 Å was used, and the  $\rho_a(r)$  values were averaged over 3 ns of simulation for each system. We warn the reader that the nonspherical nature of our micelles will affect the interpretation of  $\rho(r)$  to some extent by causing broadening and overlap of these density functions.

The calculated density profiles are shown in Figures 5 and 6. They include  $\rho(r)$  values for water, the Na<sup>+</sup> ions, isooctane, AOT as a whole, the AOT tail, and the SO<sub>3</sub> group.

We first notice that the oil never penetrates in the interior of the micelles and the overlap between  $\rho_{oil}(r)$  and  $\rho_{H_2O}(r)$  is very small. On the contrary, the hydrophobic tails of AOT are found in some contact with the hydrophilic core. This is more marked in the smaller micelles, RM43<sup>a</sup> and RM43<sup>b</sup>. Indeed, Figure 5 shows that the density profiles of AOT as a whole and the profiles of its tails are identical from 0 to 6 Å for RM43<sup>a</sup> and from 0 to 4 Å for RM43<sup>b</sup>, blue and brown curves in the picture, respectively. Further investigations showed that in both cases one AOT molecule had one of its hydrophobic chains inside the hydrophilic core for the whole length of the runs.



**Figure 6.** RM64, top, and RM82, bottom, density profiles with respect to the center of mass of the aggregate. See the text for an explanation of the legends.

The density profiles of water in the interior of the reverse micelles are nonzero in a very broad hydrophilic core region and crosses with  $\rho_{\text{AOT}}(r)$  at distances increasing with the dimension of the reverse micelle. In all cases studied here, the water region contains the system ions.

Whereas for all simulations the density of the oil reaches its bulk value, the water in the micelle core is found at densities of 20% less than the bulk value or smaller.<sup>58</sup> This does not mean that the actual volume occupied by each water molecule is larger than that in the bulk. Decreases in density are mainly due to the penetration, discussed previously, of the hydrophobic chains of AOT inside the micelle core.

Finally, differences between the density profiles obtained from the RM43<sup>a</sup> and RM43<sup>b</sup> trajectories underline that the conformations of RM43 sampled by the two independent simulations are different in the details, although we find that the average potential energies of the two systems are within statistical error from each other (results not shown).

**C. Hydration.** To gain insights into the structural characteristics of the aqueous core, we have computed the radial pair density function,  $\rho_2(r)$ , of the water oxygen with sulfur and sodium. We have also obtained  $\rho_2(r)$  for the couple sulfur and sodium. In Table 5, we report the corresponding number of nearest neighbors (coordination number) computed by integrating each  $\rho(r)$  until the first minimum following the first peak. It is interesting to notice that the number of solvation water molecules around S increases by an average of 1 unit going from smaller to larger micelles. The same is true also for the hydration shell of Na<sup>+</sup> which goes from 2.1 to 3.2 neighbors for RM43<sup>a</sup> to RM82, respectively. These findings indicate that

**TABLE 5: Number of Nearest Neighbors for Selected Atoms of AOT and Its Counterions<sup>a</sup>**

interactions	RM43 <sup>a</sup>	RM43 <sup>b</sup>	RM64	RM82
S–H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	5.3	6.3	7.8	8.7
Na–H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	2.1	2.3	2.8	3.2
S–Na <sup>c</sup>	2.1	2.4	1.9	1.7

<sup>a</sup> The numbers have been obtained by integrating the pair correlation functions up to the minimum, at distance  $d$ , after the first peak.  $d = 5.3, 3.5,$  and  $5.0 \text{ \AA}$  for the S–H<sub>2</sub>O, Na–H<sub>2</sub>O, and S–Na interactions, respectively.

**TABLE 6: Surface Properties of the Four Reverse Micelles<sup>a</sup>**

systems	SRM <sub>v</sub>	SRM <sub>e</sub>	ASA <sub>AOT</sub>	ASA <sub>w</sub>	$a_0^v$	$a_0^e$
RM43 <sup>a</sup>	8751	4459	0.35	<0.01	52.0	63.1
RM43 <sup>b</sup>	8162	4799	0.33	<0.01	51.6	66.5
RM64	10782	6861	0.33	<0.01	56.7	63.9
RM82	14502	8924	0.31	<0.01	69.5	67.3

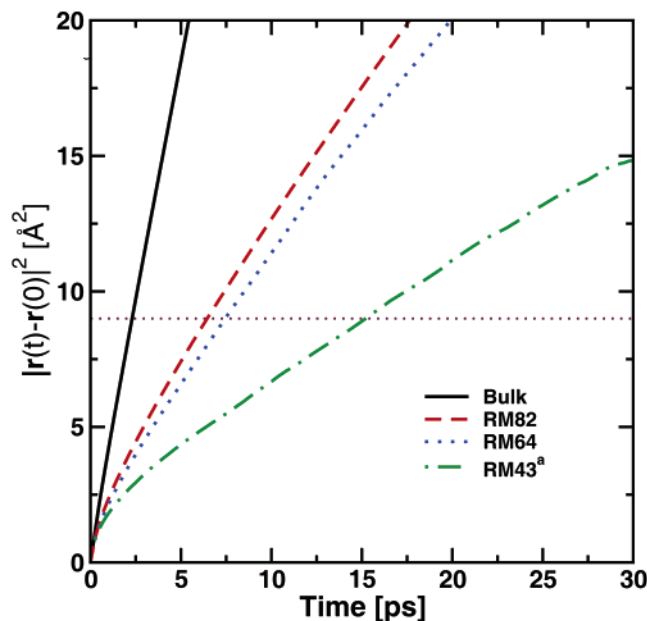
<sup>a</sup> Here SRM<sub>v</sub> and SRM<sub>e</sub> are the surface of the micelle obtained from the Voronoi polyhedra and assuming an ellipsoid-like geometry for the micelle, respectively. See the text for an explanation. The accessible surface to the solvent of AOT and water is labeled ASA<sub>AOT</sub> and ASA<sub>w</sub>, respectively. In the final two columns, the average surface areas per AOT molecule in contact with water are reported.  $a_0^v$  was derived from the Voronoi construction, whereas  $a_0^e$  is computed assuming an ellipsoid-like geometry for the water core, see the text for further explanations. The statistical error (maximum error) is always lower than 4%.

the water core in larger micelles more efficiently hydrates the counterions and the polar heads of AOT. This is also confirmed by the decrease in the number of neighboring Na<sup>+</sup> atoms around the S of AOT, going from 2.4 for RM43<sup>b</sup> to 1.7 for RM82; see the last row in Table 5.

In Table 6, some surface properties of the reverse micelle and its water core are reported. We first compare in the columns labeled SRM<sub>v</sub> and SRM<sub>e</sub> the contact surface between the micelles and the isooctane solvent. The former surfaces were computed by adding up the area of the Voronoi<sup>54</sup> facets shared between the molecules of the micelles and the solvent. Voronoi polyhedrons were constructed according to the algorithm and program provided in ref 55. SRM<sub>e</sub> is instead the area of the average micellar ellipsoid derived in section III.A. The comparison of the two values shows unequivocally that the interface between our micelles and the solvent has a large rugosity factor,  $f_r = \text{SRM}_v/\text{SRM}_e$ ,  $f_r$  being between 1.6 and 1.9 for all micelles.

Table 6 also presents the ratio between the solvent accessible surface and the total surface for AOT, ASA<sub>AOT</sub>, and water, ASA<sub>w</sub>. The stable values of ASA<sub>AOT</sub> for all micelles show that the solvent accessible surface for AOT does not change much with the system size, whereas ASA<sub>w</sub>, always close to zero, indicates that for none of the systems studied here does isooctane penetrate inside their hydrophilic region.

The last two columns of Table 6 report the average surface area of AOT in contact with water,  $a_0$ .  $a_0^v$  was computed by adding up the surface area of each Voronoi polyhedron shared between AOT and water.  $a_0^e$  was instead obtained by computing the surface area of an ellipsoid approximating the average shape of the water core and dividing by the number of AOT molecules. Whereas  $a_0^e$  remains stable with changes in the system size,  $a_0^v$  increases from RM43 to RM82 and reaches a value very close to  $a_0^e$  for RM82. Our values of  $a_0$  for RM82 corresponding to  $W_0 = 7$  agree well with the estimate of  $64 \text{ \AA}^2$  obtained from SANS experiments<sup>27</sup> for RMs with  $W_0 = 8.16$  and higher. Values for  $a_0$  between 20 and  $50 \text{ \AA}^2$  are also found in ref 17 for sizes of micelles from  $W_0 = 3$  to 30.



**Figure 7.** Plot of the mean square displacement of the water oxygen atoms,  $\langle |\mathbf{r}(t)|^2 \rangle$ , versus time,  $t$ , for bulk water, RM43<sup>a</sup>, RM64, and RM82.

**TABLE 7: Diffusion of Water in Reverse Micelles and Bulk<sup>a</sup>**

systems	$\alpha$	$\tau_w$	systems	$\alpha$	$\tau_w$
bulk	0.98	2.4	RM64	0.87	7.5
RM43 <sup>a</sup>	0.67	15.9	RM82	0.80	6.5

<sup>a</sup>  $\alpha$  is the dispersion regime parameter obtained by nonlinear fitting of the  $\langle |\mathbf{r}(t)|^2 \rangle$  values of Figure 7.  $\tau_w$  is a measure of the residence time defined as the time employed by a molecule to cover a distance equivalent to its own diameter; for water, this is 3 Å.

We have also investigated the translational diffusion of water in the hydrophilic core by monitoring the mean square displacement of the water oxygens, or  $\langle |\mathbf{r}(t)|^2 \rangle$ . In Figure 7, we show this function for the micelles RM43<sup>a</sup>, RM64, and RM82 and compare with the result for bulk water. The difference between diffusion of water in the bulk and in the reverse micelle core is striking: for all micelles investigated, water is in a dispersive diffusion regime<sup>56</sup> and obeys a law

$$\langle |\mathbf{r}(t)|^2 \rangle \propto t^\alpha$$

The value of  $\alpha$  is smaller for the smallest micelle,  $\alpha = 0.66$ , and increases to  $\approx 0.8$  for the largest ones; see Table 7. For RM43<sup>a</sup>, the value of  $\alpha$  is very similar with results ( $\alpha \approx 0.6$ ) obtained by some of us for the diffusion of hydration water of proteins.<sup>56</sup> We remark that here all water molecules contribute to the calculation of  $\langle |\mathbf{r}(t)|^2 \rangle$ , whereas in ref 56 we only considered contributions from hydration water. This explains that for the RM43<sup>a</sup>, where almost all waters are in contact with AOT,  $\alpha$  is smaller. Its value increases with the size of the water core, i.e., with the number of waters outside the first hydration shell.

For a nonlinear diffusion regime such as that of water in our reverse micelles, it is convenient to use the residence time,  $\tau_w$ , as a measure of the diffusion intensity. As in a previous work,<sup>56</sup> we define  $\tau_w$  as the time required by a molecule to cover a distance equivalent to its own diameter, which is  $\approx 3$  Å for water. Thus, in Figure 7,  $\tau_w$  is the time for the  $\langle |\mathbf{r}(t)|^2 \rangle$  values to reach  $9 \text{ Å}^2$ . The values of  $\tau_w$ , collected in Table 7, show that in RM43<sup>a</sup> water is retarded 6.6 times that of the bulk, which is very close

to our findings for hydration water in proteins and also similar to findings on RMs of perfluoropolyether surfactants.<sup>22</sup> Retardation in translational diffusion decreases to 3 for the largest micelles.

**D. Summary and Conclusion.** Our theoretical investigation is the first to provide a fully atomistic molecular model for reverse micelles of AOT in an apolar solvent. We have addressed the problem of the shape and structure of the micelle as a whole and of the confined water in its interior. We find that all micelles studied here are nonspherical and present an ellipsoidal shape with eccentricity factors  $e = 0.60$ – $0.70$ . The confined water of the micelle inner core also presents an ellipsoidal shape with larger eccentricity,  $e \approx 0.80$ . These results appear robust as two simulations, carried out for  $W_0 = 3$  from independent initial conditions, produced two ellipsoidal micelles that were very similar, although not identical, in shape and dimensions.

We point out to the reader that our study did not intend to fully address the problem of the size of the micelles. Microemulsions formed by the AOT–water–oil system are likely polydisperse in nature, whereas our simulations, evidently, involved only monodisperse systems. In our case, the aggregation number drives entirely the dimensions of the reverse micelle. Nevertheless, good agreement is found between the average radius of our micelles and that estimated from Guinier-like analysis of SAXS experiments.<sup>29</sup> Also, the linear dependence of  $\bar{R}^w$  versus  $W_0$  remarked in SANS experiments<sup>27,28</sup> is well reproduced by our simulations. Thus, we find a slope and an intercept which are between the experimental SANS estimates. Nevertheless, we notice that our estimates of the water core volume differ with those estimated in ref 17. We remark that a non-negligible surfactant density was found in the inner core of the smallest micelles, thus reducing the density of the water pool. This finding should be taken into account in the interpretation of SAXS studies of small reverse micelles.

Consistently with previous simulations of other RM systems,<sup>19</sup> the interface between oil and the hydrophobic chains of AOT is highly corrugated, with rugosity factors larger than 1.6. Our simulations show that between 31 and 35% of the total AOT surface ( $565 \text{ Å}^2$  averaged over the four runs) is shared with the oil, while between 52 and 67  $\text{Å}^2$  is in common between AOT and water. The latter values are in good agreement with the estimate of  $\approx 64.1 \text{ Å}^2$  obtained from SANS experiments on reverse micelles of size larger than ours,  $W_0 = 8.1$ – $50$ .<sup>27</sup> Finally, we find that the water of the inner core is sturdily protected from oil, as less than 1% of the water surface comes in direct contact with isooctane.

We have also investigated the behavior of the confined water in the inner core. From smaller micelles to larger, we find that water tends to draw closer in its properties to those of bulk water. Significant is that the hydration of the sodium ion is eased by the increases of  $W_0$ , as shown by the larger number of water neighbors for RM82. The trend toward bulk properties is also observed in the behavior of the mean square displacement of the water oxygen atoms. We estimated that diffusion in the smaller micelle is 6.6 times slower than in the bulk, whereas in larger micelles the retardation is smaller, with the contribution from bulklike diffusing molecules increasing. Our result on the smallest micelle closely matches the results of Berkowitz and co-workers on a reverse micelle in critical  $\text{CO}_2$ .<sup>57</sup>

To conclude, we point out that our paper is a first and necessary step to improve our atomic level knowledge of AOT–water ionic micelles. In the future, the molecular modeling of the AOT–water–oil system will be used to investigate the



properties of confined water to respond to pressure changes and to solubilize biomolecules, such as peptides and small proteins.

**Acknowledgment.** Two of the authors (S.A. and M.M.) thank Marcel Waks and Wladimir Urbach for useful discussions and a critical reading of this manuscript. One of us, S.A., is grateful for financial support from AGEFIPH (Association de gestion des fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées).

**Supporting Information Available:** Potential parameters and topology for di-2-ethylhexylsulfocinate, AOT, and isooctane. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## References and Notes

- Hoar, T.; Schulman, J. *Nature (London)* **1943**, *152*, 102.
- Fendler, J.; Fendler, E. *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*; Academic Press: New York, 1975.
- Martinek, K.; Levashov, A. V.; Khelnitzki, Y. L.; Berezin, J. V. *Dokl. Acad. Nauk. SSSR* **1977**, *236*, 920–923.
- Chang, G.; Huang, E.; Hung, H. *Proc. Natl. Sci. Coun. C* **2000**, *24*, 89–100.
- Fendler, J. *Membrane Mimetic Chemistry*; Wiley: New York, 1982.
- Waks, M. *Proteins: Struct. Funct. Genet.* **1986**, *1*, 4–15.
- Lang, J.; Jada, A.; Malliaris, A. *J. Chem. Phys.* **1988**, *92*, 1946–1953.
- Silber, J.; Biasutti, A.; Abuin, E.; Lissi, E. *Adv. Colloid Interface Sci.* **1999**, *82*, 189.
- Maitra, A. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 5122–5125.
- Hauser, H.; Haering, G.; Pande, A.; Luisi, P. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 7869–7876.
- Kotlarchyk, M.; Chen, S. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 2561–2567.
- Boyd, J.; Brisman, A.; Colvin, V.; Mittleman, D. *Phys. Rev. Lett.* **2001**, *87*, 147.
- Venables, D.; Huang, K.; Schmuttenmaer, C. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 9132–9138.
- Mittleman, D.; Nuss, M.; Colvin, M. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *275*, 332–338.
- Eicke, H.; Rehak, J. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2883–2891.
- Chatenay, D.; Urbach, W.; Nicot, C.; Vacher, M.; Waks, M. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 2196–2201.
- Amararene, A.; Gindre, M.; Huerou, J. L.; Urbach, W.; Valdez, D.; Waks, M. *Phys. Rev. E* **2000**, *61*, 682–689.
- Tobias, D. J.; Klein, M. L. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 6637–6648.
- Allen, R.; Bandyopadhyay, S.; Klein, M. *Langmuir* **2000**, *16*, 10547–10552.
- Salaniwal, S.; Cui, S.; Cummings, P.; Cochran, H. *Langmuir* **1999**, *15*, 5188–5192.
- Salaniwal, S.; Cui, S.; Cochran, H.; Cummings, P. *Langmuir* **2001**, *17*, 1773–1783.
- Senapati, S.; Berkowitz, M. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 12906–12916.
- Senapati, S.; Berkowitz, M. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 1937–1944.
- Day, R.; Robinson, B.; Clarke, J.; Doherty, J. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1979**, *75*, 132.
- Kotlarchyk, M.; Chen, S. H.; Huang, J. S.; Kim, M. W. *Phys. Rev. A* **1984**, *29*, 2054.
- Cabos, C.; Delord, P. *J. Appl. Crystallogr.* **1979**, *12*, 502.
- Kotlarchyk, M.; Chen, S.; Huang, J. *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 3273–3276.
- Lipgen, S.; Schuebel, D.; Schlicht, L.; Spilgies, J.-H.; Ilgenfritz, G.; Estoe, J.; Heenan, R. K. *Langmuir* **1998**, *14*, 1041–1049.
- Yano, J.; Furedi-Milhofer, H.; Watchel, E.; Garti, N. *Langmuir* **2000**, *16*, 9996.
- Levinger, N. *Science* **2002**, *298*, 1722–1723.
- Boyd, J. E.; Briskman, A.; Sayes, C. M.; Mittleman, D.; Colvin, V. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 6346–6353.
- Brown, D.; Clark, H. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 2881–2888.
- Linse, P. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 4992–5004.
- Faeder, J.; Ladanyi, B. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 1033–1046.
- Faeder, J.; Ladanyi, B. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 11148–11158.
- Pileni, M. *Structure and reactivity in reverse micelles*; Elsevier: Amsterdam, 1989.
- Schlenkrich, M.; Brickmann, J.; MacKerell, A. D.; Karplux, M. In *Biological Membranes: A Molecular Perspective from Computation and Experiment*; Birkhauser: Boston, 1996.
- Chanda, J.; Chakraborty, S.; Bandyopadhyay, S. Submitted.
- Jorgensen, W.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 926–935.
- Andersen, H. *J. Phys. Chem.* **1980**, *72*, 2384–2393.
- Parinello, M.; Rahman, A. *J. Appl. Phys.* **1981**, *52*, 7182–7190.
- Nose, S. *J. Phys. Chem.* **1984**, *81*, 511–519.
- Hoover, W. *Phys. Rev. A* **1985**, *31*, 1695–1697.
- Marchi, M.; Procacci, P. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 5194–5202.
- Tuckerman, M. E.; Berne, B. J.; Martyna, G. A. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 1990–2001.
- Essmann, U.; Perera, L.; Berkowitz, M. L.; Darden, T.; Lee, H.; Pedersen, L. G. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 8577–8593.
- Procacci, P.; Darden, T. A.; Paci, E.; Marchi, M. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 1848–1862.
- Robinson, B. H.; Toprakcioglu, C.; Dore, J.; Chieux, O. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1984**, *80*, 13–27.
- Merdas, A.; Gindre, M.; Ober, R.; Nicot, C.; Urbach, W.; Waks, M. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 1846–1855.
- Senapati, S.; Keiper, J.; DeSimone, J.; Wignall, G.; Melnichenko, Y.; Frielinghaus, H.; Berkowitz, M. *Langmuir* **2002**, *18*, 7371–7376.
- Watanabe, K.; Ferrario, M.; Klein, M. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 819–821.
- Watanabe, K.; Klein, M. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 6897–6901.
- MacKerell, A. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 1846–1855.
- Voronoi, G. *J. Reine Angew. Math.* **1908**, *134*, 198–287.
- Procacci, P.; Scateni, R. *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, *42*, 1515–1528.
- Marchi, M.; Sterpone, F.; Ceccarelli, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6787–6791.
- Bruce, C.; Senapati, S.; Berkowitz, M.; Perera, L.; Forbes, M. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *104*, 10902–10907.
- For sampling reasons, the density at less than 3 Å from the origin is affected by a statistical error of more than 20%.

#### III.1.3 Rappel des conclusions de l'article

En étudiant les propriétés structurales et dynamiques de petites MI d'AOT ( $3 \leq W_o \leq 7$ ) et de leurs cœurs d'eau en fonction de leur hydratation, nous avons montré que :

- Toutes les micelles inverses simulées présentent des formes ellipsoïdales avec des rapports entre l'axe majeur et mineur ( $a/c$ ) compris entre 1.24 et 1.41. La structure des cœurs d'eau est encore plus ellipsoïdale ( $1.67 \leq a/c \leq 2.1$ ). Ces résultats ne semblent pas dépendre des conditions initiales, puisque les résultats obtenus sur deux micelles de taille identique, mais construite de façon différente, donnent des valeurs similaires sans être, toutefois, totalement identiques, comme le montre les différentes valeurs de structures données dans les Tab. 2 à 7 de l'article.
- En accord avec d'autres simulations de micelles inverses (Senapati et Berkowitz, 2003a; Senapati et Berkowitz, 2003b; Senapati *et al.*, 2002), (Salaniwal *et al.*, 2000; Salaniwal *et al.*, 1999), nous trouvons que les surfaces des MI sont rugueuses avec des facteurs de rugosité proches de  $\sim 1.6$ . Ce résultat indique que les molécules d'isooctane peuvent pénétrer dans la couche hydrophobe des micelles et entraîner un repliement partiel des chaînes éthylxyles des AOT et, par conséquent, diminuer la longueur « boût à boût » des molécules de détergents (qui valent alors  $\sim 10$  Å pour toutes les micelles contre 12 Å pour une molécule d'AOT en configuration étendue).
- Les surfaces par têtes polaires calculées partir des ellipsoïdes modélisant les cœurs d'eau et les surfaces de Voronoi varient entre 52 and 67 Å<sup>2</sup> pour les quatre micelles simulées et sont plus élevées que celles que nous avons calculées dans le chapitre I, à partir des valeurs expérimentales pour des micelles inverses avec des valeurs de  $W_o$  similaires. Nous examinerons, dans la suite de ce chapitre, la raison possible à ce désaccord par rapport à l'expérience.
- L'examen de la structure interne des micelles montre que l'eau est bien protégée du solvant par les molécules d'AOT. On constate aussi que les molécules d'AOT peuvent pénétrer dans le cœur des micelles et modifier de façon importante la structure du cœur d'eau. Avec l'augmentation du rapport  $W_o$ , on constate une hydratation plus efficace du groupe sulfonate de l'AOT et des ions Na<sup>+</sup>. En effet, des résultats complémentaires donnés dans la section A4.6 de l'annexe IV, indiquent que les groupes esters des AOT (situés aux jonctions de la tête polaire et des chaînes éthylxyles) ont en moyenne 1.2 à 1.9 molécules d'eau dans leur premier voisinage.
- Le calcul de la diffusion de l'eau en fonction de  $W_o$  indique que celle-ci présente un régime sub-diffusif (en  $t^\alpha$ ) similaire à celui observé à la surface des environnements anisotropes (telles que les protéines ou les micelles). Dans le cas des molécules d'eau confinées dans la plus petite micelle, nos calculs montrent que leur diffusion est 6.6 fois ralentie par rapport à la diffusion de l'eau pure. Ce retard de diffusion de l'eau confinée, par rapport à l'eau pure, diminue avec l'augmentation du rapport  $W_o$  et la fraction d'eau libre  $P_b$  dans les micelles inverses (cf. la section A4.10 de l'annexe IV), pour atteindre une diffusion proche de celle de l'eau pure pour la plus grande micelle.

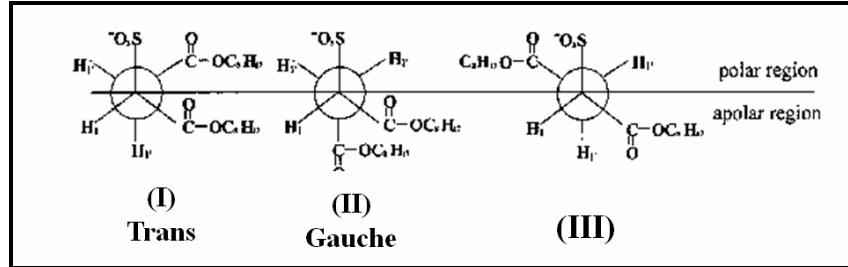
## III.2 Résultats complémentaires à ceux présentés dans l'article

### III.2.1 Introduction

Dans l'article présenté ci-dessus, nous avons montré que les micelles inverses simulées présentaient une surface par tête polaire supérieure aux valeurs expérimentales calculées dans le chapitre I à partir des valeurs de Maitra (1984). On a indiqué dans le chapitre I que la surface par tête polaire varie avec la conformation des molécules d'AOT en fonction de leur hydratation (Maitra, 1984), (Zhou *et al.*, 2002). Nous avons donc examiné la conformation des têtes polaires pour essayer d'établir un lien entre les valeurs des surfaces par tête polaire que nous avons obtenues et celles données dans le Tab. I-2 du chapitre I. C'est l'objet des résultats présentés dans la section, ci-dessous.

### III.2.2 Conformations des molécules d'AOT en fonction de $W_o$

La surface par tête polaire  $A^h$  des micelles inverses dépend donc de la conformation de la molécule d'AOT (Maitra, 1984), (Zhou *et al.*, 2002), qui, elle-même, varie en fonction du rapport  $W_o$ . La molécule d'AOT peut exister selon 3 conformations (ou conformers) en fonction de la rotation de l'angle dièdre  $\text{RCOOCH}^1\text{-CH}^1\text{COOR}$  qui sépare le groupe  $\text{SO}_3^-$  des groupes esters (Fig. III-2).



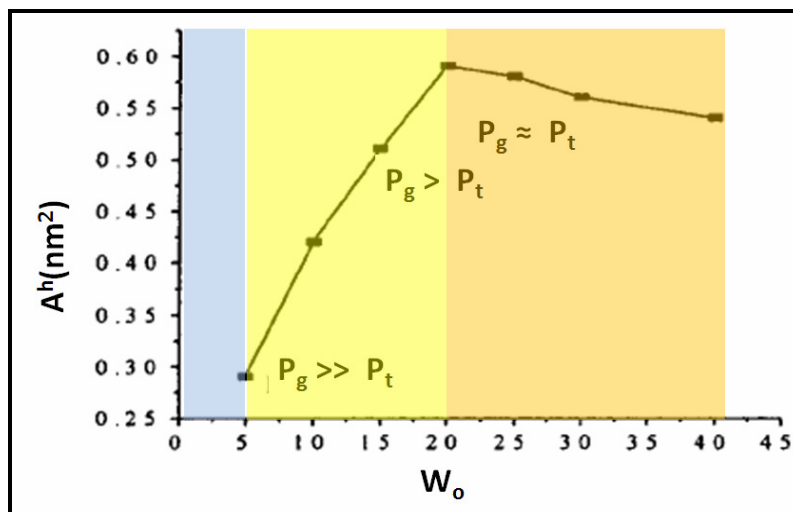
**Figure III-2 :** Conformations de la liaison  $\text{C1-C1}'$  en représentation de Newman des 2 conformers de l'AOT. D'après (Zhou *et al.*, 2002).

Le conformer III est peu amphiphile, il est donc trouvé sous forme de traces dans les micelles inverses. Quand aux conformers I et II, ils correspondent aux conformations trans (t) et gauche (g) de la molécule d'AOT, respectivement. Dans le cas du rotamer I, les groupes esters sulfonate connectés au carbone  $\text{C1}'$  sont orientés vers la partie polaire de la micelle, alors que dans le cas du rotamer II, le groupe ester en  $\text{C1}'$  est orienté plutôt vers la région hydrophobe de la micelle. On montre (Maitra, 1984), (Zhou *et al.*, 2002) que le conformer I trans a une surface par tête polaire  $A^h$  supérieure à la conformation gauche (i.e.  $A_t^h > A_g^h$ ). Si on considère que la surface par tête polaire effective  $A^h$  est la somme des deux fractions de populations I et II, on peut écrire que :

$$A^h = P_g A_g^h + P_t A_t^h \quad (\text{III.1})$$

avec  $P_g + P_t = 1$ . Où  $P_t$  et  $P_g$ , sont les populations relatives (en %) en conformation trans et gauche, respectivement et  $A_t^h$  et  $A_g^h$  les surfaces des têtes dans ces conformations.

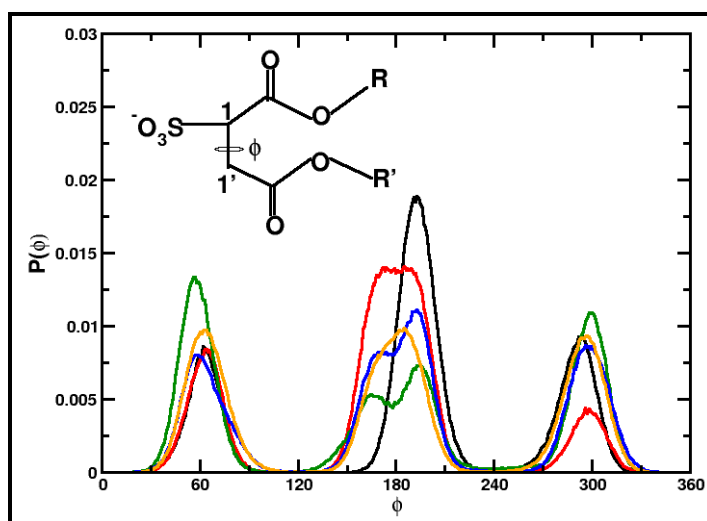
Pour des micelles sphériques, l'évolution de la surface effective  $A^h$  en fonction de  $W_o$  permet de distinguer trois régions (Fig. III-3) en fonction de  $W_o$  (Zhou *et al.*, 2002).



**Figure III-3 :** Evolution de la surface effective par tête d'AOT ( $A^h$ ) en fonction du rapport  $W_o$  et des fractions de population relative en conformation trans  $P_t$  et gauche  $P_g$ , respectivement. D'après (Zhou *et al.*, 2002)

### III. Simulations de micelles inverses d'AOT dans l'isooctane

Pour des micelles avec  $W_o \leq 5$ , la surface  $A^h$  est majoritairement due à la conformation gauche de l'AOT (Zone bleue de la Fig. III-3). Avec l'augmentation de l'hydratation des micelles et jusqu'à  $W_o \approx 20$ , les molécules d'AOT subissent des transconformations et passent progressivement de la conformation gauche (II) vers la conformation trans (I). On observe alors, durant cette période une augmentation progressive de la surface effective  $A^h$  (zone jaune). Au delà de  $W_o > 20$ , les deux conformations sont en équilibre dynamique (i.e.  $P_g \leftrightarrow P_t$ ) (zone orange). Cet équilibre favorise l'augmentation du nombre de monomère d'AOT par micelle mais décroît, en contrepartie, la surface effective  $A^h$ , qui tend alors vers une valeur égale à  $\sim 55 \text{ \AA}^2$  proche de celle calculée à partir des valeurs de Maitra données dans le chapitre I. Sur la Fig. III-4, nous avons reporté les fonctions de distribution normalisées moyennes  $P(\phi)$  pour le dièdre  $\text{COOCH}^1\text{-CH}^1\text{COO}$  et dans le Tab. III-1 les valeurs des fractions relatives moyennes en conformation trans ( $P_t$ ) et gauche ( $P_g$ ) pour les cinq micelles simulées dans l'article (Abel *et al.*, 2004) (en incluant la valeur obtenue pour la micelle avec  $W_o=2$ ).



**Figure III-4 :** Fonctions de distribution  $P(\phi)$  pour le dièdre  $\text{COOCH}^1\text{-CH}^1\text{COO}$  des molécules d'AOT pour RM33 (en noir), RM43a (en rouge), RM43b (en vert), RM64 (en bleu) et RM82 (en orange).

Système	$W_o$	$P_t$	$P_g$	$A_s^h$
RM33	2	0.53	0.47	45.2
RM43a	3	0.66	0.34	44.9
RM43b	3	0.35	0.65	42.1
RM64	5	0.47	0.63	48.4
RM82	7	0.39	0.61	49.6

**Tableau III-1 :** Fractions de populations relatives trans  $P_t$  et gauche  $P_g$  moyennées sur toute la trajectoire pour l'angle dièdre  $\text{RCOOCH}^1\text{-CH}^1\text{COOR}$  pour les cinq systèmes simulés. Les valeurs  $A_s^h$  donnent les surfaces par tête polaire calculées avec les rayons des cœurs d'eau sphériques.

Comme on peut le constater en regardant la Fig. III-4 et en lisant le Tab. III-1, tous nos résultats ne sont pas en accord avec le modèle, décrit précédemment. En effet, pour les micelles avec  $W_o=2$  et 3, les dièdres examinés sont de façon surprenante majoritairement trans, alors qu'ils devraient être majoritairement gauches si on se réfère à la Fig.III.3. Pour les autres micelles, les

dièdres sont essentiellement gauches, mais avec des fractions relatives  $P_G$  et  $P_T$  proches de  $\sim 60\%$  et  $\sim 40\%$ , respectivement. Ces valeurs sont supérieures aux populations relatives attendues pour des micelles inverses avec des valeurs de  $W_o < 10$  et avec des surfaces effectives  $A^h$  de l'ordre de  $\sim 45 \text{ \AA}^2$ , calculées pour des micelles sphériques de tailles  $W_o \approx 10-20 \text{ \AA}$  (cf. la Fig. III.3 et le Tab. I.2 du chapitre I). Ces résultats suggèrent finalement que les surfaces par têtes polaires élevées calculées pour chaque micelle dans nos simulations peuvent provenir d'une mauvaise conformation qu'adoptent des molécules d'AOT dans nos micelles. On peut aussi supposer que la forme ellipsoïdale des micelles peut être aussi liée à la conformation des molécules d'AOT.

Pour expliquer ce désaccord on peut suggérer plusieurs hypothèses :

- En premier lieu, la méthode de construction utilisée pour construire les micelles RM33, RM43a, RM64 et RM82, qui pourrait se révéler erronée. En effet en choisissant de construire les micelles de façon torique et en utilisant des molécules d'AOT planaires, nous avons peut-être induit un biais systématique. Cette hypothèse semble vérifiée si on compare les valeurs des populations relatives pour les dièdres  $\text{RCOOCH}^1\text{-CH}^1\text{COOR}$  des micelles RM43a et RM43b, qui pour rappel ont été assemblées, en utilisant deux protocoles de construction différents. On constate alors que les populations relatives en conformation trans et gauches des molécules d'AOT sont inversées.
- On peut aussi supposer que les périodes d'équilibration de nos simulations ont été trop courtes pour échantillonner de façon correcte la bonne conformation pour les molécules d'AOT.

Pour remédier à ce problème, on pourrait envisager une autre approche consistant à simuler des micelles inverses non préformées. Par exemple, en utilisant un processus de micellisation qui consistera à placer les molécules de détergents dans une boîte de simulation et atteindre que celles-ci s'agrègent pour former des micelles inverses.

#### III.2.3 Compressibilités isothermes des micelles d'AOT en fonction de leur hydratation

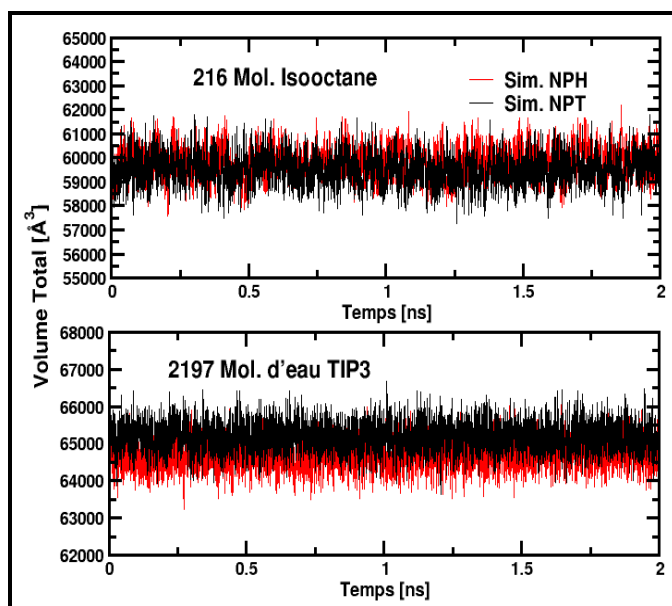
Pour modéliser la compressibilité des solutions de micelles d'AOT  $\beta_{\text{sol}}$ , nous avons fait appel à l'approche champs moyen décrit dans la section II.10.1 du chapitre II.

##### III.2.3.1 Echec des mesures des compressibilités adiabatiques

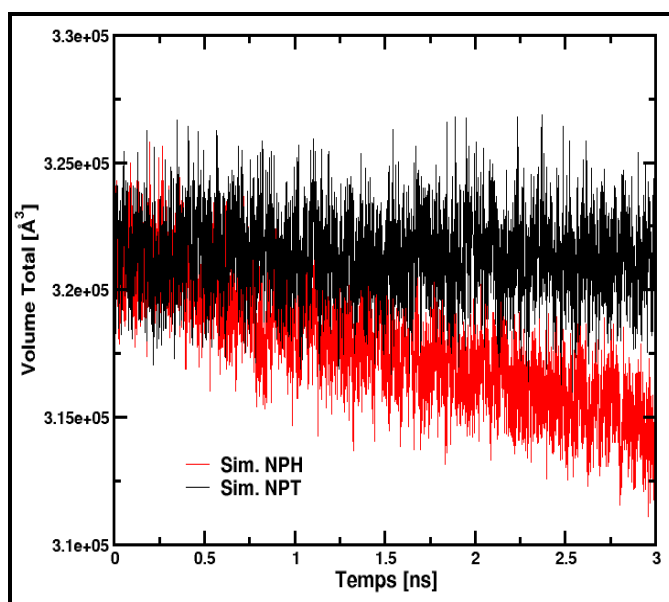
Un des buts de ce travail consistait à calculer les compressibilités adiabatiques  $\beta_s$  des solutions micellaires et notamment celles de l'eau confinée, afin de les comparer avec celles obtenues au Laboratoire d'Imagerie Paramétrique (Amararene *et al.*, 1997; Amararene *et al.*, 2000). Comme nous l'avons rappelé dans le chapitre II, la compressibilité  $\beta_s$  d'une solution peut être déterminée à partir des fluctuations de volume total d'un système simulé dans l'ensemble isobare-isoenthalpique (NPH). Nous avons donc simulé de l'isooctane pur, de l'eau dans cet ensemble. Comme le montre la Fig. III-5, nous obtenons des volumes stables pour l'isooctane et l'eau ce qui nous a permis d'obtenir les valeurs de  $\beta_s$ <sup>28</sup>. Dans le cas des solutions micellaires ce ne fut pas le cas comme le montre la Fig. III-6 pour le système micellaire avec un rapport  $W_o=3$  (ce fut aussi le cas pour toutes les autres solutions micellaires). On peut supposer que dans le cas des solutions micellaires qui sont plus complexes, le fait que l'on ne puisse pas contrôler la température du système rende celui-ci plus instable.

---

<sup>28</sup> En utilisant les fluctuations des volumes de Voronoi, nous obtenons des valeurs de  $\beta_s$  pour l'isooctane et l'eau égales à  $166 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et  $47 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ , respectivement. Cette dernière valeur similaire à la valeur expérimentale ( $45 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) donnée par (Pal et Singh, 1996) Dans le cas de l'isooctane celle-ci est 37.2% supérieure à la valeur expérimentale,  $121 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ .



**Figure III-5 :** Volume total instantané de la boîte de simulation pour l'isooctane et l'eau pure TIP3 pour des simulations dans l'ensemble NPH (en noir) et NPT (en rouge).



**Figure III-6 :** Volume total instantané de la boîte de simulation du système micellaire avec un rapport  $W_o=3$  dans l'ensemble NPH (en rouge) ou NPT (en noir).

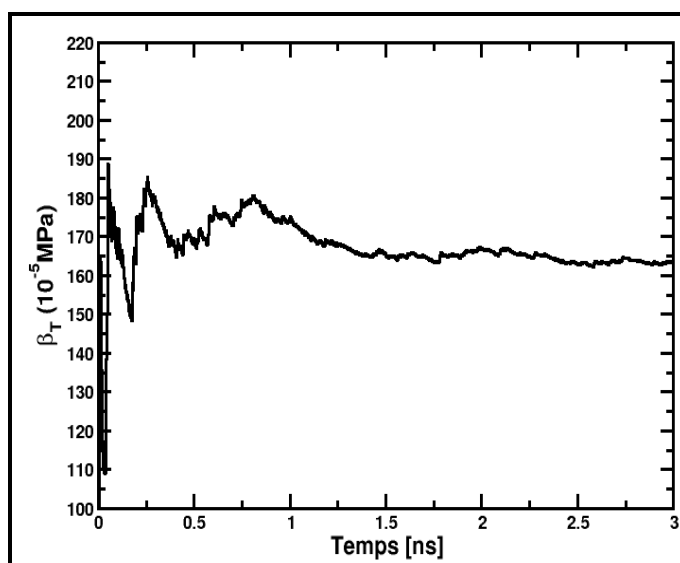
Ainsi, l'absence d'une valeur d'équilibre pour le volume totale des solutions micellaires ne nous a pas permis pas d'obtenir avec la formule de fluctuation II.49 une valeur convergente de  $\beta_s$ . Nous avons donc abandonné le calcul des compressibilités adiabatiques et calculé uniquement les compressibilités isothermes des solutions micellaires et des différents sous-systèmes (solvant, micelle, AOT, ions  $\text{Na}^+$  et eau).

Il faut noter, que nous aurions pu aussi calculer la compressibilité adiabatique des solutions à partir de la compressibilité isotherme, puisque l'on sait qu'il existe, une relation qui relie les deux compressibilités (i.e.  $\beta_T = \beta_s + \alpha T/C_p$  où  $\alpha$  est le coefficient de dilatation thermique,  $C_p$  la chaleur spécifique à pression constante et  $T$  la température). Cependant, cette relation suggère qu'il faille faire plusieurs simulations pour obtenir une bonne statistique sur les valeurs de  $\alpha$  et de  $C_p$ . Par conséquent, nous avons abandonné cette approche et nous admettrons par la suite que les variations

de compressibilités en fonction du rapport  $W_o$  pour les différents systèmes sont indépendantes de la compressibilité examinée (et donc  $\beta_T \approx \beta_s$ ).

### III.2.3.2 Les compressibilités isothermes des solutions et des sous composants en fonction de $W_o$

Dans le Tab. III-2, nous présentons les valeurs des volumes de Voronoi moyens des solutions micellaires et des différents composants des solutions avec les fractions volumiques  $\phi$  et les compressibilités  $\beta$  associées. Ces valeurs ont été comparées aux valeurs calculées pour les solutions pures en calculant les écarts relatifs  $\Delta$ . Les compressibilités isothermes ont été calculées avec la relation II.49 à partir des fluctuations des volumes de Voronoi. Sur la Fig. III-7, nous avons représenté un exemple de variation instantanée de la compressibilité isotherme de la solution micellaire obtenue pour la micelle avec  $W_o=3$  (RM43b).



**Figure III-7 :** Variation en fonction du temps de la compressibilité isotherme  $\beta$  de la solution micellaire de la micelle inverse avec un rapport  $W_o=3$ .

Comme le montre la Fig. III-7, la compressibilité de la solution micellaire montre de larges fluctuations jusqu'à environ une ns de simulation, puis converge rapidement vers une valeur d'équilibre. Cette convergence est d'autant plus rapide que les fluctuations de volumes sont faibles.

## III. Simulations de micelles inverses d'AOT dans l'isooctane

Taille de la micelle	$W_o$	2		3		3		5		7		Systèmes purs		
		Sim.	$\Delta$	Sim.	$\Delta$	Sim.	$\Delta$	Sim.	$\Delta$	Sim.	$\Delta$	Sim.	Exp.	$\Delta$
Solution	$V_T$	272420.7	-	321340.7	-	321713.3	-	421036.7	-	416894.9	-	-	-	-
	$\beta_{sol}$	$159 \pm 1$	-	$163 \pm 1$	-	$162 \pm 1$	-	$156 \pm 1$	-	$150 \pm 1$	-	-	-	-
Isooctane	$\phi_{iso}$	0.910	-	0.897	-	0.898	-	0.875	-	0.826	-	1.000	-	-
	$\bar{V}_{ISO}$	$275.7 \pm 1.4$	0	$275.0 \pm 0.2$	+ 0.2	$275.9 \pm 1.3$	+ 0.1	$275.5 \pm 1.2$	0	$275.4 \pm 1.1$	0	$275.5 \pm 2.9$	277	- 0.4
	$\beta_{iso}$	$168 \pm 1$	+ 1.8	$174 \pm 1$	+ 5.4	$172 \pm 1$	+ 4.2	$168 \pm 1$	+ 1.8	$165 \pm 1$	0	$165 \pm 3$	156	+ 5.8
Micelle	$\phi_{mic}$	0.090	-	0.103	-	0.102	-	0.125	-	0.174	-	-	-	-
	$V_{Mic}$	24538.8	-	33114.5	-	32883.9	-	52722.5	-	72412.1	-	-	-	-
	$\beta_{Mic}$	$71 \pm 6$	-	$70 \pm 6$	-	$70 \pm 6$	-	$75 \pm 6$	-	$78 \pm 6$	-	-	-	-
AOT	$\phi_{AOT}^*$	0.902	-	0.869	-	0.872	-	0.810	-	0.756	-	-	-	-
	$\bar{V}_{AOT}$	$671.1 \pm 5.6$	+ 4.0	$669.2 \pm 4.8$	+ 3.7	$666.7 \pm 4.8$	+ 3.3	$667.3 \pm 4.1$	+ 3.4	$667.9 \pm 2$	+ 3.5	-	645	-
	$\beta_{AOT}$	$77 \pm 4$	-	$74 \pm 4$	-	$74 \pm 4$	-	$82 \pm 4$	-	$85 \pm 4$	-	-	-	-
$Na^+$	$\phi_{Na^+}^*$	0.020	-	0.019	-	0.019	-	0.018	-	0.017	-	-	-	-
	$\bar{V}_{Na^+}$	$14.7 \pm 0.2$	+ 0.7	$14.7 \pm 0.2$	- 0.7	$14.3 \pm 0.2$	- 3.4	$14.6 \pm 0.2$	- 1.3	$14.7 \pm 0.4$	- 0.7	$14.8 \pm 1.4$	-	-
	$\beta_{Na^+}$	$18 \pm 10$	+ 63.4	$15 \pm 6$	+ 36.4	$14 \pm 10$	+ 27	$6 \pm 10$	- 45.4	$17 \pm 5$	+ 54.5	$11 \pm 5$	-	-
$H_2O$	$\phi_{H_2O}^*$	0.078	-	0.112	-	0.109	-	0.172	-	0.227	-	1.000	-	-
	$\bar{V}_{H_2O}$	$28.9 \pm 0.5$	- 2.7	$28.7 \pm 0.5$	- 3.3	$27.9 \pm 0.4$	- 6.1	$28.4 \pm 0.3$	- 4.4	$28.6 \pm 0.5$	- 3.7	$29.7 \pm 0.2$	- 30	+ 1.0
	$\beta_{H_2O}$	$24 \pm 6$	+ 55.5	$52 \pm 10$	+ 3.7	$47 \pm 7$	+ 12.9	$51 \pm 10$	+ 5.5	$60 \pm 10$	+ 11.1	$54 \pm 2$	46	+ 17.4

**Tableau III-2** : Volumes de Voronoi et compressibilités isothermes solutions. Les volumes sont en  $\text{\AA}^3$ .  $\phi_i$  et  $\phi_i^*$  sont les fractions volumiques en espèce  $i$  par rapport au volume total et de la micelle, respectivement. Les valeurs de  $\beta$  sont en  $\cdot 10^{-5} \text{MPa}^{-1}$ . Les valeurs de  $\Delta$  sont les écarts relatifs (en %) par rapport aux solutions pures simulées et expérimentales pour les systèmes purs.



### III.2.3.3 Volumes et compressibilités des solutions micellaires

Les compressibilités isothermes  $\beta_{\text{sol}}$  des solutions micellaires sont comprises entre 150 et 163 ( $\pm 2$ ). $10^{-5}$  MPa $^{-1}$  et on constate que celles-ci diminuent avec la fraction volumique en isooctane  $\phi_{\text{iso}}$  dans la boîte de la solution. Ce résultat est en accord avec les résultats expérimentaux, obtenus par Amararene et al (Amararene *et al.*, 2000).

### III.2.3.4 Volumes et compressibilités simulés de l'isooctane

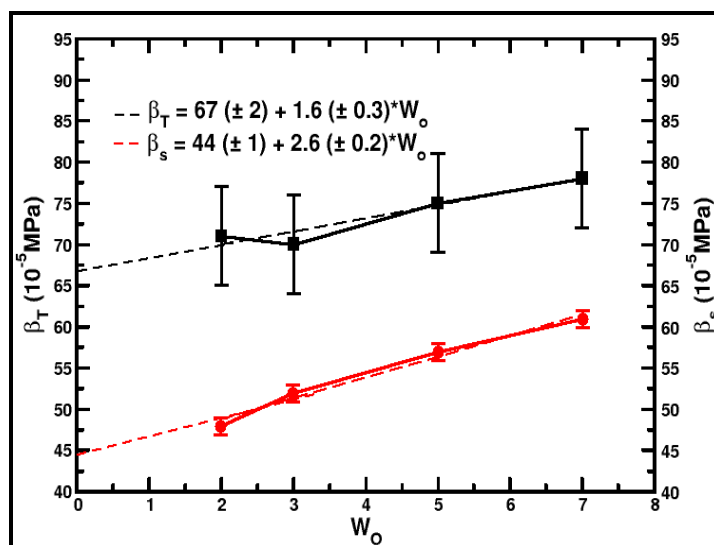
Dans les solutions micellaires, le volume moyen des molécules de solvant  $\bar{V}_{\text{iso}} \sim 275.5 \text{ \AA}^3$  est comparable au volume d'une molécule d'isooctane pure  $275.5 \pm 5.0 \text{ \AA}^3$  qui est elle-même, très proche du volume moléculaire de l'isooctane ( $277 \text{ \AA}^3$ ) avec  $0.687 \text{ g/cm}^3$  à 298 K mesuré par (Malhotra et Woolf, 1990)).

Les compressibilités isothermes des solvants  $\beta_{\text{iso}}$  varient peu d'une solution à l'autre et sont comprises entre 165 et 174 ( $\pm 5$ ). $10^{-5}$  MPa $^{-1}$ , et sont très proches de la compressibilité isotherme de l'isooctane pur à 300 K ( $165.(\pm 3).10^{-5}$  MPa $^{-1}$ ) qui elle-même est très proche de la valeur expérimentale ( $\sim 156.10^{-5}$  MPa $^{-1}$  à 298 K donnée par (Cibulka et Takagi, 1999)). Cet excellent accord par rapport à la valeur expérimentale (5.8 % d'écart) souligne la très bonne qualité de notre potentiel construit pour cette molécule. Dans le cas des oscillations des valeurs de  $\beta_{\text{iso}}$  observées entre les cinq micelles, elles peuvent être causées par des variations de convergence des valeurs de  $\beta_{\text{iso}}$ .

Lorsque la fraction volumique en isooctane  $\phi_{\text{iso}}$  dans la solution est très grande par rapport à la fraction volumique en micelle  $\phi_{\text{Mic}}$ , le milieu effectif permet d'estimer que la compressibilité de la solution  $\beta_{\text{sol}}$  est essentiellement celle du solvant  $\beta_{\text{iso}}$  (Amararene *et al.*, 1997). La comparaison des rapports  $\beta_{\text{sol}}/\beta_{\text{iso}}$  pour les cinq systèmes, montrent que cette approximation est valide pour les quatre micelles inverses les plus petites où les fractions volumiques en solvant  $\phi_{\text{iso}}$  sont proches de 90 %.

### III.2.3.5 Volumes et compressibilités simulés des micelles

Dans les cas des compressibilités isothermes des micelles  $\beta_{\text{Mic}}$ , les valeurs obtenues sont comprises entre 70 et 78 ( $\pm 6$ ). $10^{-5}$  MPa $^{-1}$  et augmentent de façon linéaire avec l'hydratation des micelles (Fig. III-8). Ceci est qualitativement en bon accord avec les résultats expérimentaux d'Amararene et al (2000), obtenus pour les compressibilités adiabatiques des micelles en fonction de  $W_o$ , comme le montre la Fig. III-8.



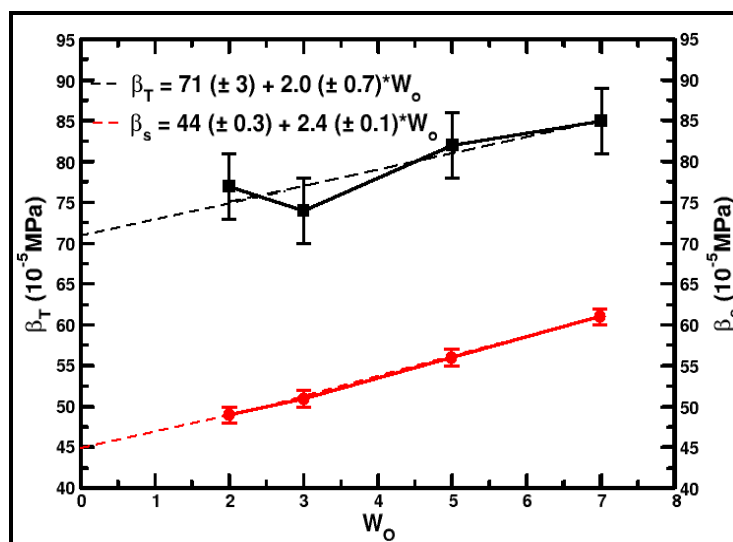
**Figure III-8** : Variations des compressibilités isothermes  $\beta$  (carré) et adiabatiques (rond) des micelles en fonction du rapport  $W_o$ . Les valeurs des compressibilités adiabatiques ont été extraites de (Amararene et al., 2000).

Les ajustements linéaires des valeurs des compressibilités simulées et expérimentales des micelles en fonction de  $W_o$  sont reportées sur la Fig. III-8. Les pentes des droites pour les compressibilités isothermes et adiabatiques valent  $1.6 (\pm 0.3)$  et  $2.6 (\pm 0.2)$ , respectivement et les ordonnées à l'origine  $67 (\pm 2) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et  $44 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ , respectivement. Pour des micelles inverses sèches (i.e. lorsque la fraction volumique en eau  $\phi_{\text{H}_2\text{O}}$  dans les micelles tend vers 0), les compressibilités (isothermes et adiabatiques) des micelles tendent vers les compressibilités des molécules d'AOT (cf. section III.2.3.6).

### III.2.3.6 Volumes et compressibilités simulés du l'AOT

Les volumes de Voronoi des molécules d'AOT  $\bar{V}_{\text{AOT}}$  ont été calculés en excluant, le volume des ions  $\text{Na}^+$ . Les volumes obtenus sont proches de  $670 \text{ \AA}^3$  (à comparer au volume de l'AOT dans l'isooctane ( $645 \text{ \AA}^3$  à 300 K) par (Christ et Schurtenberger, 1994)). Il faut noter, toutefois, que les volumes de Voronoi moyens des molécules d'AOT diffèrent quelque peu d'une micelle à l'autre. Ceci pourrait être attribué au fait que les molécules d'AOT dans les différentes micelles sont dans des états conformationnels différents, caractérisés par des volumes différents (cf. section III.2.2.2 de ce chapitre).

Les compressibilités isothermes des molécules d'AOT  $\beta_{\text{AOT}}$  des cinq micelles sont comprises entre 74 et 85 ( $\pm 4$ )  $\cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et augmentent aussi linéairement avec  $W_o$ , comme le montre la Fig. III.9.



**Figure III-9 :** Variations des compressibilités isothermes  $\beta_T$  (carré) et adiabatiques  $\beta_q$  (rond) des molécules d'AOT en fonction du rapport  $W_o$ . Les compressibilités adiabatiques ont été extraites de la thèse de Valdez (Valdez, 2001).

Sur cette Figure, nous avons tracé les variations des compressibilités adiabatiques des molécules d'AOT en fonction de  $W_o$  obtenus par Valdez (Valdez, 2001). Comme on peut le constater, les compressibilités isothermes des micelles augmentent de manière similaire aux compressibilités adiabatiques  $\beta_s$ . Les ajustements linéaires des valeurs des compressibilités isothermes et adiabatiques pour les molécules de détergents  $\beta_{\text{AOT}}$  en fonction de  $W_o$  donnent des droites de pentes similaires:  $2.0 (\pm 0.7)$  et  $2.4 (\pm 0.1)$ , pour les compressibilités isothermes et adiabatiques, respectivement. Les valeurs des ordonnées à l'origine sont proches des valeurs extrapolées pour des micelles sèches:  $71 (\pm 3) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et  $44 (\pm 0.3) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  indiquées dans la section précédente.

De plus, on constate aussi que les valeurs de  $\beta_{\text{AOT}}$  très proches de celles de  $\beta_{\text{Mic}}$  pour les micelles de tailles  $W_o=2$  et 3. Ce qui suggère que pour ces deux micelles l'approximation  $\beta_{\text{Mic}} \approx \beta_{\text{AOT}}$  est valide pour des fractions volumiques en AOT dans les micelles supérieures à 87 %. Ce résultat est en accord partiel avec les résultats de (Amararene *et al.*, 2000) qui considéraient que

l'approximation  $\beta_{\text{Mic}} \approx \beta_{\text{AOT}}$  est valide, jusqu'à des tailles de micelles proches de  $W_o \approx 10$ . Le désaccord entre nos résultats et l'approximation expérimentale provient du fait que le volume de l'eau confinée calculée dans nos simulations est plus élevé que celui calculé en utilisant les approximations liées au modèle sphérique (cf. Tab. I-2 et la section III.2.3.8). Il en résulte, par conséquent, que la fraction volumique en eau  $\phi_{\text{H}_2\text{O}}$  dans nos micelles inverses est plus élevée et par conséquent la contribution de la compressibilité de l'eau  $\beta_{\text{H}_2\text{O}}$  dans la compressibilité de la micelle  $\beta_{\text{Mic}}$  n'est pas négligeable.

On doit aussi noter que la valeur de  $\beta_{\text{AOT}}$  pour la micelle avec une valeur de  $W_o=2$  est légèrement plus élevée car la fraction volumique en AOT dans cette micelle, la fraction volumique en  $\phi_{\text{AOT}}$  est plus élevée.

#### III.2.3.7 Volume et compressibilité des ions $\text{Na}^+$

Les volumes de Voronoi des ions  $\text{Na}^+$   $\bar{v}_{\text{Na}^+}$  ont été comparés au volume d'un ion dans les conditions de dilution infinie<sup>29</sup>. Les volumes  $\bar{v}_{\text{Na}^+}$  obtenus sont indépendants du rapport  $W_o$  et proches de  $\sim 14.5 \text{ \AA}^3$ . Si on s'intéresse aux compressibilités  $\beta_{\text{Na}^+}$ , ces valeurs oscillent quelque peu autour de la valeur obtenue pour un ion dans l'eau ( $11 (\pm 5) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) et sont comprises entre 6 et  $18 (\pm 10) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ . Ces oscillations sont difficilement explicables que par des problèmes de convergence dans la valeur de  $\beta_{\text{Na}^+}$  liées à des temps de simulations trop courts.

#### III.2.3.8 Volumes et compressibilités simulés de l'eau confinée

Les volumes des molécules d'eau micellaires  $\bar{v}_{\text{H}_2\text{O}}$  ont été comparés au volume calculé pour une molécule d'eau pure TIP3 qui vaut  $29.7 \pm 0.2 \text{ \AA}^3$  à 300 K et à  $P=0.1 \text{ MPa}$ . Les volumes occupés par les molécules d'eau micellaires pour les cinq micelles inverses, sont en moyenne  $\sim 4.0 \%$  plus faibles que ceux de l'eau pure et ces volumes ne montrent pas de variations significatives avec l'hydratation des micelles. Nos résultats confirment l'existence d'un effet d'électrostriction sur le volume de l'eau comme démontré dans la littérature. Cependant, cet effet est significativement inférieur à celui que nous avons calculé dans la section I.6.1.7 du chapitre I, où nous avons montré que les volumes des molécules variaient entre  $17.5 \text{ \AA}^3$  à  $21.1 \text{ \AA}^3$  pour des micelles avec des valeurs de  $W_o=2$  à 7.

Nous avons déjà précisé dans la section I.6.1.6 du chapitre I que l'eau dans les micelles d'AOT présente des caractéristiques physico-chimiques différentes de l'eau pure. Dans nos simulations, nous avons utilisé un modèle d'eau (TIP3) initialement paramétré pour reproduire les propriétés de l'eau pure dans les conditions ambiantes (à  $T=298\text{K}$  et  $P=0.1 \text{ MPa}$ ) (Jorgensen *et al.*, 1983). Par conséquent, il est donc fort possible que ce modèle d'eau ne soit pas adapté pour reproduire les propriétés de l'eau confinée.

Dans le cas des compressibilités isothermes de l'eau confinée  $\beta_{\text{H}_2\text{O}}$ , celles-ci ont été comparées à celle de l'eau pure TIP3 qui vaut  $54 (\pm 2) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ . Cette valeur est similaire à celle donnée dans la littérature (Marchi, 2003), mais est  $\sim 17.4 \%$  supérieure à la valeur expérimentale  $46 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  donnée par (Kell, 1975) et indique qu'au contraire du modèle d'eau SPC (cf. chapitre IV), ce modèle ne reproduit pas de façon correcte cette propriété expérimentale.

Pour les cinq micelles étudiées, les compressibilités isothermes de  $\beta_{\text{H}_2\text{O}}$  varient autour de 24 à  $60 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ . Pour la plus petite micelle, l'eau est  $\sim 2.2$  fois moins compressible que l'eau pure. Dans le cas des micelles de tailles  $W_o=3$  à 7, les valeurs oscillent autour de 47 et  $60 (\pm 10) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  avec de larges oscillations. Nos résultats semblent indiquer que les valeurs de  $\beta_{\text{H}_2\text{O}}$  calculées pour les micelles de tailles  $W_o=3-7$  restent plus ou moins constantes. Cette observation est en accord avec les résultats obtenus par Valdez (Valdez, 2001), qui montrent que les compressibilités adiabatiques de l'eau liée changent peu pour des micelles inverses avec des valeurs de  $W_o$  comprises entre 2 et 10 et vaut  $60 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ .

<sup>29</sup> Un ion  $\text{Na}^+$  dans 512 molécules d'eau simulé durant 1 ns à  $T = 300 \text{ K}$  et  $P = 0.1 \text{ MPa}$ .

### III.3 Simulations de micelles inverses d'AOT avec un peptide confiné

#### III.3.1 Introduction à l'article

Comprendre les facteurs qui stabilisent les éléments de structure secondaire des protéines comme les hélices- $\alpha$  ou les feuillets  $\beta$  est essentiel si on veut comprendre l'origine des maladies dites conformationnelles (comme la maladie d'Alzheimer ou de Creutzfeld-Jakob) (Chiti et Dobson, 2006). Depuis de nombreuses années, des études aussi bien théoriques (Lifson et Roig, 1961), (Garcia et Sanbonmatsu, 2002), (Schweitzer-Stenner *et al.*, 2004) qu'expérimentales (Ghosh *et al.*, 2003) ont été menées sur l'influence de l'hydratation sur la stabilité des structures secondaires et notamment des hélices- $\alpha$  (Scheraga *et al.*, 2002). Ces résultats montrent, par exemple, que l'hydratation de la chaîne peptidique joue un rôle essentiel dans la stabilité des hélices- $\alpha$  (Scheraga *et al.*, 2002), (Lyu *et al.*, 1990) (Ghosh *et al.*, 2003).

Il est aussi connu, à partir de résultats expérimentaux (Eggers et Valentine, 2001), (Peterson *et al.*, 2004) ou théoriques (Minton, 1992), (Zhou et Dill, 2001) que confiner une chaîne polypeptidique dans un environnement restreint accroît artificiellement sa stabilité relative par rapport à une conformation étendue.

Puisque que l'hydratation des micelles inverses d'AOT peut être facilement contrôlée avec le paramètre  $W_o$ , les micelles inverses d'AOT fournissent par conséquent des environnements simples pour encapsuler des peptides/protéines et étudier l'effet du confinement et de l'hydratation sur leurs conformations (Nicot et Waks, 1996).

Comme nous l'avons montré dans la section précédente, l'eau confinée dans les micelles inverses que nous avons simulées diffère significativement de l'eau pure par ses propriétés dynamiques et volumétriques. Nous avons aussi montré dans l'article (Abel *et al.*, 2004) que l'eau confinée dans nos micelles inverses hydratait préférentiellement, les groupes sulfonates des molécules d'AOT. Nous avons donc supposé que dans les micelles de petites tailles, l'eau liée à la tête polaire des AOT puisse promouvoir la stabilité des structures secondaires. Dans l'article présenté ci-dessous, nous donnons avec nos simulations une preuve théorique avec un octapeptide d'alanine en hélice- $\alpha$  canonique confinée dans des micelles inverses d'AOT avec des rapports  $W_o \approx 4.8$  et  $6.8$ . Ce peptide a été choisi car il est rapidement dénaturé dans l'eau et en plus sa conformation en hélice- $\alpha$  est une brique élémentaire de structure secondaire des protéines.

#### III.3.2 Article: Structure, Stability and Hydration of a Polypeptide in AOT Reverses Micelles

## Structure, Stability, and Hydration of a Polypeptide in AOT Reverse Micelles

Stéphane Abel,<sup>†,§</sup> Marcel Waks,<sup>†</sup> Wladimir Urbach,<sup>‡</sup> and Massimo Marchi<sup>\*,§</sup>

*Commissariat à l'Énergie Atomique, DSV-DBJC-SBFM, Centre d'Études, Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France, Laboratoire d'Imagerie Paramétrique, CNRS UMR7623, F-75006 Paris Cedex 06, France, Laboratoire de Physique Statistique, CNRS UMR8550, Ecole Normale Supérieure, 24 Rue Lhomond, F-75231 Paris Cedex 05, France*

Received May 10, 2005; E-mail: mmarchi@cea.fr

It has been known for a time, both from experiments<sup>1</sup> and theory,<sup>2</sup> that confining a peptide chain within a geometrically restricted environment increases the relative stability of the folded state against unfolded states. This finding is of biological relevance as (in vitro) intrinsically disordered proteins have shown to be structured or folded in their native cellular environment where excluded volume effects are important. A convenient means to confine a protein within a certain region of space is through encapsulation in reverse micelles<sup>3</sup> (RM). In this communication, we provide theoretical evidence that the folded structure of a simple peptide, alanine zwitterionic octapeptide, or A<sub>8</sub>, unstable in solution, becomes stable in an RM of appropriate size. Our molecular dynamics simulations were carried out for realistic models of sodium 2-ethylhexylsulfosuccinate (AOT) RM in isooctane, simulated for an extended period of time. For the RM of the smaller size, we find that a helical structure is stable for the whole length of the simulation. On the contrary, the peptide very quickly takes an extended structure in larger micelles.

In a previous study, we developed a realistic molecular model for AOT reverse micelles in isooctane and reported on the structural properties of the micelles and their water core<sup>4</sup> as a function of the water-to-surfactant molar ratio ( $W_o = [H_2O]/[AOT]$ ). Here, we focus on the quaternary system A<sub>8</sub>/AOT/water/isooctane. Studies using both experiments<sup>5</sup> and simulations<sup>6</sup> have shown that in water at room temperature an octaalanine is unstable in its canonical  $\alpha$ -helix conformation. According to MD investigations,<sup>6</sup> the peptide prepared as an  $\alpha$ -helix evolves to extended structures within a few hundred or thousand picoseconds of simulation, depending on the force field. This behavior makes octaalanine an ideally simple but physically relevant system to study confinement effects for protein secondary structure.

In this work,<sup>7</sup> all simulations were performed in an isobaric–isothermal (NPT) ensemble at  $T = 300$  K and  $P = 0.1$  MPa, as described in ref 8. In a first series of MD runs (see ref 4), two reverse micelles with 64 and 82 molecules of AOT and 320 and 574 molecules of water (named RM64 and RM82 and corresponding to  $W_o = 5$  and 7, respectively) were simulated. For the current study, an additional series of runs, for a total of 26 ns (for both systems we ran two simulations of 3 and 10 ns),<sup>7</sup> was performed by inserting a canonical  $\alpha$ -helical octaalanine in the center of the RM64 and RM82 water core. In doing so, water molecules in contact with the peptide were removed, thus leaving 306 and 557 waters in the hydrophilic cores of RM64 and RM82, respectively. The new systems, named RM64+A<sub>8</sub> and RM82+A<sub>8</sub>, had water-to-surfactant molar ratios of  $W_o = 4.78$  and 6.79, respectively. The small reduction of the number of water molecules (less than 5 and 3% between identical micelles) allows a direct comparison with

the peptide-free RM. For all AOT RMs studied here, the solvent concentration was chosen to be compatible with the L<sub>2</sub> phase of AOT/water/isooctane.<sup>9</sup>

We first notice<sup>10</sup> that RMs with and without the peptide are of ellipsoidal shape. As discussed in ref 4, there is experimental evidence that AOT RMs are nonspherical (see, for instance, ref 11). The ratio between the major and the minor semi-axis,  $\langle a/c \rangle$ , for each micelle is within 1.66 (RM64+A<sub>8</sub>) and 1.77 (RM82+A<sub>8</sub>) units. Inserting A<sub>8</sub> modifies this semi-axis ratio for both micelles and their water cores. For RM64,  $\langle a/c \rangle$  increases, whereas it decreases for RM82. The radius of gyration  $R_g$ , an estimate of the RM dimensions, is less affected by the peptide as it changes only a few percent. The largest variation is seen for RM82  $\rightarrow$  RM82+A<sub>8</sub>, where  $R_g$  of the water core goes from 14.6 to 16.6 Å. This is probably related to the structural modifications of the confined peptide (see below).

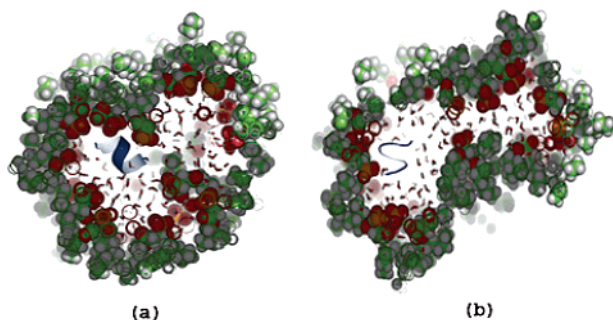
The radial density profiles computed for all components of our systems also show that for the peptide-containing RMs the AOT aliphatic chains protect the water core from the oil and that a large interfacial zone exists occupied by the AOT headgroups and Na<sup>+</sup> ions. We also observe that octaalanine is well-confined within RM64+A<sub>8</sub> and RM82+A<sub>8</sub> micelles, since no surface contacts<sup>12</sup> between the peptide and the solvent are detected during the simulation time. Calculations of the pair density correlation functions,  $\rho(r)$ , show that insertion of the peptide does not modify the hydration of the AOT headgroups. Indeed, we find that the number of water molecules bound to the AOT sulfonate groups remains very close to that found in peptide-free micelles with changes of only 0.4 units (see Table 1 in the Supporting Information). We also notice that A<sub>8</sub> produces small changes on the residence times,  $\tau_w$ , of the waters bound to the AOT headgroups of RM82, whereas its effect is larger for RM64. If  $\tau_w$  and  $\tau_w^{\text{bulk}}$  are the water residence times of the system under consideration and of the bulk, the retardation ratio is defined as  $\tau_w/\tau_w^{\text{bulk}}$ . We find that the retardation of 2.7 in RM82 changes very little, to 3.3, in RM82+A<sub>8</sub>. On the contrary, the retardation of 3.1 for RM64 is almost doubled, to 5.5, by the peptide. This means that water is slowed considerably in RM64+A<sub>8</sub>. This likely prevents the peptide to break its intramolecular H-bonds and might have crucial implications for the kinetic stability of the peptide folded structure.

In Figure 1, we show typical conformations of A<sub>8</sub> in the RM64 and RM82 micelles. We first notice that the peptide  $\alpha$ -helical secondary structure is conserved for RM64+A<sub>8</sub>, whereas for RM82+A<sub>8</sub> the intramolecular hydrogen bonds (IHB) are disrupted. To quantify this behavior, we counted the IHB between the carbonyl and the amide groups separated by three residues, using geometrical and energy criterions<sup>13</sup> (see Supporting Information). In bulk water, no IHB persisted after only a few tens of picoseconds, confirming previous results in ref 6. Conversely, in the RM64+A<sub>8</sub> simulation

<sup>†</sup> Laboratoire d'Imagerie Paramétrique.

<sup>‡</sup> Laboratoire de Physique Statistique.

<sup>§</sup> Commissariat à l'énergie Atomique.



**Figure 1.** Views of the reverse micelles RM64+A<sub>8</sub> (a) and RM82+A<sub>8</sub> (b) at the end of the NPT simulations. These are views of the simulation box clipped by an orthogonal plane to the X-axis. The peptide is drawn as a cartoon in blue color. The atoms of AOT are represented by spheres, whereas the water atoms are represented by sticks. For visual clarity, the Na<sup>+</sup> ions and the isooctane molecules are not shown. The pictures were drawn with PyMOL.<sup>14</sup>

three out of four IHBs were maintained during the full length of the simulation, with some fast, less than 300-ps long, hydrogen bond exchanges with water. In RM82+A<sub>8</sub>, during the 3-ns run two of the bonds were lost after 10 ps, whereas the remaining two, CO(1) → NH(5) and CO(2) → NH(6), lasted for 0.5 and 1.5 ns, respectively. In the 10-ns run, the IHB kinetic was slower and only the CO(2) → NH(6) IHB persisted continuously for the entire trajectory. At the same time, deviations from the initial  $\alpha$ -helical structure remained below 1.8 Å for both RM64+A<sub>8</sub> simulations but reached as high as 4.2 Å for the shorter and 3 Å for the longer RM82+A<sub>8</sub> simulation.

We find that a possible explanation for the stability of the A<sub>8</sub>  $\alpha$ -helix in RM64 resides in the competition for hydration water between the AOT headgroup and the peptide. In the RM64 system, the quantity of water not bound to the sulfonate group is very limited, preventing the full hydration of A<sub>8</sub>. This was confirmed by two extra simulations we carried out on A<sub>8</sub> in the modified environments: (1) a RM64 system where the sulfonate group in AOT and the Na<sup>+</sup> ions were removed, for a system electrically neutral, designated as RM64+A<sub>8</sub>\* and (2) A droplet of 306 water molecules, the same number as in RM64, in isooctane, named DROP. The two new systems were run in the same conditions of temperature and pressure as the other systems for 3 and 2.5 ns, respectively. In both cases, we observe the unfolding of the peptide and then its migration to the interface between water and the modified detergent/oil phases. In the case of RM64+A<sub>8</sub>\*, the waters represent about 9% of the total surface of the solute in direct contact with the oil, and 20 modified detergent molecules are found in the solvent region at the end of the simulation run. The peptide needs 0.5 ns to unfold to an extended structure and 1.8 ns to get in stable contact with solvent and detergent molecules. For the DROP system, the unfolding to an extended structure is faster, 0.2 ns, and its migration to the oil/water interface occurs in 0.25 ns.

This communication has shown that the major force affecting the stability of octalanine in small size RM of AOT is hydration. In our simulations, the detergent and the peptide polar groups have competing affinities with water: Hydration is stronger for the AOT sulfonate groups and the Na<sup>+</sup> ions than for A<sub>8</sub>. The properties of micellar water are known experimentally to differ significantly from those of the bulk<sup>15</sup> and affect the confined peptides/proteins structures.<sup>3</sup> In our simulations, we find that in the smallest RM,

the dynamic of water is considerably slowed with respect to the bulk, 5.5 times, whereas not enough water is available to solvate the carbonyl and amide groups of the peptide. To conclude, our results provide a strong evidence of the crucial role played by hydration on the structure of peptides in confined hydrophilic environments. Hence, both hydration and excluded volume effects<sup>2</sup> need to be taken into account to study the secondary structure stability of proteins in restricted spaces such as RM, nanoporous silica, and the drug nanocarriers as well as the interior of ribosomes, or regions of steric occlusion inside the cell.

**Acknowledgment.** S.A. is grateful for financial support from Association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées (AGEFIPH). Our simulations were in part carried out at the CEA high performance computing facilities in Bruyères Le Chatel.

**Supporting Information Available:** The details of our simulation protocols and an extended analysis of our results are reported in the Supporting Information. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## References

- (1) (a) Thompson, K. F.; Gierash, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3648–3652. (b) Gallay, J.; Vincent, M.; Nicot, C.; Waks, M. *Biochemistry* **1987**, *26*, 5738–5747. (c) Eggers, D. K.; Valentine, J. S. *Protein Sci.* **2001**, *10*, 250–261. (d) Bolis, D.; Politou, A. S.; Kelly, G.; Pastore, A.; Temussi, P. A. *J. Mol. Biol.* **2004**, *336*, 203–212. (e) Eggers, D. K.; Valentine, J. S. *Protein Sci.* **2001**, *10*, 250–261.
- (2) (a) Minton, A. P. *Biophys. J.* **1992**, *63*, 1090–1100. (b) Zhou, H. X.; Dill, K. A. *Biochemistry* **2001**, *40*, 11289–11293.
- (3) (a) Luisi, P. L.; Magid, L. J. *Crit. Rev. Biochim.* **1986**, *20*, 409–74. (b) Nicot, C.; Waks, M. *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* **1996**, *13*, 267–314. (c) Shastry, M. C. R.; Eftink, M. R. *Biochemistry* **1996**, *35*, 4094–4101. (d) Thena de Gomez Puyou, M.; Gomez-Puyou, A. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1998**, *33*, 53–89. (e) Fiori, S.; Renner, C.; Cramer, J.; Pegorano, S.; Moroder, L. *J. Mol. Biol.* **1999**, *291*, 163–175. (f) Lundgren, J. S.; Heitz, M. P.; Bright, F. V. *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 3775. (g) Peterson, R. W.; Anbalagan, K.; Tommos, C.; Wand, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9498–9499.
- (4) Abel, S.; Sterpone, F.; Bandyopadhyay, S.; Marchi, M. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 19458–19466.
- (5) Chakrabarty, A.; Baldwin, R. L. *Adv. Protein Chem.* **1995**, *46*, 141–150.
- (6) (a) Weber, W.; Hunenberger, P. H.; McCammon, J. C. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 3668–3675. (b) Margulis, C. J.; Stern, H. A.; Berne, B. J. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 10748–10752.
- (7) See the Supporting Information for a full description of the simulation parameters and procedures. For each RM containing peptide, we ran two simulations with different initial conditions of 3 and 10 ns, respectively. If not specified, results reported in this communication are from the 10-ns trajectory.
- (8) Marchi, M.; Procacci, P. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 5194–5197.
- (9) *Structure and reactivity in reverse micelles*; Pileni, M. P., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1989.
- (10) The structural results discussed below are summarized in Table 1 of the Supporting Information.
- (11) Yano, J.; Milhofer, H. F.; Wachtel, E.; Garti, N. *Langmuir* **2000**, *16*, 9996–10004.
- (12) We compute the contact surface between species A and B as the sum of the surface of the Voronoi<sup>12a</sup> facets shared between all the atoms of A with those of B. For a reference to the Voronoi polyhedra the reader should refer to: (a) Voronoi, G. F. *J. Reine Angew. Math.* **1908**, *134*, 198–287. Our calculations were carried out according to ref 12b: (b) Procacci, P.; Scateni, R. *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, *42*, 1515–1528.
- (13) An IHB was assumed to be formed if the distance between the donor (NH) and acceptor (CO) group was smaller than 0.25 nm. For the energy criterion, we used the Kabsch and Sander function: An HB between (NH) and (CO) exists if the energy is  $\leq -0.5$  kcal/mol (for further details see Kabsch, W.; Sander, C. *Biopolymers* **1983**, *22*, 2577–2637).
- (14) DeLano, W. L. *The PyMOL Molecular Graphics System*; DeLano Scientific: San Carlos, CA, 2002; <http://pymol.sourceforge.net/>.
- (15) Levinger, N. *Science* **2002**, *298*, 1722–1723.

JA053043U

# Supplementary Material: Structure and Stability of a polypeptide in Small-Size AOT Reverse Micelles.

**Simulation protocol details:** Throughout this work, we have used two sizes of reverse micelles with 64 and 82 molecules of AOT and 320 and 574 molecules of water (corresponding to  $W_0=5$  and 7 respectively and called RM64 and RM82). The structural parameters of the aggregates were taken from the small angle x-ray scattering data of Ref.<sup>1</sup>. For this work, we have performed 4 series of MD. In the first MD, we have used the previously simulated reverses micelles<sup>2</sup> with no peptide. The construction and the structural properties of these micelles were fully detailed in the Ref.<sup>2</sup>. For the second series of MD, we have randomly inserted in the center of the micelles water core the octapeptide and water molecules in intramolecular contact with the peptide backbone were removed. These systems also contained 64 and 82 molecules of AOT but 306 and 557 molecules of water ( $W_0=4.78$  and 6.79 respectively) designed as RM64+A<sub>8</sub> and RM82+A<sub>8</sub>. We assume that the reduction of the number of water molecules (less than 5% and 3% between identical micelles), does not affect the general observations described in the main text. The concentration of solvent corresponds to a RM L<sub>2</sub> phase of AOT/water/isooctane<sup>3</sup>. For the third series, we have built two systems from the starting configuration of RM64+A<sub>8</sub> 1) A micelle where the sulfonate group in AOT (and the Na<sup>+</sup> ions) were removed 2) a water droplet containing the octaalanine surrounding by isooctane, called in the communication RM64+A<sub>8</sub><sup>\*</sup> and DROP respectively. These last system was simulated during 3 and 2.5 ns in isobaric-isothermal (NPT) ensemble at T=300K and P=0.1MPa during 3.0 and 2.5 ns after an additional equilibration of 60 ps. For the last series, we have simulated the same  $\alpha$ -helix peptide in the bulk water. For this purpose, we have inserted the peptide in a 40 Å edge cubic box containing 2165 molecules of water. The equilibration of the solvated peptide was made as following: the system was monotonically heated from 20K to 300 K by rescaling the atomic velocities to attain the chosen temperature in NVE ensemble. Following this phase, this system was simulated in the NPT ensemble for 3 ns after an additional equilibration of 50 ps. To increase the statistics of our two models of micelle, we have also performed two additional simulations of 10 ns each. For both, we started from the same initial conditions as the shorter runs, but changed the initial orientation of the peptide, i.e. the octaalanine was rotated of 90° around its z axis.

In this work, we used an all-atoms model for the surfactant, water, isooctane and the peptide. The force field used for AOT and the solvent was the same we used in our previous work<sup>2</sup>. For modeling the zwitterionic peptide, we used the CHARMM27<sup>4</sup> parameter sets and for water, the TIP3<sup>5</sup> model. All simulations discussed here were performed in isobaric-isothermal (NPT) ensemble at T=300K and P=0.1MPa. To simulate the NPT ensemble, we have used a method based on the extended system approach<sup>6-8</sup>. This technique involves adding extra (virtual) dynamical variables to the system coordinates and momenta to control temperature and pressure. An atom group scaling integrator algorithm was used throughout this study. It consists of a five time step r-RESPA (reversible REFERENCE System Propagation Algorithm)<sup>9</sup> integrator to integrate the equation of motion of our systems with a 12 fs time step. It was combined with smooth particle mesh Ewald (SPME)<sup>10</sup> to handle electrostatic interactions and constraints on covalent bonds entailing hydrogens. The SPME parameters were chosen to maintain a relative error on the electrostatic interaction below 0.1 %. For this purpose, we used a converge parameter  $\epsilon=0.43 \text{ \AA}^{-1}$ . For all systems a 5<sup>th</sup> order B-spline took care of the SPME charge interpolation. An 80-point grid in each Cartesian direction was used for all micelles except for the peptide in bulk water where a 40-point grid was adopted instead. As in Ref.<sup>2</sup> all our systems were simulated in a periodically replicated primitive body center cubic (bcc) box corresponding to a system with truncated octahedral boundary conditions. Finally, for each trajectory run in the NPT ensemble, we saved the system atomic coordinates once every 240 fs. The sequential and parallel versions of the program ORAC<sup>11</sup> were used throughout this work to perform simulation and analysis of the trajectories.

**Table S1:** Simulations and structural parameters.

System	RM64	RM64+A <sub>8</sub>	RM82	RM82+A <sub>8</sub>	RM64+A <sub>8</sub> <sup>*</sup>	Droplet+A <sub>8</sub> <sup>*</sup>	A <sub>8</sub>
N <sub>AOT</sub>	64	64	82	82	64	-	-
N <sub>S,OW</sub>	7.80	8.24 (7.70)	8.60	8.80 (8.70)	-	-	-
N <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	320	306	574	557	306	306	2165
W <sub>0</sub>	5	4.78	7	6.79	-	-	-
Sim. length (ns)	3.0	10.0 (3.0)	3.0	10.0 (3.0)	3.0	2.5	3.0
$\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	0.737	0.694 (0.738)	0.755	0.717 (0.756)	0.723	0.696	1.011
$\langle a/c \rangle_{\text{Mic}}$	1.40	1.66 (1.29)	1.41	1.77 (1.53)	1.24	-	-
$\langle a/c \rangle_{\text{H2O}}$	1.69	2.12 (1.45)	1.67	2.28 (1.85)	1.54	1.30	-
R <sub>g</sub> <sup>H<sub>2</sub>O</sup> (Å)	12.70	14.56 (12.90)	14.6	16.64 (15.80)	12.80	10.40	-
R <sub>g</sub> <sup>Mic</sup> (Å)	17.80	18.30 (17.60)	19.90	20.97 (20.40)	23.20	-	-
$\tau_w/\tau_w^b$	3.12	5.40 (5.54)	2.7	3.08 (3.15)	3.80	1.04	1.05
$\langle C_{\alpha} \text{rmsd} \rangle$ (Å)	-	0.89 (0.59)	-	1.67 (2.80)	3.22	3.55	3.40

N<sub>AOT</sub> and N<sub>H<sub>2</sub>O</sub> are the number of AOT, H<sub>2</sub>O molecules composing the simulated systems. N<sub>S,OW</sub> is the number of water oxygens near the sulphur atoms of AOT. W<sub>0</sub> is the water to detergent ratio.  $\rho$  is the average density of the system.  $\langle a/c \rangle$ 's is the ratio between the minor and major semi-axis of the micelle. R<sub>g</sub>'s are the radius of gyration.  $\tau_w/\tau_w^b$  is the ratio between the water residence time in the micelle and that of bulk water.  $\langle C_{\alpha} \text{rmsd} \rangle$  is the averaged root mean square deviation between the template and the simulations structures of the peptide. In brackets we give the results obtained from the 3ns runs. The statistical error on the volumes and density are less than 1%. For the size and shape parameters the standard error are less than 5%. The subscripts Mic and H<sub>2</sub>O label quantities computed including all atoms of the micelles and of the water core, respectively.

**Supplementary Analysis details:** From the trajectories, we have analyzed the RM structures in presence/absence of the confined peptide and the water droplet structure. Although our micelles are highly complex geometrical objects, their shape can still be conveniently approximated by an ellipsoid. Thus, for each point of the MD trajectories the average semi-axial ratio,  $\langle a/c \rangle$ , can be

readily computed. The radii of gyration,  $R_g$ , were obtained from the ellipsoid semi-axes with the following expression:  $R_g^2 = (a^2 + b^2 + c^2)/5$ . The density profiles were computed with respect to the center of mass ( $r = 0$ ) of the aggregate and the  $\rho(r)$  values were averaged over all the configurations for each system. The calculated density profiles are shown in the Figures S1. They include  $\rho(r)$  values for water, the  $\text{Na}^+$  ions, isooctane, AOT as a whole, the AOT tail, the  $\text{SO}_3$  group and the peptide atoms. We warn the reader that the non-spherical nature of our micelles will affect the interpretation of  $\rho(r)$  to some extent by causing broadening and overlap of these density functions. The hydration of the AOT head groups was obtained by number of nearest neighbors deduced from the integration of the pair correlation function up to the first minimum, at the distance  $d=5.3 \text{ \AA}$  from the first peak. We have also investigated the translational diffusion of water in the hydrophilic core of our micelles and water droplets by monitoring the mean square displacement of the water oxygen atoms, or  $\langle |\mathbf{r}(t)|^2 \rangle$  and compared with the result for bulk water. The difference between diffusion of water in the bulk and in the reverse is in a dispersive diffusion regime<sup>12</sup> and obeys a law  $\langle |\mathbf{r}(t)|^2 \rangle = t^\alpha$ . For a nonlinear diffusion regime the residence time,  $\tau_w$ , is a measure of the diffusion intensity and has defined as the time needed by a molecule to cover a distance equivalent to its own diameter,  $3 \text{ \AA}$  for water (i.e the time for the  $\langle |\mathbf{r}(t)|^2 \rangle$  values to reach  $9 \text{ \AA}^2$ ). For bulk water  $\tau_w^b = 2.40 \text{ ps}$ . In Figure S2, we show the final configuration of each alanine octapeptide in micelles and in the water. The peptide secondary structure in micelles, in the droplets and in bulk water has been monitored following two properties: the  $\alpha$ -carbon root-mean-square atomic deviation ( $\text{rmsdc}_\alpha$ ) with respect to the initial canonical  $\alpha$ -helix configuration and the hydrogen-bonding pattern. They are displayed in the Figure S3, in this supplementary material, and in the Figure 2 of the main text respectively.

We notice that, with respect to the empty RM simulations, the 10 ns simulations show larger changes in the micelle shape than the shorter runs. In particular, we found that the size and the micelle water cores are larger (See Table S1) with the large fluctuations of the major/minor axis ratio  $a/c_{\text{mic}}$  and  $a/c_w$ .

The two trajectories of different length obtained for  $\text{RM64} + \text{A}_8$  and  $\text{RM82} + \text{A}_8$  present some differences in the confined peptide behavior. In particular, the comparison of panel (b) and (f) in Fig. S2 shows that in the longer simulation the intra hydrogen bonds (IHB) are lost more slowly than in the shorter simulation, IHB 2 persisting for the whole length of the simulation. Moreover, in the longer  $\text{RM82} + \text{A}_8$  trajectory IHB 4 is lost from the first 2 ns of the run, whereas it persists for 3 ns on the shorter run. Notwithstanding, for both systems the two simulations produce peptide conformations consistent with each other. see Fig. S3.

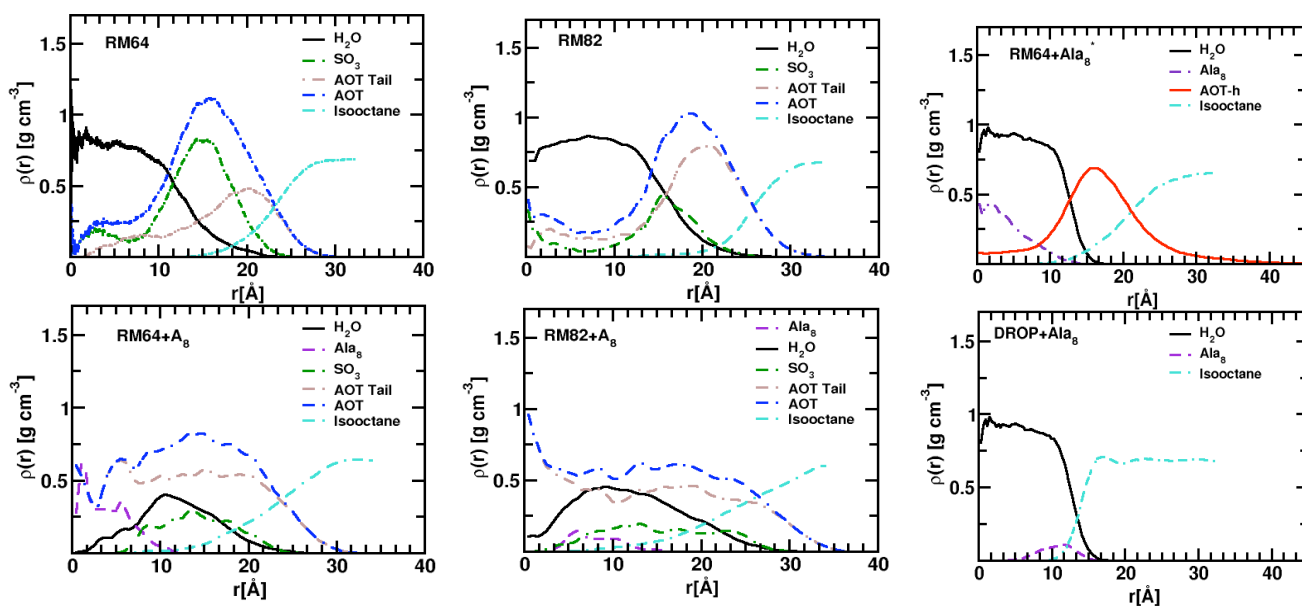
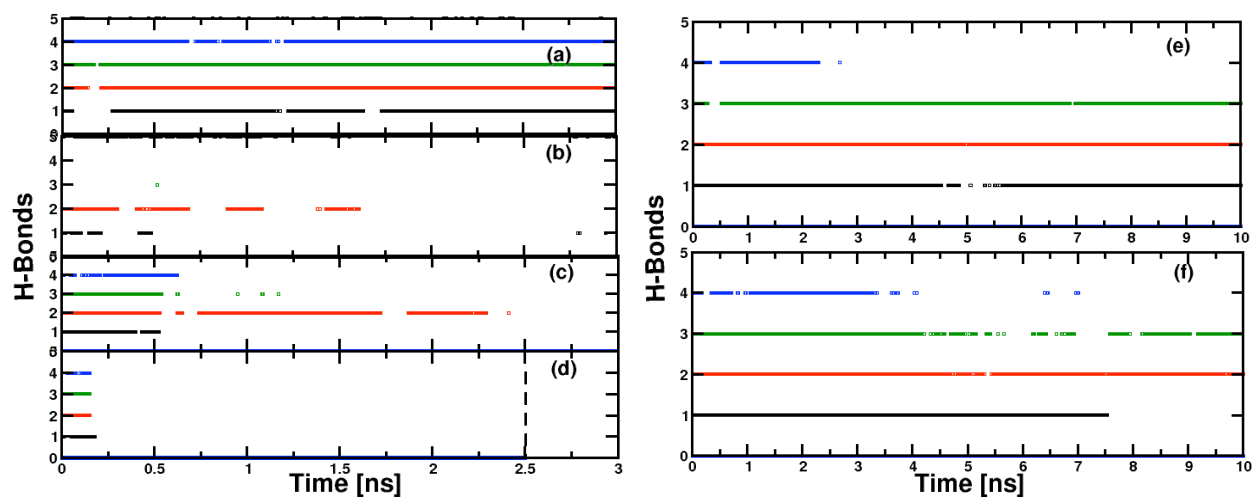
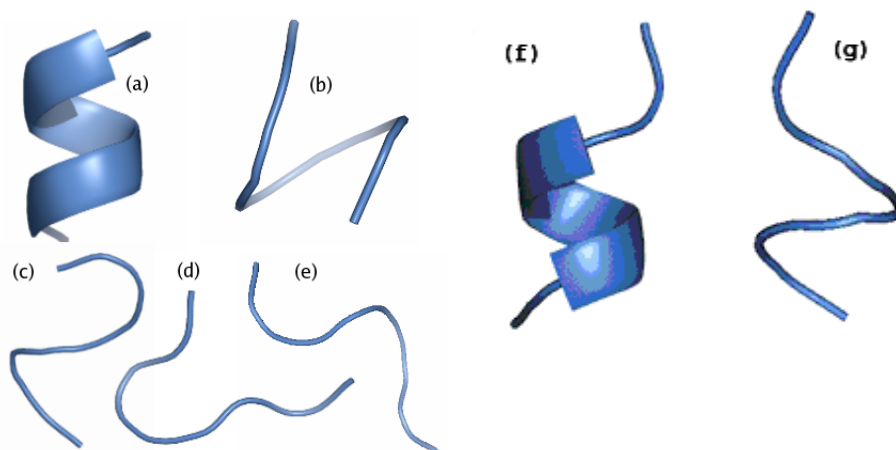


Figure S1: Radial density Profiles relative to centre of mass of micelles for  $\text{RM64} + \text{A}_8$  (left),  $\text{RM82} + \text{A}_8$  (middle) and  $\text{RM64} + \text{A}_8^*$  and in water droplet DROP (right). A bin width of  $0.3 \text{ \AA}$  was used. Note: the  $\text{Na}^+$  counterion are not shown in the radial profiles for clarity.

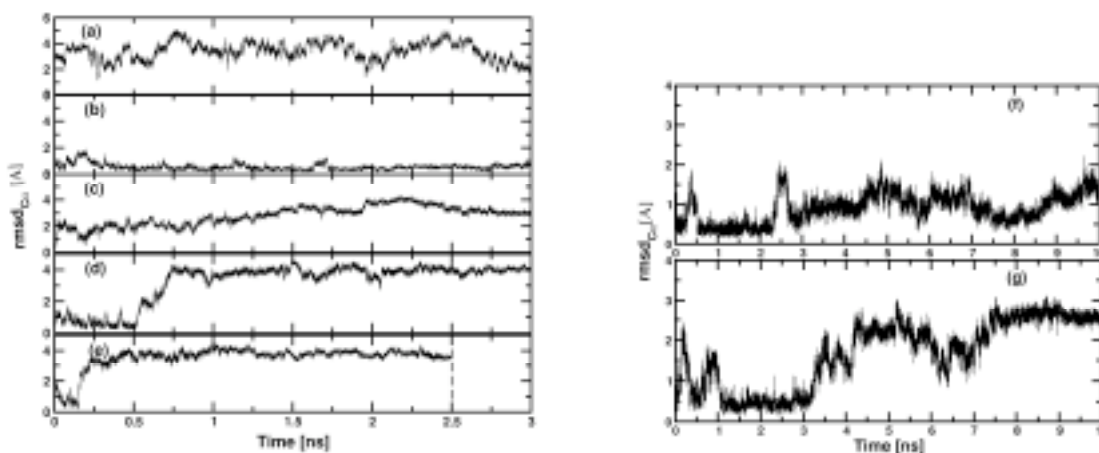




**Figure S2.**  $i, i+4$  Intramolecular hydrogen bonds as a function of time. The hydrogen bonds are numbered from 1 to 4 going from CO(1)→NH(5) to CO(4)→NH(8) bonds and colored in black, red, green and blue, respectively. A dot point on the figures indicates an intra H-bonds (IHB) existence between the residues  $i$  and  $i+4$  of the peptide. From top to bottom in the left panel, we present IHB for (a) RM64+A<sub>8</sub> of 3 ns; (b) RM82+A<sub>8</sub> of 3 ns; (c) RM64+A<sub>8</sub>\*; (d) DROP. On the right, the results obtained from the longer simulation for RM64+A<sub>8</sub>, panel (f), and RM82+A<sub>8</sub>, panel (e), are shown. The vertical dashed-line in panel (d) indicates the end of the simulation run for DROP simulation. See the main text for an explanation of the acronyms.



**Figure S3:** Final configurations of alanine octapeptide in cartoon representation. On the left panel we present the peptide conformation: (a) in RM64+A<sub>8</sub> at  $t=3.0$  ns; (b) in RM82+A<sub>8</sub> at  $t=3.0$  ns; (c): in RM64+A<sub>8</sub>\*; (d) in the water droplet at  $t=2.5$  ns; (e) in bulk water at  $t=3.0$  ns. On the right panel we report results obtained from the longer simulations of the peptide: (f) in RM64+A<sub>8</sub> at  $t=10.0$  ns; (g) in RM82+A<sub>8</sub> at  $t=10.0$  ns. Note: for all the figures, the COO<sup>-</sup> and NH<sub>3</sub><sup>+</sup> groups are located at the top and the bottom of the peptides respectively.



**Figure S4:** Root-mean-square atomic deviation of the  $\alpha$ -carbons from their canonical  $\alpha$ -helix conformation,  $\text{rmsd}_{C\alpha}$ . Left Panel the 3 ns simulations: (a)  $A_8$  in bulk water; (b)  $A_8$  confined in RM64+ $A_8$ ; (c)  $A_8$  confined in RM82+ $A_8$ ; (d)  $A_8$  confined in RM64+  $A_8^*$  and (e) in the water droplet. The vertical dashed-line in panel (e) indicates the end of the simulation run. In the right panel, we report results from the 10 ns simulations: (e)  $A_8$  confined in RM64+ $A_8$ ; (f)  $A_8$  confined in RM82+ $A_8$ .

### References:

- (1) Amararene, A.; Gindre, M.; Le Huerou, J.Y.; Urbach W.; Valdez D.; M. Waks., Adiabatic compressibility of AOT [sodium bis (2 ethylexyl)sulfosuccinate] reverse micelles: Analysis of a simple model based of the micellar size and volumetric measurements. *Physical Review E*, **2000**, *61*, 682-689
- (2) Abel, S.; Sterpone, F.; Bandyopadhyay, S.; Marchi, M., Molecular Modeling and Simulations of AOT-water Reverse Micelles in Isooctane: Structural and Dynamics Properties. *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108*, 50, 19458 -19466
- (3) Pileni, M.P. Structure and reactivity in reverse micelles, *Elsevier*, **1989**
- (4) MacKerell, A.D.; Bashford, D.; Bellot, M.; Dunbrack, R.L.; Evanseck J.D.; Field M.J., All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. *J. Phys. Chem. B*. **1999**, *102*, 3586-3616
- (5) Joriorgensen, W.L; Chandrasekhar, J.; Madura, J.D.; Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 926-935
- (6) Andersen, H.C., Molecular dynamics simulations at the constant pressure and/or temperature. *J. Phys. Chem.* **1980**, *72*, 2384-2393
- (7) Parinello, M.; Rahman, A., Polymorphic transitions in single crystals: a new molecular dynamics method. *J. Appl. Phys.* **1981**, *52*, 7182-7190
- (8) Nose, S.A., unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. *J. Phys. Chem.* **1984**, *81*, 511-519
- (9) Tuckerman, M.E.; Berne, B.J.; Martyna, G.A., Reversible multiple time scale molecular dynamics. *J. Phys. Chem.* **1992**, *97*, 1990-2001
- (10) Essmann, U.; Perera, L.; Berkowitz, M.L.; Darden, T.; Lee, H.; Pedersen, L.G., A Smooth particle mesh Ewald method. *Chem. Phys.* **1995**, *103*, 8577-859
- (11) Procacci, P.; Darden, T.A.; Paci, E.; Marchi, M.; ORAC: A molecular dynamics program to simulate complex molecular systems with realistic electrostatic interactions. *J. Comp. Chem.* **1997**, *18*, 1848-1862
- (12) Marchi, M.; Sterpone, F.; Ceccarelli, M.; Water Rotational Relaxation and Diffusion in Hydrated Lysozyme. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6787-6791

#### III.3.3 Rappel des conclusions de l'article

Nous avons donc étudié l'effet de la compétition d'hydratation entre les têtes polaires des AOT et un octapeptide alanine ( $A_8$ ) sur sa stabilité. Nous montrons que l'insertion de  $A_8$  modifie de façon significative la structure des micelles et des cœurs d'eau dont l'anisotropie augmente par rapport aux micelles « vides » sans peptide. Si les dimensions des MI varient peu avec l'insertion des peptides, ce n'est pas le cas des cœurs d'eau.

L'examen de la structure interne des MI montre que l'intérieur des micelles change de façon significative avec les peptides confinés et on constate, notamment, un élargissement de la zone interfaciale. L'hydratation des têtes polaires des AOT augmente dans la plus petite micelle, alors que celle change peu dans la plus grande micelle par rapport aux micelles vides avec similaires. Quant à la diffusion de translation de l'eau confinée, celle-ci est significativement ralentie (~5.5 fois) avec le peptide par rapport à l'eau pure. Alors que dans la plus grande micelle, la diffusion de l'eau change peu en présence du peptide dans le cœur de la micelle.

Dans un second temps, nous avons examiné l'évolution temporelle de la stabilité des structures secondaires des peptides confinés dans les deux types des micelles. Nous montrons que l'hydratation des molécules d'AOT joue un rôle prépondérant dans la stabilité des conformations initiales des peptides. En effet, dans les micelles les plus petites, l'eau hydrate préférentiellement les têtes d'AOT et peu le peptide, il en résulte une stabilisation des structures secondaires des peptides comme le montre la faible déviation du  $RMSD_{C\alpha}$  par rapport à l'hélice- $\alpha$  initiale et la conservation des liaisons intrapeptidiques (IHB) de type  $CO(i) \rightarrow NH(i+4)$ . Dans le cas des peptides confinés dans les plus grandes micelles, les structures en hélices- $\alpha$  sont plus ou moins rapidement perdues.

L'influence de la compétition pour l'hydratation entre les têtes polaires des AOT et l'octapeptide a été démontrée avec deux systèmes, où les sites potentiels d'hydratation des micelles (groupe  $SO_3$  des AOT et  $Na^+$  et molécules d'AOT) ont été supprimés. On constate alors une destruction rapide ( $< 1$  ns) de toutes les liaisons hydrogènes intrapeptidiques et un déploiement rapide des peptides. Ce déploiement est d'autant plus rapide que la disponibilité de l'eau micellaire pour hydrater le peptide est maximale comme dans la gouttelette d'eau.

#### III.4 Résultats complémentaires à ceux présentés dans l'article

##### III.4.1 Introduction

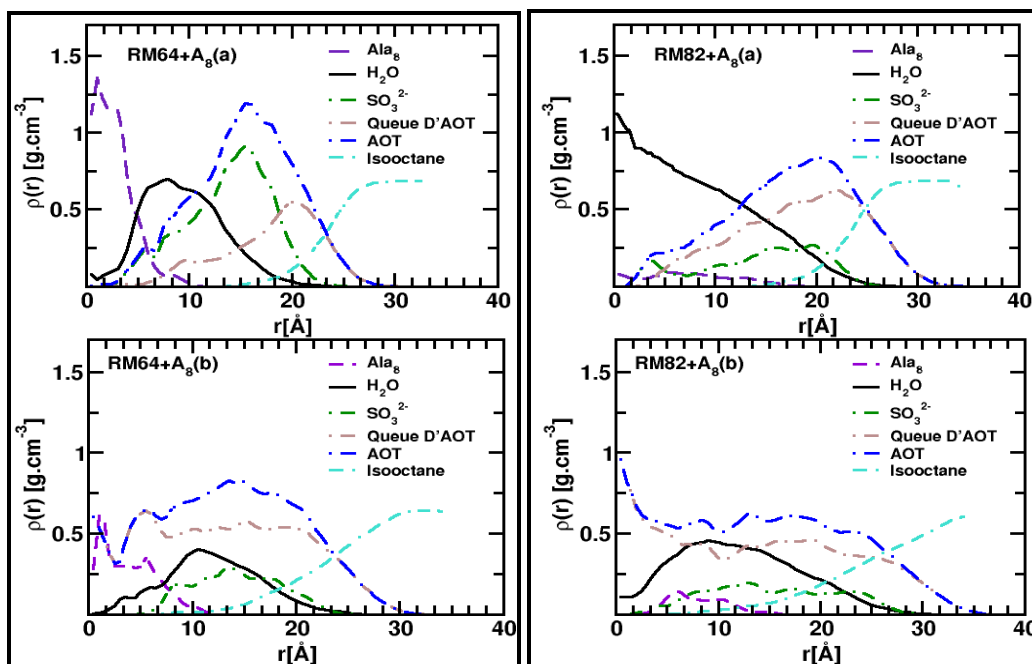
L'objectif de la section suivante est d'approfondir les résultats décrits dans l'article, ci-dessus. Un des résultats obtenus a montré qu'en changeant l'orientation initiale donnée aux peptides dans le cœur d'eau des micelles inverses, la stabilité de la structure secondaire des octapeptides pouvait être significativement affectée (comme le montre les différences d'évolution en fonction du temps des  $RMSD$  des carbones  $\alpha$  et des liaisons hydrogènes intrapeptidiques données sur les Figs. S2 et S4 de l'article ci-dessus). Nous avons supposé que c'était dû à la différence de localisation des peptides dans les micelles. Dans cette section, nous examinerons plus en détail la structure interne des micelles et notamment la localisation des peptides dans le cœur d'eau des micelles inverses.

Nous avons aussi examiné l'influence des peptides confinés sur les propriétés volumétriques (volumes et compressibilités isothermiques) des micelles inverses. Les résultats obtenus discutés dans la section III.4.4 et suivantes, seront comparés à ceux que nous avons obtenus dans les sections III.2.3 et suivantes du chapitre III pour des micelles « vides » avec des rapports  $W_o$  similaires.

##### III.4.2 Structure interne des micelles inverses en présence des peptides confinés

Sur la Fig. III-10, nous présentons, les fonctions de densités radiales  $\rho(r)$  pour les différents composants des micelles (octapeptides,  $H_2O$ , groupe sulfonate, queues d'AOT, AOT entières et molécules d'isooctane). Ces profils peuvent être comparés à ceux obtenus pour les micelles

« vides » avec des rapports  $W_o=5$  (RM64) et 7 (RM82) donnés sur les Figures 5 de l'article (Abel *et al.*, 2004).



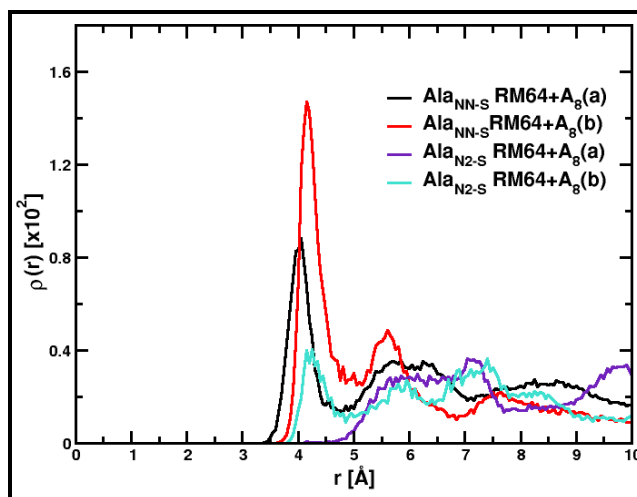
**Figure III-10** : Profils de densités radiales moyens pour les micelles inverses avec des rapports  $W_o=4.8$  et  $6.8$  contenant les peptides confinés. Les cations  $Na^+$  ne sont pas représentés sur les Figures.

En examinant les Fig. III-10, on constate que les deux orientations données aux octapeptides ont modifié de façon importante la structure interne des micelles. Les formes anisotropes des micelles font que les profils sont étalés avec des chevauchements entre les différents profils. Néanmoins, on constate que les micelles avec les octapeptides confinés présentent des profils de densité pour l'eau et les ions plus étendus avec des densités plus faibles par rapport aux micelles vides. Ces résultats confirment les observations faites dans la communication sur l'augmentation des dimensions des cœurs d'eau notamment pour les micelles RM64+A<sub>8</sub>(b) et RM82+A<sub>8</sub>(b). Les profils de densité des octapeptides (en tiret-violet) suggèrent des localisations différentes pour les octapeptides dans les micelles (ce point sera examiné dans la section suivante).

### III.4.3 Localisation des peptides dans les micelles inverses

Les profils de densités radiales examinés sur les Figures III.10 montrent que les octapeptides confinés dans les micelles RM64+A<sub>8</sub>(a-b) et RM82+A<sub>8</sub>(a-b) ont des localisations différentes.

On sait aussi que du fait de la charge positive sur le groupe amine N- terminal de l'octapeptide, celui-ci peut former des liaisons électrostatiques avec les têtes chargées négativement de l'AOT. Ceci peut entraîner que le peptide s'oriente de lui-même, de façon à présenter cette charge positive du groupe amine au niveau de la tête négative des AOT et sa partie C- terminale vers le cœur d'eau. Ce qui va entraîner une meilleure stabilité de la région N- terminale par rapport à la partie C- terminale. Pour étudier cet aspect, nous avons examiné les interactions entre les groupes sulfonates des AOT et les résidus des peptides, en calculant, les fonctions radiales de paires  $\rho(r)$  entre les atomes azotes des groupes amines (NN) et amides (N) de chaque résidu et l'atome de soufre (S) de l'AOT. Un exemple de fonctions radiales de paires est donné sur la Fig. III.11.



**Figure III.11 :** Exemples de fonctions radiales de paires entre les atomes d'azote  $N$  terminales ( $NN$ ) et du deuxième résidu ( $N2$ ) de l'octapeptide d'alanine dans les micelles inverses  $RM64$  avec un rapport  $W_o=4.8$

La  $\rho(r)$  montre deux pics, un majeur et un mineur à  $\sim 4.0$  Å à  $\sim 6.0$  Å. L'intégration des  $\rho(r)$ , jusqu'au premier minimum à  $r \sim 4.9$  Å, donne le nombre moyen  $N_{n-s}$  de tête d'AOT au voisinage du résidu  $N$ -terminale et des groupes amides de chaque résidus des octapeptides (Wymore et Wong, 1999). Les valeurs obtenues sont données dans le Tab. III.3

Micelle	$W_o=4.8$		$W_o=6.8$	
	$RM64+A_8(a)$	$RM64+A_8(b)$	$RM82+A_8(a)$	$RM82+A_8(b)$
$Ala_{NN-S}$	1.0	1.7	0.5	2.3
$Ala_{N2-S}$	0.0	0.5	0.0	1.9
$Ala_{N3-S}$	0.2	0.1	0.0	1.3
$Ala_{N4-S}$	0.9	0.1	0.0	1.0
$Ala_{N5-S}$	0.0	0.5	0.5	1.0
$Ala_{N6-S}$	0.0	0.0	0.7	0.9
$Ala_{N7-S}$	0.0	0.0	0.8	0.0
$Ala_{C-S}$	0.5	0.4	0.0	0.0

**Tableau III-3:** Nombre moyen de têtes polaires d'AOT dans le premier voisinage des groupes amines ( $NN-S$ ) et amides ( $N-S$ ) de chaque peptide où  $N_{2-7}$  sont les groupes amines des résidus 2 à 7 des octapeptides.

A la lecture du Tab. III-3, on constate que les peptides dans les micelles  $RM64+A_8(b)$  et  $RM82+A_8(b)$  ont des localisations différentes par rapport aux peptides dans les micelles  $RM64+A_8(a)$  et  $RM82+A_8(a)$ . Pour les peptides dans les micelles  $RM64+A_8(a-b)$  et  $RM82+A_8(b)$ , leurs extrémités  $N$ -terminales sont localisées préférentiellement dans la zone interfaciale à proximité d'au moins une tête d'AOT. Les valeurs de  $N_{n-s}$  obtenues pour les octapeptides des systèmes  $RM64+A_8(b)$  et  $RM82+A_8(b)$ , suggèrent que les parties  $N$ -terminale des peptides sont localisées plus profondément dans la zone interfaciale. Dans le cas de l'octapeptide dans la micelle  $RM82+A_8(b)$ , on constate que 75% des résidus alanine sont situés à proximité des têtes d'AOT. Ces résultats pourraient expliquer la plus grande stabilité de la structure secondaire de ce peptide et

notamment que les liaisons hydrogènes intrapeptidiques impliquant les résidus situés à proximité de la partie N-terminales (i.e. les liaisons hydrogènes CO(1)→NH(4), CO(2) →NH(5) et CO(3) →NH(6)) soient plus stables par rapport aux IHB du peptide dans la micelle RM82+A<sub>8</sub>(a).

#### III.4.4 Compressibilités isothermes des micelles d'AOT en présence des peptides confinés

Pour modéliser la compressibilité de la micelle avec le peptide confiné, on peut réutiliser l'approche du milieu effectif, en incluant dans la compressibilité de la micelle  $\beta_{mic}$ , celle du peptide confiné  $\beta_{pep}$  :

$$\beta_{mic} = \phi_{AOT}\beta_{AOT} + \phi_{H_2O}\beta_{H_2O} + \phi_{Na}\beta_{Na} + \phi_{pep}\beta_{pep} \quad (III.4)$$

Avec  $\phi_{AOT} + \phi_{H_2O} + \phi_{Na} + \phi_{pep} = 1$ . Où  $\phi_{AOT}$ ,  $\phi_{H_2O}$ ,  $\phi_{pep}$  et  $\phi_{Na}$  sont les fractions volumiques en détergent, eau, peptide et sodium dans les micelles, respectivement, et  $\beta_{AOT}$ ,  $\beta_{pep}$ ,  $\beta_{H_2O}$  et  $\beta_{Na}$ , leurs compressibilités associées. Les valeurs des volumes et des compressibilités isothermes des systèmes micellaires simulés sont donnés dans le Tab. III-4. Seules les propriétés volumétriques des solutions RM64+A<sub>8</sub>(a) et RM82+A<sub>8</sub>(a), RM64+A<sub>8</sub>(a)\*, DROP+A<sub>8</sub> et A<sub>8</sub> ont été examinées dans cette section.

## III. Simulations de micelles inverses d'AOT dans l'isooctane

Micelle		RM64+A <sub>8</sub> (a)		RM82+A <sub>8</sub> (a)		RM64+A <sub>8</sub> (a) <sup>*</sup>		DROP+A <sub>8</sub>		A <sub>8</sub>	
		Sim.	Δ	Sim.	Δ	Sim.	Δ	Sim.	Δ	Sim.	Δ
Solution	V <sub>T</sub>	421526.5	~0	417092.8	~0	419898.0	~0	380000.2	-	64985.2	-
	β <sub>sol</sub>	156 ± 1	+ 1.9	153 ± 1	+ 1.9	164 ± 1	+ 4.8	166 ± 1	-	53 ± 1	-
Isooctane	φ <sub>iso</sub> <sup>a</sup>	0.874	0	0.825	0	0.873	0	0.970	-	-	-
	$\bar{V}_{iso}$	275.5 ± 1.2	0	275.2 ± 1.8	0	274.4 ± 9.8	- 0.2	275.7 ± 1.2	-	-	-
	β <sub>iso</sub>	168 ± 3	0	170 ± 1	+ 3.3	168 ± 1	0	170 ± 2	+ 3.3	-	-
Micelle	φ <sub>mic</sub> <sup>a</sup>	0.126	0	0.175	0	0.127	0	-	-	-	-
	$\bar{V}_{mic}$	53111.8	+ 0.7	72808.9	+ 0.5	53025.2	-	-	-	-	-
	β <sub>Mic</sub> <sup>a</sup>	73 ± 4	- 2,6	72 ± 3	- 7.6	-	-	-	-	-	-
AOT	φ <sub>AOT</sub> <sup>*</sup>	0.805	- 0.6	0.754	0	0.797	-	-	-	-	-
	$\bar{V}_{AOT}$	668.2 ± 4.2	~ 0	669.9 ± 3.8	0	-	-	-	-	-	-
	β <sub>AOT</sub>	82 ± 4	0	81 ± 4	- 4.7	-	-	-	-	-	-
Na+	φ <sub>Na+</sub> <sup>*</sup>	0.017	~0	0.016	~ 0	-	-	-	-	-	-
	$\bar{V}_{Na+}$	14.6 ± 0.2	~0	14.5 ± 0.2	~ 0	-	-	-	-	-	-
	β <sub>Na+</sub> <sup>+</sup>	5 ± 10	- 16.6	15 ± 10	- 11.7	-	-	-	-	-	-
Peptide	φ <sub>pep</sub> <sup>*</sup>	0.014	-	0.010	-	0.014	-	0.002	-	0.011	-
	$\bar{V}_{pep}$	710.1 ± 18.1	- 1.6	709.5 ± 20.5	- 1.7	770.1 ± 29.2	+ 4.7	843.5 ± 30.9	+ 17.6	721.6 ± 18.2	-
	β <sub>pep</sub>	20 ± 10	- 41.1	11 ± 10	- 67.6	37 ± 10	+ 8.8	14 ± 10	- 58.8	34 ± 10	-
H <sub>2</sub> O	φ <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>*</sup>	0.164	- 4.6	0.219	- 3.5	0.338	-	0.028	-	0.989	-
	$\bar{V}_{H_2O}$	28.4 ± 0.3	~ 0	28.7 ± 0.7	~ 0	32.2 ± 0.74	+ 8.4	34.1 ± 0.6	+ 13.2	29.7 ± 0.2	-
	β <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	43 ± 10	- 15.7	47 ± 10	- 21.6	65 ± 10	+ 7.6	56 ± 4	-	53 ± 1	-

**Tableau III.4 :** Volumes de Voronoi des espèces en Å<sup>3</sup>. Les valeurs de φ<sub>i</sub> et φ<sub>i</sub><sup>a</sup> sont les fractions volumiques en espèce i par rapport au volume total et la micelle, respectivement. Les compressibilités isothermes β sont exprimées en .10<sup>-5</sup>MPa<sup>-1</sup>. Les valeurs de Δ donnent les écarts relatifs (en %) par rapport aux solutions pures simulées ou aux solutions micellaires avec les micelles vides (écarts avec <sup>a</sup>).

#### III.4.4.1 Volumes et compressibilités des solutions micellaires

Les compressibilités isothermes des systèmes RM64+A<sub>8</sub>(a) et RM82+A<sub>8</sub>(a) valent  $156 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et  $153 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ , respectivement et sont similaires de celles calculées dans la section III.2.3.3 pour les micelles vides RM64 et RM82, et indiquent donc que l'insertion des peptides dans les micelles influencent peu les compressibilités isothermes des solutions.

Dans le cas du système RM64+A<sub>8</sub><sup>\*</sup>, la désagrégation progressive de la micelle (Fig. A6-8 de l'annexe VI) et la dispersion des molécules d'AOT dans l'isooctane rend cette solution plus compressible que les systèmes RM64 et RM64+A<sub>8</sub>(a) avec une valeur de  $\beta_{\text{sol}}$ , proche de celle calculée pour l'isooctane pure  $165 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ). Ce résultat confirme les observations données dans la partie précédente, qui montraient une contribution significative de la compressibilité de la micelle dans la compressibilité de la solution dans ce système.

Pour le système DROP+A<sub>8</sub>, la compressibilité de la solution vaut  $163 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et est similaire à celle calculée pour l'isooctane pure, en raison du fait que dans ce système, l'isooctane représente  $\sim 98 \%$  du volume total de la solution.

De manière similaire, la compressibilité isotherme de la solution A<sub>8</sub> ( $53 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) est similaire à celle de l'eau pure TIP3 ( $54 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ), car ce système contient essentiellement de l'eau (à  $\sim 99\%$ ).

#### III.4.4.2 Volumes et compressibilités simulés des solvants

Les volumes de Voronoi des molécules des solvants (isooctane et eau pour le système A<sub>8</sub>) sont égaux aux volumes calculés pour les molécules d'isooctane et d'eau pures ( $275.5 \pm 2.9 \text{ \AA}^3$  et  $29.7 \pm 0.2 \text{ \AA}^3$ , respectivement). Dans le cas des compressibilités isothermes des molécules de solvants, celles-ci restent proches des valeurs obtenues pour les micelles vides calculées dans la section III.2.3.4.

Dans le cas du système RM64+A<sub>8</sub><sup>\*</sup>, la dispersion progressive des molécules d'AOT<sub>n</sub> dans le solvant n'affecte pas de façon significative la compressibilité isotherme des molécules d'isooctane, puisque qu'on constate que la valeur obtenue,  $168 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  reste similaire à celles calculées pour les micelles RM64 et RM64+A<sub>8</sub>(a) ( $168 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ).

Dans le cas des systèmes DROP+A<sub>8</sub> et du peptide dans l'eau (A<sub>8</sub>), les volumes de Voronoi et les compressibilités isothermes des solvants sont similaires à celles des solvants purs.

#### III.4.4.3 Volumes et compressibilités simulés des micelles

Les volumes de Voronoi des micelles « pleines » RM64+A<sub>8</sub>(a) et RM82+A<sub>8</sub>(a) et leurs compressibilités isothermes  $\beta_{\text{Mic}}$  ont été comparés aux valeurs obtenues pour les micelles vides de tailles similaires. L'insertion des octapeptides augmente de façon négligeable les volumes des micelles RM64+A<sub>8</sub>(a) et RM82+A<sub>8</sub>(a) (+ 0.7 et + 0.5 %, respectivement) et, par conséquent, compense la diminution de volume due à la suppression des molécules d'eau dans ces deux systèmes.

Dans le cas des compressibilités isothermes des micelles  $\beta_{\text{mic}}$ , les valeurs obtenues montrent que l'insertion des octapeptides rend les micelles significativement moins compressibles. La diminution de  $\beta_{\text{mic}}$  est plus intense pour la micelle RM82+A<sub>8</sub>(a) (-7.6 %) que pour la micelle RM64+A<sub>8</sub>(a) où la diminution de  $\beta_{\text{mic}}$  n'est que de -2.6 %. La diminution de la compressibilité des micelles avec les peptides peut se comprendre si on considère que dans les micelles avec des valeurs de  $W_o=5$  et 7, la compressibilité de la micelle est la somme des compressibilités des molécules d'AOT et du cœur d'eau, et donc l'insertion du peptide dans le cœur de la micelle va rendre la micelle plus rigide.

#### III.4.4.4 Volumes et compressibilités simulés de l'AOT

Les volumes des molécules d'AOT  $\bar{v}_{\text{AOT}}$  ont été calculés toujours en excluant le volume des ions Na<sup>+</sup>. Les valeurs de  $\bar{v}_{\text{AOT}}$  valent en moyennes  $\sim 669.1 \text{ \AA}^3$  et ne changent pas par rapport aux valeurs  $\bar{v}_{\text{AOT}}$ , pour les micelles « vides » RM64 et RM82 ( $670 \text{ \AA}^3$ ).

Dans les cas des compressibilités isothermes des molécules d'AOT  $\beta_{\text{AOT}}$ , la valeur obtenue



pour la micelle RM64+A<sub>8</sub>(a) ne change pas avec l'insertion du peptide et vaut  $82 (\pm 4) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ . Dans le cas de la micelle RM82+A<sub>8</sub>(a), la valeur de  $\beta_{\text{AOT}}$  ( $81 (\pm 4) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) reste aussi similaire à celle obtenue pour la micelle vide RM82.

#### III.4.4.5 Volumes et compressibilités simulés des ions Na<sup>+</sup>

Les volumes de Voronoi des ions Na<sup>+</sup>  $\bar{V}_{\text{Na}^+}$  dans les micelles RM64+A<sub>8</sub>(a) et RM82+A<sub>8</sub>(a) ne changent pas avec l'insertion des octapeptides et restent proches des valeurs obtenues pour les micelles vides qui elles-mêmes étaient similaires à celles obtenues pour un ion Na<sup>+</sup> dans l'eau  $14.8 \pm 1.4 \text{ \AA}^3$ . Dans le cas des compressibilités isothermes des ions  $\beta_{\text{Na}^+}$ , les valeurs calculées oscillent aussi autour de la valeur de  $\beta_{\text{Na}^+}$  calculée pour un ion dans l'eau  $11 (\pm 5) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et sont trouvées légèrement plus faibles que celles calculées pour les micelles vides (cf. section III.2.3.7).

#### III.4.4.6 Volumes et compressibilités simulés des peptides

Les volumes de Voronoi des peptides  $\bar{V}_{\text{pep}}$  dans les quatre systèmes ont été comparés au volume occupé pour le peptide dans l'eau. On constate d'abord que les volumes des peptides changent, en fonction de leur environnement (confiné, en solution aqueuse ou localisé à l'interface eau/huile).

En solution aqueuse, le peptide a un volume de Voronoi moyen égal à  $721.6 \pm 18.2 \text{ \AA}^3$  et une compressibilité isotherme égale à  $34 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  qui présente une large fluctuation ( $\pm 10 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ). Cette valeur élevée n'est pas en accord avec la compressibilité (adiabatique) légèrement négative estimée par Kharakoz (Kharakoz, 1997) ou par les expériences (Valdez *et al.*, 2001), pour les oligopeptides et peptides dépliés dans l'eau.

Le volume des peptides confinés dans les deux micelles RM64+A<sub>8</sub>(a) et RM82+A<sub>8</sub>(a) vaut en moyenne  $\sim 709.8 \text{ \AA}^3$  et ne montre pas de différence significative avec l'hydratation des micelles et le changement de conformation. Les compressibilités isothermes des peptides  $\beta_{\text{pep}}$  dans les deux micelles RM64+A<sub>8</sub>(a) et RM82+A<sub>8</sub>(a) sont comprises entre 11 et  $20 (\pm 10) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et semblent diminuer avec l'hydratation. Dans le cas des peptides dans les systèmes RM64+A<sub>8</sub>(a)\* et DROP+A<sub>8</sub> on constate une augmentation significative des volumes des peptides (de 4.7 % et 17.6 %, respectivement) par rapport au peptide dans l'eau.

Dans le cas des compressibilités des peptides dans le système RM64+A<sub>8</sub>\* et dans la gouttelette d'eau, les valeurs obtenues sont comprises entre 14 et  $37 (\pm 10) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ .

#### III.3.4.7 Volumes et compressibilités simulés de l'eau confinée

Les volumes des molécules d'eau  $\bar{V}_{\text{H}_2\text{O}}$  dans les cinq systèmes ont été comparés au volume de l'eau pure TIP3 ( $29.7 \pm 0.2 \text{ \AA}^3$ ). On constate, en premier lieu, que l'insertion des peptides dans les deux tailles de micelles ne change pas les volumes des molécules d'eau, qui restent similaires aux valeurs calculées pour les micelles vides.

Dans le cas des compressibilités isothermes de l'eau  $\beta_{\text{H}_2\text{O}}$  dans ces deux micelles, on constate une diminution de 15.8% (RM64+A<sub>8</sub>(a)) et 21.6 % (RM82+A<sub>8</sub>(a)) des compressibilités par rapport aux micelles vides avec des tailles similaires.

Dans les systèmes RM64+A<sub>8</sub>(a)\* et DROP+A<sub>8</sub>, les volumes des molécules d'eau sont 8.4 % et 13.2 % plus élevés que ceux calculés pour l'eau pure TIP3.

### III.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons caractérisé, à l'aide d'une série de simulations de dynamiques moléculaires, les propriétés structurales et dynamiques des micelles inverses de petite taille. Nous voulions d'abord examiner l'influence de l'hydratation sur la structure des micelles inverses. Les résultats de ces simulations ont été rappelés dans l'article donné dans la section III.1.2 de ce chapitre.

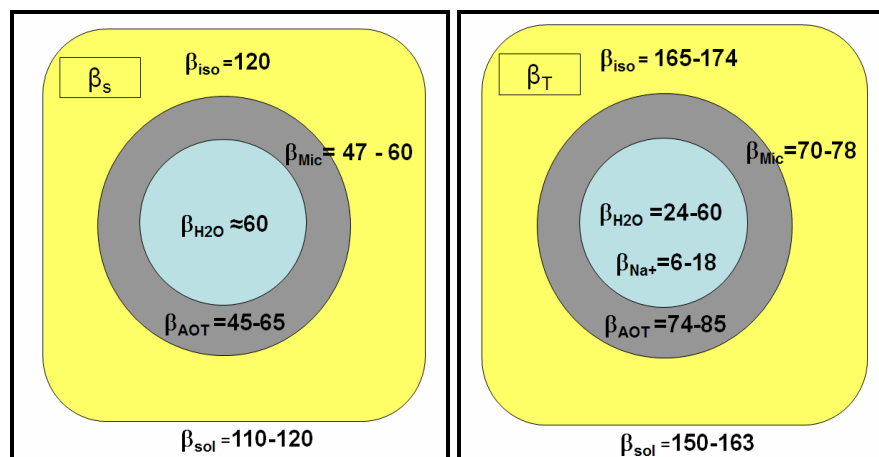
### III. Simulations de micelles inverses d'AOT dans l'isooctane

Un des principaux résultats obtenus est que les micelles inverses que nous avons simulées ont des formes ellipsoïdales avec des rapports d'axes de l'ordre de 1.24 et 1.41 pour les micelles et 1.67 et 2.1 pour les cœurs d'eau. Ces résultats, bien que trouvés dans d'autres simulations de micelles inverses (Senapati *et al.*, 2002), pourraient contredire au premier abord, les résultats expérimentaux obtenus par SAXS ou SANS qui ajustent les spectres de diffusions à l'aide d'un modèle de sphères polydisperses. Néanmoins, en raison que du fait de la polydispersité de l'ordre de 20 % pour ce système ternaire, il est difficile de distinguer des sphères polydisperses et des micelles faiblement anisotropes dans les spectres de diffusion. C'est notamment dans le cas des petites micelles inverses peu hydratées, qui, comme nous l'avons suggéré avec la Fig. I-15, pourraient être non sphériques.

En faisant l'approximation, faite expérimentalement que les cœurs d'eau des micelles sont des objets sphériques, nos simulations arrivent à reproduire la dépendance linéaire entre la dimension du cœur d'eau  $R_w$  et le rapport  $W_o$  ( $R_w(\text{Å})=1.4W_o+8.35\text{Å}$ ) donnée dans la littérature.

Dans le cas de l'évolution des surfaces par tête polaire en fonction du rapport  $W_o$ , nos résultats montrent des différences significatives avec les valeurs calculées dans le chapitre I, à partir des données expérimentales. Nous avons attribué ces résultats au fait que dans nos simulations, les molécules d'AOT ont adopté des conformations différentes de celles prédites dans la littérature pour des micelles inverses avec des rapports  $W_o$ , similaires. Pour expliquer ce résultat, il est possible d'évoquer l'existence d'un biais causé par la méthode de construction des micelles ou une période d'équilibration et/ou de simulations trop courtes qui ne nous ont pas permis d'échantillonner de façon satisfaisante la bonne conformation pour les molécules d'AOT. On peut également imaginer que la mauvaise conformation des molécules de détergent puisse aussi influencer la forme des micelles inverses.

Nous avons aussi examiné les propriétés volumétriques des micelles en fonction de leur hydratation, en calculant les volumes de Voronoi et les compressibilités des différents composants des micelles. Nous voulions calculer les compressibilités adiabatiques  $\beta_s$  des systèmes micellaires pour pouvoir comparer avec les valeurs expérimentales. Malheureusement, les valeurs de  $\beta_s$  ne convergeant pas, nous avons calculé uniquement les compressibilités isothermes  $\beta_T$  des solutions micellaires et comparés avec les données expérimentales. Les valeurs que nous avons obtenues pour les cinq systèmes sont résumées sur les Figs. III-11 à côté des valeurs des compressibilités adiabatiques expérimentales obtenues par Amararene et al (Amararene *et al.*, 2000) et Valdez dans sa thèse (Valdez, 2001).



**Figure III-12** : Valeurs des compressibilités adiabatiques  $\beta_s$  expérimentales (à gauche) et isothermes  $\beta_T$  simulées (à droite) pour les micelles vides sans pptides. Les cercles bleus représentent le cœur d'eau (avec l'eau liée et l'eau libre) et les molécules d'AOT. Les compressibilités adiabatiques ont été extraites de la thèse de (Valdez, 2001) pour les tailles de micelles comprises entre  $W_o = 2$  et 7.

Nos résultats ont montré que :

- Les compressibilités isothermes  $\beta_{\text{sol}}$  des cinq solutions micellaires sont comprises entre 150 et  $163 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et diminuent avec la fraction volumique en micelle  $\phi_{\text{mic}}$ . Ce résultat est en accord avec les données de la littérature.
- Dans le cas des molécules de solvant, nous avons constaté que leurs volumes de Voronoi moyens ne sont pas influencés par l'environnement micellaire et sont proches de celui d'une molécule d'isooctane pure ( $275.5 \pm 5.0 \text{ \AA}^3$ ), qui est elle-même, en excellent accord avec la valeur expérimentale ( $277 \text{ \AA}^3$ ).
- Dans le cas des compressibilités isothermes des molécules d'isooctane, nous avons montré que celles-ci variaient peu entre les différentes solutions et étaient comprises entre 165 et  $174 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ . Ces valeurs sont similaires à la compressibilité isotherme de l'isooctane pur simulée ( $165 \pm 3 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ). Cette dernière valeur reproduit avec un excellent accord, la compressibilité isotherme expérimentale de l'isooctane ( $156 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) (Cibulka et Takagi, 1999).

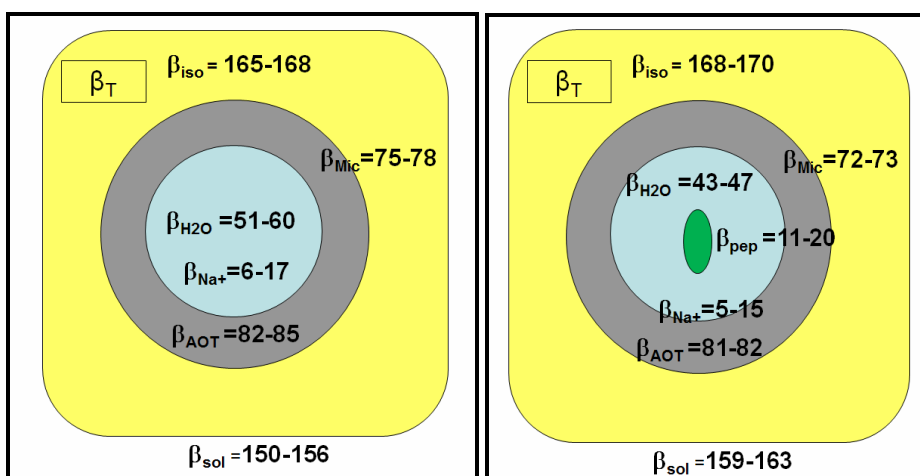
Nous avons aussi montré que lorsque les fractions volumiques en solvant étaient supérieures à 89 % (pour les micelles avec des rapports  $W_o=2$  et 3), la compressibilité isotherme de la solution était essentiellement celle du solvant. La compressibilité isotherme des micelles  $\beta_{\text{mic}}$  est comprise entre 70 et  $78 (\pm 6) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et augmente linéairement avec l'hydratation des micelles. Les compressibilités des molécules de détergent étaient comprises entre 70 et  $85 (\pm 4) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et augmentées avec le rapport  $W_o$ . Ces deux résultats reproduisent les résultats expérimentaux (cf. Fig. III-8 et III-9). Lorsque les micelles sont majoritairement constituées d'AOT (et donc que la fraction volumique  $\phi_{\text{AOT}} \approx \phi_{\text{mic}}$ ), la compressibilité isotherme de la micelle est celle de l'AOT. C'est le cas, de nos micelles inverses avec des rapports  $W_o=2$  et 3 où les valeurs de  $\phi_{\text{AOT}} > 87 \%$ . Ce résultat est en accord partiel avec les résultats expérimentaux (Amararene *et al.*, 2000), qui montrent que cette approximation est valide jusqu'à  $W_o = 10$ . Nous avons expliqué ce désaccord par la faible amplitude de l'électrostriction dans nos micelles qui modifie peu le volume de l'eau confinée et par conséquent rend la fraction volumique en eau dans les micelles avec des rapports  $W_o > 3$  non négligeables. En effet, dans le cas des volumes moyens des molécules d'eau confinées, les valeurs obtenues ne changent pas avec le rapport  $W_o$  et sont, en moyenne, pour les cinq micelles  $\sim 4.0 \%$  plus faibles que le volume d'une molécule d'eau pure ( $30 \text{ \AA}^3$ ). Ce résultat contredit les résultats donnés dans le chapitre I (section I.5.1.7) ou dans les expériences de (Amararene *et al.*, 2000) qui montrent que le volume augmente avec le rapport  $W_o$  et la diminution de la fraction d'eau liée dans les micelles. Des simulations récentes (Dadarlat et Post, 2006), (Merzel et Smith, 2005) ont aussi montré une diminution du volume de l'eau d'hydratation à la surface des protéines, comme le suggèrent les données de rayons X ou neutrons (Perkins, 2001), (Svergun et Koch, 2003). Cependant, ces résultats ne sont pas reproduits par d'autres simulations (Marchi, 2003). Ces différences pourraient provenir du mode de calcul utilisé par ces auteurs (surface accessible au solvant en complément du nombre d'hydratation calculée avec les fonctions radiales de paire pour Dadarlat et Merzel et surface de Voronoi pour Marchi). Ces différences restent donc à éclaircir.

Dans la seconde partie de ce chapitre, nous avons examiné la structure des micelles inverses avec  $W_o = 4.8$  et 6.8 avec un octapeptide alanine en hélice- $\alpha$  confiné. La structure des micelles inverses avec le peptide a été comparée aux micelles inverses sans peptides. Nos résultats montrent que les octapeptides modifient de façon significative la forme et la dimension des micelles inverses et de leurs cœurs d'eau. On constate aussi une augmentation significative de l'anisotropie des micelles et des cœurs d'eau et dans le cas des micelles les plus grandes, une augmentation significative des rayons de giration des cœurs d'eau. Nous avons aussi constaté que l'amplitude des changements de structure des micelles varie avec l'orientation initiale donnée aux peptides dans le cœur d'eau des micelles. En effet, l'examen des profils de densités radiales des 4 micelles inverses avec les peptides montrent des différences significatives dans la structure du cœur aqueux des micelles et dans la localisation des peptides confinés (cf. Tab. I-3). Il en résulte un accroissement de la stabilité de la structure secondaire en hélice- $\alpha$ .

L'examen de l'évolution en fonction du temps de la structure des peptides confinés dans les deux micelles avec des taux d'hydratation croissants, nous a permis de mettre en évidence

l'influence de la compétition d'hydratation entre les têtes polaires de l'AOT et le peptide sur sa stabilité. Dans les micelles les plus petites où l'eau hydrate préférentiellement les têtes polaires des AOT, les molécules d'eau libre disponibles ne sont pas suffisantes pour hydrater complètement le peptide confiné et on observe alors une stabilisation de la structure secondaire imposée du peptide. Cette hypothèse a été vérifiée en construisant deux systèmes supplémentaires, où les sites d'hydratation concurrents du peptide ont été supprimés. Il en résulte un dépliement rapide des octapeptides. Et ce dépliement est d'autant plus rapide si toute l'eau confinée est disponible pour hydrater le peptide. Nos simulations confirment les observations expérimentales (Thompson et Gierasch, 1984), (Gallay *et al.*, 1987), (Eggers et Valentine, 2001), (Mukherjee *et al.*, 2006) sur l'influence de la compétition d'hydratation entre les têtes polaires des AOT et les sites polaires d'un peptide sur sa stabilité.

Dans les cas des compressibilités isothermes des solutions micellaires avec les peptides, les résultats obtenus ont été comparés aux valeurs des compressibilités pour les micelles « vides ». L'ensemble des résultats a été illustré sur la Fig. III-13.

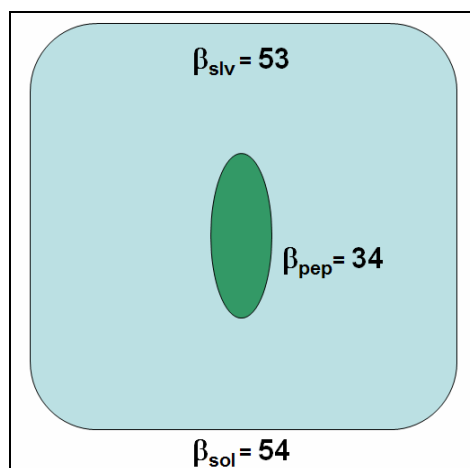


**Figure III-13** : Comparaison des compressibilités isothermes des systèmes micellaires entre une micelle vide (à gauche) et pleine (à droite). La forme ovale en vert représente le peptide confiné.

Nous résultats ont montré que :

Les compressibilités isothermes des solutions micellaires changent peu avec l'insertion des peptides dans les micelles et restent similaires aux valeurs obtenues pour les micelles sans peptides. Dans le cas des compressibilités des solvants, les valeurs obtenues restent similaires aux valeurs calculées pour les micelles « vides ». Avec l'insertion des peptides dans les micelles, on constate une diminution non significative (de 2.6 à 7.6 % suivant l'hydratation) des compressibilités isothermes des micelles.

Dans le cas des compressibilités des systèmes contenant la gouttelette d'eau et le peptide dans l'eau, les valeurs des compressibilités sont résumées sur la Fig.III.14.



**Figure III-14** : Comparaison des compressibilités isothermes des systèmes micellaires de la gouttelette d'eau et du peptide dans l'eau.

Dans le cas des compressibilités isothermes des solutions du système avec la gouttelette d'eau (DROP+A<sub>8</sub>) et du peptide dans l'eau, celles-ci sont similaires à celles calculées pour les solutions pures d'isooctane et d'eau ( $166 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et  $54 (\pm 1) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ , respectivement), car ces systèmes sont essentiellement constitués d'isooctane et d'eau, respectivement. La compressibilité de la gouttelette d'eau est proche de celle de l'eau pure.



---

# Chapitre IV : Simulations de micelles inverses de $C_{12}E_4$ dans le décane

---

## IV.1 Introduction à l'article

Dans ce quatrième chapitre, nous nous intéresserons à un système micellaire inverse (MI) constitué d'un détergent non ionique, le  $C_{12}E_4$ . Par rapport aux micelles d'AOT, qui ont été largement étudiées, peu de travaux ont été consacrés aux propriétés structurales des micelles inverses de  $C_{12}E_4$  et de l'eau confinée (citons par exemple, (Amararene *et al.*, 1997), (Pant et Levinger, 2000), (Qi et Ma, 1998), (Kawai *et al.*, 1995), (Caldararu *et al.*, 1994) (Ravey *et al.*, 1984)). Et il existe, à notre connaissance, peu d'informations sur la structure interne des micelles et sur la conformation qu'adopte les têtes polaires des détergents en fonction de l'hydratation des micelles inverses. Les résultats expérimentaux par (Yoshida *et al.*, 1994), (Viti *et al.*, 1974), (Matsuura, 1985) ou de simulations (Kuhn et Rehage, 1999), (Chanda et Bandyopadhyay, 2005), (Bandyopadhyay *et al.*, 2000) (Chanda et Bandyopadhyay, 2005), (Sterpone *et al.*, 2001), (Garde *et al.*, 2002) ont montré que la tête polaire des  $C_{12}E_4$  adopte une conformation gauche (ou hélicoïdale), liée à la succession de conformation trans-gauche-trans des dièdres OCCO et COCC présent dans la tête. Cette conformation est favorisée par l'hydratation des têtes et la formation de liaison hydrogène avec l'eau. Cette conformation *cis* pour les têtes est rencontrée dans des micelles inverses de  $C_{12}E_2$  peu hydratées (i.e.  $W_o=2.4$ ) (Allen *et al.*, 2000). Il est par conséquent intéressant d'examiner si dans les micelles de  $C_{12}E_4$ , nous observons ce même phénomène.

Dans le chapitre I (section I.5.2.2), nous avons aussi indiqué que l'eau confinée dans les micelles de  $C_{12}E_4$ , présente selon la valeur du rapport  $W_o$  différents états (séquestrée, liée et libre). Cependant, d'autres résultats, non publiés, de RMN montrent l'absence d'eau liée quelque soit la valeur du rapport  $W_o$ . Enfin, Amararene et al (Amararene *et al.*, 1997) ont aussi montré à l'aide de méthodes acoustiques et densimétriques des différences de comportement de l'eau confinée dans ce système ternaire par rapport à celui rencontré dans les micelles d'AOT.

En raison de ces résultats plus ou moins contradictoires, nous nous sommes donc attachés dans ce chapitre à étudier des propriétés structurales de micelles de  $C_{12}E_4$  dans le décane. Dans une première partie, nous examinerons l'influence de la conformation de la tête polaire sur la structure des micelles et du cœur d'eau. Ceci fait l'objet de l'article donné ci-dessous. Ces résultats seront complétés, dans une seconde partie par l'examen des propriétés volumétriques des deux micelles en fonction de la conformation des têtes polaires des  $C_{12}E_4$ . Enfin nous concluons ce chapitre par une discussion des résultats.

## IV.2 Article: Effect of Surfactant Conformation on the Structures of Small Size Non Ionic Reverse Micelles: A Molecular Dynamics Simulation Study

## Effect of Surfactant Conformation on the Structures of Small Size Nonionic Reverse Micelles: A Molecular Dynamics Simulation Study

Stéphane Abel,<sup>\*,†,‡</sup> Marcel Waks,<sup>‡</sup> Massimo Marchi,<sup>†</sup> and Wladimir Urbach<sup>§,||</sup>

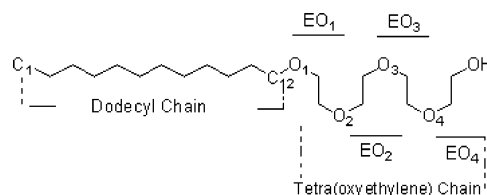
Commissariat à l'Energie Atomique, DSV-DBJC-SBFM, Centre d'Etudes, Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France, Laboratoire d'Imagerie Paramétrique, CNRS, UMR7623 LIP, Paris F-75006, France, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Paris F-75005, France, Laboratoire de Physique Statistique, CNRS, UMR8550, Ecole Normale Supérieure, 24 Rue L'homond, F-75231 Paris Cedex 05, France, and UFR Biomédicale, Université Paris 5, 45 Rue des St Pères, 75006 Paris Cedex 06, France

Received April 11, 2006. In Final Form: August 1, 2006

We used constant pressure ( $P = 0.1$  MPa) and temperature ( $T = 298$  K) molecular dynamics simulations to study the structures and dynamics of small size reverse micelles (RMs) with poly(ethylene glycol) alkyl ether ( $C_mE_n$ ) surfactants. The water-to-surfactant molar ratio was 3, with decane as the apolar solvent. We focused on the effect of the two possible imposed conformations (trans vs gauche) for the surfactant headgroups on RMs structures and water dynamics. For this purpose, we built up two RMs, which only differ by their surfactant headgroup conformations. The results obtained for the two RMs were compared to what is known in the literature. Here, we show that the surfactant headgroup conformation affects mainly the water-related properties such as the water core size, the area per surfactant headgroup, the headgroup hydration, and the water core translational diffusion. The properties computed for the RM with the surfactant in trans conformation fit better with the experimental data than the gauche conformation. We further show that the surfactant hydrophilic headgroup plays a crucial role in the micellar structures, favors the entrapment of the micellar water, and reduces strongly their diffusion compared to the bulk water.

### I. Introduction

Nonionic surfactant systems, in particular those containing the poly(ethylene glycol) alkyl ether,  $C_mE_n$  ( $m =$  number of carbons in the alkyl chain,  $n =$  number of oxyethylene groups) or  $(C_mH_{2m+1}(OC_2H_4)_nOH)$  can form various phases (i.e. lamellar, hexagonal, micellar, etc.) depending on experimental parameters (such as the hydrophobic and hydrophilic chains length, temperature, or the concentration of the solvent).<sup>1–7</sup> In aqueous solution and above the critical micelle concentration (CMC), surfactants molecules aggregate in regular micelles, widely studied both experimentally and theoretically. In apolar solvents, nonionic surfactants form thermodynamically stable and isotropic water-



**Figure 1.** Chemical formula of the  $n$ -dodecyl tetraoxyethylene glycol monoether ( $C_{12}E_4$ ) surfactant with its different oxyethylene units.

in-oil microemulsions (W/O) which are able to solubilize large amounts of water in their core.<sup>8</sup> In comparison with ionic surfactant W/O microemulsions such as sodium di-2(ethylexy)sulfosuccinate, AOT) which are well-known and widely characterized with various experimental techniques (see ref 9 for data and references), less information on non-ionic microemulsion structures and interiors exists.

For example, using time-resolved fluorescence quenching methods (TRFQ) spectroscopy in association with dynamic light scattering (DLS), Vasilescu et al.<sup>5</sup> show that Brij-30 reverse micelles (i.e. a commercial analogue of the  $C_{12}E_4$  surfactant, Figure 1) grow spherically in cyclohexane, in contrast to decane or dodecane where  $C_{12}E_4$ -RM become anisotropic with increasing water content.

Other spectroscopic methods (such as NMR,<sup>10,11</sup> ESR-spin probe<sup>12–14</sup>) and ultrasound measurements<sup>15</sup> indicate that water

\* Corresponding author: stephane.abel@lip.bhdc.jussieu.fr.

† Commissariat à l'Energie Atomique.

‡ Laboratoire d'Imagerie Paramétrique, CNRS, and Université Pierre et Marie Curie Paris 6.

§ Laboratoire de Physique Statistique, CNRS.

|| UFR Biomédicale, Université Paris 5.

(1) Kunieda, H.; Nakamura, K.; Davis, H. T.; Evans, D. F. Formation of Vesicles and Microemulsions in a Water Tetraethylene Glycol Dodecyl Ether Dodecane System. *Langmuir* **1991**, *7* (9), 1915–1919.

(2) Mitchell, D. J.; Tiddy, G. J. T.; Waring, L.; Bostock, T.; McDonald, M. P. Phase behavior of polyoxyethylene surfactants with water. Mesophase structures and partial miscibility (cloud points). *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1983**, *79* (4), 975–1000.

(3) Olsson, U.; Würz, U.; Strey, R. Cylinders and Bilayers in Ternary Nonionic Surfactant System. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 4535–4539.

(4) Olsson, U.; Shinoda, K. B.; L. Change of the structure of microemulsions with the hydrophile-lipophile balance of nonionic surfactant as revealed by NMR self-diffusion studies. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90* (17), 4083–4088.

(5) Vasilescu, M.; Carageorghopol, A.; Almgren, M.; Brown, W. A., J.; Johannsson, R., Structure and Dynamics of Nonionic Polyoxyethylene Reverse Micelles by Time-Resolved Fluorescence Quenching. *Langmuir* **1995**, *11*, 2893.

(6) Shimobouji, T.; Matsuoka, H.; Ise, N.; Oikawa, H. Small-Angle X-ray Scattering Studies on Nonionic Microemulsions. *Phys. Rev. A* **1989**, *39* (8), 4125.

(7) Zana, R.; Weill, C. Effect of the temperature on the aggregation behaviour of nonionic surfactant in aqueous solution. *J. Phys. Lett.* **1985**, *46*, 953–960.

(8) Aveyard, R.; Binks, B. P.; Fletcher, P. D. I.; Ye, X. L. Solubilization of Water in Alkanes Using Nonionic Surfactants. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1992**, *54* (3), 231–236.

(9) De, T. K.; Maitra, A. Solution Behavior Of Aerosol Ot In Nonpolar-Solvents. *Adv. Colloid Interface Sci.* **1995**, *59*, 95–193.

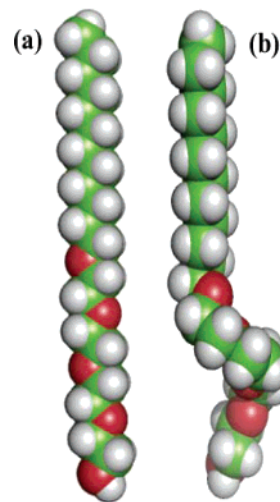
(10) Tasaki, K.; Abe, A. NMR studies and conformational energy calculations of 1,2-dimethoxyethane and poly(oxyethylene). *Polym. J.* **1985**, *17* (4), 641–55.



confined in the polar core of small nonionic reverse micelles (RMs) differs from the water in ionic RMs and displays three different states depending on the water content of the micelle (i.e. water trapped in EO groups, bound water next to EO group, and bulklike water).

In the past few years, molecular dynamics (MD)<sup>16</sup> and Monte Carlo<sup>17</sup> simulations have been successfully used to study poly-(ethylene oxide) chains in water or nonionic surfactants in various mesophases (air/water interface,<sup>18,19</sup> lamellar,<sup>20</sup> or micellar phases<sup>21–23</sup>). All these studies emphasize the fact that the surfactant hydrophilic headgroup conformation (the oxyethylene (EO) part) depends on its hydration<sup>24</sup> and favor the gauche helix form rather than the trans, in agreement with experimental observations of similar systems.<sup>25,26</sup>

In contrast to other ionic surfactants (such as AOT,<sup>27,28</sup> carbonate calcium,<sup>29</sup> or fluoro-based surfactants<sup>30–32</sup>), only one



**Figure 2.**  $C_{12}E_4$  surfactant molecule in “all-trans” (RM94t) (a), and in gauche “helix” (RM94g) (b) conformations. See main text for explanations. Atoms are drawn in CPK style. Carbons, hydrogen, and oxygen atoms are green, white, and red, respectively. These pictures were produced with Pymol software.<sup>59</sup>

(11) Kawai, T.; Shindo, N.; K., k.-n. Solubilized states of water and formation of reversed micelles in polyoxyethylated nonylphenyl ethers in cyclohexane media. *Colloid Polym. Sci.* **1995**, *195* (2), 195.

(12) Caldararu, H.; Carageorghopol, A.; Vasilescu, M.; Dragutan, I.; H., L. Structure of the Polar Core in Reverse Micelles of Nonionic Poly(oxyethylene) Surfactants, As Studied by Spin Probe and Fluorescence Probe Techniques. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98* (20), 5320–5331.

(13) Pant, D.; Levinger, N. E. Polar Solvation Dynamics in Nonionic Reverse Micelles and Model Polymer Solutions. *Langmuir* **2000**, *16* (26), 10123–10130.

(14) Qi, L. M.; Ma, J. M. Investigation of the microenvironment in nonionic reverse micelles using methyl orange and methylene blue as absorption probes. *J. Colloid Interface Sci.* **1998**, *197* (1), 36–42.

(15) Amararene, A.; Gindre M.; Le Hu  rou, J.-Y.; Nicot, C.; Urbach, W.; Waks, M. Water Confined in Reverse Micelles: Acoustic and Densimetric Studies. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101* (50), 10751–10756.

(16) Tasaki, K. Poly(oxyethylene)-Water Interactions: A Molecular Dynamics Study. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8459.

(17) Engkvist, O.; Karlstrom, G. Monte Carlo Simulation Study of Short Poly-(ethylene oxide) Chains at Different Concentrations. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101* (9), 1631–1633.

(18) Kuhn, H.; Rehage, H. Molecular dynamics computer simulations of surfactant monolayers: Monododecyl pentaethylene glycol at the surface between air and water. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103* (40), 8493–8501.

(19) Chanda, J.; Bandyopadhyay, S. Molecular Dynamics Study of a Surfactant Monolayer Adsorbed at the Air/Water Interface. *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1* (5), 963–971.

(20) Bandyopadhyay, S.; Tarek, M.; Lynch, M. L.; Klein, M. L. Molecular dynamics study of the poly(oxyethylene) surfactant  $C_{12}E_2$  and water. *Langmuir* **2000**, *16* (3), 942–946.

(21) Sterpone, F.; Briganti, G.; Pierleoni, C. Molecular Dynamics Study of Spherical Aggregates of Chain Molecules at Different Degrees of Hydrophilicity in Water Solution. *Langmuir* **2001**, *17* (16), 5103–5110.

(22) Sterpone, F.; Pierleoni, C.; Briganti, G.; Marchi, M. Molecular Dynamics Study of Temperature Dehydration of a  $C_{12}E_6$  Spherical Micelle. *Langmuir* **2004**, *20* (11), 4311–4314.

(23) Garde, S.; Yang, L.; Dordick, J. S.; Paulaitis, M. E. Molecular dynamics simulation of C8E5 micelle in explicit water: structure and hydrophobic solvation thermodynamics. *Mol. Phys.* **2002**, *100* (14), 2299–2306.

(24) Yoshida, H.; Takikawa, K.; Kaneko, I.; Matsuura, H. Conformational Analyses of Model Compounds of Nonionic Surfactants in Aqueous Solution: Raman Spectroscopy and ab initio MO Calculations. *J. Mol. Struct.* **1994**, *311*, 205–210.

(25) Viti, V.; Indovina, P. L.; Podo, F.; Radics, L.; N  methy, G. Conformational studies of ethylene glycol and its two ether derivatives II. A nuclear magnetic resonance study of 3-methoxyethanol and 1,2-dimethoxyethane. *Mol. Phys.* **1974**, *27*(2), 541–559.

(26) Matsuura, H. F., K., Conformational analysis of poly(oxyethylene) chain in aqueous solution as a hydrophilic moiety of nonionic surfactants. *J. Mol. Struct.* **1985**, *126*, 251–260.

(27) Abel, S.; Sterpone, F.; Bandyopadhyay, S.; Marchi, M. Molecular Modeling and Simulations of AOT-Water Reverse Micelles in Isooctane: Structural and Dynamic Properties. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108* (50), 19458–19466.

(28) Faeder, J.; Ladanyi, B. M., Molecular Dynamics Simulations of the Interior of Aqueous Reverse Micelles. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104* (5), 1033–1046.

(29) Tobias, D. J.; Klein, M. L. Molecular dynamics simulations of a calcium carbonate calcium sulfonate reverse micelle. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (16), 6637–6648.

(30) Senapati, S.; Berkowitz, M. L. Molecular Dynamics Simulation Studies of Polyether and Perfluoropolyether Surfactant Based Reverse Micelles in Supercritical Carbon Dioxide. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107* (47), 12906–12916.

(31) Senapati, S.; Berkowitz, M. L. Water structure and dynamics in phosphate fluoro-surfactant based reverse micelle: A computer simulation study. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118* (4), 1937–1944.

(32) Salaniwal, S.; Cui, S. T.; Cummings, P. T.; Cochran, H. D. Self-assembly of reverse micelles in water/surfactant/carbon dioxide systems by molecular simulation. *Langmuir* **1999**, *15* (16), 5188–5192.

molecular dynamics study of nonionic reverse micelles has been performed.<sup>33</sup> The authors report the structure of a united atom model of a short nonionic surfactant ( $C_{12}E_2$ ) RM in decane with a surfactant-to-water molar ratio ( $W_0 = [H_2O]/[C_{12}E_2]$ ) close to 2.4. Despite the low value of  $W_0$ , they showed that the core water molecules interact strongly with the oxyethylene headgroups and favor the gauche conformation as reported for other phases (such as air/water interface, lamellar phases, or micellar phases).

Structural data of small RMs with intermediate chain length surfactant (i.e.  $C_{12}E_4$ ) with poor water content are more sporadic, and several questions remain to be answered. Is the EO intermediate chain of the  $C_{12}E_4$  adopting the same gauche conformation as reported for  $C_{12}E_2$  RM despite the low quantity of water in the micellar core? And if the gauche conformation exists in small RM, what is its effect (compared to trans conformation) on the micelle and water core structures?

Here we report, two 3 ns (for a total 6 ns) MDs of  $C_{12}E_4$  RM with a water-to-surfactant molar ratio,  $W_0 = [H_2O]/[C_{12}E_4]$ , of 3. We compare the effect of two initial conformations (extended vs gauche) for the  $C_{12}E_4$  EO headgroups on the structural and dynamic properties of the aggregates.

This article is organized as follows: In the next sections, we will discuss the construction of our models of RMs and the potential used to model our systems. This will be followed by section covering the MD procedures, the results, and the interpretations of our simulations.

## II. Methods

**Construction of Reverse Micelles.** In this work, the two RMs consist each of 94 surfactant molecules each, with two different conformations for the hydrophilic group. The first named RM94t was started with 94 molecules in the extended (i.e. “all trans”) conformation (Figure 2a), whereas the second RM94g has its surfactant molecules in the gauche (i.e. “helix”) conformation for the hydrophilic group (Figure 2b). The gauche conformation for the surfactant headgroup was modeled by giving to the three first OCCO dihedral angles (near the dodecane chain, Figure 2b) a gauche<sup>−</sup> conformation and for the last OCCO and four COCC a trans conformation.<sup>16</sup>

(33) Allen, R.; Bandyopadhyay, S.; Klein, M. L.  $C_{12}E_2$  Reverse Micelle: A Molecular Dynamics Study. *Langmuir* **2000**, *16* (26), 10547–10552.

The number of surfactant molecules per RM ( $N_{C_{12}E_4}$ ) was estimated by Vasilescu et al.,<sup>5</sup> based on the TRFQ method at 298 K. This technique determines  $N_{C_{12}E_4}$  and derives the radius of the polar core  $R_{pc}$  according to the following formula:<sup>5</sup>

$$R_{pc}^3 (\text{\AA}^3) = \frac{3N_{C_{12}E_4}}{4\pi} (V_{EO} + V_{H_2O}) = \frac{262.8 + 30W_0}{4.19} N_{C_{12}E_4} \quad (1)$$

Here,  $V_{EO}$  and  $V_{H_2O}$  are the estimated molecular volumes obtained from the densities of the headgroup ( $(OC_2H_4)_4OH$ ) and water, respectively.

From the curve at 25 °C of  $N_{C_{12}E_4}$  as a function of  $W_0$  of ref 3, we have estimated  $N_{C_{12}E_4} = 114$  for  $W_0 = 3$ . On the other end, if the value of  $R_{pc}$  (20.6 Å) is used from the SAXS experiment by Valdez,<sup>34</sup> we find  $N_{C_{12}E_4} = 104$ . To reduce the system size of our simulations, we took a value of  $N_{C_{12}E_4} = 94$ . This is smaller than that obtained from the TRFQ and SAXS experiments, but well within their experimental error between 10 and 20% for similar systems (see paper by Clark et al.<sup>35</sup> for a discussion on the TRFQ errors).

The number of solvent molecules and the size of the simulation box were chosen to be compatible with a “L<sub>2</sub>” phase of RM and to be in a similar concentration as in the Vasilescu work<sup>5</sup> (i.e. a weight/weight (w/w) ~85% of oil).

For the simulations presented in this paper, we have adopted an all atom potential for C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>, decane, and water. The force field topology and parameters used to model the system originate from different sources. For the dodecyl chain, the alcoholic group of the surfactant and for the solvent, we used the bonded and nonbonded parameters available in CHARMM.<sup>36</sup> For the hydrophilic part of the surfactant, we used the force field of Tasaki, initially parametrized for a single PEO chain in water.<sup>16</sup> To mimic the micellar water, we used the SPC water model,<sup>37</sup> in agreement with the original description.<sup>16</sup>

The preparation and the equilibration procedures of the two micelles were as follows: first we have constructed a spherical cluster of 282 water molecules from the final configuration of a 100 ps MD runs of 512 SPC bulk water molecules simulated in a cubic box at  $T = 300$  K and  $P = 0.1$  MPa. The corresponding numbers of surfactant in extended and gauche conformations were placed by hand around a sphere, the dodecane tail (C<sub>12</sub>) pointing toward the exterior and with the nearest oxygen atom (O<sub>1</sub>) at the distance  $R_{pc}$  from the center. Following this step, the two systems were equilibrated at 500 K in a vacuum during 500 ps with a spherical cutoff of 10 Å, keeping the hydrophilic group of the surfactant and the water in order to randomize the hydrophobic chain of the surfactant. Subsequently, each system was inserted in an octahedron box with an appropriate size and filled with the adequate number of decane molecules to ensure a mass fraction of solvent close to 85% for an L<sub>2</sub> phase for this ternary system (see Table 1 for the summary of the RM's initial parameters of each system). After this step, the system was equilibrated at 450 K for 300 ps, to relax the hydrophobic chain of C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> and the solvent molecules. At this point the water and the headgroups were unblocked and the system was then frozen at 0 K. The temperature of each system was monotonically increased to 300 K in 300 ps as described in ref 27. The resulting configurations were simulated in NPT ensemble ( $T = 298$  K and  $P = 0.1$  MPa) for 3 ns after a 70 ps equilibration period. The system atomic coordinates were saved once every 240 fs for subsequent analysis.

**Molecular Dynamics.** To simulate in the NPT ensemble, we used a method based on the extended system approach.<sup>38–41</sup> This

(34) Valdez, D. Compressibilité des milieux confinés: micelles inverses et protéines. Etude d'hydratation contrôlée. Ph.D. Thesis, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, Paris, 2001.

(35) Clark, S.; Fletcher, D. I. P.; Ye, X. Interdroplet exchange rates of water-in-oil and oil-in-water microemulsion droplets stabilized by pentaoxyethylene monododecyl ether. *Langmuir* **1990**, *6* (7), 1301–1309.

(36) MacKerell, J. A. D.; Brooks, B.; Brooks, I. C. L.; Nilsson, L.; Roux, B.; Won, Y.; Karplus, M. *CHARMM: The Energy Function and Its Parameterization with an Overview of the Program*; John Wiley & Sons: Chichester, 1998; Vol. 1, pp 271–277.

(37) Berendsen, H. J. C.; Postma, J. P. M.; Van Gunsteren, W. F.; Hermans, J. In *Intermolecular Forces*; Pullman, B., Ed.; Reider: Dordrecht, 1981.

**Table 1. Simulation Initial Parameters<sup>a</sup>**

system	RM94t	RM94g
$W_0$	3	3
$N_{C_{12}E_4}$	94	94
$N_{H_2O}$	282	282
$N_{DEC}$	1612	1607
$m_{DEC}/m_{Total}$	85.4	85.3
$N_{atm}$	58728	58568
$R_{pc}$ (Å)	20.0	20.0
$A_h$ (Å <sup>2</sup> )	53.5	53.5
$t$ (ns)	3.0	3.0

<sup>a</sup>  $N_{C_{12}E_4}$ ,  $N_{H_2O}$ , and  $N_{DEC}$  are the numbers of C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>, water, and decane molecules composing the simulated systems.  $m_{DEC}/m_{Total}$  is the mass fraction of decane in the system (% w/w).  $N_{atm}$  gives the total number of atoms in the simulation box.  $R_{pc}$  is the initial radius of the polar core.  $A_h$  is the initial surface area per surfactant, and  $t$  is the simulation duration, not including the 70 ps equilibration period.

technique involves adding extra (virtual) dynamical variables to the system coordinates and momenta in order to control temperature and pressure. To integrate the equation of motion, we used a five time step r-RESPA (reversible reference system propagation algorithm) integrator with a 12 fs time step, as described elsewhere.<sup>42</sup> It was combined with a smooth particle mesh Ewald (SPME)<sup>43</sup> to handle electrostatic interactions and constraints on covalent bonds entailing hydrogens.

The SPME parameters were chosen to maintain for the all the RM systems a relative error on the electrostatic interaction  $< 0.1\%$ . For this purpose, we used a convergence parameter  $\alpha = 0.43 \text{ \AA}^{-1}$ , a fifth-order B-spline and a 100-point grid in each Cartesian direction to take care of the SPME charge interpolation. As in ref 27, all our systems were simulated in a periodically replicated primitive body center cubic (bcc) box corresponding to a system with truncated octahedral boundary conditions. The sequential version of the program ORAC<sup>44</sup> was used throughout this work to perform simulation and analyses of the atomic trajectories.

To compare the effect of the water in the micelle cores with the bulk we have also carried out an additional simulation in the NPT ensemble of 2197 SPC water molecules, at  $T = 298$  K and  $P = 0.1$  MPa, and for 1 ns.

As shown in Table 2, the average volumes of the two systems are similar  $611745 \pm 1813 \text{ \AA}^3$  and  $610435 \pm 1843 \text{ \AA}^3$ . The solvent volume fractions for the two systems are close to ~88.2%, in agreement with a well-defined “L<sub>2</sub>” phase. We point out that the average density is identical for the two systems ( $\rho = 0.73 \pm 0.01 \text{ g/cm}^3$ ).

### III. Results

**Size and Shape of the Micelles.** We first focus on the shape and the size of the two reverse micelles. As shown in Figure 3 and Table 3, the micelles present a deviation from the sphericity. To quantify the extent of this deviation for each RM, we have computed from the MD trajectories the three semi-axes  $a$ ,  $b$ , and  $c$  lengths obtained from the inertia tensor (see ref 27 for details on the calculation) of an ellipsoid of identical mass. To monitor

(38) Andersen, H. C. Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72* (4), 2384–2393.

(39) Parrinello, M.; Rahman, A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *J. Appl. Phys.* **1981**, *52* (12), 7182–7190.

(40) Nose, S. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. *J. Chem. Phys.* **1984**, *52* (2), 511–519.

(41) Hoover, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Phys. Rev. A* **1985**, *31* (3), 1695–1697.

(42) Marchi, M.; Procacci, P. Coordinates scaling and multiple time step algorithms for simulation of solvated proteins in the NPT ensemble. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*(13), 5194–5202.

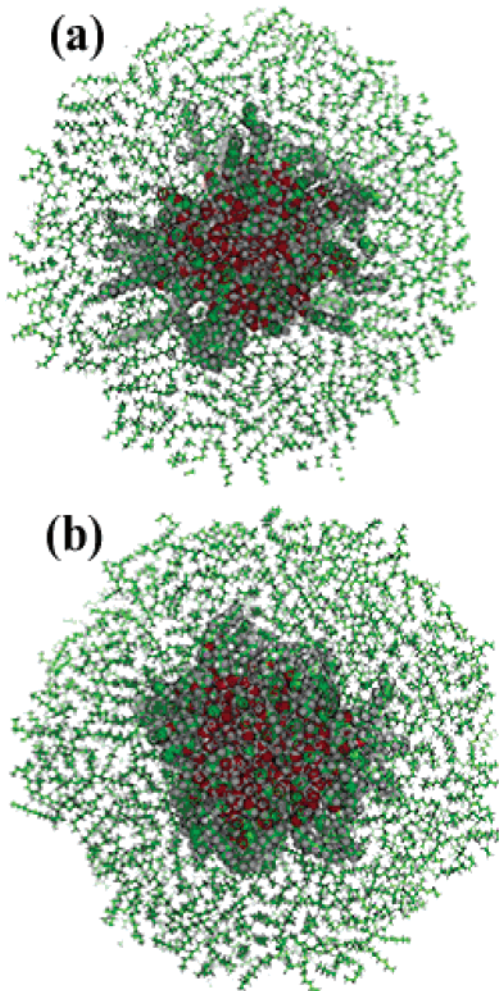
(43) Essmann, U.; Perera, L.; Berkowitz, M. L.; Darden, T.; Lee, H.; Pedersen, L. G. A smooth particle mesh Ewald method. *Chem. Phys.* **1995**, *103*, 8577–8594.

(44) Procacci, P.; Darden, T. A.; Paci, E.; Marchi, M. ORAC: A molecular dynamics program to simulate complex molecular systems with realistic electrostatic interactions. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 1848.

Table 2. Cell Averaged Parameters<sup>a</sup>

system	RM94t	RM94g
$\langle a_{10} \rangle$	80.25	80.15
$\langle V_{\text{cell}} \rangle$	611745	610435
$\sigma_{V_{\text{cell}}}$	1813	1843
$\phi_{\text{C}_{12}\text{E}_4}$	10.3	10.3
$\phi_{\text{H}_2\text{O}}$	1.4	1.4
$\rho$	0.73	0.73

<sup>a</sup> The symbol  $\langle \dots \rangle$  stands for ensemble average.  $\langle a_{10} \rangle$  gives the cell parameter ( $\text{\AA}$ ) of the truncated octahedron simulation cell.  $\langle V_{\text{cell}} \rangle$  is the cell volume ( $\text{\AA}^3$ ) average and  $\sigma_{V_{\text{cell}}}$  its standard deviation.  $\phi_{\text{C}_{12}\text{E}_4}$  and  $\phi_{\text{H}_2\text{O}}$  are the volume fractions (%) of surfactant and water in the system, respectively.  $\rho$  is the averaged density ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) of the system. The statistical error on density is less than 1.5%.



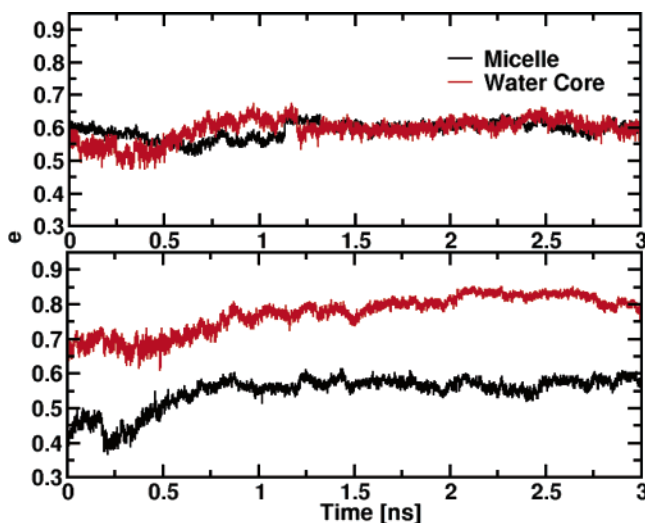
**Figure 3.** View of  $\text{C}_{12}\text{E}_4$  inverted micelles in decane at the end of the simulation. We present a view of the simulation box clipped by a plane orthogonal to the  $X$ -axis and crossing the center of mass of the  $\text{C}_{12}\text{E}_4$ -water micelle. Panel a: RM94t. Panel b: RM94g. The atoms of the  $\text{C}_{12}\text{E}_4$  chain and water are represented by spheres, whereas the decane covalent bonds are shown as lines. In the picture, carbon atoms are green, hydrogen atoms gray, and oxygen atoms red. These pictures were produced with Pymol.<sup>59</sup>

the aggregates stability vs the time, we have also computed the instantaneous eccentricities of the RMs and of their water core during the simulation. As shown in Figure 4, RM94t presents a stable ellipsoidal shape for the entire micelle (in black) and its water core (in red) after  $\sim 700$  ps of simulation. For RM94g, the shape of the water is also stable after 700 ps of calculation, but we observe more thermal fluctuations than for RM94t during the production run since the water exists in a more free form (see

Table 3. Micelle Shape Parameters<sup>a</sup>

system	a	b	c	$a/c$	e
RM94t	$30.4 \pm 0.3$	$29.1 \pm 0.2$	$24.5 \pm 0.3$	$1.24 \pm 0.02$	$0.59 \pm 0.02$
water core	$21.8 \pm 0.4$	$18.8 \pm 0.4$	$17.5 \pm 0.3$	$1.24 \pm 0.03$	$0.59 \pm 0.03$
RM94g	$29.7 \pm 0.4$	$26.8 \pm 0.4$	$24.7 \pm 0.4$	$1.20 \pm 0.03$	$0.56 \pm 0.03$
water core	$19.2 \pm 1.6$	$15.9 \pm 1.0$	$11.9 \pm 0.4$	$1.61 \pm 0.14$	$0.78 \pm 0.05$

<sup>a</sup> The semi axes  $a > b > c$  ( $\text{\AA}$ ) have been computed from the three moments of inertia and averaged over the trajectories, after discarding the first 250 ps. The eccentricity,  $e$ , was computed as  $e = (1 - (c^2/a^2))^{1/2}$ . For a perfect sphere,  $e$  is zero, whereas  $e \rightarrow 1$  for a flat or needlelike shape. Each row of the table labeled with the simulation logo refers to the semi axes of the entire micelle. The “water core” labeled rows report the semi-axes computed only with the water molecules.



**Figure 4.** Time evolution of the eccentricity,  $e$ , for micelles RM94t (top) and RM94g (bottom).

above). In Table 3, we have computed the average ratio between the major and the minor semi axis  $a/c$  and the average eccentricity,  $e$ , for the micelles and for their water cores, after discarding the first 250 ps of the runs.

RM94t as well RM94g are “oblate-like” ellipsoids  $b \approx c$  within the 3 ns simulations. The average ratio  $a/c$  is close to  $\sim 1.24$  (i.e. within a statistical error of  $\pm 0.03$ ) whereas  $e$  is close to 0.59 for each micelle and does not seem to depend on the initial conformation of the surfactant headgroup. In contrast, the water core is more flattened for RM94g ( $e = 0.78 \pm 0.05$ ) than in RM94t ( $e = 0.59 \pm 0.03$ ). This deviation from the sphericity of the both water core shape shows instead the dependence of the initial conformation of the hydrophilic headgroup of  $\text{C}_{12}\text{E}_4$  on the water core properties, as we will find through this paper. As reported in the literature,<sup>5,45</sup> the reverse micellar shape in decane deviates significantly from sphericity at 298 K as the amount of water in the core increases. This can also exist for small size  $\text{C}_{12}\text{E}_4$  RMs (i.e.  $W_o \leq 4$ ).<sup>5</sup> If we compare with the model of  $\text{C}_{12}\text{E}_2$  RMs in decane of Klein et al.,<sup>33</sup> these authors found a micelle with a spherical shape, and this difference can be due to the surfactant used ( $\text{C}_{12}\text{E}_2$  vs  $\text{C}_{12}\text{E}_4$ ) or the size of the RMs simulated.

A useful structural parameter to measure the size of the micelle is its radius of gyration,  $R_g$ , defined as

$$R_g^2 = \frac{\sum_i m_i (r_i - r_{\text{cm}})^2}{\sum_i m_i} \quad (2)$$

In this equation,  $m_i$  is the mass of the atom  $i$  at the distance  $r_i$  from the center of mass  $r_{\text{cm}}$  of the aggregate. For a nonspherical object as our micelles, the radius of gyration can be directly

**Table 4. Micelle Size Parameters<sup>a</sup>**

system	$R_g^M$	$\bar{R}^M$	$R_g^{pc}$	$R_g^W$	$\bar{R}^W$	$A_v^h$	$A_e^h$	$d_{C_{12}E_4}$
RM94t	21.8 ± 0.2	27.8 ± 0.3	17.6 ± 0.1	15.0 ± 0.1	19.2 ± 0.4	59.6 ± 0.4	59.2 ± 0.1	23.3
RM94g	21.0 ± 0.2	26.9 ± 0.3	17.5 ± 0.1	12.4 ± 0.7	15.3 ± 0.9	38.3 ± 0.5	37.3 ± 0.1	21.8

<sup>a</sup> The quantities labeled by superscripts M and W were computed by including all atoms of the micelle and those of the water core, respectively. The radii of gyration (Å),  $R_g$ , were obtained from the ellipsoid semiaxes reported in Table 3 by using eq 3. The average radius  $\bar{R}$  corresponds to the radius of a sphere with the volume identical to the ellipsoids of Table 3. In column 3 are reported the radii of gyration obtained with the eq 2, including the water molecules and the hydrophilic group of the surfactant. In the last two columns, we give the average surface areas (Å<sup>2</sup>) per C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> molecule in contact with water.  $A_v^h$  was derived from the Voronoi construction, whereas  $A_e^h$  was computed assuming an ellipsoid-like geometry for the water core (see the text). In the last column, the average end-to-end distances of the C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> molecule are reported. This latter quantity has been obtained from the broad peak of the end-to-end probability distribution function (see Figures 7 and 8). All these data have been averaged over all trajectories, after discarding the first 250 ps.

obtained from the semiaxes lengths ( $a$ ,  $b$ , and  $c$ ) for an ellipsoidal solid with a uniform density, with the following expression:

$$R_g^2 = \frac{a^2 + b^2 + c^2}{5} \quad (3)$$

We verified for our systems that the two definitions of the  $R_g$  are equivalent, as the two values never differed from each other more than 2–3% (not shown). Alternative, but more time-consuming, techniques exist in the literature to compute  $R_g$ .<sup>46</sup> However, the difference with our mass-weighted  $R_g$  does not exceed 5%.

As in our previous work on AOT reverse micelles,<sup>27</sup> we have defined three radii of gyration for each RM depending on the atoms included in eqs 2 or 3:  $R_g^M$  including all the atoms of the micelle (surfactant and water),  $R_g^{pc}$ , defined by the (OCH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH atoms of the C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> and the water molecules, and  $R_g^W$  including only water atoms.  $R_g^{pc}$  was obtained with eq 2, whereas  $R_g^M$  and  $R_g^W$  were computed with eq 3. As shown in Table 4, and for both micelles:  $R_g^M > R_g^{pc} > R_g^W$ . The  $R_g^M$  values computed for the two micelles are found to be similar. The calculation of the radius polar core  $R_g^{pc}$  for both micelles leads also to similar values ( $\sim 17.6 \pm 0.1$  Å). In contrast, we found that the size of the water pool is smaller in RM94g ( $12.4 \pm 0.7$  Å) than RM94t ( $15.0 \pm 0.1$  Å).

To compare the micellar size of our RMs with sizes obtained from scattering experiments (such as SAXS or SANS), which assume a spherical shape, we have computed the average radius of the RMs  $\bar{R}^M$  and that of their water pool ( $\bar{R}^W$ ).  $\bar{R}$  corresponds to the radius of the sphere having the same volume as the corresponding inner core ellipsoid (i.e. with water and hydrated headgroup units).<sup>27</sup> This value is obtained from the expression:  $\bar{R} = (abc)^{1/3}$ . In Table 4, we report values of  $\bar{R}^M$  and  $\bar{R}^W$ , obtained with the ellipsoid semiaxes  $a$ ,  $b$ , and  $c$  of the RM and their water pool, presented in Table 3. The value of  $\bar{R}^W$  found for RM94t ( $\sim 19.2 \pm 0.4$  Å) is in good agreement with the value of 20.0 Å set while constructing the micelles and close to the experimental values of the polar core radius measured by Valdez<sup>34</sup> by SAXS for C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> RM in decane with  $W_o = 3$  ( $20.6 \pm 1.0$  Å) or estimated from Ravey et al.<sup>45</sup> by SANS (18.4 Å). In contrast for RM94g, the computed  $\bar{R}^W$  gives a value  $\sim 25.3\%$  smaller than the experiment values.<sup>5,34</sup>

In the sixth and seventh columns of Table 4, we have reported the surface area per surfactant around the water core ( $A^h$ ). The  $A_e^h$  for both micelles were obtained by computing the surface area of the water core approximated to an ellipsoidal shape and divided by the number of surfactant molecules  $N_{C_{12}E_4}$ .  $A_v^h$  was

instead computed with the Voronoi construction<sup>47</sup> by adding up the surface area of each Voronoi polyhedron<sup>48</sup> shared between the hydrophilic group of the surfactant and the water. With the latter surface, we obtain a direct value of the surface contact between the surfactant headgroup atoms and the water molecules. For RM94t, we found that  $A_e^h = 59.2 \pm 0.1$  Å<sup>2</sup> and  $A_v^h = 59.6 \pm 0.4$  Å<sup>2</sup>. These values agree well with the values estimated from Ravey et al.<sup>45</sup> by SANS ( $\sim 57.5$  Å<sup>2</sup>) or obtained by Valdez<sup>34</sup> by SAXS ( $51.2 \pm 0.1$  Å<sup>2</sup>). In contrast to RM94g, where the values are found  $\sim 1.5$  times smaller ( $A_v^h = 38.3 \pm 0.1$  Å<sup>2</sup> and  $A_e^h = 37.3 \pm 0.1$  Å<sup>2</sup>), it should be emphasized that the  $A^h$  value is usually calculated assuming a spherical shape for the water core with the expression  $A_s^h = 4\pi(\bar{R}^W)^2/N_{C_{12}E_4}$ . This assumption leads for RM94t an  $A_s^h = 49.2 \pm 0.1$  Å<sup>2</sup>, whereas for RM94g to  $A_s^h$  ( $31.3 \pm 0.1$  Å<sup>2</sup>) still remains far from the experimental values.<sup>45,34</sup> These results suggest that the trans conformation (RM94t) better reproduces the experimental data than the gauche conformation.

**Aggregate Microstructure.** To obtain more information on the structure and the spatial localization of each component in both micelles, we have computed their radial mass density profiles  $\rho_i(r)$  with respect to the center of mass (COM) ( $r = 0$  Å) of the aggregates. The averaged  $\rho(r)$  was over 3 ns for the water molecules (H<sub>2</sub>O), the surfactant hydrophilic headgroup (EO<sub>1–4</sub>), the terminal hydroxyl groups (OH), the hydrophobic tail (C<sub>12</sub>), and decane (DEC) are shown in Figures 5 and 6. Remember that the nonspherical nature of our micelles will affect the interpretation of  $\rho(r)$  to a certain extent by causing broadening and overlap of these density functions.

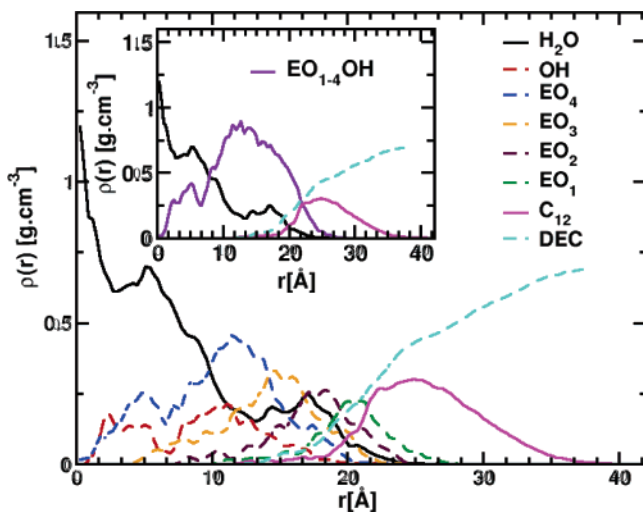
We notice that, in both micelles, the water core is protected from oil by the interfacial region limited by the surfactant tetra-(oxyethylene) part, which extends from  $\sim 10$  to  $\sim 22$  Å (see Figures 5 and 6 and insets). The radial profiles of water confirms, as suggested in previous sections (i.e. with the water core sizes), that the two aggregates differ mainly in their water pool. In RM94t, the water molecules are mainly trapped in the EO<sub>4–2</sub> units of the C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>. The water density is  $\sim 40\%$  less than in the bulk water due to the penetration of the surfactant hydrophilic headgroups into the water core. In contrast, RM94g's water molecules form a closely packed water pool with an average density close to bulk water ( $\sim 1$  g/cm<sup>3</sup>) at  $\sim 6.0$  Å from the center of mass of the aggregate. For both micelles, the broad radial profiles of the aliphatic chain C<sub>12</sub> extends from  $\sim 20$  to  $\sim 32$  Å indicating that the dodecyl tail of the C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> penetrates deeply into the solvent phase. Further investigation shows that 83% of the total surface of the micelles computed by adding up the surface of the Voronoi facets<sup>47,48</sup> are due to the hydrophobic

(45) Ravey, J. C.; Buzier, M.; Picot, C. Micellar Structures of Nonionic Surfactants in Apolar Media. *J. Colloid Interface Sci.* **1984**, *97* (1), 10.

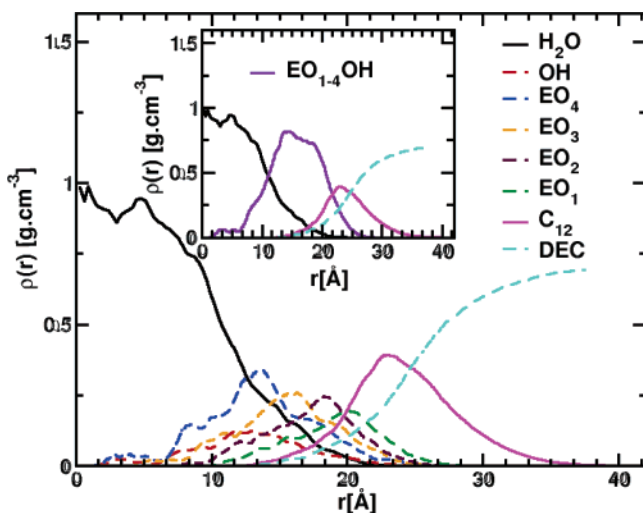
(46) Merzel, F.; Smith, J. C. SASSIM: a method for calculating small-angle X-ray and neutron scattering and the associated molecular envelope from explicit-atom models of solvated proteins. *Acta Crystallogr. Sect. D* **2002**, *58* (2), 242–249.

(47) Voronoi, G. F. Nouvelles applications des paramètres continus à la théorie des formes quadratiques. *J. Reine Angew. Math.* **1908**, *134*, 198–287.

(48) Procacci, P.; Scateni, R. A General Algorithm for Computing Voronoi Volumes: Application to the Hydrated Crystal of Myoglobin. *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, *42*, 1515–1528.



**Figure 5.** RM94t radial profiles with respect to the center of mass ( $r = 0 \text{ \AA}$ ) of the aggregate. A  $0.3 \text{ \AA}$  bin width was used. In the inset, we have plotted the radial profiles for the whole tetra(oxyethylene) part (purple), dodecane chain (magenta), the water, and decane.

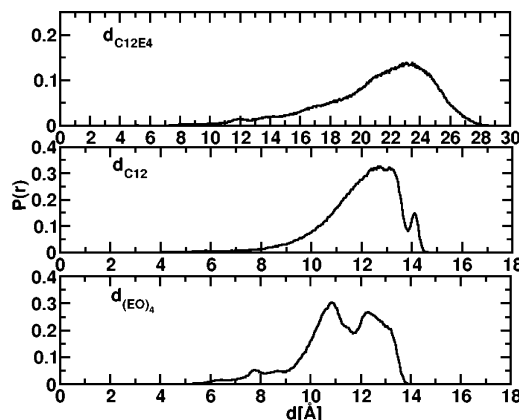


**Figure 6.** RM94g average radial profiles with respect to the center of mass ( $r = 0 \text{ \AA}$ ) of the aggregate. A  $0.3 \text{ \AA}$  bin width was used. In the inset, we have plotted the radial profiles for the whole tetra(oxyethylene) part (purple), dodecane chain (magenta), the water, and decane.

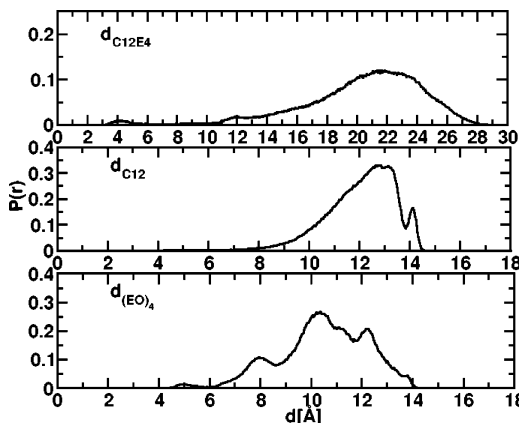
chains in contact with decane. For the hydrophilic headgroup, only the two outermost EO groups ( $\text{EO}_1$  and  $\text{EO}_2$ ) share significant contacts ( $\sim 5.0\text{--}7.0\%$ ) with the oil. For the water, the surface contacts with decane are  $\sim 4.7\%$  and  $\sim 1.3\%$  for RM94t and RM94g respectively, indicating that the micellar water is better confined in RM94g than in RM94t. As expected, the computed density of oil reaches its bulk density value ( $\sim 0.72 \text{ g/cm}^3$ ) at a distance from the micelle, near the edge of the simulation box.

In conclusion, the two computed density profiles obtained for RM94t and RM94g clearly show that the two conformations of the hydrophilic groups yield two different micelles, which differ primarily in their water core structure and localization.

**Surfactant Conformation.** To gain insights into the surfactant conformation and the water core differences between the two micelles, we study the surfactant chain conformation and its hydration. For this purpose, we have first computed the averaged end-to-end distance probability distribution,<sup>27</sup> i.e.  $P(r)$  of the  $\text{C}_{12}\text{E}_4$  total chain, the hydrophobic tail, and the headgroup, labeled in the figure  $d_{\text{C}_{12}\text{E}_4}$ ,  $d_{\text{C}_{12}}$ , and  $d_{\text{EO}_4}$ , respectively. These profiles are shown in Figures 6 and 7, and the values obtained for the



**Figure 7.** End-to-end distance probability distribution for the RM94t micelle.  $P(r)$  are the probability distributions of the following distances:  $d_{\text{C}_{12}\text{E}_4}$  between the  $\text{C}_1$  and the hydroxyl-oxygen atoms (OH),  $d_{\text{C}_{12}}$  between  $\text{C}_1$  and  $\text{C}_{12}$  atoms, and  $d_{\text{EO}}$  between the  $\text{O}_1$  and the terminal OH; see Figure 1 localization of these atoms.  $P(r)$  is normalized to 1, and a  $0.1 \text{ \AA}$  bin width was used.



**Figure 8.** End-to-end distance probability distribution for the RM94g micelle. See legend of the Figure 7 for explanations.

maximum of the  $d_{\text{C}_{12}\text{E}_4}$  distribution are reported in Table 4. As we see in Figures 6 and 7, the  $P(r)$  for all  $\text{C}_{12}\text{E}_4$  molecules is very broad, indicating a large distribution of the  $d_{\text{C}_{12}\text{E}_4}$  lengths for the surfactant in the two micelles. The corresponding  $P(r)$  for the  $d_{\text{C}_{12}}$  functions computed from the distance between the first ( $\text{C}_1$ ) and last carbon ( $\text{C}_{12}$ ) of the dodecyl chain, shows a well-defined peak at  $\sim 12.8 \text{ \AA}$  for the two RMs. This value is  $\sim 7.2\%$  smaller than that computed for an all trans conformation chain ( $\sim 13.8 \text{ \AA}$ ) with the DS ViewerPro (Accelrys) modeling program.

For the hydrophilic headgroup length ( $d_{\text{EO}}$ ), the  $P(r)$  functions are presented in the lower panels of Figures 7 and 8. They show two broader functions with two intensities at  $\sim 10.5$  and  $\sim 12.0 \text{ \AA}$  (RM94t) and three intensities at  $\sim 8.0$ ,  $\sim 10.3$ , and  $\sim 12.0 \text{ \AA}$  (RM94g), indicating a coexistence of two and three populations with different lengths for the surfactant headgroup in our RMs. The first peak in this function shows that  $d_{\text{EO}}$  is slightly smaller for RM94g ( $10.3 \text{ \AA}$ ) than for RM94t ( $10.5 \text{ \AA}$ ). These values are significantly smaller than the calculated length for the same headgroup in the “all trans” configuration ( $\sim 14.2 \text{ \AA}$ ).<sup>49</sup>

As shown in Table 4 and in Figures 6 and 7, the  $d_{\text{C}_{12}\text{E}_4}$  is  $6.4\%$  shorter for RM94g ( $\sim 21.8 \text{ \AA}$ ) than for RM94t ( $\sim 23.3 \text{ \AA}$ ). These distances are found to be, on average,  $\sim 20\%$  smaller than that

(49) Fragneto, G.; Lu, J. R.; McDermott, D. C.; Thomas, R. K.; Rennie, A. R.; Gallagher, P. D.; Satija, S. K. Structure of monolayers of tetraethylene glycol monododecyl ether adsorbed on self-assembled monolayers on silicon: A neutron reflectivity study. *Langmuir* **1996**, *12*(2), 477–486.

**Table 5. Average Relative Trans and Gauche Populations (in %) for the CCCC, OCCO, and OCCO Dihedrals in Surfactant<sup>a</sup>**

system	RM94t			RM94g		
	$p_{g+}$	$p_t$	$p_{g-}$	$p_{g+}$	$p_t$	$p_{g-}$
CCCC	13.1	74.8	12.1	12.1	74.2	13.7
COCC	16.6	70.0	13.4	23.4	60.4	16.2
(O <sub>1</sub> CCO <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	20.3	58.0	21.7	0.0	8.5	91.5
(O <sub>2</sub> CCO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	28.7	55.3	16.0	4.2	16.0	79.8
(O <sub>3</sub> CCO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	26.3	46.3	27.4	5.3	17.0	77.7
(O <sub>4</sub> CCO <sub>h</sub> ) <sub>4</sub>	47.3	15.0	37.7	52.0	3.0	45.0
OCCO <sup>b</sup>	25.1	53.2	21.7	3.2	13.8	83.0

<sup>a</sup> Here, torsions angles between  $-120^\circ$  and  $0^\circ$  were defined to be gauche<sup>-</sup> ( $p_{g-}$ ); those between  $0^\circ$  and  $+120^\circ$  as gauche<sup>+</sup> ( $p_{g+}$ ). See Figure 1 for positions of the (OCCO)<sub>n</sub> along the surfactant chain. <sup>b</sup> Values obtained by averaging the data for the three first OCCO dihedrals (i.e. (OCCO)<sub>1-3</sub>).

of the same chain in the extended conformation ( $\sim 28.0$  Å). Since the  $P(r)$  functions are strongly related to the surfactant chain conformation, we study in the next paragraph the surfactant chain conformation for the two micelles through their torsion angles.

For the C<sub>m</sub>E<sub>n</sub> surfactant family, three representative dihedral angle populations have been examined:<sup>18-21,23</sup> the CCCC dihedral angles of the tail backbone and the OCCO and CCOC dihedral angles in the EO part. The CCCC dihedral populations ( $p$ ) of the C<sub>12</sub> is mostly in the trans state ( $p_t$ ) with a relative population  $p_t \approx 75.0\%$ , in agreement with other simulations<sup>18-21,23</sup> and consistent with the small values of  $d_{C12}$  (compared to the “all trans” conformation) calculated previously.

In Table 5, we have reported the relative average populations of the OCCO and CCOC dihedral angles for the headgroup. As reported,<sup>18,21</sup> only dihedrals in the three first EO units (i.e. EO<sub>1-3</sub>) have been considered here, i.e., four COCC and three OCCO dihedrals per chain. The CCOC average distribution shows that these angles are mainly in the trans conformation with a relative population RM94t ( $p_{g+} = 16.6\%$ ,  $p_t = 70.0\%$ , and  $p_{g-} = 13.4\%$ ) and RM94g ( $p_{g+} = 23.4\%$ ,  $p_t = 60.4\%$ , and  $p_{g-} = 16.2\%$ ) as reported in previous simulations of C<sub>m</sub>E<sub>n</sub> in different surfactant phases.<sup>33,23,50</sup>

For the OCCO torsion angles, in the case of the RM94t initially modeled with a headgroup part in an extended configuration, we observe a small preference of OCCO dihedrals to stay in the trans state conformation with relative populations:  $p_{g+} = 25.1\%$ ,  $p_t = 53.2\%$ , and  $p_{g-} = 21.7\%$ . This contrasts with the RM94g angle conformations, which are not significantly modified, compared to their initial ones. These results suggest that the poor hydration of the surfactant headgroup in our RM stabilizes the OCCO torsion angle conformation. Indeed, for ionic surfactants with a headgroup fully accessible to water, other simulations<sup>16,18-23</sup> have shown that these angles are mostly in gauche<sup>+-</sup> state.

In Table 5, we have listed the relative population of the gauche/trans states of the three OCCO angles of the head units. As shown in this Table, the relative gauche<sup>+-</sup> population of the OCCO dihedrals increases slightly with the proximity of these angles to the water pool: The first OCCO torsion is found to be mostly in the trans state, whereas the third and the fourth OCCO are mainly gauche<sup>+-</sup>.

For the RM94g micelle, the average population for the (OCCO)<sub>1-3</sub> angles is found to be mostly in gauche<sup>+-</sup> states with a preference for the gauche<sup>-</sup> conformation ( $p_{g+} = 3.2\%$ ,  $p_t = 13.8\%$ , and  $p_{g-} = 83.0\%$ ). The relative populations of these dihedrals are close to the initial configuration given to the headgroup.

In contrast to other simulations in the literature,<sup>16,18-23</sup> we found that the outermost dihedrals near the water pool (see second

**Table 6. Average Number of Nearest Neighbors for Ether-Oxygen (O<sub>n</sub>) and Hydroxyl-Oxygen Atoms (O<sub>h</sub>) with Water (O<sub>w</sub>)<sup>a</sup>**

$n_w^{EO\ b}$	RM94t	RM94g
O <sub>1</sub> -O <sub>w</sub>	0.3	0.1
O <sub>2</sub> -O <sub>w</sub>	0.5	0.2
O <sub>3</sub> -O <sub>w</sub>	0.8	0.5
O <sub>4</sub> -O <sub>w</sub>	0.9	0.6
O <sub>h</sub> -O <sub>w</sub>	1.7	1.4

<sup>a</sup> See Figure 1 for localization of these atoms in the surfactant chain. <sup>b</sup> The values have been obtained by integrating the pair correlation functions  $g(r)$  up to the minimum located at a distance  $d$ , after the first peak.  $d \sim 3.5$  Å for the O<sub>n</sub>-O<sub>w</sub> and O<sub>h</sub>-O<sub>w</sub>.

last row in Table 5) (i.e. the (OCCO)<sub>4</sub>) have a strong preference for the gauche<sup>+-</sup> state with close relative populations for the two micelles studied.

Further investigations confirm that all OCCO (including the terminal O-C-C-OH) dihedral angles are rigid during the 3 ns simulation time. Indeed, computation of the number of trans  $\rightarrow$  gauche<sup>+-</sup> transitions per nanoseconds and per dihedral ( $N_{tr}$ ) shows that the  $N_{tr}$  for the three first OCCO torsion angles of the two micelles are close to 0, whereas for O-C-C-OH  $N_{tr} \sim 1.0$  ns<sup>-1</sup>. These findings are in agreement with the observations of Tasaki<sup>16</sup> where the OCCO dihedrals in PEO chain fully hydrated (in particular for the internal C-C bonds) were found very stable at room temperature with a long relaxation time. In our micelles because of the confinement effects of the water pool, we do not expect to observe large changes in OCCO dihedrals and in particular for those far away from the water pool even for longer accessible simulation times.

**Hydration of the Surfactant Headgroup.** To gain insights on the differences in the headgroup hydration of the two RMs, we have computed the radial pair density functions  $g(r)$  of the water oxygen with the ether-oxygen atoms and the hydroxyl-oxygen atoms of the EO<sub>4</sub> group. These functions (not shown) present two strong peaks at  $\sim 2.8$  Å and at  $\sim 4.7$  Å. For the two micelles studied, the intensity of these peaks is increased by the proximity of the ether-oxygen atoms to the water pool.

The average number of water molecules bound to the first shell of each ether-oxygen ( $n_w^{EO}$ ) was computed by integrating the  $g(r)$  until  $\sim 3.5$  Å, which, on average, corresponds to the function minimum, following the first peak. The hydration number values are presented in Table 6. To gather a “global” picture of the ether-oxygen hydration, we have first estimated the average number of water per EO unit,  $\langle n_w^{EO} \rangle$  and found that  $\langle n_w^{EO} \rangle = 0.6$  and  $\langle n_w^{EO} \rangle = 0.3$  for RM94t and RM94g, respectively. These results indicate that the gauche conformation of the headgroup lowers the hydration of the headgroup, on average, by a factor of 2. These values are, as expected, lower than the  $\langle n_w^{EO} \rangle$  found for a long PEO chain in water<sup>16</sup> ( $\langle n_w^{EO} \rangle \sim 2.9$ ) or for a C<sub>12</sub>E<sub>3</sub> direct micelle<sup>21</sup> ( $\langle n_w^{EO} \rangle = 2.8$ ) fully solvated in water. For a C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>-water-decane system with a water-surfactant ratio close to  $\sim 11$  (near a lamellar phase<sup>5</sup>), Ravey et al.<sup>45</sup> estimated the number of water per EO unit close to 2.5, much larger than our values.

Since in our RM headgroup ether-oxygens have a different accessibility to water, we have also examined the “local” hydration of each EO unit ( $n_w^{EO}$ ) as a function of its distance to the water pool. These values are reported in the first four rows of Table 6. The values obtained confirm, as previously noticed with the radial mass profiles, that water penetrates more deeply in the

(50) Chanda, J. S. B. Molecular Dynamics Study of a Surfactant Monolayer Adsorbed at the Air/Water Interface. *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1* (5), 963-971.

headgroup in RM94t than in RM94g. Indeed, the  $n_w^{\text{EO}}$  increases gradually with the proximity of the group to the water pool. We found that the number of water molecules in the first shell of the first EO group (EO<sub>1</sub>, the outermost oxyethylene group of the headgroup, near the dodecyl chain) is small, close to ~0.3 (RM94t) and ~0.1 (RM94g). It increases to ~0.9 for the last EO (EO<sub>4</sub>) group (0.6 for RM94g). Nonuniform hydration along the EO chain has been also demonstrated experimentally by Caldararu et al.<sup>12</sup> or Caragheorghopol et al.<sup>51</sup> for C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>-RMs in cyclohexane and decane with fluorescence spectroscopy with different probes.

For hydration of the hydroxyl group (O<sub>h</sub>), there are on average ~1.7 and ~1.4 water molecules near each hydroxyl-oxygen atom (O<sub>h</sub>) for RM94t and RM94g, respectively. These values are similar to those reported by Allen et al.<sup>33</sup> for a C<sub>12</sub>E<sub>2</sub> RM (1.7), but they are lower than those obtained for a C<sub>12</sub>E<sub>2</sub> in a lamellar phase<sup>20</sup> near the CMC (2.0) and much smaller than the value for a single PEO chain fully solvated in water<sup>16</sup> (~3.5). Similar values for RM94t and the C<sub>12</sub>E<sub>2</sub> RM indicate a similar accessibility of O<sub>h</sub> group to the water. The low values of the hydration number for the innermost EO units confirm the absence of a bulklike water pool in the micelles interiors.

We also have also examined the hydrogen bond (HB) network between the ether oxygen atoms and water. For a single PEO chain in water, it has been shown that water can form three different types of HB (i): with only one ether-oxygen, (ii) between two ether-oxygen atoms in an adjacent unit (i.e. EO<sub>n</sub> and EO<sub>n+1</sub>), and (iii) with two ether-oxygen atoms connecting two units apart (EO<sub>n</sub> and EO<sub>n+2</sub>).<sup>52</sup> To examine the HB bridges between water and ether-oxygen in our micelles, we have used an geometrical criterion.<sup>53</sup> In our micelles, in agreement with the low hydration of headgroup, none of the preceding HB types have been detected between the water and the ether-oxygen of the (EO)<sub>1-3</sub> units, and the only HB is between water and the ether-oxygen (EO)<sub>4</sub> and the hydroxyl-oxygen.

The average number of HB between water and the OH terminal group of the surfactant ( $n_{\text{HB}}^{\text{OH}}$ ) has been also computed. We found  $n_{\text{HB}}^{\text{OH}} = 1.3 \pm 0.1$  and  $n_{\text{HB}}^{\text{OH}} = 1.0 \pm 0.1$  for RM94t and RM94g, respectively. These values are ~2.6 times smaller than that obtained par Sterpone et al.<sup>21</sup> for the C<sub>12</sub>E<sub>3</sub> micelle in water ( $n_{\text{HB}}^{\text{OH}} = 2.8$ ) or by Tasaki<sup>16</sup> ( $n_{\text{HB}}^{\text{OH}} = 2.6$ ) for a PEO chain fully hydrated. As for the other HB types, the low number of HB between water and the OH group is probably due to the small number of water molecules in the first shell.

**Dynamics of the Water Core.** To examine the micellar water dynamic behavior in the micelles, we have calculated the mean square displacement (MSD), or  $\langle |r(t)|^2 \rangle$  vs time and compared with the results obtained for SPC bulk water. These functions are displayed in Figure 9. We can see the water diffusion in both micellar cores is smaller than the bulk and present a subdiffusive regime,<sup>54,55</sup> as previously observed for confined water in AOT reverse micelles<sup>27</sup> or for water near the protein surface.<sup>56</sup> This subdiffusive regime is fitted with the power law:

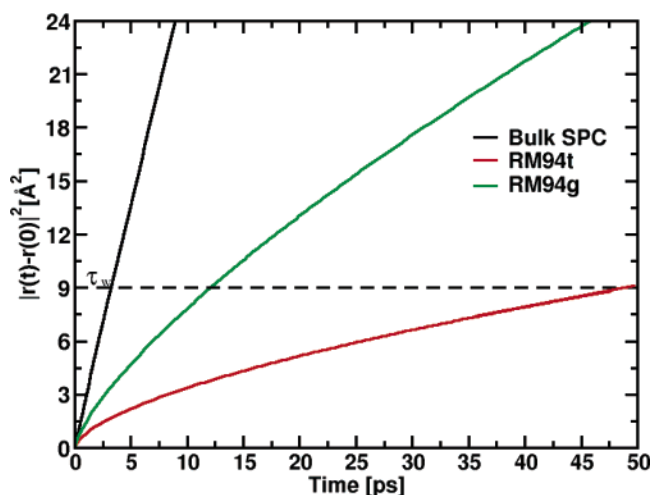
$$\langle |r(t)|^2 \rangle \propto t^\alpha \quad (4)$$

(51) Caragheorghopol, A.; Pilar, J.; Schlick, S. Hydration and Dynamics in Reverse Micelles of the Triblock Copolymer EO<sub>13</sub>PO<sub>30</sub>EO<sub>13</sub> in Water-Xylene Mixtures: A Spin Probe Study. *Macromolecules* **1997**, *30* (10), 2923–2933.

(52) Wahab, S. A.; Harada, T.; Matsubara, T.; Aida, M. Quantum Chemical Study of the Interaction of the Short-Chain Poly(oxyethylene)s CH<sub>3</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>(C<sub>1</sub>E<sub>m</sub>C; m = 1 and 2) with a Water Molecule in the Gas Phase and in Solutions. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (3), 1052–1059.

(53) Luzar, A.; Chandler, D., Structure and hydrogen bond dynamics of water-dimethyl sulfoxide mixtures by computer simulations. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (10), 8160–8173.

(54) Christensen, M.; Pedersen, J. B. Diffusion in inhomogeneous and anisotropic media. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119* (10), 5171–5175.



**Figure 9.** Time evolution of the mean square displacement of the water oxygen versus time for RM94t, RM94g, and bulk water. The dashed line gives the distance for computing the residence time. See the main text.

**Table 7. Translational Diffusion of the Micellar Water<sup>a</sup>**

system	RM94t	RM94g	bulk
$\alpha$	0.61	0.73	0.98
$\tau_w$	48.3	12.2	3.3
$\tau_w/\tau_w^b$	14.6	3.7	1.0

<sup>a</sup>  $\alpha$  is the dispersion regime parameter obtained by fitting the  $\langle |r(t)|^2 \rangle$  to  $t^\alpha$  in Figure 9.  $\tau_w$  is the water residence time, defined as the time (in ps) for a water to cover its own diameter (i.e. 3 Å). <sup>b</sup>  $\tau_w/\tau_w^b$  is the ratio between the water residence time in the micelle and bulk water and expresses the retardation compared to bulk water.

For RM94t,  $\alpha$  is found smaller ( $\alpha = 0.61$ ) than for RM94g ( $\alpha = 0.73$ ). For a nonlinear diffusion, it is useful to compute the water residence time,  $\tau_w$ , and to compare it to the water bulk value,  $\tau_w^b$ .  $\tau_w$  is defined as the time required by a molecule to cover its own diameter, which is ~3 Å for water.<sup>56</sup> In Table 7, we present the diffusion parameters in RMs and bulk water. For RM94t where the surfactant headgroup is mainly trans and the water is more trapped in the polyoxyethylene chain, the water residence time is found to be 14.6 times smaller than that of the bulk.

In RM94g, water diffusion is much faster than in RM94t with a water retardation, the ratio  $\tau_w/\tau_w^b$ , only 3.7. As shown previously by experimental techniques such as fluorescence probe spectroscopy,<sup>12,13,57</sup> NMR, ESR, and near-infrared spectroscopic studies,<sup>58</sup> water starts to form bulklike water pool in C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> RMs for  $W_o \approx 4.5$ . Below this value water molecules are thought to be mainly trapped in the polyoxyethylene group<sup>13,15</sup> and strongly restricted in their movements. We have computed the average percentage of water molecules inside the first shell (i.e.  $r \leq 3.5$  Å) of ether-oxygen and of the termini hydroxyl oxygen atoms. We found that in RM94t about ~80% of the water molecules are trapped in the first shell of the polar group of the surfactant whereas in RM94g this value is close to 29%. Thus, these results

(55) Bagchi, B. Water dynamics in the hydration layer around proteins and micelles. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (9), 3197–3219.

(56) Marchi, M.; Sterpone, F.; Ceccarelli, M. Water Rotational Relaxation and Diffusion in Hydrated Lysozyme. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (23), 6787–6791.

(57) Correa, N. M.; Biasutti, M. A.; Silber, J. J. Micropolarity or Reversed Micelles: Comparison between Anionic, cationic, and Nonionic Reversed Micelles. *J. Colloid Interface Sci.* **1996**, *184* (2), 570–578.

(58) Kawai, T.; Shindo, N.; Kon No, K. Solubilized states of water and formation of reversed micelles in polyoxyethylated nonylphenyl ethers in cyclohexane media. *Colloid Polym. Sci.* **1995**, *273* (2), 195–199.

(59) DeLano, W. L. *The PyMOL Molecular Graphics System*, ver. 0.99; DeLano Scientific: San Carlos, CA, 2002.

indicate that RM94t is the best realistic model of  $C_{12}E_4$  reverse micelle at  $W_o = 3$ .

#### IV. Conclusions

This paper reports two molecular dynamic simulations of  $C_{12}E_4$  reverse micelles with a water-to-surfactant molar ratio of 3 in decane. We investigated the effect of the two possible conformations (trans vs gauche) for the tetraoxyethylene part of the surfactant on the RM structures and the inner water dynamics.

To study the effect of the surfactant conformation on the micelles, we have extensively examined their structural and dynamical properties and then compared with data from the literature. We find that both simulated micelles have a non-spherical shape with an eccentricity factor close to 0.59, compatible with published experimental observations.<sup>5</sup> The shapes of both micelles are not affected by the surfactant headgroup conformation; in contrast the structural and diffusional properties of the micellar water do depend of the conformation of the  $C_{12}E_4$  headgroups.

Comparison of various micellar properties (such as water size, surface area per surfactant headgroup, hydration gradient of the hydrophilic chain, and water dynamics) between the two micelles shows that those micelles with a surfactant chain initially modeled in trans reproduce better the experimental structures. Indeed,

when the hydrophilic part of the  $C_{12}E_4$  is modeled with the gauche (i.e. helix) structure, we observe that the water-related structural and dynamic properties are far from the experimental data.

Many experimental studies<sup>5,12,13,15,57</sup> suggest that in  $C_{12}E_4$  RMs surfactant headgroups adopt an extended conformation which favors the micellar water entrapment. Our MD results demonstrate that the headgroup in trans conformation is the best model of  $C_{12}E_4$  reverse micelles.

Our MD studies thus give an interesting picture of the effect of low hydration and the restricted environment on the structure of a molecular system (such as RMs). The results obtained in these simulations have been of course carried out at a low water content. Future investigations will focus on extending our modeling to larger  $C_{12}E_4$ /decane micelles with increased size of water pool.

**Acknowledgment.** S.A. thanks Dr. Fabio Sterpone for illuminating discussions and his help during the early stages of this work.

**Note Added after ASAP Publication.** This article was published ASAP on September 21, 2006. A value in Table 4 has been changed. The correct version was reposted on September 21, 2006.

LA060978V



### IV.2.1 Rappel des conclusions de l'article

Dans cet article, nous avons étudié l'influence de la conformation des têtes polaires sur les propriétés structurales de deux micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> de tailles W<sub>0</sub>=3 simulées dans le décane.

Nos calculs montrent que les formes et les dimensions des micelles entières sont indépendantes de la conformation des têtes polaires. Les deux micelles inverses présentent des formes ellipsoïdales avec des rapports d'axes  $a/c \approx 1.24$ . Ce résultat est compatible avec les données expérimentales obtenues conjointement par spectroscopie de fluorescence et par diffusion de la lumière qui suggèrent que les micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> dans le décane ne sont pas sphériques. Lorsque les têtes polaires des C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> sont majoritairement *trans*, les molécules d'eau confinées sont majoritairement (à ~80%) piégées au niveau des têtes polaires et donc peu mobiles avec un retard de diffusion élevée (14.6) par rapport à l'eau pure. Les propriétés structurales de cette micelle examinées (telles que la dimension du cœur d'eau, la surface par tête polaire etc.) sont alors proches des valeurs expérimentales extraites de la littérature. Dans le cas des propriétés dynamiques de l'eau confinée, nos calculs montrent que l'eau présente un retard dans leur diffusion de translation ~14.6 par rapport à l'eau pure.

Dans le cas où les têtes polaires sont gauches, l'eau forme un pool d'eau compact de petite dimension, avec une structure proche de l'eau pure. La fraction d'eau liée aux têtes est faible (~29%), ce qui a pour conséquence que celle-ci a une diffusion plus rapide avec un retard de diffusion faible (3.7) par rapport à l'eau pure. Ce dernier résultat semble, cependant, peu compatible avec les données de la littérature obtenues à partir de différentes méthodes spectroscopiques qui suggèrent que l'eau dans les micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> commence à former un pool d'eau libre pour des micelles inverses avec des rapports W<sub>0</sub> supérieurs à ~4.5.

Finalement, nos résultats nous ont permis de montrer que la micelle inverse avec des têtes des C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> *trans* donnent des résultats plus proches de la littérature que la micelle avec la tête gauche.

## IV.3 Résultats complémentaires à ceux présentés dans l'article ci-dessus

### IV.3.1 Introduction

Dans l'article donné dans la section précédente, nous avons montré que les deux conformations données aux têtes polaires des C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> avaient une incidence sur les propriétés structurales et dynamiques de l'eau confinée et notamment, sur leur états liés ou libres aux têtes polaires des détergents. Des résultats récents (Amararene *et al.*, 1997), obtenus sur les micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>, indiquent que les propriétés volumétriques de l'eau confinée varient significativement par rapport aux micelles inverses d'AOT. Ces différences sont attribuées aux environnements internes différents dans les deux micelles (i.e. chargé et neutre). Dans le cas des petites micelles d'AOT, l'eau est liée aux têtes des AOT par des interactions électrostatiques. Alors que dans les micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>, les interactions sont de types dipôle-dipôle. Il en résulte des différences significatives dans les propriétés volumétriques (volume et compressibilité) de l'eau confinée dans ces types de micelles inverses. Ainsi, par exemple dans les micelles de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>, la compressibilité adiabatique de l'eau  $\beta_{H_2O}$  est proche de  $50 \cdot 10^{-11} \text{ MPa}^{-1}$  pour des micelles sèches et augmente de façon monotone avec le rapport W<sub>0</sub> pour atteindre une valeur planchée de  $\sim 75 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  pour des micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> avec un rapport W<sub>0</sub> = 30. Dans le cas des valeurs de  $\beta_{H_2O}$  dans les micelles d'AOT, celles-ci sont proches de  $60 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  pour des micelles avec des rapports compris entre W<sub>0</sub>=3 et 10, puis augmente pour atteindre une valeur plafond de  $80 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  pour des micelles avec un rapport W<sub>0</sub>=30.

Dans les simulations des deux micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>, nous avons constaté l'existence de deux cœurs d'eau avec des structures différentes constituées majoritairement d'eau liée et d'eau libre. Il nous est donc paru intéressant d'approfondir les précédents résultats en examinant l'influence des deux conformations des têtes polaires des C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> sur les propriétés volumétriques des deux micelles inverses et leurs cœurs d'eau et de comparer avec les résultats expérimentaux et ceux obtenus dans le chapitre III pour les micelles inverses d'AOT.

### IV.3.2 Compressibilités isothermes des micelles de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> en fonction de la conformation des têtes polaires des détergents.

La compressibilité des micelles a été modélisée selon l'approche du milieu effectif, décrite dans la section II.10.1. Dans le Tab. IV-1, nous donnons les valeurs des volumes de Voronoi et les compressibilités isothermes des deux solutions micellaires RM94t et RM94g et des solvants purs (décane<sup>30</sup> et eau SPC<sup>31</sup>). Les compressibilités isothermes ont été calculées, comme précédemment à l'aide de l'expression II.49. Les fractions volumiques  $\phi$  sont données par rapport au volume total de la solution micellaire et par rapport à la micelle (valeurs  $\phi$  avec un astérisque).

Système		RM94t		RM94g		Système Pur		
W <sub>o</sub>		3		3				
		Sim.	$\Delta$	Sim.	$\Delta$	Sim.	Exp.	$\Delta$
Solution	$\bar{V}_T$	611745.1	-	610435.6	-	-	-	-
	$\beta_{sol}$	133 ± 2	-	135 ± 2	-	-	-	-
Decane	$\phi_{dec}$	0.883	-	0.881	-	1.000	-	-
	$\bar{V}_{dec}$	335.0 ± 1.1	- 2.4	334.6 ± 1.1	-	336.4 ± 3.1	327	+ 2.8
	$\beta_{dec}$	143 ± 3	- 8.9	146 ± 3	- 7.0	157 ± 2	113	+ 39
Micelle	$\phi_{mic}$	0.117	-	0.119	-	-	-	-
	$\bar{V}_{Mic}$	71725.1	-	72733.4	-	-	-	-
	$\beta_{Mic}$	57 ± 5	-	54 ± 5	-	-	-	-
C <sub>12</sub> E <sub>4</sub>	$\phi_{C_{12}E_4}^*$	0.880	-	0.880	-	-	-	-
	$\bar{V}_{C_{12}E_4}$	671.5 ± 2.7	- 4.6	680.5 ± 2.9	- 5.3	-	642	-
	$\beta_{C_{12}E_4}$	61 ± 4	-	57 ± 4	-	-	-	-
dod	$\bar{V}_{dod}$	362.2 ± 2.3	- 4.7	361.1 ± 2.2	- 5.0	-	380	-
	$\beta_{dod}$	103 ± 5	+ 4.0	80 ± 5	+ 20	-	99	-
EO <sub>4</sub>	$\bar{V}_{EO_4}$	309.2 ± 1.5	+ 17.6	319.4 ± 1.5	+ 21.5	-	262.8	-
	$\beta_{EO_4}$	12 ± 6	-	31 ± 6	-	-	-	-
H <sub>2</sub> O	$\phi_{H_2O}^*$	0.120	-	0.119	-	1.000	-	-
	$\bar{V}_{H_2O}$	30.6 ± 0.3	- 0.6	30.7 ± 0.3	- 0.3	30.8 ± 0.4	30	+ 2.6
	$\beta_{H_2O}$	25 ± 2	- 44	32 ± 6	- 30	45 ± 1	46	+ 1.7

**Tableau IV-1:** Volumes de Voronoi moyens des différentes espèces sont en Å<sup>3</sup>.  $\phi_i$  et  $\phi_i^*$  sont les fractions volumiques en espèce  $i$  par rapport au volume totale et la micelle, respectivement. Les compressibilités isothermes  $\beta$  sont exprimées en 10<sup>-5</sup>MPa<sup>-1</sup>. Les valeurs de  $\Delta$  donnent les écarts relatifs (en %) par rapport aux solutions pures.

<sup>30</sup> 216 molécules de décane simulées dans une boîte cubique à T=298 K et P=0.1MPa durant 2 ns.

<sup>31</sup> 2197 molécules d'eau SPC simulées dans une boîte cubique à T=298 K et P=0.1MPa durant 1 ns.

### IV.3.2.1 Volumes et compressibilités des solutions micellaires

Les compressibilités isothermes des deux solutions micellaires  $\beta_{\text{sol}}$  sont similaires et sont comprises entre  $133$  et  $135 (\pm 2) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et sont donc indépendantes des conformations données aux têtes polaires des détergents.

### IV.3.2.2 Volumes et compressibilités simulés du décane

Dans les solutions micellaires, les volumes des molécules de décane  $\bar{V}_{\text{dec}}$  sont proches de  $335 \text{ \AA}^3$  et sont comparables au volume du décane pur ( $336.4 \pm 3.1 \text{ \AA}^3$ ) qui lui-même est  $\sim 3 \%$  plus élevé que la valeur calculée ( $327 \text{ \AA}^3$ ) à  $298 \text{ K}$  avec  $0.728 \text{ g/cm}^3$  par (Troncoso *et al.*, 2004).

La compressibilité du décane pur  $\beta_{\text{dec}}$  ( $157 (\pm 2) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) est, par contre, très éloignée ( $\sim 39\%$ ) de la valeur expérimentale ( $113 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  à  $298 \text{ K}$ ), mesurée par (Aminabhavi *et al.*, 1999). Ce désaccord ne semble pas dû à un problème de convergence dans le calcul de  $\beta_{\text{dec}}$ , puisque que l'erreur sur cette valeur est faible ( $2 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ), mais peut être lié au champ de force CHARMM, qui pour les alcanes à longues chaînes, surestime de façon importante ( $\sim 20\%$ ), les compressibilités isothermes expérimentales (Klauda *et al.*, 2005).

Quoi qu'il en soit, si on compare les valeurs des compressibilités des solvants des deux micelles RM94t et RM94g ( $143$  et  $146 (\pm 3) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) avec celles obtenues pour le décane pur simulé, on constate que les deux solvants sont moins compressibles que le décane pur. Ce résultat contraste avec ceux obtenus pour des solutions d'AOT pour des fractions volumiques similaires (i.e.  $\phi > 89 \%$ ) où nous avons montré que les compressibilités des solvants étaient proches de celles de l'isooctane pur. Il est possible que les queues dodécane des molécules détergents qui pénètrent profondément dans le solvant (cf. Figs. 5 et 6 de l'article ci-dessus) modifient la compressibilité du solvant.

### IV.3.2.3 Volumes et compressibilités simulés des micelles

Les volumes des micelles RM94t et RM94g sont similaires et valent  $71725.1 \pm 297.4 \text{ \AA}^3$  et  $72733.4 \pm 301.3 \text{ \AA}^3$ , respectivement. Dans le cas des compressibilités des micelles  $\beta_{\text{mic}}$ , les valeurs obtenues sont similaires et comprises entre  $54$  et  $57 (\pm 5) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ . Ces résultats suggèrent que les configurations des têtes polaires des détergents n'affectent pas de façon significative les compressibilités des micelles. Ces résultats corroborent les observations, qui montraient que les conformations des têtes n'avaient pas d'influence sur la structure de la micelle totale.

### IV.3.2.4 Volumes et compressibilités simulés des molécules de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>

Les volumes occupés par les molécules de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>  $\bar{V}_{\text{C}_{12}\text{E}_4}$  dans les deux micelles sont en moyenne  $\sim 4.8 \%$  plus élevés que le volume moléculaire du C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> ( $642 \text{ \AA}^3$ ), calculé à partir de sa densité  $0.946 \text{ g/cm}^3$  à  $293 \text{ K}$  (Sigma-Aldrich). Entre les deux micelles, on constate une différence significative ( $10.2 \text{ \AA}^3$ ), entre les volumes des molécules de détergents. Cette différence peut être attribuée aux conformations différentes des têtes polaires des détergents dans les deux micelles (comme nous le verrons dans les sections suivantes).

Les compressibilités des molécules de détergent  $\beta_{\text{C}_{12}\text{E}_4}$  dans les deux micelles sont proches et valent  $57$  et  $60 (\pm 4) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ . Les valeurs similaires entre  $\beta_{\text{Mic}}$  et  $\beta_{\text{C}_{12}\text{E}_4}$  pour les deux micelles, nous permet de considérer avec l'approche du milieu effectif que la compressibilité des micelles est essentiellement celle du film du C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>. Ce résultat est similaire à celui que nous avons trouvé pour des micelles d'AOT, où nous avons calculé que la compressibilité de la micelle était celle de l'AOT pour des fractions volumique en AOT  $\phi_{\text{AOT}} > 87 \%$ .

### IV.3.2.5 Volumes et compressibilités simulés des chaînes dodécane

Le volume moyen des chaînes dodécane des molécules de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>  $\bar{V}_{\text{dod}}$  des deux micelles est proche de  $362 \text{ \AA}^3$  et sont  $\sim 5 \%$  inférieurs au volume moléculaire du dodécane ( $380 \text{ \AA}^3$ ) à  $298 \text{ K}$  ( $0.746 \text{ g/cm}^3$  à  $298 \text{ K}$ , mesuré par (Aminabhavi *et al.*, 1999)). Ce résultat est compatible avec nos précédentes observations sur les conformations des chaînes dodécane des détergents examinées avec les fonctions de distribution de dièdres de la chaîne aliphatique (cf. Tab. 5 de l'article (Abel *et*

*al.*, 2006b). Ces résultats suggèrent, finalement, que la différence de volume entre les molécules de détergent indiquée provient effectivement de la tête polaire.

Les compressibilités isothermes des chaînes dodécane  $\beta_{\text{dod}}$ , montrent, en revanche, de larges variations (80 et 103 ( $\pm 10$ ).10<sup>-5</sup>MPa<sup>-1</sup>) entre les deux micelles inverses. La différence observée entre les deux compressibilités pourrait provenir soit d'une faible convergence des valeurs de  $\beta_{\text{dod}}$  en raison de simulations trop courtes ou, on ne peut pas l'exclure, d'une possible influence de la conformation des têtes sur les compressibilités des chaînes dodécane. On peut aussi remarquer que dans le cas de la micelle RM94t, la valeur de  $\beta_{\text{dod}}$  semble converger vers la compressibilité isotherme expérimentale du dodécane pure mesuré par (Pardo *et al.*, 2001) (99.10<sup>-5</sup> MPa<sup>-1</sup>).

#### IV.3.2.6 Volumes et compressibilités simulés des têtes polaires

Les volumes de Voronoi des têtes polaires des détergents pour les deux micelles  $\bar{V}_{\text{EO4}}$  sont compris entre 309.5 Å<sup>3</sup> et 319.4 Å<sup>3</sup> et s'écartent (16 % en moyenne) du volume utilisé pour construire les micelles (262.8 Å<sup>3</sup>) et donné dans (Vasilescu *et al.*, 1995). Nos résultats montrent aussi que la conformation *cis* de la tête polaire du détergent est significativement plus volumineuse (10.2 Å<sup>3</sup> de différence) que la conformation *trans*.

Les compressibilités isothermes des têtes polaires  $\beta_{\text{EO4}}$ , montrent aussi des différences significatives entre les deux micelles, puisque que l'on constate que la conformation gauche présente une compressibilité ~2.6 fois (31 ( $\pm 6$ ).10<sup>-5</sup>MPa<sup>-1</sup>) par rapport à la conformation *trans* (12 ( $\pm 6$ ).10<sup>-5</sup> MPa<sup>-1</sup>).

#### IV.3.2.7 Volumes et compressibilités simulés de l'eau confinée

Les volumes occupés par les molécules d'eau confinée  $\bar{V}_{\text{H2O}}$  dans les deux micelles sont statistiquement comparables (30.6 Å<sup>3</sup>) au volume occupé par une molécule d'eau pure SPC (30.8  $\pm$  0.4 Å<sup>3</sup>). Ces résultats indiquent que le volume de l'eau ne varie pas avec leur état lié ou libre. Ce résultat contraste avec les résultats obtenus par Amararene et al (Amararene *et al.*, 1997) qui montrent que les volumes des molécules d'eau dans les micelles avec  $W_o=3$  sont significativement plus faibles que l'eau pure (~1.5 Å<sup>3</sup> d'écart). Cette diminution de volume de l'eau n'est évidemment pas liée à un effet d'électrostriction puisque les têtes polaires des C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> sont neutres, mais plutôt, comme le suggèrent les auteurs, liée à la structure tridimensionnelle que forment les molécules d'eau dans la première couche d'hydratation des groupes éthylène-oxydes.

Dans le cas des compressibilités isothermes des molécules d'eau confinée  $\beta_{\text{H2O}}$ , les valeurs obtenues pour les deux micelles diffèrent significativement de celles de l'eau pure SPC (45 ( $\pm 1$ ).10<sup>-5</sup> MPa<sup>-1</sup>), qui, elle-même est similaire à la valeur expérimentale (46.10<sup>-5</sup>.MPa<sup>-1</sup> à 298 K (Kell, 1975)). Dans la micelle RM94t où l'eau est majoritairement liée au niveau des têtes polaires, l'eau est ~1.8 fois moins compressible (25 ( $\pm 2$ ).10<sup>-5</sup> MPa<sup>-1</sup>) que l'eau pure. Et la valeur de  $\beta_{\text{H2O}}$  augmente avec la quantité d'eau libre dans la micelle puisque l'on trouve que la valeur de  $\beta_{\text{H2O}}$  dans la micelle RM94g est 1.4 plus faible (32 ( $\pm 6$ ).10<sup>-5</sup> MPa<sup>-1</sup>) que celle de l'eau pure. Nos résultats montrent un accord partiel avec les résultats d'Amararene *et al.* (1997), puisqu'on constate que les valeurs de  $\beta_{\text{H2O}}$  augmentent avec la fraction d'eau libre dans les micelles. Cependant, les valeurs obtenues sont inférieures à celle de l'eau, ce qui contraste avec les observations des auteurs qui montrent que la valeur de  $\beta_{\text{H2O}}$  pour des micelles inverses avec  $W_o=3$  est déjà supérieure à celle de l'eau pure.

## IV.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit les propriétés structurales de petites micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> avec un rapport W<sub>0</sub>=3 simulées dans le décane. Notre objectif était d'étudier l'influence de la conformation de la tête polaire des détergents sur la structure de la micelle et du cœur d'eau afin de déterminer un modèle de micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> peu hydratées dans le décane. Nous avons donc construit deux micelles inverses identiques où les têtes polaires éthylène-oxydes avaient deux conformations différentes (trans et cis). Ces deux micelles inverses ont été simulées dans des conditions expérimentales données par (Vasilescu *et al.*, 1995) à T=25°C et avec une concentration similaire.

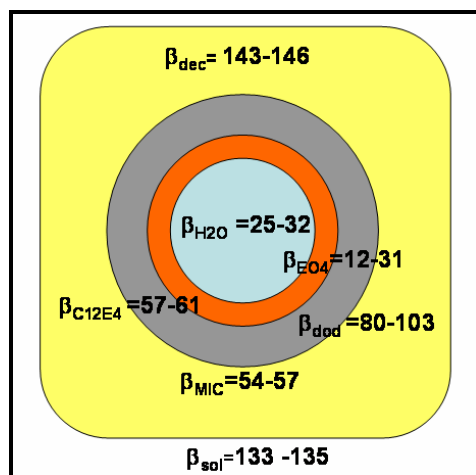
En comparant nos résultats de simulations avec les données expérimentales obtenues avec différentes méthodes expérimentales (SAXS, DLS et spectroscopie de fluorescence), nous avons montré que la micelle simulée avec une tête polaire dans une conformation initialement *trans* reproduisait mieux les résultats expérimentaux.

Dans le cas de la forme des micelles inverses, nos résultats montrent que celles-ci sont, à l'équilibre, ellipsoïdales, en accord avec les données expérimentales (Vasilescu *et al.*, 1995). En examinant la structure interne des micelles et l'hydratation des têtes polaires nous montrons que dans ces micelles, l'eau est très majoritairement (à ~80%) liée aux têtes polaires des C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>; ce résultat pourrait suggérer que les résultats obtenus par Valdez par RMN sur l'absence d'eau liée ne sont pas confirmés par nos simulations. Cependant comme nous n'avons simulé qu'une taille de micelle, nous ne pouvons pas en dire plus à ce sujet.

L'examen de l'hydratation des têtes polaires montre l'existence d'un gradient d'hydratation des groupes éthylène-oxydes en fonction de leur position par rapport au cœur d'eau, ce résultat reproduit bien les observations expérimentales de fluorescence (Caragheorghopol *et al.*, 1997), (Caldararu *et al.*, 1994).

Nous montrons aussi que la faible hydratation des têtes rend les conformations initiales des têtes polaires stables avec une absence de transition trades dièdres OCCO, notamment pour les groupes éthylène-oxydes, les plus éloignés. On sait que la conformation gauche<sup>+</sup> qu'adopte les têtes éthylènes oxydes dans l'eau est la conséquence d'un équilibre thermodynamique entre les conformations trans et gauche (Tasaki, 1996). Cet équilibre est long à obtenir dans les conditions ambiantes en raison d'une barrière d'énergie élevée. Par exemple, Tasaki montre que les dièdres OCCO internes d'une chaîne polyoxyéthylène dans l'eau, mettent environ 10 ns pour être en équilibre thermodynamique. Dans nos simulations, la faible hydratation des groupes éthylène-oxydes rend les conformations imposées plus stables et peuvent donc suggérer que nos résultats ne seraient plus valables si on augmentait l'hydratation des micelles. Il serait donc intéressant de pouvoir simuler des micelles inverses plus hydratées pour confirmer cette hypothèse.

Les résultats obtenus sur les propriétés volumétriques (volumes de Voronoi et compressibilités isothermes) des deux micelles sont résumés sur la Fig. IV-1. Ils confirment que les deux micelles sont peu affectées par la structure des têtes polaires cœurs d'eau. Cependant, on constate aussi que les têtes polaires avec des conformations *cis* sont ~2.6 fois plus compressibles que les têtes trans (12.10<sup>-5</sup> MPa<sup>-1</sup>) et la compressibilité de l'eau liée est ~1.8 moins compressibles que l'eau pure (45.10<sup>-5</sup> MPa<sup>-1</sup>). La compressibilité augmente avec la fraction d'eau comme le montre la valeur de β<sub>H2O</sub> (32.10<sup>-5</sup> MPa<sup>-1</sup>) mais reste, néanmoins, plus faible que la valeur donnée dans la littérature. Et nos résultats n'indiquent pas non plus de différences significatives de volumes entre les molécules d'eau liée et libre. Ceci est en désaccord avec les résultats expérimentaux d'Amararene et al (1997) qui montraient une légère diminution du volume apparent de l'eau confinée (~1.5 Å<sup>3</sup> d'écart) pour des micelles inverses de même taille que celles que nous avons simulées.



**Figure IV-1** : Ecart de variations des compressibilités isothermes  $\beta_T$  (en  $10^{-5} MPa^{-1}$ ) pour les différentes régions micelles inverses simulées. Le cercle bleu représente le cœur d'eau, les couronnes grises et oranges représentent les queues dodécane et les têtes polaires des  $C_{12}E_4$ , respectivement. En jaune, la phase de décane.

## Conclusion générale et perspectives

Dans ce travail, nous avons examiné à l'aide des techniques de simulations de dynamiques moléculaires, les propriétés structurales et volumétriques des micelles inverses (MI) de petite taille (avec des rayons compris entre 11.0 Å et 18.0 Å pour les cœurs d'eau  $R_w$ ) et des rapports  $W_o$  compris entre 2 et 7. Deux types de systèmes micellaires ont été étudiés: le premier constitué d'un détergent ionique, l'AOT et le second d'un détergent non ionique, le  $C_{12}E_4$ . Ces deux systèmes ont été simulés explicitement dans les conditions ambiantes de température et de pression avec des concentrations en solvant huileux (isooctane et décane, respectivement) suffisantes pour reproduire leurs phases  $L_2$  expérimentales.

Le premier chapitre a été consacré à un rappel des propriétés des détergents en solution et des différentes mésophases qu'ils forment. Nous nous sommes concentrés sur les propriétés structurales des micelles inverses d'AOT et de  $C_{12}E_4$  en fonction de leur hydratation. A partir des résultats de la littérature expérimentale, nous avons vérifié que le rayon  $R_w$  des cœurs d'eau des micelles inverses d'AOT variait en fonction du rapport  $W_o$  selon une relation linéaire, comme le suggère le modèle sphérique, décrit dans la littérature. Les paramètres d'ajustement obtenus pour la droite  $R_w$  en fonction de  $W_o$ , valaient  $1.5 (\pm 0.4)$  et  $5.26 (\pm 0.97)$  Å pour la pente et l'ordonnée à l'origine, respectivement. Néanmoins, lorsque les micelles sont considérées comme peu hydratées (i.e. avec un rapport  $W_o < 15$ ), nous avons constaté que le modèle sphérique utilisé pour les modéliser pouvait être pris en défaut.

A partir des surfaces par tête polaire  $A^h$  données par Maitra (1984) pour des MI d'AOT dans l'isooctane, nous avons déduit une fonction qui permet de calculer la valeur de  $A^h$  en fonction du rapport  $W_o$ . Les paramètres d'ajustement obtenus ( $A^h(W_o) = 56.2 \text{ \AA}^2 + 10.9 \cdot \exp(0.083 \cdot W_o)$ ) sont en accord avec ceux donnés par Christ et Schurtenberger (1994) et la valeur maximum par tête polaire similaire aux valeurs de la littérature (Cabos et Delord, 1979), (Zulauf et Eicke, 1979), (Langevin, 1989).

En utilisant les valeurs de  $R_w$  et des surfaces par tête polaire, précédemment calculées et en utilisant le modèle sphérique pour les micelles, nous avons calculé les différents paramètres de structure des micelles inverses d'AOT (comme la fraction d'eau liée à la tête d'AOT, le volume moyen d'une molécule d'eau confinée, etc.) (cf. Tab. II-2 du chapitre II) en fonction de  $W_o$ . Nos calculs ont montré que dans les micelles pour  $W_o=2$ , l'eau confinée est très majoritairement (à 86%) liée aux têtes polaires des AOT et fortement électrostrictée avec un volume moyen ( $V_{H_2O}$ )  $\sim 1.7$  plus faible que celui de l'eau pure ( $30 \text{ \AA}^3$ ). Et, à mesure que la quantité d'eau dans les MI augmente, et que la fraction d'eau liée diminue, la valeur de  $V_{H_2O}$  augmente et tend à se rapprocher de celle de l'eau pure.

Dans le second chapitre nous avons fait un rappel des techniques de simulation de dynamique moléculaire (MD). Nous nous sommes attachés à expliquer comment à partir des coordonnées atomiques d'une structure moléculaire et d'une fonction de potentielle, il était possible de simuler un système moléculaire en solution. Nous avons décrit en détail l'approche du *lagrangien étendu* développé par Andersen (1984), Nosé (1984) et Hoover (1985), qui permet d'échantillonner de façon rigoureuse l'ensemble thermodynamique isobare-isotherme (NPT) utilisé dans le code de dynamique moléculaire ORAC. Cet ensemble thermodynamique a été utilisé pour simuler les deux systèmes micellaires inverses dans les conditions du laboratoire.

Les variations de volume peuvent être corrélées à des facteurs observables expérimentalement comme les changements de structure des molécules biologiques en fonction de leur environnement. En simulation de dynamique moléculaire, il existe de nombreuses méthodes numériques pour obtenir le volume d'une macromolécule en solution à partir de la connaissance de la position de ses atomes. Dans cette thèse, nous avons utilisé le volume de Voronoi qui est dérivé du volume géométrique pour calculer les volumes des solutions micellaires et les différents composants des micelles inverses. Les fluctuations du volume de Voronoi du système simulé permettent de calculer sa compressibilité en une seule simulation. Cette approche a été utilisée pour

déterminer les compressibilités isothermes des solutions micellaires et des différents composants des micelles inverses en fonction des valeurs de  $W_o$ . Les valeurs obtenues ont été comparées aux compressibilités expérimentales.

## Effet de l'hydratation des micelles inverses d'AOT sur leurs propriétés structurales

Dans le troisième chapitre, nous avons simulé des micelles inverses d'AOT dans l'isooctane avec des rapports  $W_o$  compris entre 3 et 7. Nous voulions étudier l'effet de la quantité d'eau solubilisée sur les propriétés structurales et volumétriques des micelles inverses.

Nos simulations ont montré que les micelles présentaient des formes, à l'équilibre, oblates avec des rapports entre les axes majeurs et mineurs des micelles et des cœurs d'eau compris entre 1.24-1.41 et 1.67-2.1, respectivement. Les résultats de nos simulations suggèrent finalement, que la forme des micelles inverses peu hydratées (dans notre cas avec  $W_o < 8$ ) est ellipsoïdale et pourrait justifier les remarques données dans le chapitre I, sur l'existence de micelles inverses anisotropes, lorsque celles-ci sont peu hydratées (avec des rapports  $W_o < 15$ ). Expérimentalement, du fait que les solutions d'AOT/H<sub>2</sub>O/huile soient polydisperses, la forme des micelles inverses ne peut être déterminée sans ambiguïté à partir des spectres de diffusion. Nos résultats semblent robustes, néanmoins, nous avons constaté aussi des différences dans les résultats en fonction du mode de construction des micelles. Ce qui nous incite à ne pas exclure l'influence du mode de construction et de préparation des micelles inverses (périodes d'équilibration et de simulation trop courtes) sur la structure des micelles et notamment leurs formes. Ce qui semble plausible, au vu des résultats obtenus sur les valeurs des surfaces des têtes polaires d'AOT comprises entre  $\sim 42 \text{ \AA}^2$  et  $67 \text{ \AA}^2$ , et qui sont supérieures aux valeurs calculées à partir de la littérature expérimentales (comprises entre  $\sim 35 \text{ \AA}^2$  et  $42.2 \text{ \AA}^2$  pour des micelles avec des  $W_o = 2$  à 7). Il serait donc intéressant de pouvoir examiner, de façon plus approfondie l'effet du protocole de simulation et aussi du champ de force. Dans le cas de l'influence du protocole de simulation, nous avons entrepris des simulations basées sur un processus de micellisation décrit, par exemple dans (Salaniwal *et al.*, 1999) qui consiste à placer de façon aléatoire les molécules d'AOT, d'eau dans la phase organique et de laisser le système évoluer afin que les molécules de détergents s'agrègent de façon optimales autour du cœur d'eau. Cette approche est plus coûteuse en temps de calcul mais a l'avantage de s'affranchir de l'influence des conditions initiales. Des simulations effectuées sur des systèmes AOT/H<sub>2</sub>O/isooctane avec des fractions volumiques en solvant  $\phi_{iso}$  croissantes et un nombre de monomère d'AOT similaire à celui de la micelle inverse avec un rapport  $W_o = 7$  montrent que ce processus de micellisation est de l'ordre de la 50 ns.

Quand aux compressibilités adiabatiques  $\beta_s$  des micelles en fonction de  $W_o$ , faute de pouvoir les calculer directement en effectuant des simulations dans l'ensemble NPH, en raison d'une mauvaise convergence des valeurs de  $\beta_s$ , nous n'avons calculé que les compressibilités isothermes  $\beta_T$ . Nous avons ainsi évalué l'influence de la fraction volumique en solvant et de la quantité d'eau solubilisée dans les micelles sur les valeurs de  $\beta_T$  et comparer avec les valeurs expérimentales de compressibilités adiabatiques.

La compressibilité isotherme de l'isooctane est en bon accord avec la valeur expérimentale, puisque l'écart entre la valeur simulée ( $165 (\pm 3) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) et expérimentale ( $156 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  (Cibulka et Takagi, 1999)) est  $\sim 5.8 \%$ . Dans le cas de l'eau pure TIP3, la compressibilité isotherme ( $54 (\pm 2) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) est éloignée ( $17.4 \%$  d'écart) de la valeur expérimentale  $46 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  (Kell, 1975).

Nos résultats ont montré que les compressibilités des solutions micellaires diminuent avec la fraction volumique en solvant en accord avec les données de la littérature (Amararene *et al.*, 1997). Les compressibilités isothermes des micelles  $\beta_{Mic}$  sont comprises entre 70 et  $78 (\pm 6) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et augmentent de linéairement avec  $W_o$ . Ce résultat reproduit qualitativement les résultats expérimentaux obtenus expérimentalement (Amararene *et al.*, 2000).

Quand au volume des molécules d'AOT, celui-ci varie peu et est proche de  $670 \text{ \AA}^3$ . Les compressibilités des molécules d'AOT varient aussi linéairement avec la valeur de  $W_o$  et pour des



micelles sèches la compressibilité des micelles tendent vers celle du film d'AOT. Pour des micelles inverses avec des rapports  $W_o \leq 3$ , nous trouvons que la compressibilité de la micelle  $\beta_{Mic}$  est identique à celle du détergent (i.e.  $\beta_{AOT} \approx \beta_{Mic}$ ) en accord avec les résultats expérimentaux (Amararene *et al.*, 2000). Néanmoins la plage de validité de cette approximation est moins large que celle donnée expérimentalement par Amararene *et al.* où cette approximation est valide pour des micelles avec des rapports  $W_o < 10$ . Ce désaccord est lié au volume de l'eau confinée dans nos simulations qui change peu et par conséquent la fraction volumique en eau dans nos micelles avec  $W_o > 3$ , n'est pas négligeable. En effet, nos résultats ont montré que l'effet de l'électrostriction sur l'eau dans les micelles était faible (~4%) par rapport à celui que nous avons calculé à partir des valeurs expérimentales. Ce qui est en désaccord avec les données de la littérature (Amararene *et al.*, 2000). Quand à la compressibilité isotherme de l'eau confinée, les valeurs obtenues sont comprises entre  $24 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et  $60 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  et sont relativement en accord avec les données expérimentales. Le désaccord avec l'expérience sur le volume de l'eau confinée est peut-être lié au fait que le potentiel utilisé pour modéliser l'eau (ici le modèle TIP3 à charge fixe) ne peut reproduire les propriétés de l'eau confinée. Il serait, par conséquent, intéressant de pouvoir examiner l'influence d'autres modèles d'eau sur les propriétés structurales et volumétriques de la micelle et de l'eau. On peut aussi envisager l'utilisation de modèle d'eau où la polarisation électronique est prise en compte explicitement, car on sait que ces modèles se révèlent dans certains cas plus aptes à reproduire les caractéristiques à proximité des ions (Halgren et Damm, 2001) que les modèles classiques. Ceci entrainera alors un re-paramétrage des champs de force de l'AOT et du solvant et des approches nouvelles pour réduire l'augmentation du temps de calcul liée à l'inclusion de la polarisation dans le calcul des interactions électrostatiques du système.

## Effet de l'hydratation sur la stabilité d'un peptide confiné dans des micelles inverses d'AOT

Dans ces simulations, nous avons inséré dans les micelles inverses d'AOT avec  $W_o \approx 4.8$  et  $\approx 6.8$  (avec des rayons  $R_w$  compris 12.9 Å et 16.7 Å) un octapeptide alanine modélisé, selon une hélice- $\alpha$  canonique (avec une longueur « bout à bout » entre les extrémités N et C terminales du peptide égale à ~12.5 Å). Ces types de peptide étant rapidement dénaturés dans l'eau, nous avons pu examiner l'effet de la compétition de l'hydratation entre les têtes polaires des détergents et la chaîne polypeptidique du peptide sur la stabilité de la conformation initialement imposée.

Nous avons d'abord comparé la structure des micelles avec les peptides confinés par rapport aux micelles vides de tailles similaires. Nos résultats ont montré que l'insertion des peptides modifiait de façon importante la forme des micelles entières et des cœurs d'eau qui devenaient plus anisotropes par rapport aux micelles inverses « vides » (i.e. sans peptide). Nous avons aussi constaté que seule la dimension des cœurs d'eau est significativement affectée par les peptides confinés. Puisqu'on constate une augmentation de ~2 Å des rayons de girations des cœurs d'eau par rapport aux micelles « vides » avec des valeurs de  $W_o$  similaires. En changeant les orientations données aux peptides dans le cœur d'eau des micelles, nous avons aussi mis en évidence l'anisotropie de structure du cœur d'eau et son influence sur la stabilité de la structure des octapeptides.

A notre connaissance, il n'existe pas de résultats expérimentaux sur les changements de structures des micelles inverses en fonction de la dénaturation de peptide confiné. Il est donc difficile de comparer nos résultats avec la littérature. Cependant des résultats récents (Yano *et al.*, 2000), obtenus avec des acides-aminés (tels que la glycine, l'histidine et phénylalanine) solubilisés dans les micelles d'AOT suggèrent que la forme et la taille des micelles peut être affectée en fonction de leur nature chimique et de leur localisation (à l'interface ou dans le cœur d'eau).

Quand à la stabilité des peptides dans les micelles, nous avons observé que lorsque les micelles sont peu hydratées (i.e.  $W_o = 4.8$ ), la structure secondaire du peptide en hélice- $\alpha$  est conservée alors quelle est rapidement perdue dans les micelles les plus grandes ( $W_o = 6.8$ ). En utilisant deux systèmes supplémentaires, où les sites d'hydratations des micelles sont supprimés, nous avons constaté des dénaturations rapides des hélices- $\alpha$  (quelques centaines de picosecondes). Cette dénaturation est d'autant plus rapide que l'eau est complètement disponible pour hydrater les

groupes amides et carbonyles présents sur la chaîne peptidique des octapeptides.

Nous avons aussi examiné l'effet des peptides confinés sur les compressibilités des micelles. Nos résultats ont montré que les micelles avec les peptides confinés étaient légèrement moins compressibles que leurs consœurs vides ( $73 (\pm 4) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$  vs.  $75-78 (\pm 4) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ). Dans le cas des compressibilités de l'eau confinée celles-ci diminuent avec le peptide confiné pour être proches de  $43 - 47 (\pm 10) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ .

L'utilisation de ce petit peptide, nous a, certes permis de confirmer les observations expérimentales, mais se révèle dans l'absolu d'un intérêt limité. Il serait donc intéressant de pouvoir élargir nos investigations à l'étude structurale de plus grosses protéines confinées. On sait, par exemple, que la charge globale des protéines et la localisation de leurs charges de surface peuvent jouer un rôle dans sa localisation et sa conformation dans les micelles inverses. Par exemple, une protéine basique comme le cytochrome c, a sa structure dénaturée dans les micelles inverses. Celle-ci est localisée dans la zone interfaciale à proximité des têtes chargées des AOT (Brochette *et al.*, 1988), (Naoe *et al.*, 2004). Il serait donc intéressant de vérifier ces observations à l'aide de simulations moléculaires sur des petites protéines de charges différentes, simulées dans des micelles inverses de taille variables. Pour ce faire, il faudra sûrement faire appel à des approches alternatives pour réduire de façon significative le nombre d'atomes (notamment ceux du solvant) dans le système. Nous pensons, par exemple, à des approches de type « gros grains ».

## L'effet de la conformation des têtes polaires sur la structure des micelles inverses de $C_{12}E_4$ dans le décane

Dans ces simulations, nous avons examiné les propriétés structurales et volumétriques de petites micelles inverses de  $C_{12}E_4$  dans le décane en fonction de deux conformations possibles (étendue et hélicoïdale) pour les têtes polaires des détergents. En raison du fait que ce système ternaire donne des systèmes de grandes tailles pour des petits écarts de  $W_o$ , nous nous sommes uniquement focalisés sur des micelles inverses avec des rapports  $W_o=3$ . En l'absence de données expérimentales directes sur la structure des micelles inverses de  $C_{12}E_4$  peu hydratées, nous voulions pouvoir donner un modèle de structure pour ces micelles inverses.

Dans un premier temps, nous avons examiné l'influence de ces deux conformations sur les propriétés structurales des micelles inverses et des cœurs d'eau. Nous avons montré que les configurations données aux têtes polaires modifient essentiellement les propriétés structurales des micelles liées à l'eau (comme la dimension du cœur d'eau, la surface par tête polaire, la diffusion de l'eau confinée ou la fraction d'eau liée). En comparant nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons montré que lorsque les têtes polaires des détergents avaient des conformations étendues, les résultats des simulations étaient très proches des données de la littérature. Ce qui nous a permis de proposer un modèle de structure pour les micelles inverses de  $C_{12}E_4$  dans le décane avec  $W_o=3$ . Pour confirmer notre modèle, il serait intéressant de pouvoir simuler, par exemple, les profils des spectres de diffusion de SAXS et de SANS de ces deux modèles et de les comparer avec ceux obtenus expérimentalement pour des micelles de même taille.

Nous avons aussi examiné l'influence des conformations des deux têtes sur les volumes et les compressibilités isothermes des deux micelles et de l'eau confinée. Nos résultats ont d'abord montré que les compressibilités isothermes des micelles (proche de  $54$  et  $57 (\pm 5) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) étaient indépendantes des conformations données aux têtes polaires. Ce qui corroborait nos précédents résultats de structures (Abel *et al.*, 2006b) qui montraient que la structure des micelles était peu affectée par les conformations données aux têtes polaires.

Dans le cas du volume et de la compressibilité des molécules de détergents et de l'eau confinée, nos calculs ont montré que les têtes polaires en conformation étendue sont moins volumineuses ( $\sim 10 \text{ \AA}^3$  d'écart) et  $\sim 2.6$  fois moins compressibles ( $12 (\pm 6) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) que les têtes avec des conformations gauches.

Dans le cas des volumes des molécules d'eau confinées, ceux-ci ne changent pas significativement en fonction de leur état liée ou libre, puisqu'on constate que de l'eau confinée reste proche de la valeur obtenue pour l'eau pure SPC ( $30.8 \pm 0.4 \text{ \AA}^3$ ). Ce résultat contraste avec les observations expérimentales (Amararene *et al.*, 1997) qui montrent une légère diminution ( $\sim 1.2 \text{ \AA}^3$ )

de l'eau confinée. Quand aux compressibilités isothermes des molécules d'eau confinées, les valeurs obtenues varient significativement en fonction de leurs états liés ( $25 (\pm 6) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ) ou libres ( $32 (\pm 6) \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ), comme suggéré dans la littérature. Cependant ces valeurs restent, néanmoins, inférieures à celles données dans la littérature (Amararene *et al.*, 1997), qui montrent que pour des micelles de tailles  $W_o=3$ , les compressibilités de l'eau est déjà supérieure à celle de l'eau pure ( $46 \cdot 10^{-5} \text{ MPa}^{-1}$ ).

## Perspectives

Les perspectives de ce travail sont nombreuses car notre travail a soulevé un grand nombre de questions. Car, comme nous l'avons souligné plus d'une fois dans ce travail, nos simulations présentent des désaccords avec la littérature expérimentale. Nous avons, notamment, remarqué l'influence des conditions initiales sur les résultats des simulations. On pourra donc examiner en premier lieu, à l'aide de simulations supplémentaires, l'effet du protocole de simulation et du champ de force sur la structure des microémulsions formées. Pour nous permettre de trancher sur la forme des micelles inverses et sur l'implication du champ de force, on pourra, par exemple, envisager de simuler des micelles inverses avec des rayons  $R > 40 \text{ \AA}$  (qui correspondent à des micelles avec des rapports  $W_o \approx 20$ ) et de comparer avec les résultats obtenus par cryomicroscopie qui ont montrés que les micelles inverses étaient sphériques.

Un point, que nous avons peu approfondi dans cette thèse concerne les propriétés structurales et dynamiques de l'eau confinée. Des simulations récentes (Faeder *et al.*, 2003; Faeder et Ladanyi, 2000; Faeder et Ladanyi, 2005) (Harpham *et al.*, 2004) ont apportées de nombreuses informations sur l'influence de la taille du cœur d'eau, de la nature du contre-ion ( $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ ) et sur les caractéristiques structurales de l'eau confinée. Toutes ces simulations ont, été effectuées avec un modèle simple de micelle inverse d'AOT où l'environnement organique (queues hydrophobes des détergents et solvant organique) est pris en compte selon un champ moyen. Il serait donc intéressant de pouvoir étendre ces investigations à des micelles inverses simulées explicitement.

Enfin, on pourra aussi envisager d'étudier l'influence du type de détergents (ionique, non-ionique) et de la taille des micelles inverses sur les caractéristiques structurales et dynamiques de l'eau confinée et comparer avec les expériences récentes de fluorescence effectuées par (Correa *et al.*, 1996) et (Pant et Levinger, 2000) qui montrent des différences significatives de comportement de l'eau dans ces deux types de micelles inverses.

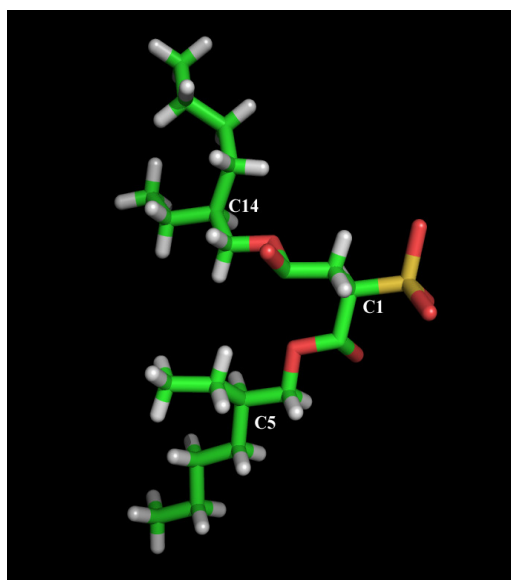


# Les annexes

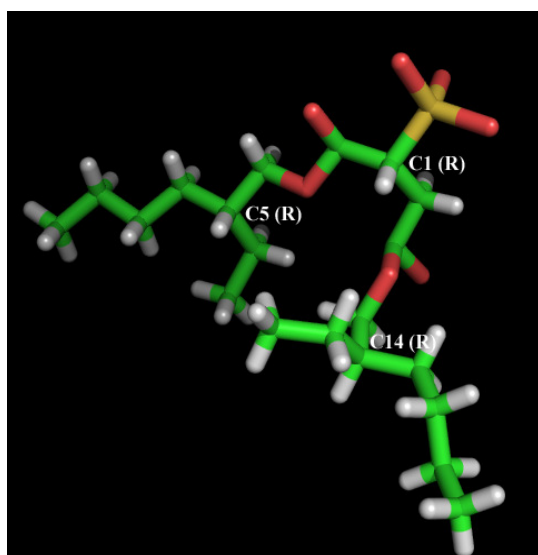


## Annexe I : Les stéréoisomères de l'AOT

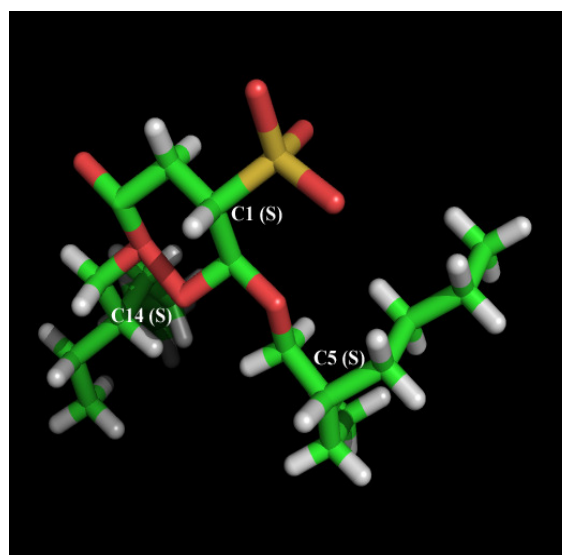
Dans cette annexe, nous donnons les 8 représentations tridimensionnelles des stéréoisomères de la molécule d'AOT, nommés par rapport aux conformations (R ou S) des 3 carbones asymétriques C1, C5 et C14 étiquetés sur la molécule donnée sur la Fig. A1-1. La conformation plane (RRS) de la molécule d'AOT utilisée pour construire les micelles inverses est donnée par la conformation encadrée en jaune.



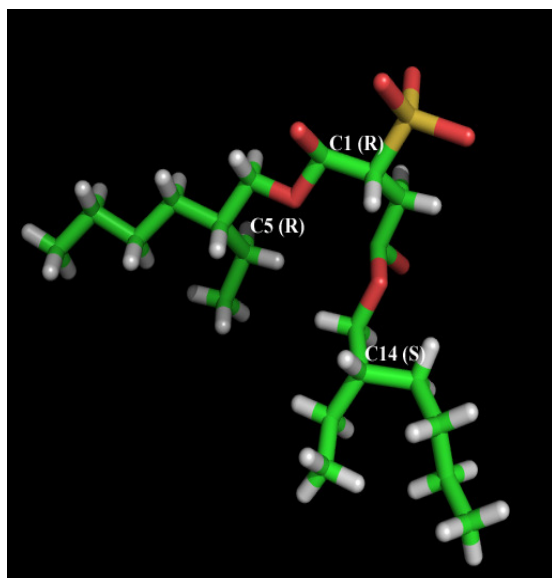
**Figure A1.1** : La molécule d'AOT et ses trois carbones asymétriques



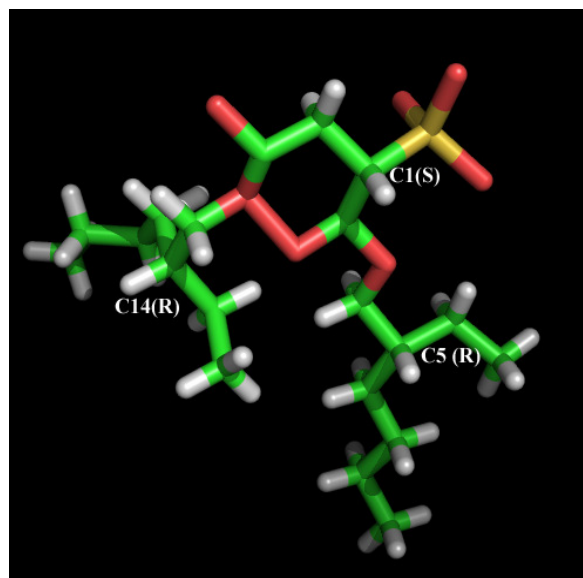
*Configuration I C5(R) C1(R) C14(R)*



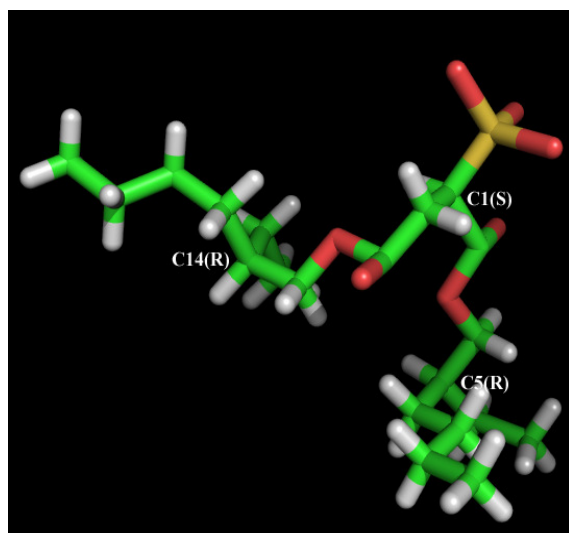
*Configuration II C5(S) C1(S) C14(S)*



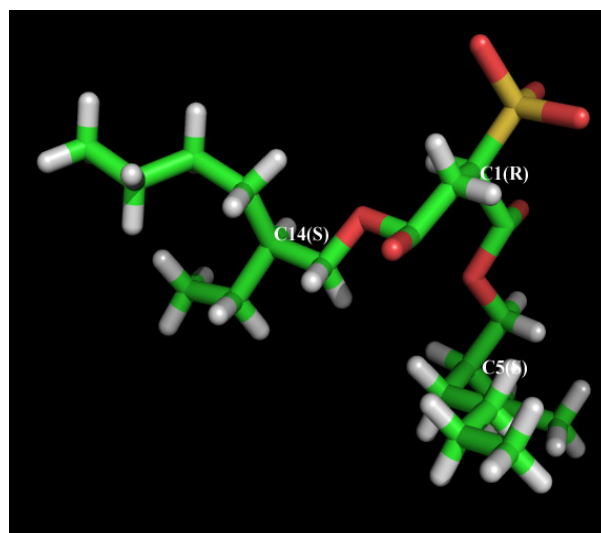
**Configuration III C5(R) C1(R) C14(S)**



Configuration IV C5(S) C1(R) C14(R)

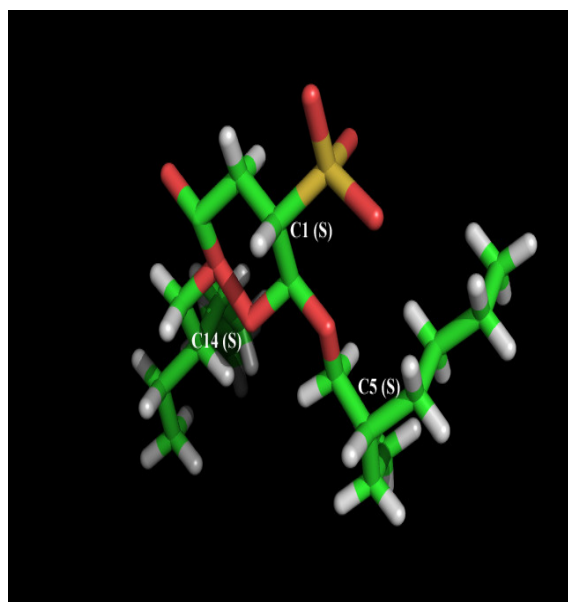


Configuration V C5(R) C1(S) C14(R)

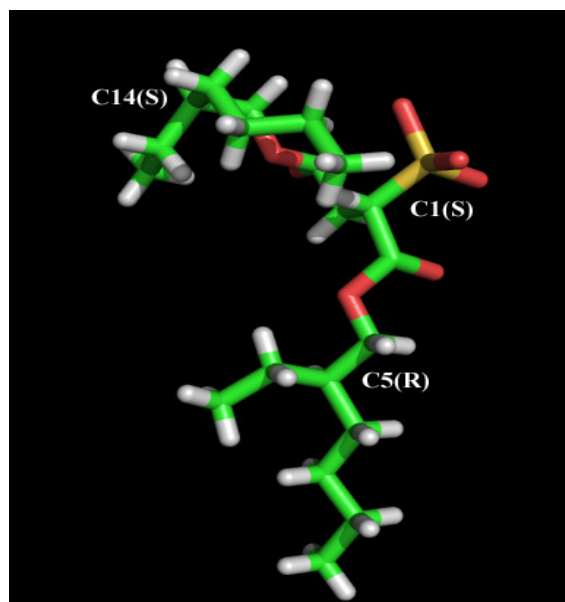


Configuration VI C5(S) C1(R) C14(S)





*Configuration VII C5(S) C1(S) C14(R)*



*Configuration VIII C5(R) C1(S) C14(S)*



# Annexe II : Les paramètres des champs de force

Dans cette annexe, nous donnons les paramètres des fonctions de potentiel des différentes molécules simulées dans cette thèse.

## A2.1 Forme de la fonction de potentielle

Les paramètres intra et intermoléculaires donnés dans cette annexe se réfèrent à la fonction de potentielle,  $U(r)$ , utilisée par le programme ORAC et dont la forme est donnée par l'expression AII.1 :

$$\begin{aligned}
 U(r) = & \sum_{\text{bond}} K_b (r-r_0)^2 + \sum_{\text{bend}} K_\theta (\theta-\theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{tors.}} K_\phi (1+\cos(n\phi+\delta)) + \sum_{\text{impr.}} K_\omega (\omega-\omega_0)^2 \\
 & + \sum_{ij} 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{ij} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}
 \end{aligned} \tag{AII.1}$$

Où les unités des différents paramètres sont :

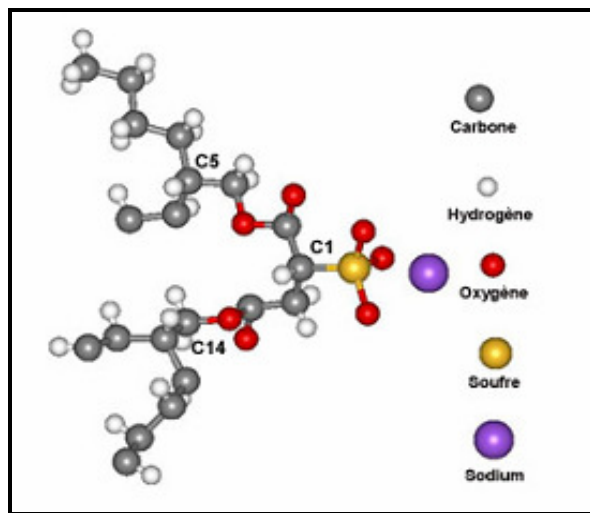
- Constantes de force ( $k_b, k_\theta, K_\phi, k_\omega$ ) sont en Kcal/mol.
- Distances d'équilibre des liaisons ( $r_0$ ) sont en Å.
- Les angles ( $\theta_0, \delta$ ) sont en degrés.
- $r_{ij}$  est en Å avec  $R^* = \sigma \sqrt{2}$  avec  $\sigma$  le diamètre de Lennard-Jones.
- Les interactions 1-4 sont données avec le facteur d'échelle de CHARMM (MacKerell *et al.*, 1998a) (i.e. 1.0 pour les interactions charge-charge et 1.0 pour les interactions de Lennard-Jones).

Pour tous les modèles moléculaires décrits dans cette annexe, les liaisons covalentes impliquant les atomes d'hydrogène sont modélisées à l'aide de liaisons rigides à leurs valeurs d'équilibres à l'aide de la méthode de contraintes (Ciccotti et Ryckaert, 1986).

## A2.2 Les paramètres des champs de force pour les modèles de tensioactifs

### A2.2.1 La molécule d'AOT

Sur la Fig. A2-1, nous donnons le stéréoisomères « plan » de l'AOT.



**Figure A2-1:** La molécule d'AOT  $R(C1)R5(C5)S(C14)$  en représentation « balls and stick ». Les atomes de carbones sont colorés en gris, l'atome de soufre en orange, les atomes d'oxygène en rouge, les atomes d'hydrogène en blanc et le contre ion en violet.

Les paramètres du champ de force pour l'AOT sont donnés dans le listing ci-dessous selon le format utilisé par ORAC. Dans cette liste, les directives **BOND**, **BENDINGS**, **TORSION**, **PROPER** et **IMPROPER TORSION** fournissent les paramètres du potentiel pour les liaisons, les angles de valences, les torsions propres et impropres, respectivement. La directive **NONBONDED MIXRULE** fournit les paramètres de Lennard-Jones. Les paramètres spécifiques (i.e. qui diffèrent de ceux initialement donnés par le champs de force CHARMM27) sont issus du travail de Chanda et al pour le système binaire AOT/eau (Chanda *et al.*, 2005). En ce qui concerne les autres paramètres intramoléculeaires, ils ont été repris du champ de force CHARMM27 pour les lipides (MacKerell *et al.*, 1998a).

# P arameter File

```

# \\\ parameters for simulation of AOT\\
# in decan solvent
# Taken from Charmm 27
# Translated to orac format
#\\
#
# SOD
#
# OS1 OS2 OS3
#  \  | /
#   \-S-/
#
# 03=C3-----C1-----C2-H21
# |           |           |
# 02         H11         C12=O3
# |         |           |
# H61 H41-C4-H42 H101     04
# |         |           |
# H62-C6-----C5-----C10-H102 H132-C13-H131 H151
# |         |           |           |
# H72-C7-H71 H51 H112-C11-H111 H141-C14-----C15-H152
# |         |           |           |
# H82-C8-H81 H113     H192-C19-H191 H162-C16-H161
# |         |           |           |
# H92-C9-H91 H202 C20-H201 H172-C17-H171
# |         |           |           |
# H93 H203 H182-C18-H181
# |
# H183
#
#####
# BOND Unit: Kcal/mol-1 And angstroms
#####
#BONDS
#
#V(bond) = Kb(b - b0)**2
#
#Kb: kcal/mole/A**2
#b0: A
#
#atom type Kb      b0
BOND
ct13 c1      200.00  1.522
ct12 c1      200.00  1.522
ct11 c1      200.00  1.522
obl  c1      750.00  1.220
ocl  c1      525.00  1.260
osl  c1      150.00  1.334
ohl  c1      230.00  1.400
hol  ohl     545.00  0.960
ct11 hal1   309.00  1.111
ct12 hal2   309.00  1.111
ct13 hal3   322.00  1.111
ct13 os1    340.00  1.430
ct12 os1    340.00  1.430
ct11 os1    340.00  1.430
osl  pl     270.00  1.600
o2l  pl     580.00  1.480
ohl  pl     237.00  1.590
nh3l hcl    410.00  1.040
nh3l ct12   261.00  1.510
nt1  ct12   215.00  1.510
nt1  ct15   215.00  1.510
ct15 hl     300.00  1.080
ct12 hl     300.00  1.080
ct11 ct11   222.50  1.500
ct11 ct12   222.50  1.538
ct11 ct13   222.50  1.538
ct12 ct12   222.50  1.530
ct12 ct13   222.50  1.528
ct13 ct13   222.50  1.530
ohl  ct11   428.00  1.420
ohl  ct12   428.00  1.420
ohl  ct13   428.00  1.420
sl  o2l     540.00  1.448
sl  os1     250.00  1.575
cel2 cel2   510.00  1.330
hel2 cel2   365.00  1.100
cel1 ct13   383.00  1.504
cel1 cel2   500.00  1.342
hel1 cel1   360.50  1.100
cel1 ct12   365.00  1.502
cel1 cel1   440.00  1.340
sl  ct11   450.00  1.800
#####
#
#For tetraedr carbon of isoctan
#
#####
ct0 ct13 222.50 1.538
ct0 ct12 222.50 1.538

```

```

#####
# isooctane and the aot
#####

ct11 hal1 309.00 1.111
ct12 hal2 309.00 1.111
ct13 hal3 322.00 1.111
ct11 ct11 222.50 1.500
ct11 ct12 222.50 1.538
ct11 ct13 222.50 1.538
ct12 ct12 222.50 1.530
ct12 ct13 222.50 1.528

#####
#For TIP3P water model
#####

#ht ht 0.0 1.5139
ht ht 450.0 1.5139
ht ot 450.0 0.9572
END

```

```

BENDINGS
obl c1 ct13 70.00 125.00 20.00 2.44200
obl c1 ct12 70.00 125.00 20.00 2.44200
obl c1 ct11 70.00 125.00 20.00 2.44200
osl c1 obl 90.00 125.90 160.00 2.25760
c1 os1 ct11 40.00 109.60 30.00 2.26510
c1 os1 ct12 40.00 109.60 30.00 2.26510
c1 os1 ct13 40.00 109.60 30.00 2.26510
hal2 ct12 c1 33.00 109.50 30.00 2.16300
hal3 ct13 c1 33.00 109.50 30.00 2.16300
ct12 ct12 c1 52.00 108.00
ct13 ct12 c1 52.00 108.00
ct12 ct11 c1 52.00 108.00
ct11 ct12 c1 52.00 108.00
osl c1 ct13 55.00 109.00 20.00 2.32600
osl c1 ct12 55.00 109.00 20.00 2.32600
ohl c1 obl 50.00 123.00 210.00 2.26200
ocl c1 ct12 40.00 118.00 50.00 2.38800
ocl c1 ct13 40.00 118.00 50.00 2.38800
ocl c1 ocl 100.00 124.00
ohl c1 ct13 55.00 110.50
ohl c1 ct12 55.00 110.50
hol ohl c1 55.00 115.00
osl ct11 ct12 75.70 110.10
osl ct11 ct13 75.70 110.10
osl ct12 ct11 75.70 110.10
osl ct12 ct12 75.70 110.10
osl ct12 ct13 75.70 110.10
hal2 ct12 hal2 35.50 109.00 5.40 1.80200
hal3 ct13 hal3 35.50 108.40 5.40 1.80200
hal1 ct11 os1 60.00 109.50
hal2 ct12 os1 60.00 109.50
hal3 ct13 os1 60.00 109.50
ct12 os1 pl 20.00 120.00 35.00 2.33000
ct13 os1 pl 20.00 120.00 35.00 2.33000
hol ohl pl 30.00 115.00 40.00 2.30000
osl pl os1 80.00 104.30
osl pl o2l 98.90 111.60
osl pl ohl 48.10 108.00
o2l pl o2l 120.00 120.00
o2l pl ohl 98.90 108.23
nt1 ct12 hl 40.00 109.50 27.00 2.13000
nt1 ct15 hl 40.00 109.50 27.00 2.13000
hl ct12 hl 24.00 109.50 28.00 1.76700
hl ct15 hl 24.00 109.50 28.00 1.76700
ct15 nt1 ct12 60.00 109.50 26.00 2.46600
ct15 nt1 ct15 60.00 109.50 26.00 2.46600
hl ct12 ct12 33.43 110.10 22.53 2.17900
hl ct12 ct13 33.43 110.10 22.53 2.17900
hal1 ct11 ct11 34.50 110.10 22.53 2.17900
hal1 ct11 ct12 34.50 110.10 22.53 2.17900
hal1 ct11 ct13 34.50 110.10 22.53 2.17900
hal2 ct12 ct11 26.50 110.10 22.53 2.17900
hal2 ct12 ct12 26.50 110.10 22.53 2.17900

s1 ct11 hal1 34.50 110.10 22.53 2.17900
s1 ct11 c1 52.00 108.00
s1 ct11 ct12 58.35 113.50 11.16 2.56100
o2l s1 o2l 130.00 109.47 35.00 2.45000
ct11 c1 os1 55.00 109.00 20.00 2.32600
o2l s1 ct11 85.00 98.00
#####
#####
#
#For tetraedr carbon of isoocetan
#
#####
#####
hal1 ct11 c1 33.000 109.50 30.00 2.16300
ct12 ct11 ct12 58.350 113.50 11.16 2.56100
ct11 ct12 ct13 58.350 113.50 11.16 2.56100
ct11 ct12 ct12 58.350 113.50 11.16 2.56100
ct13 ct0 ct13 58.350 113.50 11.16 2.56100
hal2 ct12 ct0 26.500 110.10 22.53 2.17900
ct13 ct0 ct12 58.350 113.50 11.16 2.56100
ct0 ct12 hal2 26.500 110.10 22.53 2.17900
hal3 ct13 ct0 33.430 110.10 22.53 2.17900
hal2 ct12 ct0 26.500 110.10 22.53 2.17900
ct0 ct12 ct11 58.350 113.50 11.16 2.56100
ct13 ct11 ct13 58.350 113.50 11.16 2.56100
#####
#
#####
hal3 ct13 hal3 35.500 109.00
hal2 ct12 hal2 26.500 110.10
hal2 ct12 ct13 34.600 110.10
hal2 ct12 ct12 26.500 110.10
ct13 ct12 ct12 58.000 115.00
hal3 ct13 ct12 34.600 110.10
ct12 ct12 ct12 58.350 113.60
hal2 ct12 ct13 34.600 110.10

```

ct12	ct13	hal3	34.600	110.10
hal3	ct13	ct11	33.430	110.10
ct11	ct13	hal3	33.430	110.10
ct11	ct12	ct11	58.350	113.50
ct12	ct11	ct13	58.350	113.50
ht	ot	ht	55.000	104.52

END



TORSION PROPER

x	ct11	ohl	x	0.1400	3	0.0
x	ct12	ohl	x	0.1400	3	0.0
x	ct13	ohl	x	0.1400	3	0.0
obl	cl	ct12	hal2	0.0000	6	180.0
obl	cl	ct13	hal3	0.0000	6	180.0
obl	cl	ct11	hal1	0.0000	6	180.0
osl	cl	ct12	hal2	0.0000	6	180.0
osl	cl	ct13	hal3	0.0000	6	180.0
osl	cl	ct11	hal1	0.0000	6	180.0
obl	cl	osl	ct11	0.9650	1	180.0
obl	cl	osl	ct11	3.8500	2	180.0
obl	cl	osl	ct12	0.9650	1	180.0
obl	cl	osl	ct12	3.8500	2	180.0
obl	cl	osl	ct13	0.9650	1	180.0
obl	cl	osl	ct13	3.8500	2	180.0
x	cl	osl	x	2.0500	2	180.0
x	ct12	cl	x	0.0500	6	180.0
x	ct13	cl	x	0.0500	6	180.0
x	ct11	cl	x	0.0500	6	180.0
x	cl	ohl	x	2.0500	2	180.0
hal2	ct12	cl	ohl	0.0000	6	180.0
hal3	ct13	cl	ohl	0.0000	6	180.0
osl	pl	osl	ct12	1.2000	1	180.0
osl	pl	osl	ct12	0.1000	2	180.0
osl	pl	osl	ct12	0.1000	3	180.0
o2l	pl	osl	ct12	0.1000	3	0.0
osl	pl	osl	ct13	1.2000	1	180.0
osl	pl	osl	ct13	0.1000	2	180.0
osl	pl	osl	ct13	0.1000	3	180.0
o2l	pl	osl	ct13	0.1000	3	0.0
ohl	pl	osl	ct12	0.9500	2	0.0
ohl	pl	osl	ct12	0.5000	3	0.0
ohl	pl	osl	ct13	0.9500	2	0.0
ohl	pl	osl	ct13	0.5000	3	0.0
x	ohl	pl	x	0.3000	3	0.0
x	ct11	osl	x	0.0000	3	0.0
x	ct12	osl	x	0.0000	3	0.0
x	ct13	osl	x	0.0000	3	0.0
ct13	ct12	osl	cl	0.7000	1	180.0
ct12	ct12	osl	cl	0.7000	1	180.0
ct13	ct11	osl	cl	0.7000	1	180.0
ct12	ct11	osl	cl	0.7000	1	180.0
ct11	ct12	osl	cl	0.7000	1	180.0
sl	ct11	ct12	cl	0.7000	1	180.0
ct11	ct12	cl	osl	0.1500	1	180.0
ct11	ct12	cl	osl	0.1500	1	180.0
ct11	ct12	cl	osl	0.5300	2	180.0
ct12	ct12	cl	osl	0.1500	1	180.0
ct12	ct12	cl	osl	0.1500	1	180.0
ct12	ct12	cl	osl	0.5300	2	180.0
ct12	ct11	cl	osl	0.1500	1	180.0
ct12	ct11	cl	osl	0.1500	1	180.0
ct12	ct11	cl	osl	0.5300	2	180.0
ct13	ct12	cl	osl	0.1500	1	180.0
ct13	ct12	cl	osl	0.1500	1	180.0
ct13	ct12	cl	osl	0.5300	2	180.0
sl	ct11	cl	osl	0.1500	1	180.0
sl	ct11	cl	osl	0.1500	1	180.0
sl	ct11	cl	osl	0.5300	2	180.0
x	ct12	nt1	x	0.2600	3	0.0
x	ct15	nt1	x	0.2300	3	0.0
x	ct12	nh31	x	0.1000	3	0.0
nh31	ct12	ct12	ohl	0.7000	1	180.0
nh31	ct12	ct12	osl	0.7000	1	180.0
nt1	ct12	ct12	ohl	4.3000	1	180.0
nt1	ct12	ct12	ohl	0.4000	3	180.0
nt1	ct12	ct12	ohl	0.4000	3	180.0
nt1	ct12	ct12	osl	3.3000	1	180.0
nt1	ct12	ct12	osl	0.4000	3	180.0
nt1	ct12	ct12	osl	0.4000	3	180.0
x	ct11	ct11	x	0.2000	3	0.0
x	ct11	ct12	x	0.2000	3	0.0
x	ct11	ct13	x	0.2000	3	0.0
hal3	ct13	osl	sl	0.0000	3	0.0
ct12	osl	sl	o2l	0.0000	3	0.0
ct13	osl	sl	o2l	0.0000	3	0.0
cl	ct11	sl	o2l	0.0000	3	0.0
hal1	ct11	sl	o2l	0.0000	3	0.0
ct12	ct11	sl	o2l	0.0000	3	0.0
hel1	cel1	cel1	hel1	1.0000	2	180.0
ct13	cel1	cel1	hel1	1.0000	2	180.0
x	cel1	cel1	x	0.1300	1	180.0
x	cel1	cel1	x	24.0000	2	180.0
x	cel2	cel2	x	4.9000	2	180.0
ct12	cel1	cel2	hel2	5.2000	2	180.0
ct13	cel1	cel2	hel2	5.2000	2	180.0
hel1	cel1	cel2	hel2	5.2000	2	180.0
cel1	cel1	ct12	hal2	0.0300	3	0.0
cel1	cel1	ct13	hal3	0.0300	3	0.0
cel1	cel1	ct12	ct12	0.4000	3	0.0
cel2	cel1	ct12	ct12	0.4000	3	0.0

```

cel2 cel1 ct12 ct13      0.4000  3      0.0
cel2 cel1 ct12 hal2     0.1200  3      0.0
cel2 cel1 ct13 hal3     0.0500  3     180.0
hel1 cel1 ct12 ct12     0.1200  3      0.0
hel1 cel1 ct12 ct13     0.1200  3      0.0
hel1 cel1 ct12 hal2     0.8700  3      0.0
hel1 cel1 ct13 hal3     0.3400  3      0.0
x   ct0 ct13   x         0.200  3      0.0
x   ct0 ct12   x         0.200  3      0.0
#####
# For the isooctan and aot aot too
#
#####
x   ct12 ct12 x         0.1900  3      0.0
x   ct12 ct13 x         0.1600  3      0.0
x   ct13 ct13 x         0.1525  3      0.0
ct13 ct12 ct12 ct13     0.1000  2     180.0
ct13 ct12 ct12 ct13     0.1500  4      0.0
ct13 ct12 ct12 ct13     0.1000  6     180.0
ct12 ct12 ct12 ct13     0.1000  2     180.0
ct12 ct12 ct12 ct13     0.1500  4      0.0
ct12 ct12 ct12 ct13     0.1000  6     180.0
ct12 ct12 ct12 ct12     0.1000  2     180.0
ct12 ct12 ct12 ct12     0.1500  4      0.0
ct12 ct12 ct12 ct12     0.1000  6     180.0
obl x   x   cl         100.00  0.00000
hel2 hel2 cel2 cel2      3.00  0.00000
ocl x   x   cl         96.00  0.00000
END

```

```

NONBONDED MIXRULE
#####
#For isooctan and aot molecule too
#####
# s(all) e(all) s(14) e(14) mass
hol 0.22450 -0.04600 0.00000 0.00000 1.00800
hcl 0.22450 -0.04600 0.00000 0.00000 1.00800
hl 0.70000 -0.04600 0.00000 0.00000 1.00800
hel1 1.25000 -0.03100 0.00000 0.00000 1.00800
hel2 1.26000 -0.02600 0.00000 0.00000 1.00800
cl 2.00000 -0.07000 0.00000 0.00000 12.01100
ctl1 2.27500 -0.02000 0.00000 0.00000 12.01100
#####
# For decan and aot molecule
#####
hal1 1.32000 -0.02200 0.00000 0.00000 1.00800
hal2 1.34000 -0.02800 0.00000 0.00000 1.00800
hal3 1.34000 -0.02400 0.00000 0.00000 1.00800
ctl2 2.01000 -0.05600 0.00000 0.00000 12.01100
ctl3 2.04000 -0.07800 0.00000 0.00000 12.01100
#####
ctl5 2.06000 -0.08000 0.00000 0.00000 12.01100
cel1 2.09000 -0.06800 0.00000 0.00000 12.01100
cel2 2.08000 -0.06400 0.00000 0.00000 12.01100
obl 1.70000 -0.12000 0.00000 0.00000 15.99940
ocl 1.70000 -0.12000 0.00000 0.00000 15.99940
o2l 1.70000 -0.12000 0.00000 0.00000 15.99940
ohl 1.77000 -0.15210 0.00000 0.00000 15.99940
nh3l 1.85000 -0.20000 0.00000 0.00000 14.00700
ntl 1.85000 -0.20000 0.00000 0.00000 14.00700
sl 2.10000 -0.47000 0.00000 0.00000 32.06000
sod 1.36375 -0.04690 0.00000 0.00000 22.98977
osl 1.77000 -0.1521 0.00000 0.00000 15.99940
#####
#
#For tetraedr carbon of isooctan
#
#####
ct0 2.27500 -0.02000 0.00000 0.00000 12.01100
#####
# For the TiP3P water
#####
ht 0.22450 -0.04600 0.00000 0.00000 1.00800
ot 1.76820 -0.15210 0.00000 0.00000 15.99940
#####
END

```



```

h10  hal2  0.0900
group
c8   ct12 -0.1800
h11  hal2  0.0900
h12  hal2  0.0900
group
c9   ct13 -0.2700
h13  hal3  0.0900
h14  hal3  0.0900
h15  hal3  0.0900
group
c10  ct12 -0.1800
h16  hal2  0.0900
h17  hal2  0.0900
group
c11  ct13 -0.2700
h18  hal3  0.0900
h19  hal3  0.0900
h20  hal3  0.0900
group
c12  c1    0.6300
o3   obl  -0.5200
o4   os1  -0.3400
group
c13  ct12 -0.1800
h21  hal2  0.0900
h22  hal2  0.0900
group
c14  ct11 -0.0900
h23  hal1  0.0900
group
c15  ct12 -0.1800
h24  hal2  0.0900
h25  hal2  0.0900
group
c16  ct12 -0.1800
h26  hal2  0.0900
h27  hal2  0.0900
group
c17  ct12 -0.1800
h28  hal2  0.0900
h29  hal2  0.0900
group
c18  ct13 -0.2700
h30  hal3  0.0900
h31  hal3  0.0900
h32  hal3  0.0900
group
c19  ct12 -0.1800
h33  hal2  0.0900
h34  hal2  0.0900
group
c20  ct13 -0.2700
h35  hal3  0.0900
h36  hal3  0.0900
h37  hal3  0.0900
#group
#na  sod    1.0000
end
bonds
s    os1   s    os2   s    os3
s    c1    c1    h1
c1   c3    c3    o1    c3    o2
o2   c4    c4    h4    c4    h5
c4   c5    c5    h6
c5   c6    c6    h7    c6    h8
c6   c7    c7    h9    c7    h10
c7   c8    c8    h11   c8    h12
c8   c9    c9    h13   c9    h14    c9    h15
c5   c10   c10   h16   c10   h17
c10  c11   c11   h18   c11   h19    c11   h20
c1   c2    c2    h2    c2    h3
c2   c12   c12   o3    c12   o4
o4   c13   c13   h21   c13   h22
c13  c14   c14   h23
c14  c15   c15   h24   c15   h25
c15  c16   c16   h26   c16   h27
c16  c17   c17   h28   c17   h29
c17  c18   c18   h30   c18   h31    c18   h32
c14  c19   c19   h33   c19   h34
c19  c20   c20   h35   c20   h36    c20   h37
end

imphd
o1   c1    o2    c3
o3   c2    o4    c12
end

termatom **
RESIDUE_END

```

## RESIDUE ISO ( Total Charge = 0.0)

```
atoms
group
c21 ct13 -0.2700
h38 hal3 0.0900
h39 hal3 0.0900
h40 hal3 0.0900
group
c22 ct0 0.0000
group
c23 ct12 -0.1800
h41 hal2 0.0900
h42 hal2 0.0900
group
c24 ct11 -0.0900
h43 hal1 0.0900
group
c25 ct13 -0.2700
h44 hal3 0.0900
h45 hal3 0.0900
h46 hal3 0.0900
# 3 methyl
group
c26 ct13 -0.2700
h47 hal3 0.0900
h48 hal3 0.0900
h49 hal3 0.0900
group
c27 ct13 -0.2700
h50 hal3 0.0900
h51 hal3 0.0900
h52 hal3 0.0900
group
c28 ct13 -0.2700
h53 hal3 0.0900
h54 hal3 0.0900
h55 hal3 0.0900
end
```

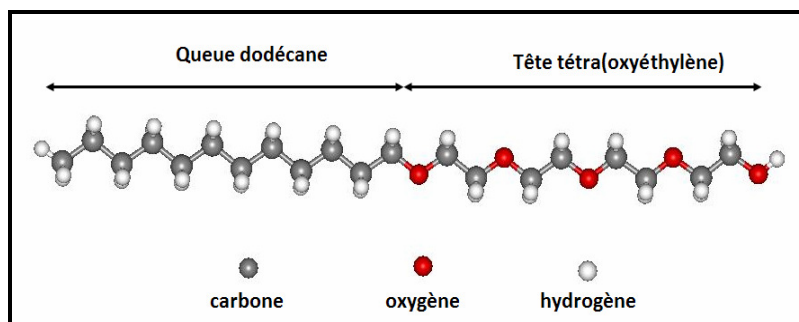
## bonds

```
c21 c22 c22 c23 c23 c24
c24 c25 c22 c26 c22 c27
c24 c28
c21 h38 c21 h39 c21 h40
c23 h41 c23 h42
c24 h43
c25 h44 c25 h45 c25 h46
c26 h47 c26 h48 c26 h49
c27 h50 c27 h51 c27 h52
c28 h53 c28 h54 c28 h55
end
```

```
terminom **
RESIDUE_END
```

### A2.2.2 La molécule de $C_{12}E_4$

Sur la Fig. A2-2, nous donnons la structure moléculaire du  $C_{12}E_4$  en conformation étendue.



**Figure A2-2** : La molécule de  $C_{12}E_4$  en représentation « balls and stick ».

Les paramètres inter et intramoléculaires utilisés pour modéliser la molécule de  $C_{12}E_4$  dans nos simulations viennent de plusieurs origines : la "queue" hydrocarbonée dodécane ( $C_{12}$ ) et la partie terminale hydroxyle (OH) sont issus du champ de force CHARMM27. Pour la tête hydrophile tétra éthylène-oxyde (i.e.  $EO_4$ ), nous avons utilisé les paramètres inter et intramoléculaires de Tasaky (Tasaki, 1996) que nous rappelons dans les Tab. A2-1 à A2-5.

Liaison	$K_b$ (Kcal/mol)	$r_o$ (Å)
C-C	618.0	1.51
C-H	655.0	1.09
O-H	739.0	1.39

**Tableau A2-1** : Les paramètres de liaisons pour les atomes de la tête hydrophile éthylène-oxyde (EO).  $K_b$  et  $r_o$  sont les valeurs de la constante de force et de la longueur de la liaison à l'équilibre, respectivement.

Angle	$K_\theta$ (Kcal/mol)	$\theta_0$ (degrés)
C-C-C	107.0	111.05
C-C-H	86.0	109.54
H-C-H	77.0	108.36
C-C-O	172.0	109.09
O-C-H	112.0	110.17
C-O-C	149.0	108.00

**Tableau A2-2** : Les paramètres d'angle de valence pour les atomes de la tête hydrophile éthylène-oxyde (EO).  $K_\theta$  et  $\theta_0$  sont les valeurs de la constante de force et de la valeur de l'angle de valence pour le triplet d'atomes, respectivement.

Torsion	$K_{\phi}$ (Kcal/mol)	$\delta$ (degrés)	n
CC-OC	-0.4	0.0	1
CC-OC	-0.6	180.0	2
CC-OC	1.2	0.0	3
OC-CO	-3.8	0.0	1
OC-CO	-1.7	180.0	2
OC-CO	0.8	0.0	3
HC-OC	0.4	0.0	3

**Tableau A2-3** : Les paramètres de "torsion" pour les dièdres de la tête hydrophile éthylène-oxyde (EO).  $K_{\phi}$ ,  $\delta$  et n la constante de force, phase et la périodicité.

Atome	q (e)
C	+0.096
O	-0.580
H	+0.097

**Tableau A2-4** : Les charges partielles atomiques pour les atomes présents dans la tête hydrophile éthylène-oxyde (EO).

Atome	$\sigma_i$ (Å)	$\epsilon_i$ (Kcal/mol)
C	1.9301	0.095
H	1.683	0.098
O	1.599	0.199

**Tableau A2-5** : Paramètres de Lennard-Jones pour les atomes du groupe éthylène-oxyde (EO).

## A2.3 Le champ de force pour l'alanine octapeptide

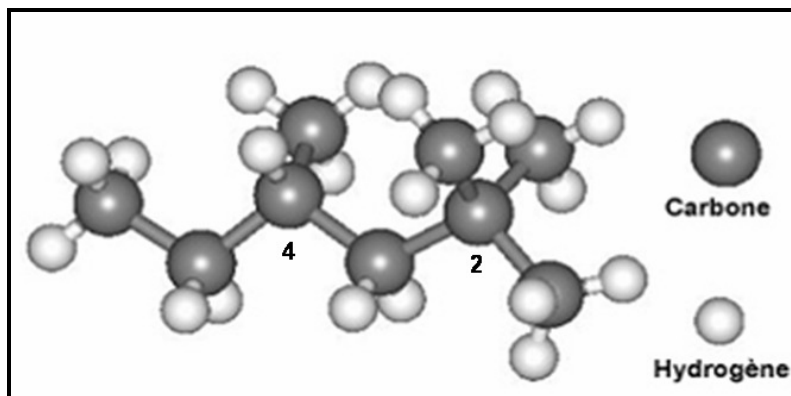
Le peptide simulé est l'alanine octapeptide zwitterionique avec une charge globale nulle (i.e. une charge +1 sur le résidu aminé  $N_{\text{term}}$  et une charge -1, sur le résidu  $C_{\text{term}}$ ). Les paramètres inter et intramoléculaires pour l'alanine sont issus du champ de force CHARMM27.

## A2.4 Les champs de force pour les solvants

### A2.4.1 L'isooctane

Sur la Fig. A2-3, nous donnons la structure de la molécule d'isooctane : les atomes de carbones sont toujours colorés en gris et les atomes d'hydrogène en blanc.



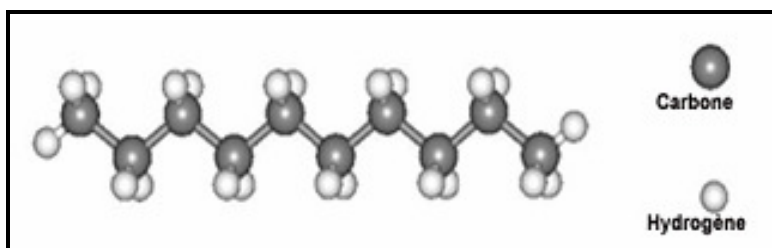


**Figure A2-3** : La molécule d'isooctane en représentation "balls and sticks".

Pour modéliser la molécule d'isooctane, nous avons utilisé les paramètres intra et intermoléculaires du pentane du champ de force CHARMM27 à laquelle, nous avons rajouté 3 groupes méthyles : sur les carbones 2-2 et 4. Pour l'atome substitué en position 2 ( $ct_0$ ), la charge partielle de l'atome a été mise à 0. Les différents paramètres sont donnés sur le listing de la Page 135 à 144.

#### A2.4.2 Le decane

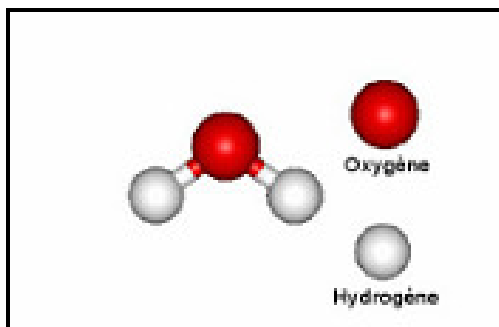
Comme pour la molécule d'isooctane précédente, nous représentons sur la Fig. A2-4, la molécule de décane est représentée en "balls and sticks" avec les atomes de carbones en gris et les atomes d'hydrogènes en blanc, les valeurs intra et intermoléculaires sont données par le champ de force CHARMM27 pour les lipides (MacKerell *et al.*, 1998a).



**Figure A2-4** : La molécule décane en représentation « balls and stick ».

### A3.5 Les champs de force pour les molécules d'eau

Pour nos simulations, nous avons utilisé, en fonction du système simulé, deux modèles d'eau qui diffèrent par leurs paramètres intra et intermoléculaires (Mark et Nilsson, 2001). Pour le système micellaire inverse d'AOT, nous avons utilisé le modèle à 3 points de charges rigides (i.e. TIP3) de Jorgensen *et al* (Jorgensen *et al.*, 1983), alors que pour le système micellaire inverse avec le  $C_{12}E_4$ , nous avons utilisé le modèle SPC de Berendsen *et al* (Berendsen *et al.*, 1981). Dans les Tab. A2-6 à A2-9, nous donnons les différents paramètres intra et intermoléculaires qui permettent de les différencier.



**Figure A2.5** : La molécule d'eau en représentation en style « balls and stick ».

Modèle d'eau	TIP3		SPC	
Liaison	$K_b$ (Kcal/mol)	$r_o$ (Å)	$K_b$ (Kcal/mol)	$r_o$ (Å)
O-H	450.0	0.957	450.0	1.00
H-H	450.0	1.514	450.0	1.6329

**Tableau A2-6** : Paramètres de liaison pour les deux types d'eau TIP3 et SPC.

Modèle d'eau	TIP3		SPC	
Angle	$K_\theta$ (Kcal/mol)	$\theta_o$ (Å)	$K_\theta$ (Kcal/mol)	$\theta_o$ (Å)
H-O-H	55.00	104.5	55.0	109.47

**Tableau A2-7** : Paramètres de liaisons pour les deux types d'eau TIP3 et SPC.

Modèle d'eau	TIP3	SPC
Charge	$q(e)$	$q(e)$
O	-0.834	-0.820
H	+0.417	+0.410

**Tableau A2-8** : Charges partielles atomiques pour l'oxygène et d'hydrogène de l'eau Les paramètres de liaison pour les deux types d'eau TIP3 et SPC

Modèle d'eau	TIP3		SPC	
Atome	$\sigma_i$ (Å)	$\epsilon_i$ (Kcal/mol)	$\sigma_i$ (Å)	$\epsilon_i$ (Kcal/mol)
O	1.7682	0.2245	1.7766	0.1554
H	0.1521	0.0460	0.0000	0.0000

**Tableau A2-9** : Paramètres de Lennard-Jones pour les atomes d'oxygène et d'hydrogène des modèles d'eau TIP3 et SPC.

## Annexe III : Influence du nombre d'agrégation sur la structure des micelles inverses d'AOT

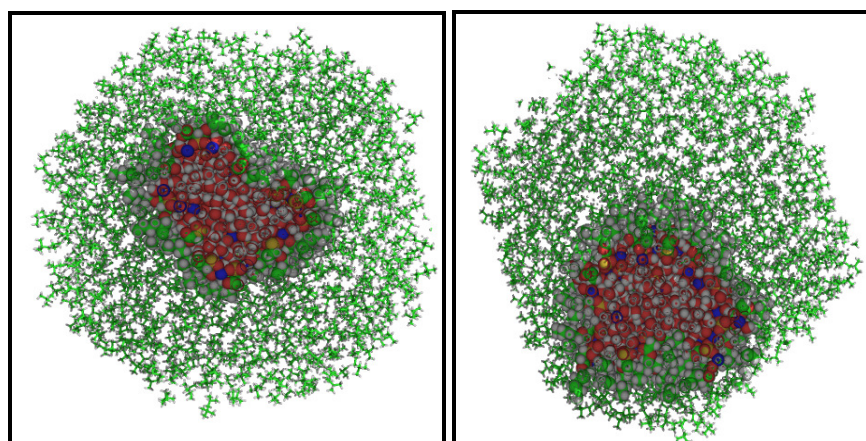
Dans cette annexe, nous donnons les résultats des simulations de micelles inverses d'AOT avec une diminution de 10 % ( $W_o = 5.7$ ) et 20 % ( $W_o = 6.5$ ) du nombre de molécules d'AOT par rapport à la micelle de rapport  $W_o=5$  simulée dans l'article (Abel *et al.*, 2004). Ces simulations ont été effectuées pour tester l'influence du nombre d'agrégation sur la structure des micelles. Le protocole de simulation utilisée dans ces simulations est le même que celui donné dans l'article.

### A3.1 Les systèmes simulés

Les deux micelles ont été construites à partir de la micelle avec un rapport  $W_o=5$  contenant 64 molécules d'AOT à laquelle nous avons enlevé ~10 % et ~20% de molécules de tensioactif, respectivement pour obtenir des micelles de contenant finalement 56 (RM56) et 49 (RM49) monomères de détergents. Ces micelles ont été insérées dans des boîtes de solvant contenant 1355 et 1280 molécules d'isooctane, respectivement, pour simuler une phase  $L_2$  expérimentale. Ces deux systèmes ont été simulés durant 1ns à  $T=300$  K et  $P=0.1$  MPa. La composition de ces systèmes est donnée dans le Tab. A3-I donnée et sur les Fig. A3-I, nous avons représenté les configurations des deux solutions micellaires.

Système	$W_o$	$R_w$	$n_{AOT}$	$n_{H_2O}$	$n_{iso}$	$a_0$	$n_{atm}$	T (ns)
RM56	5.7	15.7	56	320	1355	67.5	39886	1.0
RM49	6.5	15.7	49	320	1280	67.5	36984	1.0

**Tableau A3-I :** La composition des systèmes.  $R_w$  (Å) donne le rayon initial du cœur d'eau des micelles inverses.  $n_{aot}$ ,  $n_{H_2O}$  et  $n_{iso}$  sont les nombres de molécules d'AOT, d'eau et d'isooctane respectivement.  $t$  (ns) est le temps de simulation excluant la période d'équilibration (50 ps).



**Figure A3-2:** Micelle RM49 et RM56 à la fin de la simulation ( $t=1$  ns) Les boîtes de simulation sont coupées selon un plan verticale passant par le centre de masse de la micelle Les atomes d'AOT, de sodium et d'eau sont représentés en style CPK, alors que les molécules d'Isooctane sont représentées par des « sticks » verts.

### A3.2 Compositions des systèmes

Dans le Tableau A3-2, nous donnons les compositions des deux solutions micellaires. Nous avons calculé les fractions volumiques moyennes en solvant  $\phi_{iso}$  et en micelle  $\phi_{mic}$  en fonction du volume total de la solution  $V_T$ . Les densités simulées ont été comparées aux densités expérimentales obtenues par Amararene *et al.* (Amararene *et al.*, 2000) pour des solutions micellaires avec des fractions volumiques identiques. Les écarts relatifs  $\Delta\rho$  (en %) entre les valeurs expérimentales et simulées sont donnés dans la dernière colonne du Tableau.

Système	$W_o$	$V_T$	$\phi_{iso}$	$\phi_{MIC}$	$\rho_{sim}$	$\rho_{exp}$	$\Delta\rho$
RM56	5.7	421824 ± 1629	0.90	0.10	0.730	0.728	0.3
RM49	6.5	395889 ± 1620	0.89	0.11	0.733	0.732	0.1

**Tableau A3-2** : Compositions des systèmes simulés.  $V_T$  (en  $\text{\AA}^3$ ) est le volume moyen de la cellule de simulation.  $\phi_{iso}$  et  $\phi_{MIC}$  sont les fractions volumiques d'isooctane et de micelle dans la boîte, respectivement. Et  $\rho_{sim}$  et  $\rho_{exp}$  les densités (en  $\text{g/cm}^3$ ) simulées et expérimentales et  $\Delta\rho$  l'écart relatif entre ces valeurs.

### A3.3 Forme des micelles inverses

Les formes des micelles et des cœurs d'eau ont été déterminées à partir des valeurs du tenseur d'inertie (expression 2 de l'article (Abel *et al.*, 2004)). Les longueurs moyennes des semiaxes des ellipsoïdes pour les micelles et les cœurs d'eau sont données dans les colonnes 3, 4 et 5 du Tab. A3-3. Les rapports d'anisotropies  $a/c$  et les excentricités  $e$  moyennes sont reportés dans les deux dernières colonnes du tableau.

Micelle	Région	a	b	c	a/c	e
$W_o=5.7$	Micelle	25.25 ± 0.42	23.79 ± 0.44	17.90 ± 0.55	1.41 ± 0.55	0.70 ± 0.03
	Cœur d'eau	18.12 ± 0.56	17.02 ± 0.62	11.35 ± 0.50	1.60 ± 0.10	0.78 ± 0.03
$W_o=6.5$	Micelle	25.09 ± 0.78	23.03 ± 0.44	19.62 ± 0.55	1.28 ± 0.07	0.62 ± 0.05
	Cœur d'eau	20.86 ± 0.89	18.12 ± 0.66	13.51 ± 0.68	1.54 ± 0.13	0.76 ± 0.05

**Tableau A3-3** : Paramètres moyens (en  $\text{\AA}$ ) de forme des micelles inverses de la partie aqueuse et du cœur d'eau.

### A3.4 Dimensions des micelles

Les dimensions des micelles et des cœurs d'eau ont été obtenues avec les rayons de girations  $R_g$ , et les rayons  $\bar{r}$  des sphères équivalentes, de volumes identiques aux ellipsoïdes. Trois rayons ont été calculés, celui de la micelle entière celui de la partie aqueuse (tête polaire SO3 des AOT, ions  $\text{Na}^+$  et molécules d'eau) et celui du cœur d'eau. Les valeurs moyennes obtenues sont données dans le Tab. A3-4.

Micelle	$R_g^{AOT}$ (Å)	$\bar{R}^{AOT}$	$R_g^{pc}$	$\bar{R}^{pc}$	$R_g^w$	$\bar{R}^w$
$W_o=5.7$	$17.4 \pm 0.5$	$22.0 \pm 0.5$	$13.9 \pm 0.6$	$17.3 \pm 0.7$	$12.2 \pm 0.4$	$15.1 \pm 0.4$
$W_o=6.5$	$15.3 \pm 0.6$	$22.4 \pm 0.6$	$12.7 \pm 0.8$	$15.7 \pm 1.0$	$13.7 \pm 0.6$	$17.2 \pm 0.6$

**Tableau A3-4:** Rayons des micelles inverses  $R_g^{AOT}$  et des cœurs d'eau,  $R_g^w$  (en Å) calculés avec l'expression  $\bar{R}^{AOT}$  et  $\bar{R}^w$  sont les rayons des sphères de volumes équivalentes aux ellipsoïdes de dimensions  $a$ ,  $b$  et  $c$  données dans le Tab. A3-2

### A3.5 Surface par tête polaire

Les surfaces par tête polaire  $A^h$  moyennes pour les deux micelles sont données dans le Tab. A3-5. Elles ont été calculées à partir des ellipsoïdes et  $A_e^h$  de l'approximation de sphéricité pour les cœurs d'eau  $A_s^h$ .

Micelle	$A_e^h$	$A_s^h$
$W_o=6.5$	55.9	51.2
$W_o=5.7$	86.6	75.9

**Tableau A3-5 :** Surfaces par tête polaire  $A^h$  (en Å<sup>2</sup>) pour les deux micelles.  $A_e^h$  et  $A_s^h$ . Elles ont été calculées à partir de l'ellipsoïde modélisant le cœur d'eau et la surface de la sphère du cœur d'eau de rayon  $R_g^w$ , respectivement.

### A3.6 Hydratation des têtes polaires

Les valeurs d'hydratation pour la tête polaire de l'AOT et les cations des micelles ont été calculées à partir des fonctions radiales de paires et sont données dans le Tab. A3-6. Ces valeurs peuvent être comparées aux valeurs données dans l'article (Abel *et al.*, 2004).

Micelle	S-H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	Na-H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	S-Na <sup>c</sup>
$W_o=6.5$	7.6	2.6	2.0
$W_o=5.7$	9.1	1.8	1.9

**Tableau A3-6 :** Nombre de plus proches voisins (de coordination) pour les atomes d'oxygène carbonyle et ester et les contre ions. Les nombres ont été obtenus en intégrant les  $\rho_a(r)$  à la distance  $d$ , ou  $d$  est le premier minimum des  $\rho_a(r)$ , après le premier, soit <sup>a</sup>  $d=5.3$  Å, <sup>b</sup>  $d=3.5$  Å et <sup>c</sup>  $d=5.0$  Å.



## Annexe IV : Simulation d'une micelle inverse d'AOT avec $W_o=2$

Dans cette annexe, nous donnons les résultats obtenus pour une micelle inverse d'AOT avec un rapport  $W_o=2$ , dont nous avons donné les valeurs des compressibilités isothermes dans le chapitre III.

### A4.1 Le système simulé

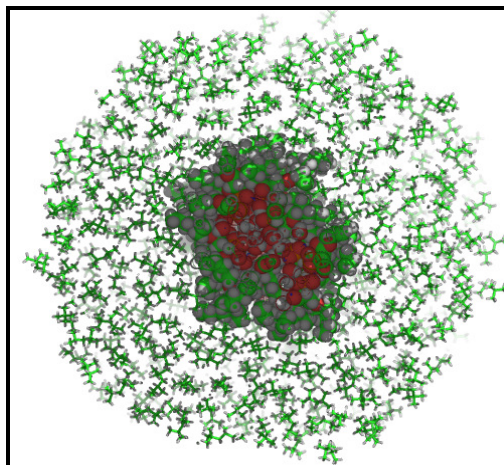
Pour construire cette micelle, nous avons utilisé une approche alternative à celle utilisée dans l'article (Abel *et al.*, 2004) pour obtenir les paramètres de structure. En effet, nous sommes partis de la fonction  $R_w$  en fonction de  $W_o$  ( $R_w=1.40*W_o+8.35$ ) déterminée dans l'article (Abel *et al.*, 2004), pour obtenir le rayon du cœur d'eau. Pour  $W_o=2$ , le rayon  $R_w$  calculé vaut donc  $\sim 11.2$  Å. Ce rayon est  $\sim 35$  % plus grand que celui calculé pour la micelle avec  $W_o=2$  à partir des valeurs expérimentales du Tab. I.2, en raison du fait que les paramètres d'ajustement linéaires obtenus dans notre article, notamment l'ordonnée à l'origine est plus élevée (8.35 Å vs. 5.26 Å).

Malgré cette différence, cette micelle inverse nous permet d'avoir une micelle peu hydratée, et donc de comparer les paramètres d'hydratation des têtes polaires des AOT et de dynamique de l'eau avec les autres micelles inverses. En utilisant le protocole de construction décrit dans la section II.11 du chapitre II, nous avons pu placer 33 molécules d'AOT planaires (conformation RRS) autour d'un cœur d'eau contenant 66 molécules d'eau et 33 ions  $Na^+$  (ce système sera par la suite appelé RM33). Il faut noter que ce nombre d'agrégation est  $\sim 30$  % supérieur à celui calculé pour une micelle avec  $W_o=2$  dans le chapitre I à partir des valeurs expérimentales. Après la construction de cette micelle, celle-ci a été introduite dans une boîte de solvant contenant 899 molécules d'isooctane afin de reproduire une phase  $L_2$  expérimentale. Le protocole d'équilibration utilisé pour ce système est le même que celui utilisé pour préparer les micelles inverses avec un rapport  $W_o=3, 5$  et  $7$ , décrit dans l'article (Abel *et al.*, 2004) et donc ne sera pas détaillé.

Après la phase d'équilibration, ce système a été simulé durant 3 ns dans les mêmes conditions de température et de pression ( $T=300$  K et  $P=0.1$  MPa) que les autres simulations de micelles d'AOT. Les trajectoires atomiques de ce système ont été sauvegardées toutes les 240 fs. Dans le Tab. A4-1, nous donnons la composition de départ de ce système.

Système	$W_o$	$R_w$	$n_{AOT}$	$n_{H_2O}$	$n_{iso}$	$n_{atm}$	$t$
RM33	2	11.2	33	66	899	25552	3.0

**Tableau A4-1** : Composition du système micellaire avec un rapport  $W_o=2$ .  $R_w$  donne le rayon du cœur initial (en Å) de la micelle.  $n_{aot}$ ,  $n_{H_2O}$  et  $n_{iso}$  sont les nombres de molécules d'AOT, d'eau et d'isooctane respectivement.  $t$  (en ns), le temps de simulation excluant la période d'équilibration de 50 ps pour cette micelle.



**Figure A4-1** : Représentation de la micelle RM33 à la fin de la simulation ( $t=3$  ns) Les boîtes de simulation sont coupées selon un plan vertical passant par le centre de masse de la micelle. Les atomes d'AOT, de sodium et d'eau sont représentés en style CPK, alors que les molécules d'Isooctane sont représentées par des « sticks » verts.

## A4.2 Compositions du système

Dans le Tab. A4-2, nous donnons la composition de ce système. Nous avons calculé les fractions volumiques moyennes en solvant  $\phi_{iso}$  et en micelle  $\phi_{mic}$  par rapport au volume total de la solution  $V_T$ . Les densités simulées ont été comparées aux densités expérimentales obtenues par Amararene *et al* (Amararene *et al.*, 2000), pour des solutions micellaires avec des fractions volumiques identiques. L'écart relatif  $\Delta\rho$  entre la densité simulée et expérimentale donné dans la dernière colonne du Tab. A4.2 est exprimée en pourcentage.

$W_o$	$V_T$	$\phi_{iso}$	$\phi_{MIC}$	$\rho_{sim}$	$\rho_{exp}$	$\Delta\rho$
2	$272420 \pm 1337$	90.9	9.1	0.722	0.728	0.08

**Tableau A4-2** : Compositions des systèmes simulés.  $V_T$  (en  $\text{\AA}^3$ ) est le volume moyen de la cellule de simulation.  $\phi_{iso}$  et  $\phi_{MIC}$  sont les fractions volumiques en solvant et en micelle dans la boîte, respectivement. Et  $\rho_{sim}$  et  $\rho_{exp}$  les densités simulées et expérimentales ( $\text{g/cm}^3$ ).

## A4.3 Paramètres de forme de la micelle inverse

Les paramètres de forme de la micelle et de son cœur d'eau sont donnés dans le Tab. A4-3. Les valeurs moyennes des semi-axes  $a$ ,  $b$  et  $c$  des ellipsoïdes des micelles et des cœurs d'eau sont données dans les colonnes 3, 4 et 5 du Tab. A4-3 et les valeurs moyennes des rapports d'anisotropies  $a/c$  et des excentricités  $e$  correspondantes dans les deux dernières colonnes.

$W_o$	Région	$a$	$b$	$c$	$a/c$	$e$
2	Micelle	$19.4 \pm 0.41$	$18.13 \pm 0.51$	$13.89 \pm 0.50$	$1.39 \pm 0.07$	$0.69 \pm 0.04$
	Cœur d'eau	$18.1 \pm 0.56$	$17.02 \pm 0.62$	$11.35 \pm 0.50$	$1.60 \pm 0.10$	$0.78 \pm 0.03$

**Tableau A4-3** : Paramètres de forme des micelles inverses de la partie aqueuse et du cœur d'eau. Les longueurs moyennes des semi-axes  $a$ ,  $b$  et  $c$  sont exprimées en  $\text{\AA}$



En examinant les valeurs du Tab. A4-3, on constate que cette micelle a une forme ellipsoïdale avec un rapport moyen  $a/c$  pour la micelle, comparable à celui obtenu pour les micelles inverses avec un rapport  $W_o=3, 5$  et  $7$ . Dans le cas du cœur d'eau, celui-ci présente une forme aussi ellipsoïdale avec un rapport d'axe similaire aux micelles avec un rapport  $W_o=3, 5$  et  $7$ .

#### A4.4 Paramètres dimensionnels de la micelle inverse

Les dimensions des micelles et des cœurs d'eau sont données dans le Tableau A4.4 et ont été déterminées à partir des rayons de giration  $R_g$ , et des rayons  $\bar{R}$  des sphères de même volume que les ellipsoïdes de semiaxes  $a, b$  et  $c$ . Comme pour les autres micelles, trois rayons ont été calculés, celui de la micelle entière celui de la partie aqueuse (comprenant l'eau, les ions  $Na^+$  et les têtes polaires) et du cœur d'eau. Les valeurs moyennes obtenues ont été reportées dans le Tab. A4.4.

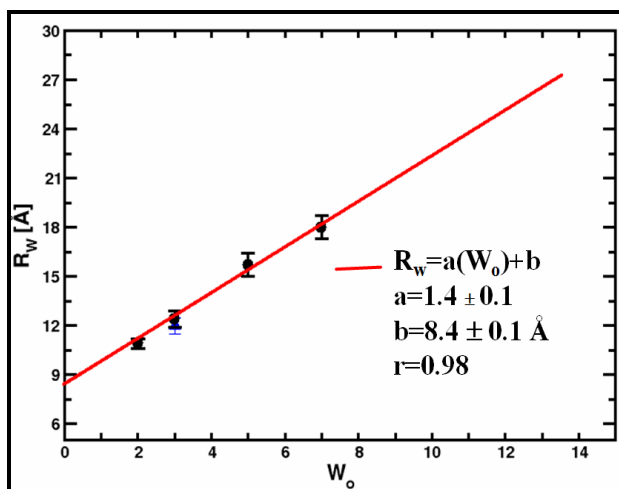
$W_o$	$R_g^{AOT}$	$\bar{R}^{AOT}$	$R_g^{pc}$	$R_g^w$	$\bar{R}^w$	$d_{Tail}$	$d_{e-To-e}$
2	$13.4 \pm 0.1$	$16.9 \pm 0.1$	$9.8 \pm 0.3$	$9.1 \pm 0.3$	$10.9 \pm 0.3$	6.0	$10.1 \pm 0.1$

**Tableau A4-4** : Rayons des micelles inverses  $R_g^{AOT}$  et des cœurs d'eau,  $R_g^w$  (en Å) calculés avec l'expression  $\bar{R}^{AOT}$  et  $\bar{R}^w$  sont les rayons des sphères de volumes équivalentes aux ellipsoïdes de dimensions  $a, b$  et  $c$  données dans le Tableau A4-2

La détermination des valeurs de  $\bar{R}^{AOT}$  et  $\bar{R}^w$  nous permet de calculer, l'épaisseur de la couche hydrophobe de cette micelle  $d_{Tail}$ . Pour cette micelle, nous trouvons que celle-ci est  $\sim 11\%$  plus faible que celles obtenues pour les autres micelles qui étaient proches de  $6.8 - 7.2$  Å. Ce résultat indique a) soit une diffusion plus importante de l'eau dans la couche hydrophobe de la micelle (qui va augmenter la valeur de  $\bar{R}^{AOT}$ ), b) soit un repliement plus important des molécules d'AOT (qui va diminuer la distance bout à bout de la molécule d'AOT,  $d_{e-To-e}$ ). La valeur similaire de  $d_{e-To-e}$  obtenue pour cette micelle par rapport aux autres valeurs données dans le Tableau 4 de l'article (Abel *et al.*, 2004) suggère que la première l'hypothèse est la plus vraisemblable.

##### A4.4.1 Variation du rayon du cœur d'eau en fonction de $W_o$

Sur la Fig. A4-2, nous avons reporté les dimensions des rayons des cœurs d'eau  $\bar{R}^w$  en fonction de  $W_o$  données dans l'article I en incluant la valeur obtenue pour la micelle avec un rapport  $W_o=2$  ( $10.9 \pm 0.3$  Å) (en noir).

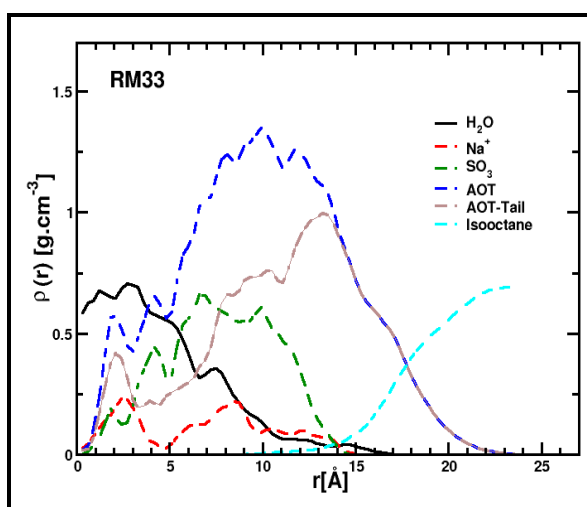


**Figure A4-2** : Variation de la dimension du cœur en fonction de  $W_o$

L'ajustement linéaire des points donne une droite de pente « a » égale à  $1.4 W_o \pm 0.1 \text{ \AA}$  et une ordonnée à l'origine « b » égale à  $8.4 \pm 0.1 \text{ \AA}$ . Ces valeurs sont similaires à celles calculées dans l'article I pour les micelles avec un rapport  $W_o=3$  à 7. La valeur de l'ordonnée à l'origine « b », nous permet de calculer le volume  $V_H$  de la tête polaire de l'AOT. Nous obtenons une valeur de  $V_H$  égale à  $168 \text{ \AA}^3$ , soit un rayon  $d_H$  et une épaisseur moyenne  $2d_H$  égalent à  $3.4 \text{ \AA}$  et  $6.8 \text{ \AA}$ , respectivement.

#### A4.5 Microstructure de la micelle inverse

Sur la Fig. A4-3, nous donnons le profil de densité radiale moyen  $\rho(r)$  obtenu pour cette micelle. Celui-ci peut être comparé aux profils obtenus pour les micelles avec un rapport  $W_o=3$  à 7 représentés sur les Figures 5 et 6 de l'article (Abel *et al.*, 2004). Comme pour les autres micelles, nous avons calculé  $\rho(r)$  pour l'eau, des molécules d'AOT, des têtes polaires  $\text{SO}_3$ , des queues d'AOT, des ions  $\text{Na}^+$  et de l'isooctane) en prenant comme point de référence ( $r=0 \text{ \AA}$ ), le centre de masse de la micelle inverse.



**Figure A4-3** : Profil de densité radiale moyen pour la micelle avec un rapport  $W_o=2$ .

Le profil de densité radiale pour cette micelle, présente des caractéristiques similaires aux autres micelles et notamment celles obtenues pour les micelles avec  $W_o=3$ . Le profil de l'eau,  $\rho_{\text{H}_2\text{O}}(r)$  montre une densité inférieure à celle de l'eau pure avec une densité maximum ( $\sim 0.75 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ) à environ  $\sim 3 \text{ \AA}$  du centre de masse de la micelle. Le profil  $\rho(r)$  calculé pour l'eau, confirme une plus grande diffusion de l'eau dans la couche hydrophobe de la micelle, comme suggéré dans la section A4.4.

La faible densité de l'eau est due, comme pour les micelles RM43a-b, à la pénétration de queues d'AOT dans le cœur de la micelle. La zone interfaciale contenant l'eau et les ions s'étend à une épaisseur de  $\sim 12 \text{ \AA}$  environ. On constate aussi que les queues des détergents forment une barrière d'épaisseur  $\sim 10 \text{ \AA}$  entre le cœur de la micelle et la phase d'isooctane. Le chevauchement des profils de densité obtenus pour l'isooctane et les AOT indique que des molécules de solvant pénètrent dans la couche hydrophobe de la micelle. Et enfin dans le cas du profil  $\rho(r)$  du solvant celui-ci tend vers celui de l'isooctane pure au bord de la boîte de simulation, à  $\sim 24 \text{ \AA}$  du centre de masse de la micelle.

#### A4.6 Hydratation des groupes polaires de l'AOT et des ions Na<sup>+</sup>

Pour chaque micelle, nous avons examiné l'influence du rapport  $W_o$  sur l'hydratation des groupes polaires de la molécule d'AOT et des ions  $\text{Na}^+$ , en calculant les fonctions radiales de paires  $\rho_{ab}(r)$ , qui pour un couple d'atomes a et b est donnée par l'expression (Allen et Tildesley, 1988):

$$\rho_{ab}(r) = \frac{\langle N_{ab}(r) \rangle}{4\pi r^2 \Delta r} \quad (\text{A4.1})$$

Où  $\langle N_{ab}(r) \rangle$  est le nombre moyen de voisins entre les atomes  $a$  et  $b$  situés à la distance située dans la sphère de rayon  $r$  centré sur l'atome  $a$ . En intégrant cette fonction, jusqu'au premier minimum après le premier pic, on obtient le nombre de coordination (ou d'hydratation). La molécule d'AOT possède 4 sites polaires susceptibles d'être plus ou moins hydratés en fonction du rapport  $W_o$  : le groupe sulfonate  $\text{SO}_3$  (S), l'oxygène des groupes carbonyles  $\text{C}=\text{O}$  ( $\text{O}_c$ ) et éthers ( $\text{O}_e$ ) et le cation ( $\text{Na}^+$ ).

Le nombre de molécules d'eau au premier voisinage des groupes  $\text{SO}_3$  des ions  $\text{Na}^+$  a été donné dans l'article (Abel *et al.*, 2004) pour les micelles avec un rapport  $W_o=3, 5$  et  $7$ . En complément de ces résultats nous avons reporté dans le Tab. A4-5, ceux obtenus pour la micelle avec  $W_o=2$  et les groupes carbonyle  $\text{C}=\text{O}$  ( $\text{O}_n$ ) et esters ( $\text{O}_e$ ) de l'AOT de chaque micelle inverse.

Interactions	$W_o$				
	2	3a	3b	5	7
S- $\text{H}_2\text{O}^a$	5.2	5.3	6.3	7.8	8.7
Na- $\text{H}_2\text{O}^b$	1.7	2.1	2.3	2.8	3.2
S- $\text{Na}^{+c}$	2.6	2.1	2.4	1.9	1.7
$\text{O}_e$ - $\text{H}_2\text{O}^d$	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3
$\text{O}_c$ - $\text{H}_2\text{O}^e$	1.3	1.2	1.6	1.8	1.9

**Tableau A4-5** : Nombre moyen de coordination moyen pour les atomes de soufre, les ions  $\text{Na}^+$ , les oxygènes carbonyles et esters. Ces nombres ont été obtenus en intégrant les fonctions radiales de paires  $\rho_a(r)$  à la distance  $d$ , où  $d$  est le premier minimum des  $\rho_a(r)$ , après le premier pic, soit  $^a d=5.3 \text{ \AA}$ ,  $^b d=3.5 \text{ \AA}$ ,  $^c d=5.0 \text{ \AA}$ ,  $^d d=3.8 \text{ \AA}$  et  $^e d=4.1 \text{ \AA}$ , respectivement.

Dans le cas de l'hydratation des groupes carbonyles ( $\text{O}_n$ ) et éthers ( $\text{O}_e$ ) des AOT, on constate que seuls les oxygènes carbonyles sont significativement hydratés et il y a environ  $\sim 1.3$  molécules d'eau par oxygène carbonyle. Ce nombre augmente peu avec le rapport  $W_o$ <sup>32</sup>. Dans le cas des oxygènes éthers ( $\text{O}_e$ ), les valeurs obtenues restent constantes et indiquent que ces atomes sont peu hydratés et donc peu accessibles à l'eau. L'absence d'hydratation des atomes  $\text{O}_e$  n'est pas la conséquence du faible rapport  $W_o$  des micelles inverses simulées puisque que d'autres résultats de dynamique moléculaire, obtenus sur une monocouche d'AOT (donc avec les têtes d'AOT considérées comme pleinement hydratées) par Chanda *et al.* (Chanda et Bandyopadhyay, 2005) ont montré un taux similaire d'hydratation pour ces atomes ( $\sim 0.5$ ).

<sup>32</sup> La différence observée entre les micelles inverses RM43a et RM43b, pourrait être la conséquence des conformations différentes des molécules d'AOT que nous avons mises en évidence dans la section la section III.2.10.

## A4.7 Propriétés de surface de la micelle inverse

Dans le Tab. A4-6, nous donnons les valeurs de surface moyennes des micelles inverses, calculées avec les surfaces de Voronoi  $SRM_v$  et les paramètres des ellipsoïdes  $SRM_e$ . Dans ce dernier cas, nous avons utilisé la formule donnée par Weisstein (Weisstein, 2005):

$$SRM_e = 2\pi a^2 + \pi \frac{c^2}{e} \ln\left(\frac{1+e}{1-e}\right) \quad (A4.2)$$

Où  $a$ ,  $c$  et  $e$  sont les longueurs moyennes des semi-axes des ellipsoïdes et leur excentricité, respectivement. Les valeurs obtenues sont reportées dans le Tab. A4-6. De façon identique aux micelles simulées dans l'article (Abel *et al.*, 2004), nous avons calculé le facteur de rugosité  $f$  (i.e.  $SRM_v/SRM_e$ ) et les fractions de surfaces de l'AOT  $ASA_{AOT}$  et de l'eau  $ASA_w$  au contact avec le solvant. Les valeurs obtenues sont données dans les deux dernières colonnes du Tab. A4-6.

$W_o$	$SRM_v$	$SRM_e$	$f_r$	$ASA_{AOT}$	$ASA_w$
2	$7278 \pm 163$	$3869 \pm 99$	1.9	$0.38 \pm 0.01$	$\approx 0.02$

**Tableau A4-6** : Paramètres de surfaces des micelles inverses.  $SRM_v$  et  $SRM_e$  (en  $\text{\AA}^2$ ) sont les surfaces au contact avec le solvant calculées avec la surface de Voronoi

Comme on peut le constater, les valeurs obtenues pour cette micelle indiquent que celle-ci présente une surface plus rugueuse que les autres micelles inverses. En comparant les valeurs de rugosité avec les valeurs obtenues pour les autres micelles inverses (Tab. 4 de l'article (Abel *et al.*, 2004)), on constate que  $f_r$  semble diminuer avec  $W_o$ . Dans le cas de la fraction de surface partagée entre l'AOT et le solvant ( $ASA_{AOT}$ ), la valeur obtenue pour cette micelle est plus élevée que pour les autres micelles et semble indiquer que la valeur d' $ASA_{AOT}$  diminue avec le rapport  $W_o$ .

Pour la surface partagée entre l'eau et l'isooctane  $ASA_w$  est proche de 2%. Si on examine en même temps, les valeurs de  $ASA_{AOT}$ ,  $ASA_w$  et celles obtenues pour l'épaisseur de la couche hydrophobe des micelles ( $d_{Tail}$ , section A4-4), on peut suggérer que les molécules d'isooctane pénètrent plus profondément à l'intérieur de cette micelle par rapport aux autres micelles.

## A4.8 La surface par tête polaire

Dans le Tab. A4-7, nous donnons les surfaces par tête polaire  $A_o^h$  et  $A_e^h$  obtenues pour cette micelle.

$W_o$	$A_v^h$	$A_e^h$	$A_s^h$
2	$38.1 \pm 0.7$	$53.1 \pm 2.6$	$45.2 \pm 1.0$

**Tableau A4-7** : Surface par tête polaire.  $A_v^h$  et  $A_e^h$  sont les surfaces par tête polaires, calculées avec le polyèdre de Voronoi et la surface ellipsoïdale du cœur d'eau en assumant le cœur d'eau comme une sphère monodisperse.

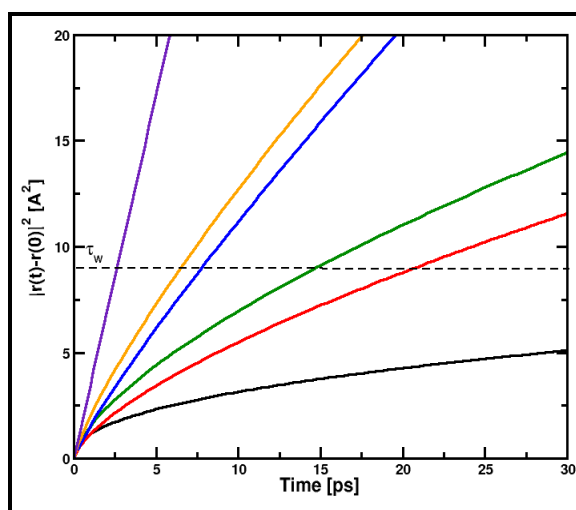
A la lecture du Tableau, on constate que les surfaces des têtes pour cette micelle sont plus élevées que la valeur calculée pour une micelle avec  $W_o=2$  ( $35 \text{\AA}^2$ ) dans la section I.6.7 du chapitre I. Pour cette micelle, le désaccord le plus important pour la surface est obtenue (51.2 %) avec la valeur  $A_e^h$  calculée à partir des paramètres de l'ellipsoïde et le meilleur accord obtenue avec la surface de Voronoi qui donne une surface par tête polaire très proche (8.8 %, d'écart). Ce désaccord semble avoir son origine dans la conformation des molécules d'AOT comme nous l'avons montré dans la section III.3.2 du chapitre III.

## A4.9 Diffusion de l'eau micellaire

Les paramètres de diffusion de l'eau confinée dans cette micelle sont donnés dans le Tab. A4-8 et l'évolution du  $\langle |r(t)|^2 \rangle$  en fonction du temps des atomes d'oxygène sont donnés sur la Fig. A4-4.

$W_o$	$D_w^a$	$\alpha^c$	$\tau_w$	$\tau_w/t_w^b$
2	0.3	0.43	42.1	17.5

**Tableau A4-8** : Paramètre de diffusion des molécules d'eau dans les micelles et pour l'eau pure TIP3.  $D_w$  (en  $10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ ).  $\tau_w$  est le temps de résidence (en ps),  $\tau_w/t_w^b$  le retard de diffusion par rapport à l'eau pure (3.4 ps) et  $P_B$  est la fraction d'eau liée aux têtes polaires.



**Figure A4-4** : Déplacements quadratiques moyens (MSD) de l'eau confinée en fonction du temps pour les micelles inverses avec un rapport  $W_o=2$  (en noir),  $W_o=3a$  (en rouge),  $W_o=3b$  (en vert),  $W_o=5$  (en bleu) et  $W_o=7$  (en orange). La diffusion de l'eau pure TIP3 est donnée par la droite violette.

Dans cette micelle, la diffusion des molécules d'eau confinée est encore plus retardée que dans la micelle avec un rapport  $W_o=3$ , puisqu'on observe un retard de diffusion égale à 17.5 par rapport à l'eau pure TIP3. Ce retard de diffusion est encore plus grand que celui calculé pour les micelles inverses avec un rapport  $W_o=3$ . Le coefficient de diffusion de translation très faible pour cette micelle reflète le fait que près 75 % des molécules d'eau confinée liées électrostatiquement aux têtes d'AOT (cf. Tab. A4-9 de la section suivante). On peut comparer ces résultats avec ceux obtenus par Faeder et Ladanyi (Faeder et Ladanyi, 2000), pour leur modèle de micelle inverse d'AOT. Ces auteurs ont déterminé plusieurs sphères d'hydratations<sup>33</sup> en fonction de la distance des molécules par rapport à l'atome de soufre de la tête polaire. Pour les plus petites micelles inverses que nous avons simulées avec un rapport  $W_o=2$  et 3, les valeurs de diffusions obtenues par Faeder et Ladanyi, valent 32.5 et 7.1 (contre 18.6 et 5.6-7.1 pour nos simulations). Pour les plus grandes micelles inverses, les comparaisons sont plus difficiles, en raison du fait que la diffusion que nous avons calculée prend en compte l'ensemble des molécules d'eau (i.e. celles liées aux têtes, et celles

<sup>33</sup> En fonction de la distance des molécules d'eau par rapport à la tête polaire.

situées au centre de la micelle). Expérimentalement la diffusion de translation de l'eau confinée peut être mesurée par diffusion quasi-élastique de neutrons (QENS). Harpham et al (Harpham *et al.*, 2004), ont mesuré le coefficient de diffusion de translation de l'eau dans les micelles inverses d'AOT de Taille  $W_o=1$  à 5, ces auteurs montrent que pour des micelles de taille  $W_o=1$  à 2.5, la diffusion de l'eau est non détectable par rapport au temps de l'expérience). Pour la micelle avec un rapport  $W_o=5$ , la diffusion  $D_w$  de l'eau est calculée 5 fois plus lente que celle de l'eau pure, valeur similaire à celle obtenue dans nos simulation (7.5).

#### A4.10 Fraction d'eau liée et libre

Dans le chapitre II, nous avons calculé la fraction d'eau libre dans chaque micelle inverse en fonction du rapport  $W_o$ . Dans le Tab. A4-9, nous donnons pour chaque micelle, la fraction d'eau liée  $P_B^{sim}$  à la tête polaire de l'AOT en utilisant un critère de distance. Une molécule d'eau est considérée comme liée à la tête  $SO_3$  de l'AOT, si la distance  $d$  entre l'oxygène de l'eau et l'atome de soufre est  $d \leq 5.3 \text{ \AA}$  (valeur qui correspond au premier minimum après le premier de la fonction radiale de paire pour le couple soufre-eau). Ces valeurs ont été comparées à celles calculées dans le Tab. I.2 du chapitre I avec le modèle sphérique.

$W_o$	$R_w$	$d$	$P_B$	$P_B^{sim}(a)$	$P_B^{sim}(b)$	$\Delta P_B(a)$	$\Delta P_B(b)$
2	11.2	3.98	0.86	0.74	0.74	- 13.9	- 13.9
3a	12.5	3.97	0.79	0.68	0.68	- 13.9	- 13.9
3b	12.5	3.97	0.79	0.67	0.68	- 15.2	- 13.9
5	15.3	4.00	0.67	0.51	0.59	-25.0	- 13.2
7	18.1	4.15	0.60	0.43	0.54	+ 28.3	- 10.0

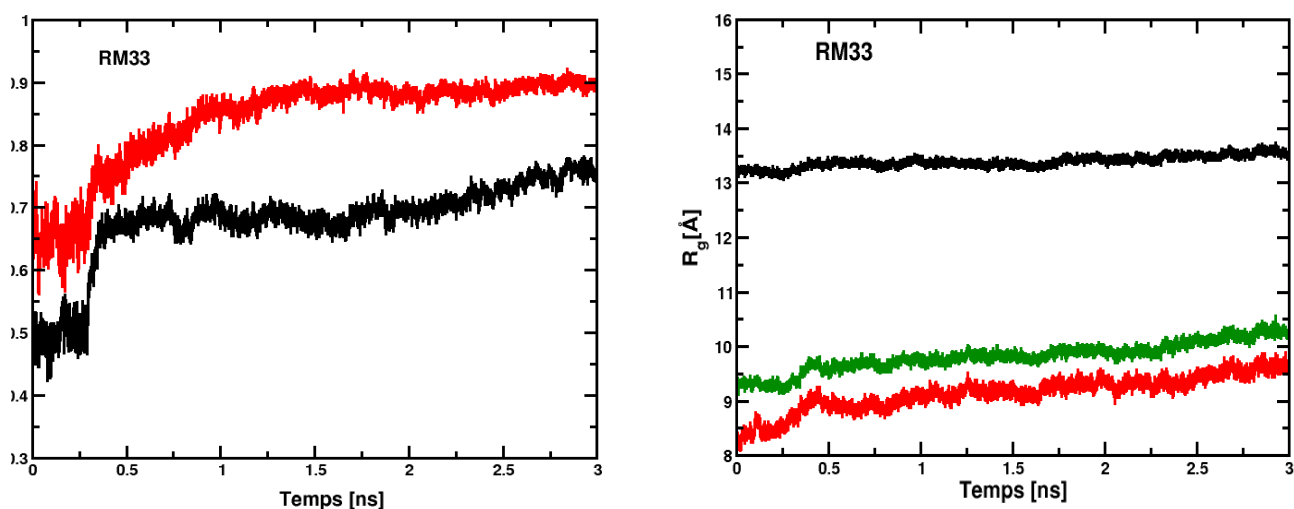
**Tableau A4-9** : Fraction d'eau liée à la tête de l'AOT dans les micelles.  $R_w$  est le rayon du cœur d'eau de la micelle simulée (en  $\text{\AA}$ ).  $d$  est l'épaisseur de la couche d'eau liée (en  $\text{\AA}$ ).  $P_B$  est la fraction d'eau liée à partir des valeurs expérimentales.  $P_B^{sim}(a)$  et  $P_B^{sim}(b)$  sont les fractions d'eau liées calculées avec le critère de distance et en utilisant le modèle sphérique (valeur du Tab. I.2), respectivement. Les  $\Delta P_B(a)$  et  $\Delta P_B(b)$  sont les écarts relatifs entre les valeurs simulées et expérimentales, exprimées en %

Comme on peut le voir dans le Tab. A4-9, dans nos micelles, la fraction d'eau liée aux têtes  $P_B$  est inférieure à celle précédemment calculée en utilisant les valeurs expérimentales. On constate notamment que dans la micelle avec  $W_o=7$ , l'eau est majoritairement libre, ceci contraste avec le calcul théorique basé sur les résultats expérimentaux donné dans le chapitre I où nous avons montré que  $P_B < 50\%$  pour des micelles des micelles avec  $W_o > 10$ . Cette surestimation pourrait venir de la valeur du critère de distance  $d$  qui pourrait être pas assez restrictif. Une autre explication pourrait venir du fait que pour calculer  $P_B$ , nous n'avons pas considéré que le cœur d'eau des micelles soit sphérique.

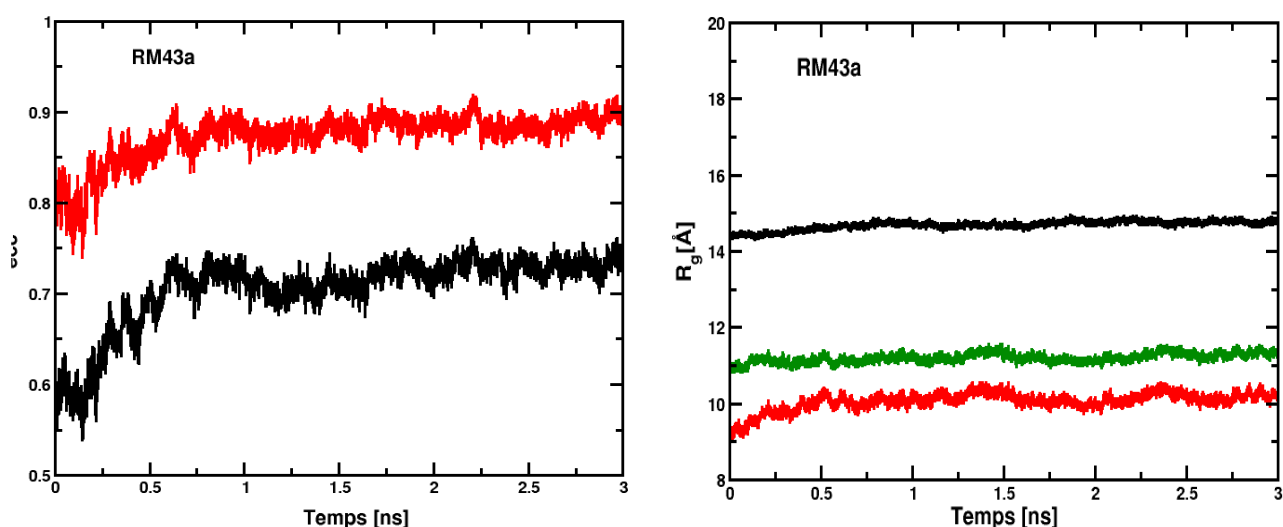
En faisant cette approximation, nous avons recalculé la fraction d'eau liée  $P_B^{sim}(b)$ . La valeur de  $R_w$  vient de la relation entre  $R_w$  et  $W_o$  que nous avons déterminé ( $R_w=1.40*W_o+8.35$ ),  $d$  est l'épaisseur de la couche d'eau liée obtenue par RMN par Valdez (Valdez, 2001). L'accord avec la littérature est donné par la valeur de l'écart  $\Delta P_B(b)$  est alors légèrement meilleur.

## Annexe V : Excentricités et rayons de giration des micelles inverses d'AOT

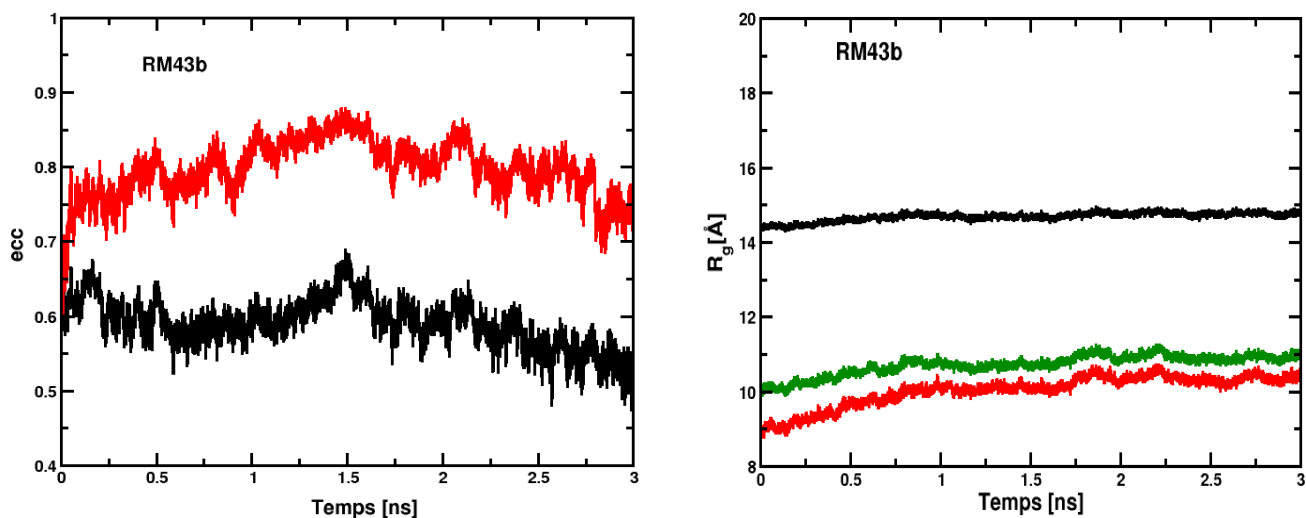
Dans cette annexe, nous donnons les évolutions en fonction du temps des excentricités ( $e$ ) des micelles (en noir) et des cœurs d'eau (en rouge), calculées avec l'expression 3 donnée dans l'article (Abel *et al.*, 2004). Les évolutions en fonction des rayons de giration des micelles  $R_g$ , de la partie aqueuse (eau plus tête  $\text{SO}_3$  des AOT et ions  $\text{Na}^+$ ) et du cœur d'eau sont représentées en noir, vert et rouge, respectivement sur les Figures de droite.



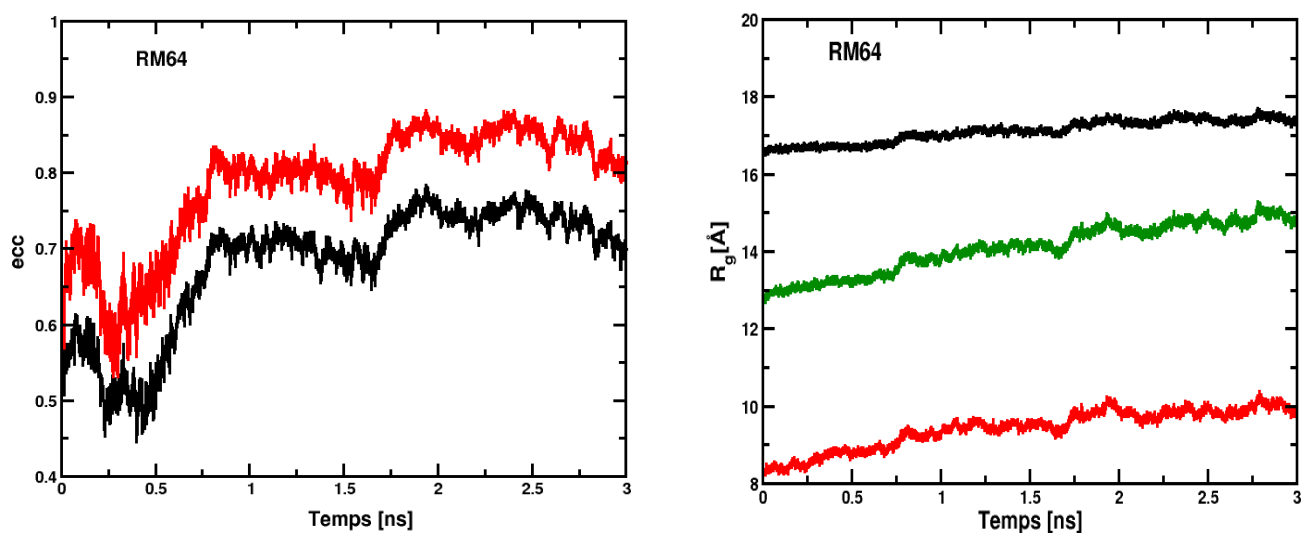
**Figure A5-1:** Excentricités et rayons de la micelle inverse avec un rapport  $W_o=2$  (RM33)



**Figure A5-2:** Excentricités et rayons de la micelle inverse avec un rapport  $W_o=3a$  (RM43a)

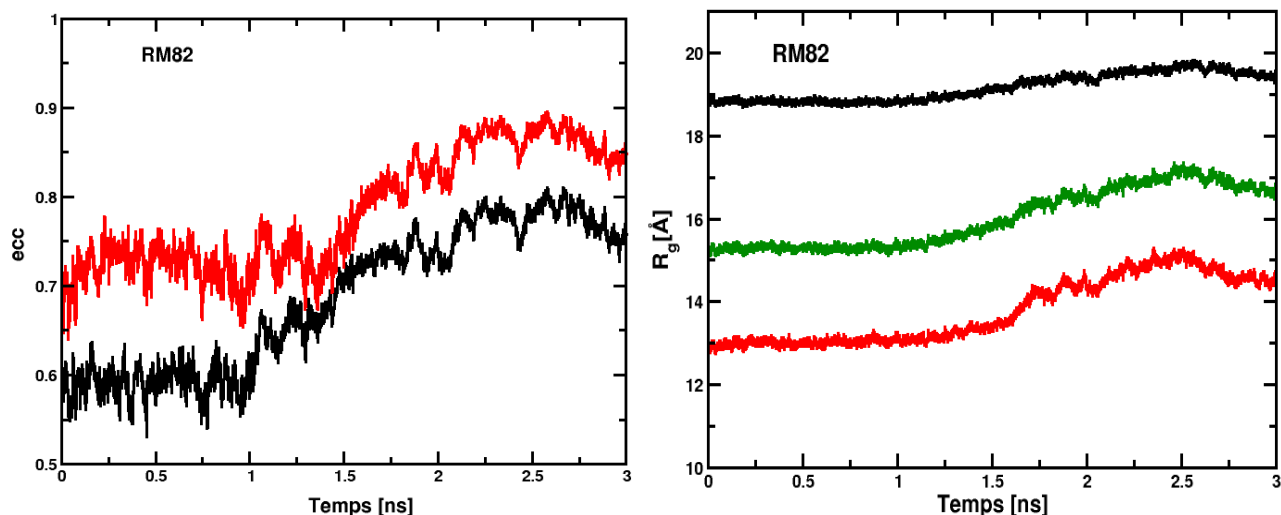


**Figure A5-3:** Excentricités et rayons de la micelle inverse avec un rapport  $W_o=3b$  (RM43b)

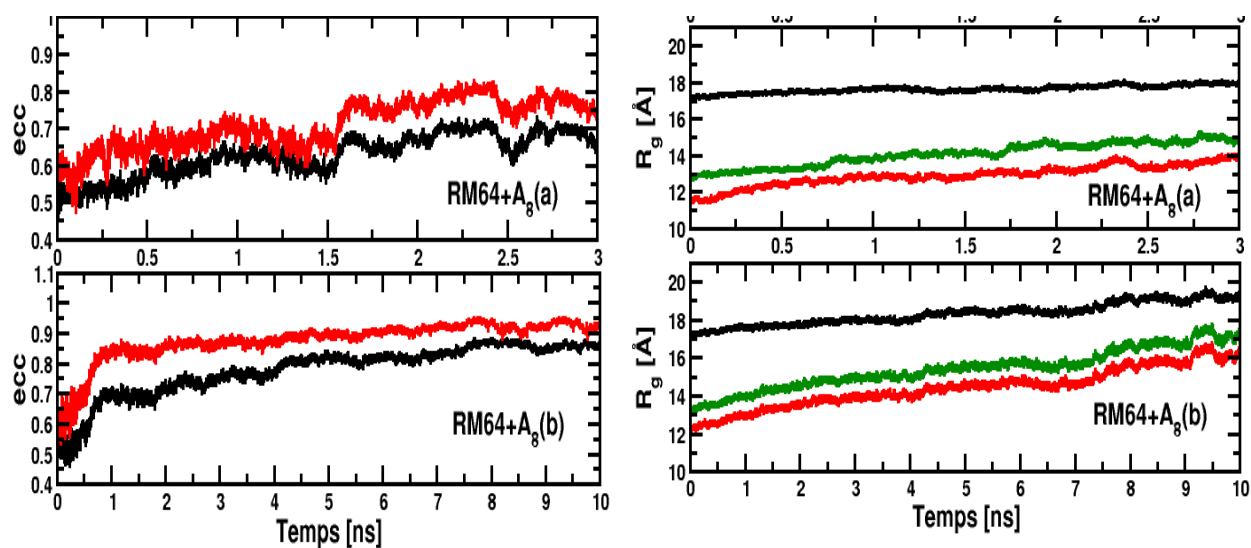


**Figure A5-4:** Excentricités et rayons de la micelle inverse avec un rapport  $W_o=5$  (RM64)

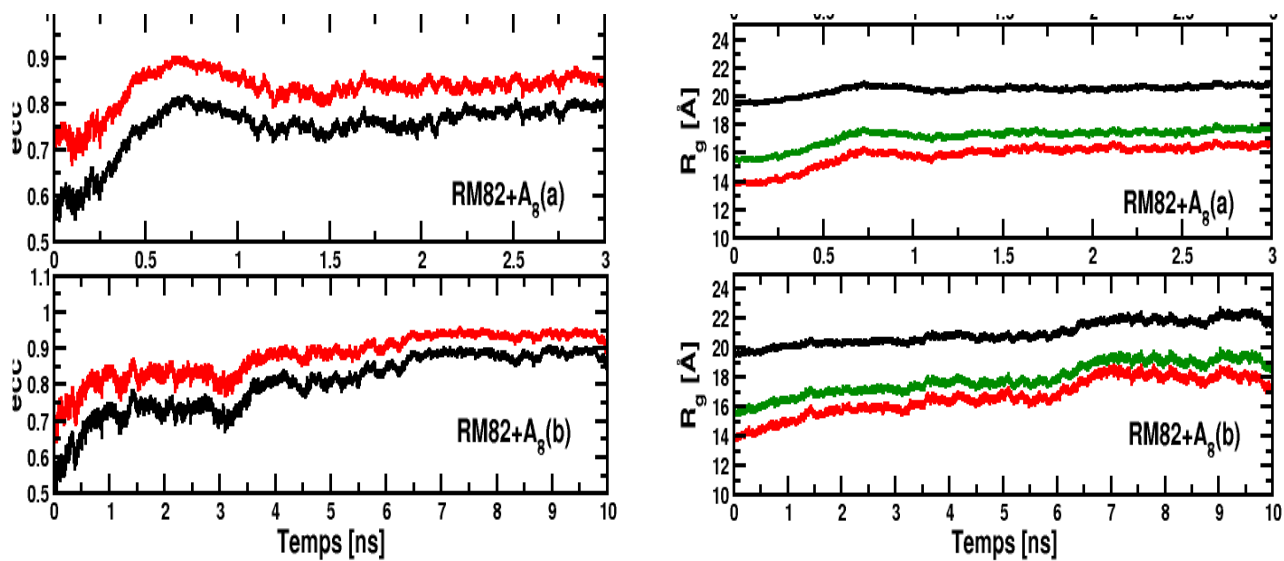




**Figure A5-5** : Excentricités et rayons de la micelle inverse avec un rapport  $W_o=7$  (RM82)



**Figure A5-6** : Excentricités et rayons de la micelle inverse avec  $W_o=4.8(a-b)$  (RM64+A<sub>8</sub>(a-b)) avec l'octapeptide d'alanine confiné



*Figure A5-7: Excentricités et rayons de la micelle inverse avec  $W_o=6.8$  (RM82+A<sub>8</sub>(a-b)) avec l'octapeptide d'alanine confiné*

# Annexe VI : Peptide confiné dans les micelles inverses d'AOT

Dans cette annexe, nous donnons l'ensemble des résultats obtenus sur la structure des différentes micelles avec les peptides confinés discutés dans le chapitre III et dans l'article (Abel *et al.*, 2006a).

## A6.1 Influence des peptides confinés sur la structure des micelles

### A6.1.1 Variation de la forme des micelles avec l'insertion des peptides

Dans le Tab. A6-I, sont reportés les valeurs moyennes des semi-axes a, b, c, les rapports d'anisotropie moyens a/c et des excentricités e des ellipsoïdes modélisant les micelles inverses vides (avec un rapport  $W_o=5$  et 7) et pleines (i.e. avec un rapport  $W_o=4.8$  et 6.8).

$W_o$	Système	a	b	c	a/c	e
5	RM64	25.85 ± 1.06	23.70 ± 0.70	18.67 ± 0.80	1.40 ± 0.11	0.70 ± 0.1
	Cœur d'eau	19.47 ± 0.90	17.35 ± 0.90	11.50 ± 0.40	1.69 ± 0.21	0.80 ± 0.1
4.8	RM64+A <sub>8</sub> (a)	25.42 ± 0.81	22.87 ± 0.40	19.60 ± 0.46	1.29 ± 0.07	0.64 ± 0.1
	Cœur d'eau	19.37 ± 1.23	16.72 ± 0.68	13.40 ± 0.52	1.45 ± 0.12	0.72 ± 0.1
4.8	RM64+A <sub>8</sub> (b)	28.29 ± 1.40	24.10 ± 0.60	17.10 ± 0.80	1.66 ± 0.10	0.80 ± 0.1
	Cœur d'eau	24.17 ± 1.60	18.54 ± 1.10	11.36 ± 0.50	2.12 ± 0.37	0.86 ± 0.1
7	RM82	29.73 ± 1.17	25.57 ± 1.30	21.06 ± 0.90	1.41 ± 0.14	0.69 ± 0.2
	Cœur d'eau	23.22 ± 1.30	18.22 ± 0.80	13.86 ± 0.50	1.67 ± 0.24	0.80 ± 0.2
6.8	RM82+A <sub>8</sub> (a)	31.80 ± 1.22	25.90 ± 0.82	20.78 ± 0.73	1.53 ± 0.75	0.76 ± 0.1
	Cœur d'eau	26.37 ± 1.20	19.70 ± 1.18	14.25 ± 0.64	1.85 ± 0.10	0.84 ± 0.1
6.8	RM82+A <sub>8</sub> (b)	33.92 ± 2.00	26.17 ± 1.45	19.16 ± 0.90	1.77 ± 0.30	0.82 ± 0.1
	Cœur d'eau	28.81 ± 2.50	20.01 ± 1.74	12.97 ± 0.65	2.28 ± 0.50	0.89 ± 0.1
-	RM64+A <sub>8</sub> *	32.64 ± 5.01*	30.68 ± 5.11*	26.20 ± 3.10*	1.24 ± 0.9*	0.60 ± 0.2*
	Cœur d'eau	20.10 ± 1.50	15.74 ± 1.13	13.03 ± 1.00	1.54 ± 0.16	0.76 ± 0.1
-	DROP+A <sub>8</sub>	-	-	-	-	-
	Cœur d'eau	15.11 ± 0.69	13.28 ± 0.46	11.68 ± 0.56	1.30 ± 0.10	0.62 ± 0.15

**Tableau A6-1** : Paramètres de formes des micelles inverses et des cœurs d'eau simulées (en Å)

### A6.1.2 Variation de la dimension des micelles avec l'insertion des octapeptides

Dans le Tab. A6-2, nous donnons les dimensions moyennes des micelles inverses avec un rapport  $W_o=4.8(a-b)$  et  $W_o=6.8(a-b)$  avec les peptides confinés. L'ensemble de ces valeurs ont été comparées aux valeurs obtenues pour les micelles vides de tailles similaires en calculant les écarts relatifs  $\Delta R$  (en %).

Système	$R_g^{AOT}$		$R_g^{pc}$		$R_g^w$		$\bar{R}^{AOT}$		$\bar{R}^w$	
	Pleine	$\Delta R$	Pleine	$\Delta R$	Pleine	$\Delta R$	Pleine	$\Delta R$	Pleine	$\Delta R$
$W_o$										
RM64+A <sub>8</sub> (a)	17.6 ± 0.2	- 1.1	13.9 ± 0.3	- 1.4	12.9 ± 0.7	+ 1.6	22.5 ± 0.5	0	16.3 ± 0.7	+ 3.8
RM64+A <sub>8</sub> (b)	18.3 ± 0.8	+ 3.9	15.4 ± 1.0	+ 9.2	14.6 ± 0.9	+ 15.0	22.7 ± 0.5	+1.0	17.2 ± 0.7	+ 9.5
RM82+A <sub>8</sub> (a)	20.4 ± 0.7	+ 2.5	17.0 ± 0.6	+ 6.2	15.8 ± 0.8	+ 8.2	25.8 ± 0.9	+ 2.9	19.5 ± 1.0	+ 8.3
RM82+A <sub>8</sub> (b)	21.0 ± 1.2	+ 5.5	17.9 ± 1.1	+ 11.9	16.6 ± 1.4	+ 13.7	25.7 ± 1.6	+ 2.0	19.5 ± 1.7	+8.3
RM64+A <sub>8</sub> *	23.2 ± 3.5	-	-	-	12.8 ± 0.9	+ 1.0	-	-	16.0 ± 2.0	+ 2.0
DROP+ A <sub>8</sub>	-	-	-	-	10.4 ± 0.4	- 28.8	-	-	13.3 ± 0.5	- 15.3

**Tableau A6-2** : Dimensions des micelles inverses avec les peptides confinés.  $R_g$  sont les rayons de girations (Å) et  $\bar{R}$  les rayons des sphères équivalentes (Å) aux volumes des ellipsoïdes de longueurs d'axes donnés dans le Tab. A6-1. Les valeurs  $\Delta R$  donnent les écarts relatifs (en %) par rapports aux valeurs obtenues pour les micelles vides avec un rapport  $W_o=5$  et 7.

### A6.1.3 Longueurs des molécules d'AOT et des queues hydrophobes

Dans le Tab. A6-3, nous donnons les longueurs « bout à bout » des molécules d'AOT  $d_{e-To-e}$ , l'épaisseur de la couche hydrophobe des micelles  $d_{Tail}$  (calculée avec la différence  $\bar{R}^{AOT} - \bar{R}^W$ ) pour les micelles avec les peptides confinées. Ces valeurs ont été comparées à celles obtenues pour les micelles vides en calculant les écarts relatifs  $\Delta d_{e-To-e}$  et  $\Delta d_{Tail}$ .

Système	$W_o$	$d_{e-To-e}$		$d_{Tail}$	
		Pleine	$\Delta d_{e-To-e}$	Pleine	$\Delta d_{Tail}$
RM64+A <sub>8</sub> (a)	4.8	10.1 ± 0.1	+ 2.0	6.3 ± 0.1	-7.3
RM64+A <sub>8</sub> (b)	4.8	10.1 ± 0.1	+ 2.0	6.4 ± 0.1	- 5.9
RM82+A <sub>8</sub> (a)	6.8	10.0 ± 0.1	+ 4.6	6.7 ± 0.1	- 6.9
RM82+A <sub>8</sub> (b)	6.8	10.0 ± 0.1	+ 4.6	6.3 ± 0.1	- 12.5

**Tableau A6-3** : Longueur des molécules d'AOT  $d_{e-To-e}$ , de la couche hydrophobe des micelles.  $d_{e-To-e}$  et  $d_{Tail}$  sont exprimées en Å. Les écarts relatifs  $\Delta d_{e-To-e}$  et  $\Delta d_{Tail}$  sont exprimés en %

Dans le cas des longueurs des molécules d'AOT, les valeurs du Tableau indiquent que les AOT ont des conformations légèrement plus étendues (+ 2.0% et 4.6 % pour RM64+A<sub>8</sub> et RM82+A<sub>8</sub>, respectivement) par rapport aux micelles vides. Quant à l'épaisseur de la couche hydrophobe  $d_{Tail}$ , on constate que celle-ci diminue en moyenne de -7.1 % et -9.7 % pour les micelles pleines RM64+A<sub>8</sub> et RM82+A<sub>8</sub>, respectivement, par rapport aux micelles vides de tailles similaires. Ces résultats confirment que les molécules d'eau diffusent plus largement dans la zone hydrophobe des micelles comme le montre les valeurs plus élevées de rayon de giration des cœurs d'eau pour les micelles avec les peptides confinés.

### A6.1.4 Hydratation des têtes d'AOT et des cations avec les peptides confinés

Nous avons comparé l'influence des octapeptides confinés sur l'hydratation différents sites polaires de l'AOT et des ions Na<sup>+</sup>. Comme dans le chapitre III, nous calculé les nombres de coordination pour groupes SO<sub>3</sub> des l'AOT, des ions Na<sup>+</sup> et comparées avec les valeurs obtenues pour les micelles vides avec un rapport  $W_o=5$  et 7. Les différences d'hydratation sont données par les valeurs des écarts  $\Delta N(a)$  et  $\Delta N(b)$  qui correspondent aux valeurs obtenues pour les micelles simulées durant 3 et 10 nanosecondes, respectivement.

$W_o$	5			7		
	vide	$\Delta N(a)$	$\Delta N(b)$	vide	$\Delta N(a)$	$\Delta N(b)$
S-H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	7.8	- 0.1	+ 0.4	8.6	+ 0.0	+ 0.1
Na-H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	2.8	+ 0.0	+ 0.8	3.2	+ 0.0	+ 0.4
S-Na <sup>+c</sup>	1.9	+ 0.0	- 0.1	1.7	- 0.1	- 0.1

**Tableau A6-4** : Nombre de plus proches voisins (de coordination) pour les atomes d'oxygène carbonyle et ester et les contre ions. Ces nombres ont été obtenus en intégrant les fonctions radiales de paires  $\rho_d(r)$  à la distance  $d$ , où  $d$  est le premier minimum des  $\rho_d(r)$ , après le premier, soit <sup>a</sup>  $d=5.3$  Å, <sup>b</sup>  $d=3.5$  Å, <sup>c</sup>  $d=5.0$  Å.

Comme le montre les valeurs du Tab. A6-4, l'insertion des octapeptides n'a pas augmenté de façon significative l'hydratation des groupes  $\text{SO}_3$  des AOT par rapport aux micelles « vides » puisque l'augmentation du nombre de molécules d'eau par tête d'AOT n'est que de + 0.4 unité pour la micelle avec  $W_o=4.8$  par rapport à la micelle vide avec  $W_o=5$ . On constate, cependant que l'hydratation des ions  $\text{Na}^+$  augmente légèrement dans les micelles pleines. Cette augmentation s'accompagne d'une diminution des interactions entre les ions  $\text{Na}^+$  et les têtes polaires.

### A6.1.5 Facteur de rugosité et surface accessible au solvant

Dans le Tab. A6-5, nous avons reporté les valeurs des surfaces des micelles ( $\text{SRM}$ ) pleines et les facteurs de rugosité  $f_r$ , calculés avec le rapport entre la surface de Voronoi ( $\text{SRM}_v$ ) et la surface plane de l'ellipsoïde ( $\text{SRM}_e$ ) calculée à partir des longueurs des axes  $a$  et  $c$  et des excentricités  $e$  données dans le Tab. A6-1. Dans les trois dernières colonnes du Tableau, nous donnons aussi les fractions de surfaces partagées entre les molécules d'AOT ( $\text{ASA}_{\text{AOT}}$ ), d'eau ( $\text{ASA}_w$ ) et du peptide ( $\text{ASA}_p$ ) avec les molécules d'isooctane.

$W_o$	Système	$\text{SRM}_v$	$\text{SRM}_e$	$f_r$	$\text{ASA}_{\text{AOT}}$	$\text{ASA}_w$	$\text{ASA}_p$
5	RM64	$10782 \pm 326$	$6861 \pm 293$	1.6	$0.33 \pm 0.01$	<1 %	-
4.8	RM64+A <sub>8</sub> (a)	$11687 \pm 294$	$6913 \pm 372$	1.7	$0.32 \pm 0.01$	~0.0	0 %
4.8	RM64+A <sub>8</sub> (b)	$12889 \pm 511$	$7555 \pm 600$	1.7	$0.32 \pm 0.02$	<2 %	0 %
7	RM82	$14502 \pm 502$	$8924 \pm 277$	1.6	$0.31 \pm 0.03$	<1 %	-
6.8	RM82+A <sub>8</sub> (a)	$15343 \pm 441$	$9910 \pm 516$	1.6	$0.31 \pm 0.03$	<1 %	0 %
6.8	RM82+A <sub>8</sub> (b)	$15828 \pm 617$	$10488 \pm 900$	1.5	$0.33 \pm 0.01$	<1 %	0 %
-	RM64+A <sub>8</sub> *	$21563 \pm 4473$	-	-	-	9 %	1 %
-	DROP+A <sub>8</sub>	$3560 \pm 91$	-	-	-	91%	9 %
-	A <sub>8</sub>	$681 \pm 34$	-	-	-	-	100 %

**Tableau A6-5 :** Paramètres de surface des micelles inverses (en  $\text{Å}^2$ ).  $\text{SRM}_v$  et  $\text{SRM}_e$  sont les surfaces au contact avec le solvant et calculées avec le volume de Voronoï assumant un ellipsoïde pour les micelles.  $\text{ASA}_{\text{AOT}}$  et  $\text{ASA}_w$  sont les fractions de surface totale (en %) de l'AOT et de l'eau au contact avec l'isooctane, respectivement.

Les surfaces de Voronoi  $\text{SRM}_v$  augmentent avec l'insertion des peptides dans les micelles de 8.3% - 19.5% et 5.8% - 9.1% pour les micelles avec un rapport  $W_o=4.8$ (a-b) et 6.8(a-b) par rapport aux micelles vides. Pour la micelle RM64+A<sub>8</sub><sup>\*</sup>, la valeur élevée de  $\text{SRM}_v$  (~2 fois la valeur de  $\text{SRM}_v$  de la micelle RM64) est causée par la désagrégation progressive de cette micelle et la dispersion des molécules d'AOT<sub>h</sub> dans la phase organique. Toutes les valeurs des  $\text{SRM}_e$  des micelles augmentent avec les peptides confinés en raison de l'augmentation de la longueur des axes des ellipsoïdes. Les rugosités des micelles augmentent légèrement (+0.1 unité) avec le peptide confiné. Dans le cas des fractions de surface de l'AOT au contact avec le solvant ( $\text{ASA}_{\text{AOT}}$ ), les valeurs obtenues ne varient pas significativement avec l'insertion des peptides dans les micelles et restent similaires aux valeurs obtenues pour les micelles vides. Les valeurs des  $\text{ASA}_w$  et  $\text{ASA}_p$  sont inférieures à 2% et proches de 0, respectivement indiquent que dans toutes les micelles, l'eau et les peptides sont bien protégés du solvant. Dans le cas du système RM64+A<sub>8</sub><sup>\*</sup>, en raison de la dispersion des molécules d'AOT<sub>h</sub> dans l'isooctane, la valeur de  $\text{ASA}_w$  et, à moindre mesure de  $\text{ASA}_p$  augmentent avec le temps (Fig. A6-8). Et à la fin de la simulation ces surfaces représentent ~9 % et 1 % de la surface totale de la micelle en contact avec le solvant. Enfin, dans le cas du système DROP+A<sub>8</sub>, 91% ( $\sim 3240\text{Å}^2$ ) de la surface totale de la goutte d'eau est en contact avec le solvant.

### A6.1.6 Variations des surfaces des têtes polaires d'AOT avec les peptides confinés

Dans le Tab. A6-6, nous donnons les surfaces moyennes par tête polaire  $A^h$  calculées pour les micelles inverses avec les peptides confinées. Ces valeurs ont été comparées à celles obtenues pour les micelles vides de tailles similaires et les écarts relatifs  $\Delta A^h$  (en %), calculés. Nous avons calculé les valeurs de moyennes en utilisant la surface de Voronoi ( $A_v^h$ ), les paramètres de l'ellipsoïde ( $A_e^h$ ) et l'approximation de sphéricité et de monodispersité pour le cœur d'eau ( $A_s^h$ ).

Système	$A_v^h$		$A_s^h$		$A_e^h$	
	Pleine	$\Delta A_v^h$	Pleine	$\Delta A_s^h$	Pleine	$\Delta A_e^h$
RM64+A <sub>8</sub> (a)	50.5 ± 0.8	+ 11.1	52.2 ± 0.1	+ 7.8	59.1 ± 5.2	- 7.2
RM64+A <sub>8</sub> (b)	60.0 ± 0.8	+ 5.8	58.1 ± 0.1	+ 20.0	76.8 ± 12.9	+ 20.2
RM82+A <sub>8</sub> (a)	72.0 ± 0.8	+ 3.6	58.3 ± 0.2	+ 17.3	75.9 ± 7.8	+ 13.4
RM82+A <sub>8</sub> (b)	75.5 ± 0.8	+ 8.6	58.3 ± 0.5	+ 17.3	84.2 ± 8.0	+ 31.8

**Tableau A6-6** : Surface des têtes polaires  $A^h$  de l'AOT ( $\text{Å}^2$ ) pour les micelles avec et sans les peptides confinés.

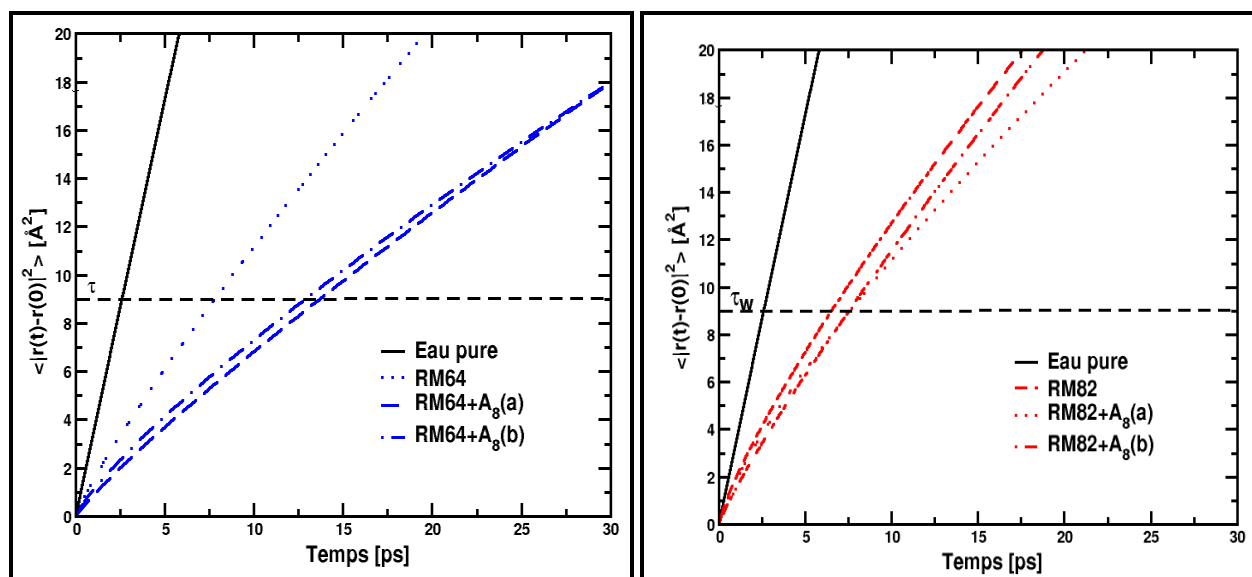
Pour tous les systèmes simulés, l'insertion des octapeptides dans les micelles inverses accroît de façon significative les surfaces par tête polaire. Et on observe une différence notable entre les micelles simulées durant 3 et 10 ns.

### A7.1.7 Influence des peptides sur la diffusion des molécules d'eau confinées

Dans le Tab. A6-7, nous donnons les paramètres de diffusions (constante de diffusion  $D_w$ , paramètre de dispersion  $\alpha$ , temps de résidence  $\tau_w$ , retard par rapport à l'eau pure  $\tau_w/t_w^b$ ) pour l'ensemble des atomes d'oxygènes de l'eau pour les systèmes contenant les peptides calculées à partir de l'ajustement des déplacements quadratiques moyens  $\langle |r(t) - r(0)| \rangle^2$  en fonction du temps selon une fonction de puissance en  $t^\alpha$  (cf. Fig. A6-4 et A6-5). Ces valeurs ont été comparées à celles obtenues pour les micelles vides.

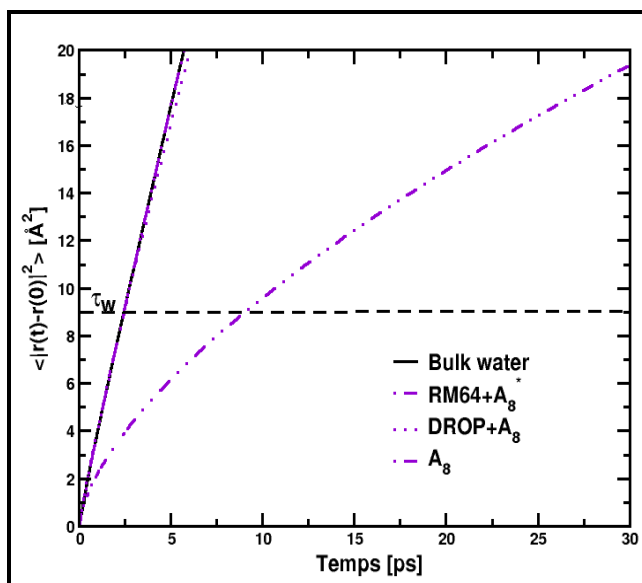
$W_o$	Système	$D_w^a$	$\alpha^c$	$\tau_w$	$\tau_w/t_w^b$
5	RM64	2.0	0.87	7.5	3.12
4.8	RM64+A <sub>8</sub> (a)	1.1	0.89	13.3	5.54
4.8	RM64+A <sub>8</sub> (b)	1.1	0.86	12.9	5.40
7	RM82	2.3	0.80	6.5	2.70
6.8	RM82+A <sub>8</sub> (a)	1.9	0.77	7.6	3.15
6.8	RM82+A <sub>8</sub> (b)	2.0	0.88	7.4	3.08
-	RM64+A <sub>8</sub> *	1.5	0.64	9.5	3.80
-	DROP+A <sub>8</sub>	5.7	0.88	2.6	1.04
-	A <sub>8</sub>	5.9	0.98	2.5	1.05
	Eau pure	6.2	0.98	2.4	1.00

**Tableau A6-7** : Paramètres de diffusion de l'eau micellaire. <sup>a</sup> en  $\cdot 10^{-9}$  m<sup>2</sup>/s. <sup>b</sup> Calculés à partir de simulations NPT de 512 molécules d'eau TIP3. <sup>c</sup> Paramètre de dispersion. <sup>d</sup> est le retard de diffusion (rapport entre les temps de résidence de l'eau micellaire,  $\tau_w$  et de l'eau pure  $\tau_w$ ).



**Figure A6-4** : Déplacements quadratiques moyens (MSD) de l'eau dans les micelles RM64+A<sub>8</sub> et RM82+A<sub>8</sub> et comparaison avec la dynamique de l'eau du solvant dans le système A<sub>8</sub>.



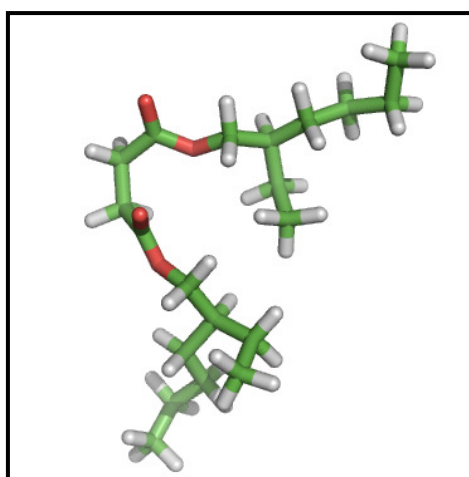


**Figure A6-5 :** Même légende que la Fig.A7-4-a-b pour l'eau micellaire dans la micelle RM64+A8\* et dans la gouttelette d'eau, comparaison avec la dynamique de l'eau du solvant dans le système A<sub>8</sub>

## A6.2 Structures des octapeptides confinés

### A6.2.1 Simulation de l'octapeptide dans les micelles d'AOT sans têtes polaires

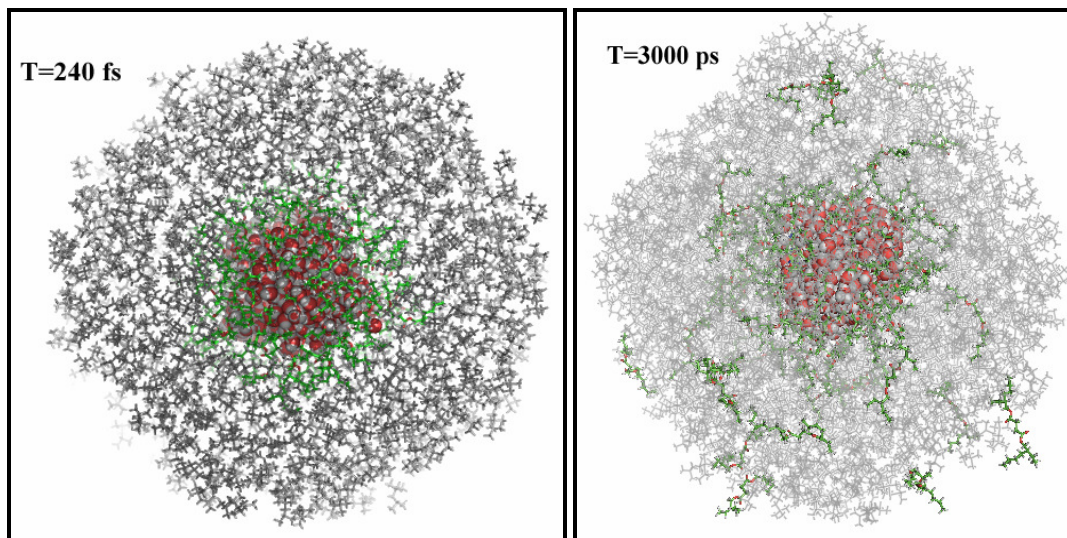
Dans le premier article (Abel *et al.*, 2004), nous avons montré que les groupes SO<sub>3</sub> et les ions Na<sup>+</sup> étaient les principaux sites hydratés dans les micelles d'AOT. Nous avons donc étudié l'influence de ces sites sur la stabilité des peptides confinés en construisant un système où les molécules d'AOT ont été « désulfatées » et le groupe SO<sub>3</sub> remplacé par un atome d'hydrogène (Fig.A6-6) (cette molécule hybride a été appelée par la suite AOT<sub>h</sub>) et sans cations Na<sup>+</sup>. Et un second système constitué d'une gouttelette contenant de 306 molécules d'eau avec le peptide confiné entouré de la phase d'isooctane.



**Figure A6-6 :** Structure de la molécule d'AOT<sub>h</sub> en représentation « sticks »

Ce système a été construit à partir de la première configuration de la micelle avec un rapport Wo=4.8. Sa préparation est donnée dans le matériel supplémentaire de (Abel *et al.*, 2006a). Comme le montre la Fig. A6-7, la suppression de la partie sulfonate de l'AOT a éliminé le caractère

amphiphile de la molécule d'AOT et on observe au cours de la simulation une désagrégation progressive de la micelle inverse et une dispersion d'une vingtaine de molécules d'AOT<sub>h</sub> dans la phase organique (Fig. A6-7 de droite).

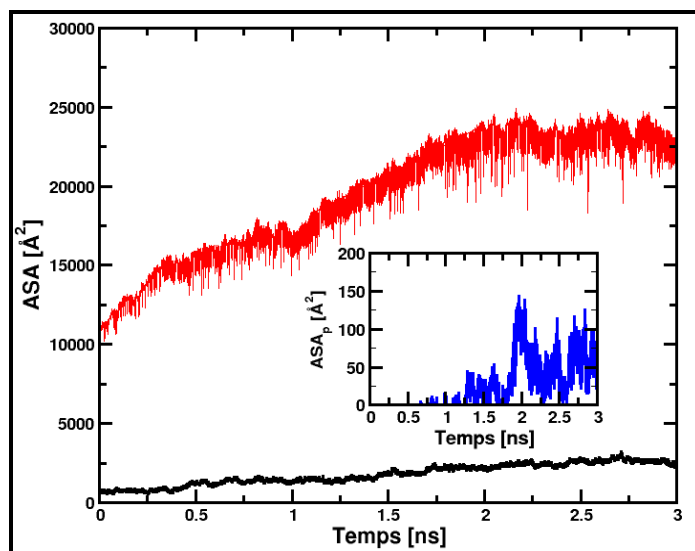


**Figure A6-7** : Configuration initiale (à gauche) et finale (à gauche) du système RM64+A<sub>8</sub>\*. Les molécules vertes en «sticks» dans l'isooctane représentent les molécules d'AOT<sub>h</sub>.

La configuration finale de l'octapeptide dans ce système et présente alors une configuration en « fer à cheval » (Fig. S3(d)) de l'article, comparable à celle décrite dans la littérature (Levy *et al.*, 2005), (Weber, 2000).

#### A6.2.1.1 Stabilité de l'octapeptide dans les micelles RM64+A<sub>8</sub>\*

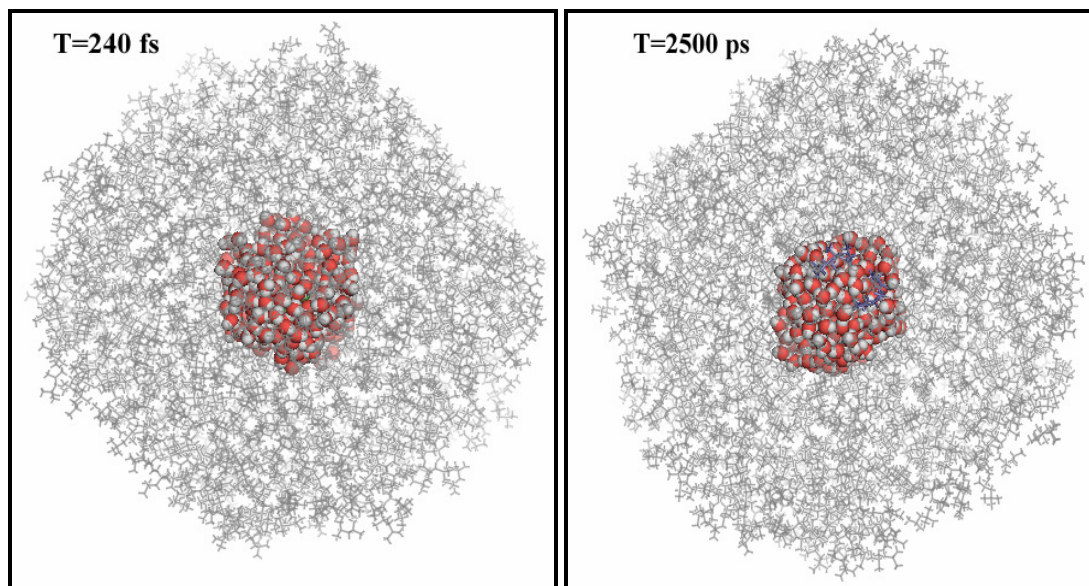
Dans ce système, l'octapeptide perd rapidement (au bout de 0.5 ns de simulation) sa conformation en hélice- $\alpha$  (cf. Fig. S3(c)) de l'article comme le montre l'augmentation progressive de la valeur du rmsd<sub>C $\alpha$</sub>  jusqu'au environ 4 Å. Après la dénaturation de l'hélice- $\alpha$ , la configuration de l'octapeptide reste stable jusqu'à la fin de la simulation. Durant ce processus, les liaisons hydrogènes intrapeptidiques examinées se brisent peu à peu en commençant par celles situées aux extrémités N- et C- terminales puis les IHB résidus pour les résidus plus internes (cf. Fig. S4(c)). La Fig.A6-10 montre que la dénaturation du peptide coïncide avec la dispersion progressive des molécules d'AOT<sub>h</sub> dans la phase organique et migration de l'octapeptide à la surface du cœur d'eau de la micelle (insert de la Fig. A6-8). Le peptide présente à partir de 2ns de simulations ~ 1 % (46 Å<sup>2</sup>) de sa surface totale en contact avec l'isooctane.



**Figure A6-8** : Evolutions des surfaces accessible au solvant ASA pour les molécules d'AOT (en rouge), d'eau (en noire) et le peptide (en bleu) dans l'insert.

### A6.2.2 Simulation de l'octapeptide dans la gouttelette d'eau

Le modèle de gouttelette d'eau (contenant 306 molécules) avec le peptide confiné dans l'isooctane est représenté sur la Fig. A6-9. Ce système a été construit à partir de la micelle avec un rapport  $W_o=4.8$  à laquelle nous avons enlevé l'ensemble des molécules d'AOT et les  $Na^+$ . Ce système a été préparé selon le protocole décrit dans le matériel supplémentaire (Abel *et al.*, 2006b). Sur les Fig. A6-9 de gauche et de droite, nous donnons la première (à  $t = 240$ fs) et la dernière (à  $t = 3$  ns) configuration de ce système.



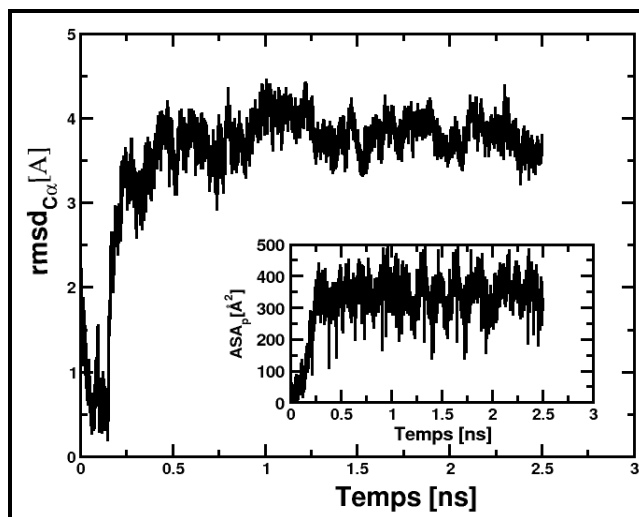
**Figure A6-9** : Configuration initiale (à gauche) et finale (à droite) de la gouttelette d'eau dans la phase organique d'isooctane. En bleu, le peptide, à la surface de la gouttelette d'eau à la fin de la simulation.

Comme on peut le constater, au début de la simulation l'octapeptide  $A_8$  (en représentation « sticks » bleu) est entièrement confiné dans la gouttelette d'eau (avec sa conformation initiale en hélice- $\alpha$ ), puis au cours de la simulation, le peptide du fait de son caractère légèrement hydrophobe

migre à la surface de la gouttelette et présente  $\sim 9\%$  de sa surface ( $\sim 320 \text{ \AA}^2$ ) en contact avec les molécules d'isooctane.

### A6.2.3 La stabilité de l'octapeptide dans la gouttelette d'eau

Avec l'absence des molécules d'AOT, l'eau dans la gouttelette est totalement disponible pour hydrater le peptide  $A_8$  ce qui entraîne une dénaturation encore plus rapide de l'octapeptide par rapport au système  $RM64+A_8^*$ . Le processus de dénaturation coïncide avec la migration du peptide à la surface de la gouttelette d'eau comme le montre la Fig. A6-10.



**Figure A6-10** : Évolutions en fonction du temps  $rmsd_{C\alpha}$  et de la surface partagée ( $ASA_p$ ) (dans l'insert) entre les atomes du peptide et l'isooctane.

Le processus d'ascension commence à  $t \approx 130$  ps et dure  $\sim 250$  ps. Durant cette période le peptide se déplie, comme l'indique l'augmentation de  $\sim 3.5$  unités du  $rmsd_{C\alpha}$  et les liaisons hydrogènes intrapeptidiques se brisent (Fig. S2(d) de l'article (Abel *et al.*, 2006b)). Après cette période l'octapeptide  $A_8$  reste constamment à la surface de la gouttelette avec une configuration « en fer à cheval » stable (Fig. S3(d) de l'article (Abel *et al.*, 2006b)).

### A7.2.4 Existence et absence des liaisons hydrogènes intrapeptidiques

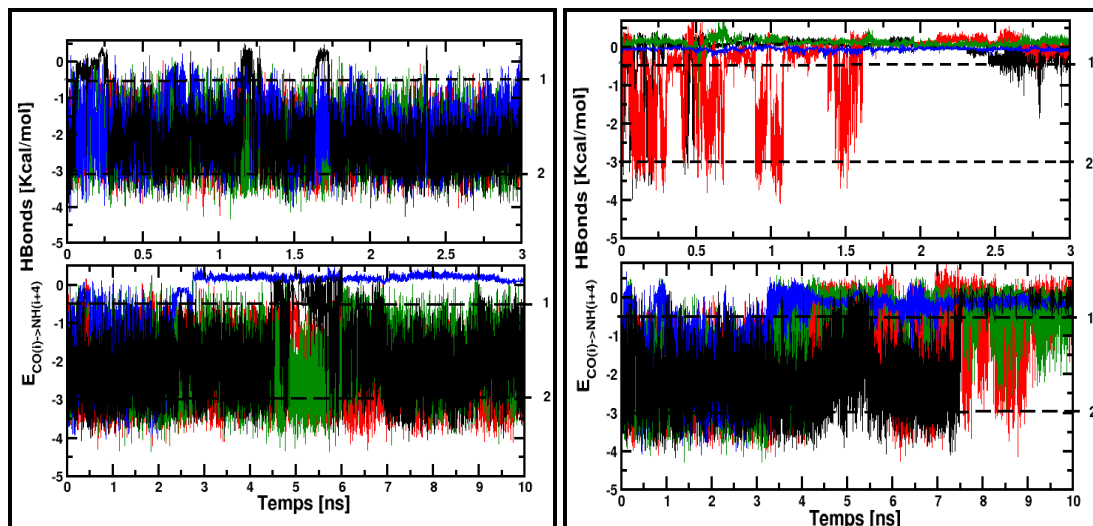
Dans la communication, pour examiner la stabilité des liaisons intrapeptidiques (IHB) de type  $CO(i) \rightarrow NH(i+4)$  des peptides dans les différents systèmes, nous avons utilisé un critère géométrique et un critère énergétique. Avec le critère géométrique, l'existence de IHB entre les groupes CO et NH des résidus  $i$  et  $i+4$  est prise en compte si la distance  $d$  entre ces groupes est inférieure à  $2.5 \text{ \AA}$  (i.e. distance qui correspond au premier creux des fonctions radiales de paire entre les atomes oxygène du groupe carbonyle et le proton du groupe amide).

Pour vérifier que ce critère géométrique est assez sélectif, nous avons aussi utilisé un critère énergétique donné par Kabsch and Sander (Kabsch et Sander, 1983). Selon ce critère, l'existence ou l'absence de liaisons hydrogènes intrapeptidiques entre les groupes amides (NH) et carbonyles (CO) des peptides est déterminée en calculant l'énergie d'interaction de la liaison hydrogène avec la fonction (Kabsch et Sander, 1983):

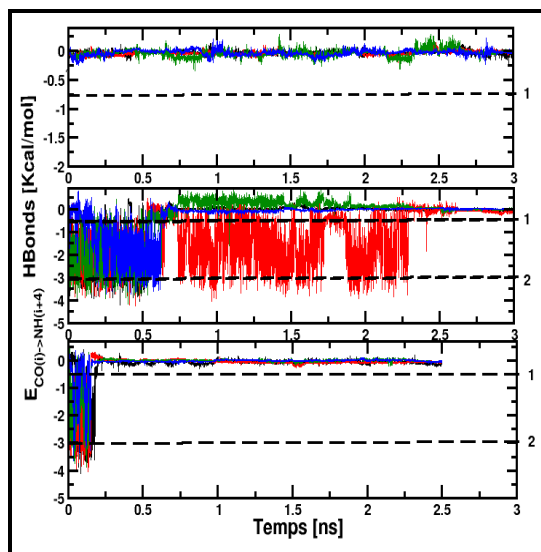
$$E = q_1 q_2 (1/r(ON) + 1/r(CH) - 1/r(OH) - 1/r(CN)) * f \quad (A6.1)$$

La valeur de  $E$  est exprimée en Kcal/mol. En prenant comme valeurs pour  $q_1 = +0.42e$  et  $q_2 = -0.2e$  où  $e$  la charge de l'électron. Les valeurs de  $r(ON)$ ,  $r(CH)$ ,  $r(OH)$  et  $r(CN)$  sont les distances inter atomiques (en  $\text{\AA}$ ) entre les atomes d'oxygènes, d'azotes et d'hydrogènes des groupes carbonyles et amides, respectivement. La constante  $f$  est sans dimension et est égale à 332. Ces valeurs sont

indépendantes du champ de force utilisé. La valeur de  $E$  est sensible à la fois à la distance ( $d$ ) entre les atomes N-O et à l'angle ( $\theta$ ) NH-CO. On considère alors qu'une liaison hydrogène intramoléculaire entre les groupes NH et CO existe si la valeur de  $E$  est  $\leq -0.5$  Kcal/mol. Pour  $E \leq -0.5$  Kcal/mol, l'angle  $\theta < 63.0^\circ$  et  $d$  est égale à  $2.5 \text{ \AA}$  ou à une distance de  $5.2 \text{ \AA}$  pour une valeur de  $\theta$  égale à  $0^\circ$ . Une liaison hydrogène intrapeptidique entre le donneur (NH) et l'accepteur (CO) est « idéalement » formée si la distance  $d \approx 2.9 \text{ \AA}$  et si l'angle N-H-O vaut  $0^\circ$ , soit une énergie d'interaction  $E$  égale à  $-3.0$  Kcal/mol. Enfin, dans le cas où  $E$  est  $\geq -0.5$  Kcal/mol, on considère qu'il n'y a pas de IHB entre ces groupes. Nous avons vérifié que ces deux critères donnent des résultats similaires. Les comparaisons entre les Fig. A6-11, A6.12 et S3(a-f) données dans le matériel supplémentaire de l'article (Abel *et al.*, 2006a) montrent que c'est le cas.



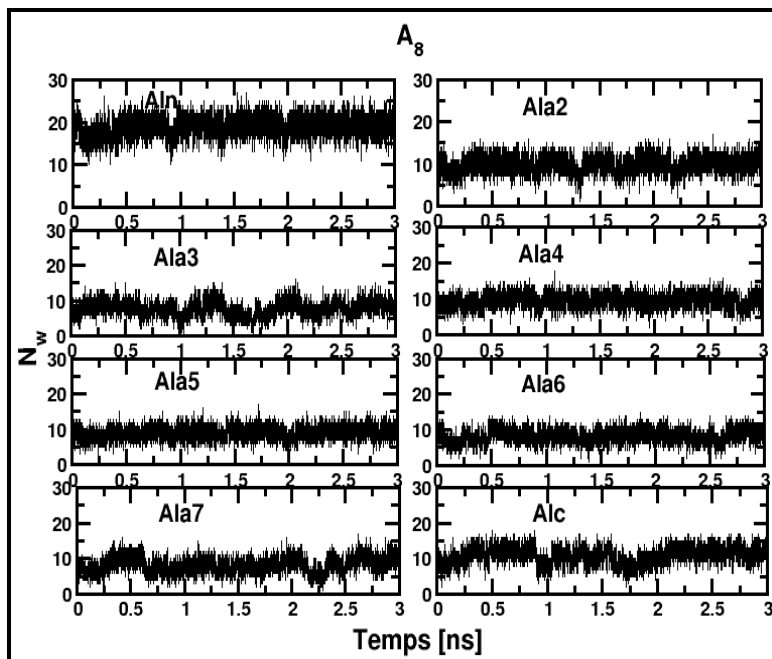
**Figure A6-11** : Evolutions en fonction du temps de la fonction  $E$  pour les 4 liaisons hydrogènes intrapeptidiques évaluées pour les peptides confinés dans les RM64+A<sub>8</sub> (à gauche en haut et en bas) ; RM64+A<sub>8</sub> (à droite en haut et en bas) En noir, rouge, vert et bleu, les liaisons CO(1)→NH(5), CO(2)→NH(6), CO(3)→NH(7) et CO(4)→NH(8), respectivement. Les lignes pointillées à  $-0.5$  Kcal/mol et  $-3.0$  Kcal/mol donnent l'intervalle d'énergie dans lequel les liaisons hydrogènes existent.



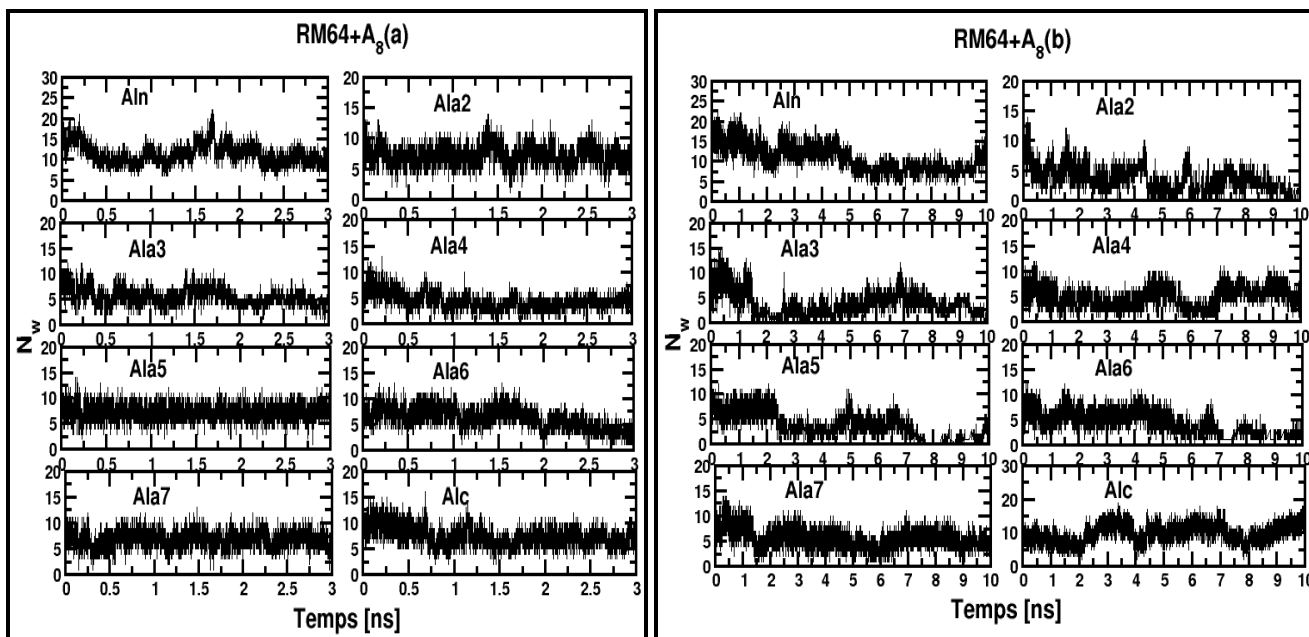
**Figure A6-12** : Même légende que la Fig. A6-11 pour les peptides dans l'eau (A<sub>8</sub>), dans RM64+A<sub>8</sub>\* et dans la gouttelette d'eau.

### A6.2.5 Hydratation des octapeptides confinés dans les micelles

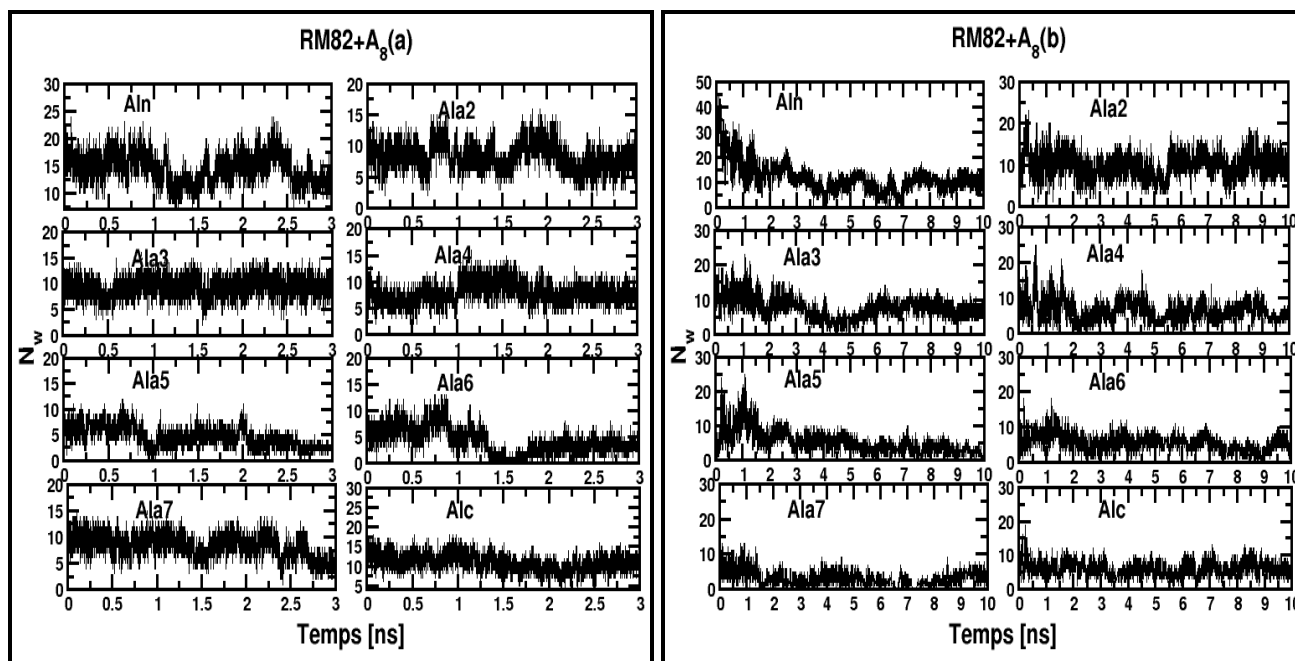
L'hydratation des octapeptides confinés a été examinée en calculant le nombre moyen de molécules au niveau de chaque résidu  $\langle N_w \rangle$ . Pour déterminer si une molécule d'eau est située dans la première couche d'hydratation d'un résidu, nous avons employé le critère de distance donné par Cheng et Rosky (Cheng et Rosky, 1998) où une molécule d'eau est considérée comme hydratant un résidu si la distance entre l'atome d'oxygène de l'eau et les atomes de chaque résidu est inférieure à 4.0 Å. Nous avons d'abord l'évolution de  $N_w$  en fonction du temps pour chaque peptide (Fig.A6-13, A6-14, A6-15 et A6-16).



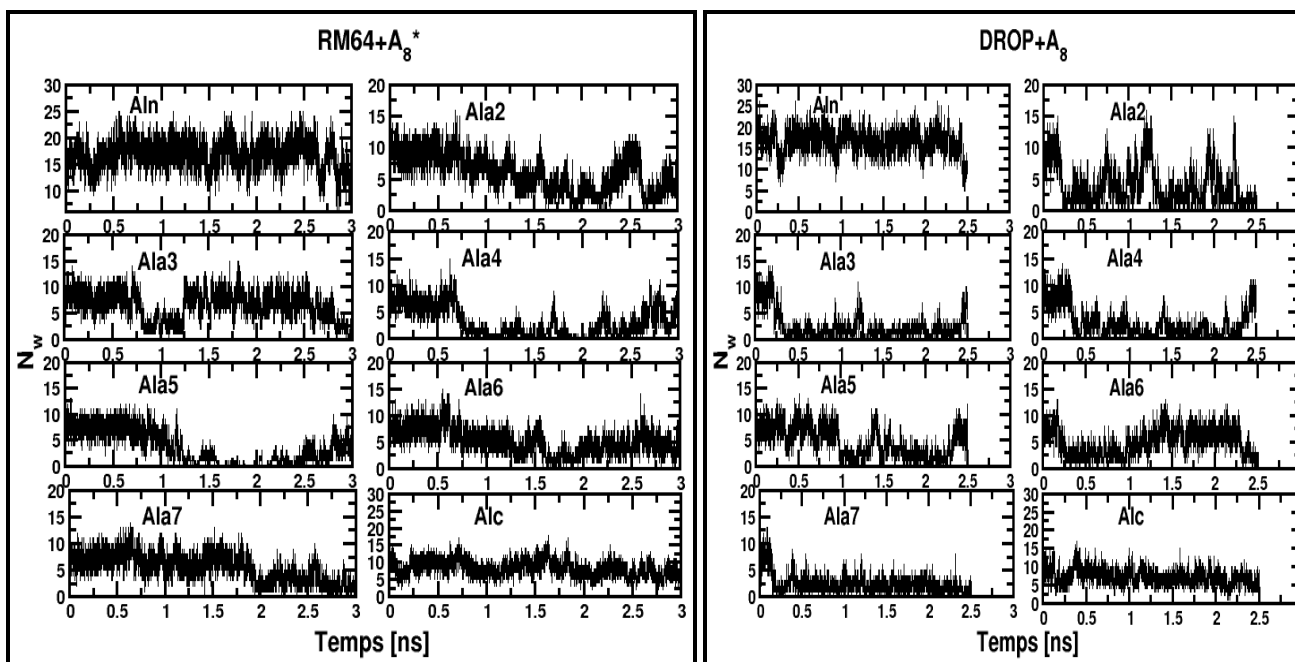
**Figure A6-13 :** Evolutions en fonction du temps du nombre de molécules d'eau ( $N_w$ ) dans la première couche d'hydratation de chaque résidu de l'octapeptide dans l'eau



**Figure A6-14:** Même légende que pour les Fig. A7-13 pour le peptide dans les micelles avec un rapport  $Wo=4.8$ (a-b).



*Figures A6-15: Même légende que pour les Fig. A6-14 pour le peptide dans les micelles avec un rapport  $W_o=6.8(a-b)$*



*Figure A6-16: Même légende que pour les Figures A6-14 pour les peptides dans les systèmes RM64+A<sub>8</sub>\* et la gouttelette d'eau*

$\langle N_w \rangle$	$W_o$	$Al_n$	$Ala_2$	$Ala_3$	$Ala_4$	$Ala_5$	$Ala_6$	$Ala_7$	$Al_c$	$N_w^{tot}$
Système	$A_8$	$18.9 \pm 2.3$	$9.8 \pm 1.9$	$7.8 \pm 2.2$	$9.6 \pm 1.9$	$9.0 \pm 1.4$	$8.1 \pm 1.9$	$8.2 \pm 2.2$	$10.7 \pm 2.4$	$82.3 \pm 6.2$
RM64+A <sub>8</sub> (b)	$W_o=4.8(a)$	$11.3 \pm 2.4$	$7.2 \pm 1.6$	$5.5 \pm 1.6$	$4.4 \pm 1.6$	$7.3 \pm 1.5$	$6.3 \pm 1.6$	$6.8 \pm 1.6$	$7.4 \pm 1.9$	$55.9 \pm 6.2$
RM82	$W_o=4.8(b)$	$10.8 \pm 3.3$	$3.5 \pm 2.2$	$3.7 \pm 2.4$	$4.9 \pm 1.9$	$3.6 \pm 2.6$	$4.1 \pm 2.3$	$5.5 \pm 1.8$	$9.8 \pm 2.6$	$45.9 \pm 8.7$
RM82+A <sub>8</sub> (a)	$W_o=6.8(a)$	$14.5 \pm 2.7$	$8.2 \pm 2.1$	$9.3 \pm 1.8$	$7.9 \pm 1.9$	$4.6 \pm 2.0$	$4.2 \pm 2.6$	$8.3 \pm 2.2$	$10.8 \pm 2.8$	$67.9 \pm 6.9$
RM82+A <sub>8</sub> (b)	$W_o=6.8(b)$	$11.8 \pm 5.6$	$9.9 \pm 2.7$	$7.5 \pm 2.8$	$6.4 \pm 2.8$	$5.2 \pm 3.2$	$5.4 \pm 2.2$	$3.0 \pm 2.0$	$5.9 \pm 1.9$	$55.1 \pm 12.2$
RM64+A <sub>8</sub> *	RM64+A <sub>8</sub> *	$16.8 \pm 2.9$	$6.0 \pm 2.9$	$6.5 \pm 2.8$	$3.0 \pm 2.8$	$3.5 \pm 3.1$	$5.1 \pm 2.4$	$5.4 \pm 2.6$	$8.1 \pm 2.3$	$54.3 \pm 12.3$
DROP+A <sub>8</sub>	DROP+ A <sub>8</sub>	$16.4 \pm 4.7$	$3.9 \pm 3.1$	$2.4 \pm 2.5$	$2.9 \pm 2.8$	$4.8 \pm 2.9$	$4.8 \pm 2.5$	$2.3 \pm 1.7$	$7.0 \pm 2.3$	$44.5 \pm 9.8$

**Tableau A6-8** : Nombre moyen de molécules d'eau pour chaque résidu des peptides dans l'eau, dans les micelles inverses et dans la gouttelette d'eau. Une molécule d'eau est considérée comme appartenant à la première couche d'hydratation d'un résidu si la distance entre l'atome d'oxygène de l'eau et les atomes du résidu est inférieure à 4.0 Å.



L'analyse des différentes figures montrent que le nombre moyen de molécules d'eau au voisinage de chaque résidu  $\langle N_w \rangle$  dépend de son accessibilité. Dans le cas du peptide dans l'eau, l'hydratation de chaque résidu alanine est maximale, il y a en moyenne entre ~8 et 9 molécules d'eau au voisinage des résidus Ala<sub>2-8</sub>. Dans le cas des résidus N- et C- terminales polaires, les valeurs de  $N_w$  sont comprises entre 11 et 19 car ces résidus sont polaires et plus volumineux.

Pour chaque peptide confiné dans les micelles avec un rapport  $W_o=4.8$  et  $6.8$ , le nombre de molécules d'eau au voisinage des résidus polaires N- et C- terminales est plus élevé que pour les résidus internes (i.e. Ala2 à Ala7). Les peptides dans les micelles avec un rapport  $W_o=4.8(a-b)$  et  $W_o=6.8(a-b)$  présentent, en moyenne, un nombre de molécules d'eau inférieur de 38 % et 25%, respectivement, par rapport au peptide dans l'eau. Dans l'article (Abel *et al.*, 2006b), nous avons montré que l'hélice- $\alpha$  du peptide dans la micelle  $W_o=6.8(b)$  était plus stable dans le temps, par rapport à celle du peptide dans la micelle  $W_o=6.8(a)$  qui était rapidement perdue. Nos valeurs montrent que dans cette micelle, le peptide a, en moyenne, 18.8 % de molécules d'eau en moins par rapport au peptide dans la micelle  $W_o=6.8(a)$ .

Enfin dans le cas des peptides des systèmes RM64+A<sub>8</sub>\* et DROP+A<sub>8</sub>, la faible hydratation de certains résidus est liée au fait que ceux-ci sont situés à la surface du cœur d'eau au contact avec l'isooctane. C'est notamment le cas du peptide dans le système DROP+A<sub>8</sub>, où on constate que la diminution des valeurs de  $N_w$ , au cours de la simulation coïncide avec la migration du peptide à la surface de la gouttelette.



# Annexe VII : Rayons des micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> dans le décane par SAXS

Dans cette annexe, nous donnons le rayon des cœurs d'eau des micelles inverses de C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> dans le décane d'après les expériences par SAXS de Donato Valdez (Valdez, 2001) dans sa thèse. Les résultats pour la micelle avec le rapport W<sub>0</sub>=3 nous ont servi de test pour nos simulations reportées dans l'article (Abel *et al.*, 2006b). (Le texte ci-dessous est celui envoyé en « unpublished results » aux referees de *Langmuir* lors de la soumission de l'article ci-dessus).

## **Experimental Section:**

The nonionic surfactant, tetraethylene glycol monododecyl ether (C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>), was obtained from Nikko Chemicals (Japan) and judged to be >99% pure from gas chromatography. Decane > 99% pure from Sigma. All the samples were prepared by weighing the solutes (surfactant and water) on a Model 1712 Sartorius balance, in precision volumetric flasks (class A ± 0.04 ml), with a precision of ± 0.03 mg. The solvent used to make up the volume at 20 °C was solution of surfactant (0.15M in decane) with the appropriate amount of water required to achieve the desired water: surfactant ratio. Water used was of MilliQ purity. Samples were filled at 22 °C in Lindeman capillaries of 1 mm diameter and sealed.

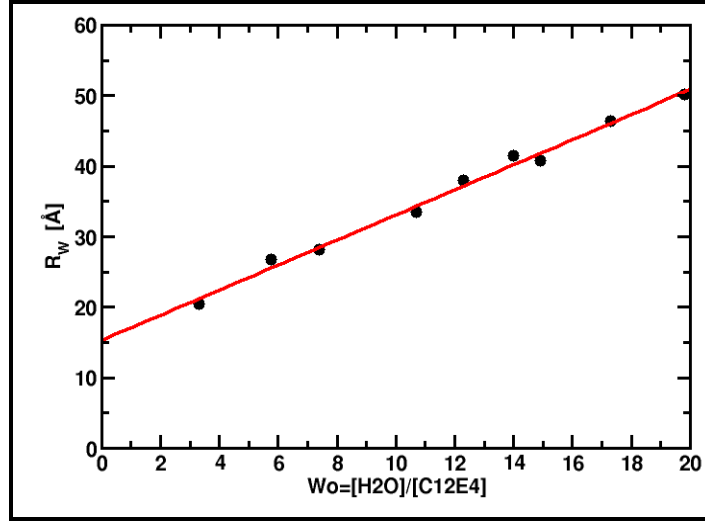
The x-ray generator was a copper rotating anode machine operating at 40 kV and 25 mA. The x-ray apparent source had dimensions 0.1mm to 30.1 mm. A vertical mirror acts as a total reflector for the λ<sub>Kα</sub>=1.54 Å wavelengths, eliminates shorter wavelengths of the beam and directs the x rays on the positive proportional counter. A nickel filter attenuates the K<sub>β</sub> waves. The dimensions of the beam on the counter are 3 mm vertically and 0.3 mm horizontally. The counter has a window of 3 mm height, a 50 mm useful length, and a 200 mm spatial resolution. The distance between the sample and the counter is 802 mm. The SAXS data, analyzed using the general equation for the scattered intensity derived by Guinier and Fournet (Guinier et Fournet, 1955), have been used to determine the water pool radius R<sub>w</sub> (Table A8-1). The obtained radius and the calculated volume of the sphere include the surfactant polar head group volume of identical electronic density. The size polydispersity was estimated between 15 and 20% according to W<sub>0</sub> values.

## **Results Section:**

W <sub>0</sub> =[H <sub>2</sub> O]/[C <sub>12</sub> E <sub>4</sub> ]	R <sub>w</sub> [Å]
3.32	20.4 ± 1.0
5.76	26.7 ± 1.0
7.41	28.1 ± 1.0
10.7	33.5 ± 1.0
12.3	37.9 ± 1.0
14	40.7 ± 1.0
14.9	41.5 ± 1.0
17.3	46.3 ± 1.0
19.8	50.1 ± 1.0

**Table A7-1:** Average water pool radius (R<sub>w</sub>) of C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>/water reverse micelles in decane (T=298 K 90% in decane (w/w)) obtained by SAXS.

To obtain the water pool radius size of a RM with a  $W_o=3$ , we have fitted the  $R_w=f(W_o)$  function (Fig. A7-1). We obtain for  $W_o=3$  a  $R_w=20.6 \text{ \AA}$ .



**Figure A7-1:** Linear Fit of  $R_w = f(W_o)$ .  $R_w$  [Å] =  $1.8 (\pm 0.1) W_o + 15.2 (\pm 0.8 \text{ \AA})$

The number of C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> molecules per micelle ( $N_{C_{12}E_4}$ ) was calculated with the following expression (Vasilescu *et al.*, 1995):

$$R_w^3 = \frac{262.8 + 30W_o}{4.19} N_{C_{12}E_4} \quad (A7.1)$$

Where  $V_{EO}$  and  $V_{H_2O}$  are the estimated molecular volumes obtained from the densities of the headgroup (OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>4</sub>OH and water, respectively. With  $V_{EO} = 262.8 \text{ \AA}^3$  and  $V_{H_2O} = 30 \text{ \AA}^3$  and  $W_o=3$ , we obtained a value for  $N_{C_{12}E_4} = 104$ . The area per surfactant ( $A_h$ ), was calculated with the expression (II), assuming a spherical shape for the water pool:

$$A_h = 4\pi R_w^2 / N_{C_{12}E_4} \quad (A7.2)$$

With  $R_w = 20.6 \text{ \AA}$  and  $N_{C_{12}E_4} = 104$ , we obtained  $A_h \approx 51.2 \text{ \AA}^2$ .

---

# Bibliographie

---

- Abel S., Sterpone F., Bandyopadhyay S., *et al.* (2004), Molecular Modeling and Simulations of AOT-Water Reverse Micelles in Isooctane: Structural and Dynamic Properties. *J. Phys. Chem. B*, **108**, 50, pp. 19458-66.
- Abel S., Waks M., Urbach W., *et al.* (2006b), Structure, Stability, and Hydration of a Polypeptide in AOT Reverse Micelles. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 2, pp. 382-3.
- Abel S., Waks M., Marchi M., *et al.* (2006a), Effect of Surfactant Conformation on the Structures of Small Size Nonionic Reverse Micelles: A Molecular Dynamics Simulation Study. *Langmuir*, **22**, 22, pp. 9112-20.
- Alaimo M. H., Kumosinski T. F. (1997), Investigation of Hydrophobic Interactions in Colloidal and Biological Systems by Molecular Dynamics Simulations and NMR Spectroscopy. *Langmuir*, **13**, 7, pp. 2007-18.
- Allen M. P., Tildesley D. J. (1988). Computer simulation of liquids. Clarendon Press, New York, NY, USA, 385 p.
- Allen R., Bandyopadhyay S., Klein M. L. (2000), C<sub>12</sub>E<sub>2</sub> Reverse Micelle: A Molecular Dynamics Study *Langmuir*, **16**, 26, pp. 10547-52.
- Allinger N. L. (1977), Conformational Analysis 130. MM2. A Hydrocarbon Force Field Utilizing V1 and V2 Torsional Terms. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, pp. 8127-34.
- Amararene A., Gindre M., Le Hu  rou J.-Y., *et al.* (1997), Water Confined in Reverse Micelles: Acoustic and Densimetric Studies. *J. Phys. Chem. B*, **101**, 50, pp. 10751-6.
- Amararene A., Gindre M., Le Hu  rou J.-Y., *et al.* (2000), Adiabatic compressibility of AOT [sodium bis(2-ethylhexyl)sulfosuccinate] reverse micelles: Analysis of a simple model based on micellar size and volumetric measurements. *Phys. Rev. E*, **61**, 1, pp. 682-9.
- Aminabhavi T. M., Virupakshagouda B. P., Banerjee K., *et al.* (1999), Thermodynamic Interactions in Binary Mixtures of Styrene with n-Alkanes at 298.15 K. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1999**, 6, pp. 1187-95.
- Andersen H. C. (1980), Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature. *J Chem. Phys.*, **72**, 4, pp. 2384-93.
- Arleth L., Pedersen J. S. (2001), Droplet polydispersity and shape fluctuations in AOT [bis(2-ethylhexyl)sulfosuccinate sodium salt] microemulsions studied by contrast variation small-angle neutron scattering. *Phys. Rev. E*, **63**, 06, pp. 1406-24.
- Ashcroft N. W., Mermin N. D. (1976). Solid State Physics Saunders College, Philadelphia, PAp.
- Bandyopadhyay S., Tarek M., Lynch M. L., *et al.* (2000), Molecular dynamics study of the poly(oxyethylene) surfactant C<sub>12</sub>E<sub>2</sub> and water. *Langmuir*, **16**, 3, pp. 942-6.
- Baruah B., Roden J. M., Sedgwick M., *et al.* (2006), When Is Water Not Water ? Exploring Water Confined in Large Reverse Micelles Using a Highly Charged Inorganic Molecular Probe. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 39, pp. 12758-65.

---

Berendsen H. J. C., Postma J. P. M., Van Gunsteren W. F., *et al.* (1981). Intermolecular Forces. B. Pullman ed., Reider Dodrecht.

Berendsen H. J. C. P., J. P. M.; Van Gunsteren, W. F.; DiNola, A.; Haak, J. R. (1984), Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J Chem. Phys.*, **81**, 8, pp. 3684-90.

Berman H. M., Henrick K., Nakamura H. (2003), Announcing the worldwide Protein Data Bank. *Nat Struct Mol Biol*, **10**, 12, pp. 980.

Bohidar H. B., Behboudnia M. (2001), Characterization of reverse micelles by dynamic light scattering. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **178**, 1-3, pp. 313-23.

Boyd J. E., Brisman A., Colvin V. L., *et al.* (2001), Direct Observation of Terahertz Surface Modes in Nanometer-Sized Liquid Water Pools. *Phys. Rev. Lett.*, **87**, pp. 147.

Brochette P., Petit C., P. P. M. (1988), Cytochrome c in sodium bis(2-ethylhexyl) sulfosuccinate reverse micelles: structure and reactivity *J. Phys. Chem.*, **92**, 12, pp. 3505-11.

Brodskaya E. N., Mudzhikova G. V. (2006), Molecular dynamics simulation of AOT reverse micelles. *Molecular Physics*, **104**, 22-24, pp. 3635-43.

Brown D., Clarke J. H. R. (1988), Molecular dynamics simulation of a model reverse micelle *J. Phys. Chem.*, **92**, 10, pp. 2881-8.

Cabos C., Delord P. (1979), Etude d'un Système micellaire de Type inverse par Diffusion Centrale de Neutrons *J. Appl. Crystallogr.*, **12**, 6, pp. 502-10.

Caldararu H., Carageorgheopol A., Vasilescu M., *et al.* (1994), Structure of the Polar Core in Reverse Micelles of Nonionic Poly(oxyethylene) Surfactants, As Studied by Spin Probe and Fluorescence Probe Techniques *J. Phys. Chem.*, **98**, 20, pp. 5320-31.

Carageorgheopol A., Pilar J., Schlick S. (1997), Hydration and Dynamics in Reverse Micelles of the Triblock Copolymer EO<sub>13</sub>PO<sub>30</sub>EO<sub>13</sub> in Water-Xylene Mixtures: A Spin Probe Study. *Macromolecules*, **30**, 10, pp. 2923-33.

Case D. A., Cheatham I., T.E. , Darden T., *et al.* (2005), The Amber biomolecular simulation programs. *J. Computat. Chem.*, **26**, 16, pp. 1668-88

Chanda J., Bandyopadhyay S. (2005), Molecular Dynamics Study of a Surfactant Monolayer Adsorbed at the Air/Water Interface. *J. Chem. Theory Comput.*, **1**, 5, pp. 963-71.

Chanda J., Chakraborty S., Bandyopadhyay S. (2005), Monolayer of Aerosol-OT Surfactants Adsorbed at the Air/Water Interface: An Atomistic Computer Simulation Study. *J. Phys. Chem. B*, **109**, 1, pp. 471-9.

Chang G. G., Huang E. M., Hung H. U. (2000), Reverse Micelles as Life-Mimicking Systems. *Proc. Natl. Sci. Counc.*, **24**, pp. 89-100.

Chatenay D., Urbach W., Cazabat A. M., *et al.* (1985), Proteins in membrane mimetic systems. Insertion of myelin basic protein into microemulsion droplets. *Biophys. J.*, **48**, 6, pp. 893-8.

Cheng Y. K., Rossky P. J. (1998), Surface topography dependence of biomolecular hydrophobic hydration *Nature*, **392**, pp. 696-9.

- Chiti F., Dobson C. M. (2006), Protein Misfolding, Functional amyloid, and human disease. *Annual Review of Biochemistry*, **75**, 1, pp. 333-66.
- Christ S., Schurtenberger P. (1994), Optical Contrast Variation Experiments in Water-in-Oil Microemulsions: Size Distribution and Structure of Protein-Free and Protein-Containing Microemulsions *J. Phys. Chem.*, **98**, 48, pp. 12708-14.
- Cibulka I., Takagi T. (1999), P-p-T Data of Liquids: Summerization of Evaluation.6.Non Aromatic Hydrocarbons Cn, n > 5 except n-alkanes C5 to C16. *J. Chem. Eng. Data*, **44**, 6, pp. 1105-28.
- Ciccotti G., Ryckaert J. P. (1986), Molecular dynamics simulations of rigid molecules. *Comput. Phys. Rep.*, **4**, pp. 345-92.
- Ciccotti G., Ryckaert. J. P. (1986), Molecular dynamics simulations of rigid molecules. *Comput. Phys. Rep.*, **4**, pp. 345-92.
- Correa N. M., Biasutti M. A., Silber J. J. (1996), Micropolarity or Reversed Micelles: Comparison between Anionic, cationic, and Nonionic Reversed Micelles. *J. Colloid Interface Sci.*, **184**, 2, pp. 570-8.
- Dadarlat V. M., Post C. B. (2006), Decomposition of Protein Experimental Compressibility into Intrinsic and Hydration Shell Contributions. *Biophys. J.*, **91**, 12, pp. 4544-54.
- Daoud M., Williams C. E. (1999). *Soft Matter Physics*. Springer-Verlag, Berlin, Germany.
- Darden T. Y., D.and Pedersen L. (1993), Particle mesh Ewald: An N-log(N) method for Ewald sums in large systems. *J Chem. Phys.*, **98**, 12, pp. 10089-92.
- De T. K., Maitra A. (1995), Solution Behavior Of Aerosol Ot In Nonpolar-Solvents. *Advances in Colloid and Interface Science*, **59**, pp. 95-193.
- Eastoe J., Fragneto G., Robinson B. H., *et al.* (1992), Variation of surfactant counterion and its effect on the structure and properties of Aerosol-OT-based water-in-oil microemulsions. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **88**, pp. 461 - 71.
- Eastoe J., Robinson B. H., Steytler D. C., *et al.* (1991), Structural studies of microemulsions stabilised by aerosol-OT. *Adv. Colloid. Interface Sci.*, **36**, pp. 1-31.
- Eggers D. K., Valentine J. S. (2001), Molecular confinement influences protein structure and enhances thermal protein stability. *Protein Sci*, **10**, 2, pp. 250-61.
- Eicke H. F., Kvita P. (1982). Reverse micelles and aqueous microphase. *In: Reverse micelles Biological and Technological Relevance of Amphilic Structures in Apolar Media. Luisi P. L. ed.*, Plenum Press, New York and London pp. 21-36.
- Eicke H. F., Rehak J. (1976), On the formation of water/oil microemulsions. *Helvetica Chimica Acta*, **59**, 8, pp.
- El Kadi N., Taulier N., Le Huerou J. Y., *et al.* (2006), Unfolding and Refolding of Bovine Serum Albumin at Acid pH: Ultrasound and Structural Studies. *Biophys. J.*, **91**, 9, pp. 3397-404.
- Ermak D. L., McCammon J. A. (1978), Brownian dynamics with hydrodynamic interactions. *Journal Of Chemical Physics*, **69**, 4, pp. 1352--60

- Essmann U., Perera L., Berkowitz M. L., *et al.* (1995), A smooth particle mesh Ewald method. *Chem. Phys.*, **103**, pp. 8577-94.
- Ewald P. P. (1921), Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale. *Ann. Phys.*, **64**, pp. 253-87.
- Faeder J., Albert M. V., Ladanyi B. M. (2003). Molecular Dynamics Simulations of the Interior of Aqueous Reverse Micelles: A Comparison between Sodium and Potassium Counterions. In *Langmuir*, Vol. 19, pp. 2514-20.
- Faeder J., Ladanyi B. M. (2000), Molecular Dynamics Simulations of the Interior of Aqueous Reverse Micelles. *J. Phys. Chem. B*, **104**, 5, pp. 1033-46.
- Faeder J., Ladanyi B. M. (2005), Solvation Dynamics in Reverse Micelles: The Role of Headgroup-Solute Interactions. *J. Phys. Chem. B*, **109**, 14, pp. 6732-40.
- Falcone R. D., Correa N. M., Biasutti M. A., *et al.* (2006), The use of acridine orange base (AOB) as molecular probe to characterize nonaqueous AOT reverse micelles. *Journal of Colloid and Interface Science*, **296**, 1, pp. 356-64.
- Fendler J. (1982). *Membrane Mimetic Chemistry*. Wiley, New York.
- Finney J. L. (1975), Volume occupation, environment and accessibility in proteins. The problem of the protein surface. *J. Mol. Biol.*, **96**, pp. 721-32.
- Freddolino P. L., Arkhipov A. S., Larson S. B., *et al.* (2006), Molecular dynamics simulations of the complete satellite tobacco mosaic virus. *Structure*, **14**, pp. 437-49.
- Frenkel D., Smit B. (2002). *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*. Academic Press, Boston.
- Friberg S., Buraczweska I., Ravey J. C. (1976a). *In: Micellization, solubilisation and Microemulsions*. Mittal D. K. ed., Plenum Press, New York, vol. 2.
- Friberg S., Lapczynska I., Gilbert G. (1976b), Microemulsions containing nonionic surfactants - the importance of the PIT value. *J. Colloid. Interf. Sci.*, **56**, 1, pp. 19-32.
- Gallay J., Vincent M., Nicot C., *et al.* (1987), Conformational aspects and rotational dynamics of synthetic adrenocorticotropin-(1-24) and glucagon in reverse micelles. *Biochemistry*, **26**, 18, pp. 5738-47.
- Gao J. (1996), Hybrid Quantum and Molecular Mechanical Simulations: An Alternative Avenue to Solvent Effects in Organic Chemistry. *Acc. Chem. Res.*, **29**, 6, pp. 298-305.
- Garcia A. E., Sanbonmatsu K. Y. (2002),  $\alpha$ -Helical stabilization by side chain shielding of backbone hydrogen bonds. *Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 5, pp. 2782-7.
- Garde S., Yang L., Dordick J. S., *et al.* (2002), Molecular dynamics simulation of C8E5 micelle in explicit water: structure and hydrophobic solvation thermodynamics. *Mol. Phys.*, **100**, 14, pp. 2299-306.
- Gerstein M., Tsai J., Levitt M. (1995), The Volume of Atoms on the Protein Surface: Calculated from Simulation, using Voronoi Polyhedra. *Journal Of Molecular Biology*, **249**, 5, pp. 955-66.



- Ghosh P. K., Murthy R. S. R. (2006), Microemulsions: A potential drug delivery system. *Current Drug Delivery*, **3**, 2, pp. 167-80.
- Ghosh T., Garde S., Garcia A. E. (2003), Role of backbone hydration and salt-bridge formation in stability of  $\alpha$ -helix in solution. *Biophys. J.*, **85**, 5, pp. 3187-93.
- Griffin W. C. (1949), Classification of Surface-Active Agents by HLB. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, **1**, pp. 311.
- Griffin W. C. (1954), Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants. **5**, *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* pp. 249.
- Guinier A., Fournet G. (1955). *Small Angle Scattering of X-Rays*. John Wiley and Sons, New York.
- Halgren T. A., Damm W. (2001), Polarizable Force fields. *Curr. Opin. in Struct. Biol.*, **11**, 2, pp. 236-42.
- Harpam M. R., Ladanyi B. M., Levinger N. E., *et al.* (2004), Water motion in reverse micelles studied by quasielastic neutron scattering and molecular dynamics simulations. *Journal Of Chemical Physics*, **121**, 16, pp. 7855-68.
- Hauser H., Haering G., A. P., *et al.* (1989), Interaction of water with sodium bis(2-ethyl-1-hexyl) sulfosuccinate in reversed micelles. *J. Phys. Chem.*, **93**, 23, pp. 7869-76.
- Helfrich W. (1973), Elastic properties of lipid bilayers: theory and possible experiments. *Zu Naturforsch*, **28**, pp. 693-703.
- Hirai M., Hirai R. K., Iwase H., *et al.* (1999a), Dynamics of w/o AOT microemulsions studied by neutron spin echo. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, **60**, 8-9, pp. 1359-61.
- Hirai M., Kawai-Hirai R., Sanada M., *et al.* (1999b), Characteristics of AOT microemulsion structure depending on apolar solvents. *J. Phys. Chem. B*, **103**, 44, pp. 9658-62.
- Hoar T. P., Shulman J. H. (1943), Transparent water-in-oil dispersions: the oleopathic hydro-micelle. *Nature*, **152**, pp. 102-3.
- Hockney R. W. (1970), The potential calculation and some applications *Methods in Computational Chemistry*, **9**, pp. 136-211.
- Hockney R. W. (1989). *Computer Simulation Using Particles*. McGraw-Hill, New York.
- Hoover W. G. (1985), Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Phys. Rev. A*, **31**, 3, pp. 1695-7.
- Hou M. J., Kim M., Shah D. O. (1988), A light scattering study on the droplet size and interdroplet interaction in microemulsions of AOT—oil—water system. *Journal of Colloid and Interface Science*, **123**, 2, pp. 398-412.
- Hünenberger P. H. (2005), Thermostat algorithms for molecular-dynamics simulations. *Adv. Polymer. Sci.*, **173**, pp. 105-49.
- Hyde S., Andersson K., Larsson K., *et al.* (1997). *The Language of Shape*. Elsevier, Amsterdam.

- Israelachvili J. N. (1994), The science and applications of emulsions — an overview. *Coll. Surf. A*, **91**, pp. 1-8.
- Israelachvili J. N., Mitchell D. J., Ninham B. W. (1976), Theory of Self-Assembly of Hydrocarbon Amphiphiles into Micelles and Bilayers. *J.Chem.Soc.Fara.Trans II*, **72**, pp. 1525-68.
- Jain T. K., Varshney, A. M. M. (1989), Structural Studies of Aerosol OT Reverse Mfcellar Aggregates by FT-IR Spectroscopy. *J. Phys. Chem.*, **93**, pp. 7409-16.
- Jorgensen W., L. , Chandrasekhar J., Madura J. D., *et al.* (1983), Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of Chemical Physics*, **79**, 2, pp. 926-35.
- Kabalnov A., Wennerstrom H. (1996), Macroemulsion Stability: The Oriented Wedge Theory Revisited. *Langmuir*, **12**, 2, pp. 276-92.
- Kabsch W., Sander C. (1983), Dictionary of Protein Secondary Structure: Pattern Recognition of Hydrogen-Bonded and geometrical features. *Biopolymers*, **22**, pp. 2577-637.
- Kanjilal S., Taulier N., Le Hu  rou J.-Y., *et al.* (2003), Ultrasonic Studies of Alcohol-Induced Transconformation in  $\beta$ -Lactoglobulin: The Intermediate State. *Biophysical J.*, **85**, pp. 3928-3934
- Kawai T., Shindo N., Kon No K. (1995), Solubilized states of water and formation of reversed micelles in polyoxyethylated nonylphenyl ethers in cyclohexane media. *Coll. Polym. Sci.*, **273**, 2, pp. 195-9.
- Kell G. S. (1975), Density, thermal expansivity, and compressibility of liquid water from 0" to 150  C: Correlations and tables for atmospheric pressure and saturation reviewed and expressed on 1968 temperature scale. *J. Chem. Eng. Data*, **20**, 1, pp. 97-105.
- Kharakoz D. P. (1997), Partial volumes and compressibilities of extended Polypeptide Chains in Aqueous Solution :additivity Scheme and Implications of proteins unfolding at Normal and High Pressure. *Biochemistry*, **36**, 10, pp. 10276-85.
- Klauda J. B., Brooks B. R., MacKerell A. D., *et al.* (2005), An ab Initio Study on the Torsional Surface of Alkanes and Its Effect on Molecular Simulations of Alkanes and a DPPC Bilayer. *J. Phys. Chem. B*, **109**, 11, pp. 5300-11.
- Kotlarchyk M., Chen S. H., Huang J. S. (1982), Temperature dependence of size and polydispersity in a three-component microemulsion by small-angle neutron scattering. *J. Phys. Chem.*, **86**, 17, pp. 3273-6.
- Kotlarchyk M., Chen S. H., Huang J. S., *et al.* (1984), Structure of three-component micoemulsions in the critical regions determined by small-angle neutron scattering. *Phys. Rev. A*, **29**, 4, pp. 2054-68.
- Kotlarchyk M., Huang J. S., Chen S. H. (1985), Structure of AOT reversed micelles determined by small-angle neutron scattering. *J. Phys. Chem.*, **89**, 20, pp. 4382-6.
- Kuhn H., Rehage H. (1999), Molecular dynamics computer simulations of surfactant monolayers: Monododecyl pentaethylene glycol at the surface between air and water. *Journal Of Physical Chemistry B*, **103**, 40, pp. 8493-501.
- Kunieda H., Shinoda K. (1979), Solution behavior of aerosol ot/water/oil system. *Journal of Colloid and Interface Science*, **70**, 3, pp. 577-83.

- Langevin D. (1989). Structure of reversed micelles. *In: Structure and Reactivity in Reversed Micelles*, Pileni M. P. ed., Elsevier, Amsterdam, vol. 65, pp. 13. (Studies in physical and theoretical chemistry).
- Leach A. R. (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applications*. Prentice Hall, 768 p.
- Levinger N. E. (2002), Chemistry: Water in Confinement. *Science*, **298**, 5599, pp. 1722-3.
- Levy N., Borgis D., Marchi M. (2005), A dielectric continuum model of solvation for complex solutes. *Computer Physics Communications*, **169**, 1-3, pp. 69-74.
- Lifson S., Roig A. (1961), On the Theory of Helix---Coil Transition in Polypeptides. *The Journal of Chemical Physics*, **34**, 6, pp. 1963-74.
- Linse P. (1989), Molecular dynamics study of the aqueous core of a reversed ionic micelle. *J Chem. Phys.*, **90**, 9, pp. 4992-5004.
- Luisi P. L., Giomini M., Pileni M. P., *et al.* (1989), Reverse micelles as hosts for proteins and small molecules. *Bioch. et Biophys. Acta*, **947**, pp. 209--46.
- Lynch M. L., Kochvar K. A., Burns J. L., *et al.* (2000), Aqueous-phase behavior and cubic phase-containing emulsions in the C12E2-water system. *Langmuir*, **16**, 7, pp. 3537-42.
- Lyu P. C., Liff M. I., Marky L. A., *et al.* (1990), Side chain contributions to the stability of alpha-helical structure in peptides. *Science*, **250**, 4981, pp. 669-73.
- MacKerell A. D., Bashford D., Bellott M., *et al.* (1998a), All-Atom Empirical Potential for Molecular Modeling and Dynamics Studies of Proteins. *J. Phys. Chem. B*, **102**, 18, pp. 3586-616.
- MacKerell J., A. D. Brooks, B., Brooks I., C. L. , Nilsson L., *et al.* (1998b). CHARMM: The Energy Function and Its Parameterization with an Overview of the Program. John Wiley & Sons, Chichester, 271-7 p. (The Encyclopedia of Computational Chemistry).
- Maitra A. (1984), Determination of size parameters of water-Aerosol OT-oil reverse micelles from their nuclear magnetic resonance data *J. Phys. Chem.*, **88**, 21, pp. 5122-5.
- Maitra A. N., Eicke H. F. (1981), Effect of rotational isomerism on the water-solubilizing properties of Aerosol OT as studied by hydrogen-1 NMR spectroscopy *J. Phys. Chem.*, **85**, 18, pp. 2687-91.
- Malhotra R., Woolf L. A. (1990), Thermodynamic Properties of 2,2,4-Trimethylpentane. *Int. J. Thermoph.*, **11**, 6, pp. 1059-70.
- Marchi M. (2003), Compressibility of Cavities and Biological Water from Voronoi Volumes in Hydrated Proteins *J. Phys. Chem. B.*, **107**, 27, pp. 6598-602.
- Marchi M., Procacci P. (1998), Coordinates scaling and multiple time step algorithms for simulation of solvated proteins in the NPT ensemble. *The Journal of Chemical Physics*, **109**, 13, pp. 5194-202.
- Mark P., Nilsson L. (2001), Structure and dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E water models at 298 K. *Journal Of Physical Chemistry A*, **105**, 43, pp. 9954-60.

- Matsuura H. F., K. (1985), Conformational analysis of poly(oxyethylene) chain in aqueous solution as a hydrophilic moiety of nonionic surfactants. *J. of Mol. Struct.*, **126**, pp. 251-60.
- Merdas A., Gindre M., Ober R., *et al.* (1996), Nonionic surfactant reverse micelles of C12E4 in dodecane: Temperature dependence of size and shape. *Journal of Physical Chemistry*, **100**, 37, pp. 15180-6.
- Merzel F., Smith J. C. (2005), High-Density Hydration Layer of Lysozymes: Molecular Dynamics Decomposition of Solution Scattering Data. *J. Chem. Inf. Model.*, **45**, 6, pp. 1593-9.
- Metropolis N., Rosenbluth A. W., Teller M. N., *et al.* (1953), Equation of state calculations by fast computing machines. *J Chem. Phys.*, **21**, 1087-1093, pp.
- Minton A. P. (1992), Confinement as a determinant of macromolecular structure and reactivity. *Biophys. J.*, **63**, 4, pp. 1090-100.
- Mitchell D. J., Ninham B. J. (1981), Micelles, Vesicles and Microemulsions. *J Chem. Soc. Faraday Trans II*, **77**, pp. 601-29.
- Moulik S. P., Paul B. K. (1998), Structure, dynamics and transport properties of micro emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, **78**, 2, pp. 99-195.
- Mukherjee S., Chowdhury P., Gai F. (2006), Tuning the Cooperativity of the Helix-Coil Transition by Aqueous Reverse Micelles. *J. Phys. Chem. B*, **110**, 24, pp. 11615-9.
- Muller-Goymann C. C. (2004), Physicochemical characterization of colloidal drugs delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, **58**, 2, pp. 343-56.
- Naoe K., Noda K., Kawagoe M., *et al.* (2004), Higher order structure of proteins solubilized in AOT reverse micelles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **38**, 3-4 SPEC. ISS., pp. 179-85.
- Nazario L., Hatton M. M., Crespo J. P. S. (1996), Nonionic Cosurfactants in AOT Reversed Micelles: Effect on Percolation, Size, and Solubilization Site. *Langmuir*, **12**, 26, pp. 6326-35.
- Nicot C., Waks M. (1996), Proteins as invited guests of reverse micelles: conformational effects, significance, applications. *Biotechnol Genet Eng Rev.*, **13**, pp. 267-314.
- Nilsson P. G., Lindman B. (1982), Solution structure of nonionic surfactant microemulsions from nuclear magnetic resonance self-diffusion studies *J. Phys. Chem.*, **86**, 2, pp. 271-9.
- Norberto de Souza O., Ornstein R. L. (1997), Effect of periodic box size on aqueous molecular dynamics simulation of a DNA dodecamer with particle-mesh Ewald method. *Biophys. J.*, **72**, 6, pp. 2395-7.
- Nose S. (1984), A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. *J. of Chem. Phys.*, **81**, 2, pp. 511-9.
- Paci E., Velikson B. (1997), On the volume of macromolecules. *Biopolymers*, **41**, 7, pp. 785-97.
- Pant D., Levinger N. E. (2000), Polar Solvation Dynamics in Nonionic Reverse Micelles and Model Polymer Solutions *Langmuir*, **16**, 26, pp. 10123-30.

- Pardo J. M., Tovar C. A., Gonzales D., *et al.* (2001), Thermophysical properties of the binary mixtures diethyl carbonate + (n-dodecane or n-tetradecane) at several temperatures. *J. Chem. Eng. Data*, **46**, pp. 212--6.
- Parrinello M., Rahman A. (1981), Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *J. of Applied Physics*, **52**, 12, pp. 7182-90.
- Perez-Casas S., Castillo R., M. C. (1997), Effect of Alcohols in AOT Reverse Micelles. A Heat Capacity and Light Scattering Study. *J. Phys. Chem. B*, **101**, 36, pp. 7043-6.
- Perkins S. J. (2001), X-Ray and neutron scattering analyses of hydration shells: a molecular interpretation based on sequence predictions and modelling fits. *Biophysical Chemistry*, **93**, 2-3, pp. 129-39.
- Peterson R. W., Anbalagan K., Tommos C., *et al.* (2004), Forced Folding and Structural Analysis of Metastable Proteins. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 31, pp. 9498-9.
- Pileni M.-P., Zemb T., Petit C. (1985), Solubilization by reverse micelles: Solute localization and structure perturbation. *Chemical Physics Letters*, **118**, 4, pp. 414-20.
- Pileni M. P. (1989). Structure and reactivity in reverse micelles. Elsevier Science B.V., Amsterdam. (Studies in physical and theoretical chemistry).
- Pileni M. P. (1993), Reverse micelles as microreactors. *J Phys. Chem.*, **97**, 27, pp. 6961-73.
- Pileni M. P. (2006), Reverse micelles used as templates: a new understanding in nanocrystal growth. *Journal of Experimental Nanoscience*, **1**, 1, pp. 13-27.
- Procacci P., Berne B. J. (1994a), Multiple Time Scale Methods for Constant Pressure Molecular Dynamics Simulations of Molecular Systems., *Mol. Phys.*, **835**, 83, pp. 255-72.
- Procacci P., Darden T. A., Paci E., *et al.* (1997), ORAC: A molecular dynamics program to simulate complex molecular systems with realistic electrostatic interactions. *J. Comp. Chem.*, **18**, 15, pp. 1848-62.
- Procacci P., Marchi M. (1998). Multiple Time Steps Algorithms for the Atomistic Simulations of complex molecular systems *NATO ASI School Advances in the Computer Simulations of Liquid Crystals*, ENICE, June 11 21 June, pp. 333-87.
- Procacci P., Scateni R. (1992), A General Algorithm for Computing Voronoi Volumes: Application to the Hydrated Crystal of Myoglobin. *Intl J. of Quantum Chemistry*, **42**, pp. 1515-28.
- Qi L. M., Ma J. M. (1998), Investigation of the microenvironment in nonionic reverse micelles using methyl orange and methylene blue as absorption probes. *J of Colloid and Interface Science*, **197**, 1, pp. 36-42.
- Rahman A., Stillinger F., H. (1971), Molecular Dynamics Study of Liquid Water. *The Journal of Chemical Physics*, **55**, 7, pp. 3336-59.
- Ravey J. C., Buzier M., Picot C. (1984), Micellar Structures of Nonionic Surfactants in Apolar Media. *J. of Colloid and Interface Science*, **97**, 1, pp. 9-25.

---

Robinson B. H., Toprakcioglu C., Dore J. C., *et al.* (1984), Small-angle neutron-scattering study of microemulsions stabilised by aerosol-OT. Part 1.—Solvent and concentration variation. *J. of the Chem. Society, Faraday Trans. 1*, **80**, 1, pp. 13 - 27.

Rodriguez J., Marti J., Guardia E., *et al.* (2007), Protons in Non-ionic Aqueous Reverse Micelles. *J. Phys. Chem. B*, **111**, 17, pp. 4432-9.

Sanbonmatsu K. Y., Joseph S., Tung C.-S. (2005), Simulating movement of tRNA into the ribosome during decoding. *PNAS*, **102**, 44, pp. 15854-9.

Safran S. A., Turkevich L. A. (1983), Phase Diagrams for Microemulsions. *Physical Review Letters*, **50**, 24, pp. 1930-3.

Salaniwal S., Cui S., Cochran H. D., *et al.* (2000), Molecular dynamics simulation of reverse micelles in supercritical carbon dioxide. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, **39**, 12, pp. 4543-54.

Salaniwal S., Cui S. T., Cummings P. T., *et al.* (1999), Self-assembly of reverse micelles in water/surfactant/carbon dioxide systems by molecular simulation. *Langmuir*, **15**, 16, pp. 5188-92.

Scheraga H. A., Vila J. A., Ripoll D. R. (2002), Helix-coil transitions re-visited. *Biophysical Chemistry*, **101-102**, pp. 255-65.

Schuler D. L., Daura X., Van Gunsteren W. F. (2001), An improved GROMOS96 force field for aliphatic hydrocarbons in the condensed phase. *Journal of Computational Chemistry*, **22**, 11, pp. 1205-18.

Schweitzer-Stenner R., Eker F., Griebenow K., *et al.* (2004), The Conformation of Tetraalanine in Water Determined by Polarized Raman, FT-IR, and VCD Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9, pp. 2768-76.

Senapati S., Berkowitz M. L. (2003a), Molecular Dynamics Simulation Studies of Polyether and Perfluoropolyether Surfactant Based Reverse Micelles in Supercritical Carbon Dioxide. *J. Phys. Chem. B*, **107**, 47, pp. 12906-16.

Senapati S., Berkowitz M. L. (2003b), Water structure and dynamics in phosphate fluorosurfactant based reverse micelle: A computer simulation study. *The Journal of Chemical Physics*, **118**, 4, pp. 1937-44.

Senapati S., Keiper J. S., DeSimone J. M., *et al.* (2002), Structure of Phosphate Fluorosurfactant Based Reverse Micelles in Supercritical Carbon Dioxide. *Langmuir*, **18**, 20, pp. 7371-6.

Shelley J. C., Shelley M. Y. (2000), Computer simulation of surfactant solutions. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **5**, 1-2, pp. 101-10.

Shimobouji T., Matsuoka H., Ise N., *et al.* (1989), Small-Angle x-Ray Scattering Studies on Nonionic Microemulsions *Phys. Rev. A*, **39**, 8, pp. 4125.

Shinoda K., Kunieda H. (1983). *Encyclopaedia of Emulsion Technology*. Becher, P. éd., Marcel Dekker, New York, p.

Sicoli F., Langevin D., Lee L. T. (1993), Surfactant film bending elasticity in microemulsions: Structure and droplet polydispersity. *The Journal of Chemical Physics*, **99**, 6, pp. 4759-65.

- Sterpone F., Briganti G., Pierleoni C. (2001), Molecular Dynamics Study of Spherical Aggregates of Chain Molecules at Different Degrees of Hydrophilicity in Water Solution. *Langmuir*, **17**, 16, pp. 5103-10.
- Svergun D. I., Koch M. H. J. (2003), Small-angle scattering studies of biological macromolecules in solution. *Rep. Prog. Phys.*, **66**, pp. 1735-82.
- Tamamushi B., Watanabe N. (1980), The formation of molecular aggregation structures in ternary system: Aerosol OT/water/iso-octane. *Colloid & Polymer Science*, **258**, 2, pp. 174-8.
- Tanford C. (1972), Micelle shape and size. *J. Phys. Chem.*, **76**, pp. 3021-4.
- Tasaki K. (1996), Poly(oxyethylene)-Water Interactions: A Molecular Dynamics Study. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 35, pp. 8459-69.
- Taulier N., Chalikian T. V. (2002), Compressibility of protein transitions. *Biochimica et Biophysica Acta, Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1595**, 1-2, pp. 48-70.
- Taulier N., Chalikian T. V. (2003), Volumetric effects of ionization of amino and carboxyl termini of alpha, omega-aminocarboxylic acids. *Biophys. Chem.*, **104**, 1, pp. 21-36.
- Thompson K. F., Gierasch L. M. (1984), Conformation of a peptide solubilizate in a reversed micelle water pool. *Journal of the American Chemical Society*, **106**, 12, pp. 3648-52.
- Tobias D. J., Klein M. L. (1996), Molecular dynamics simulations of a calcium carbonate calcium sulfonate reverse micelle. *Journal of Physical Chemistry*, **100**, 16, pp. 6637-48.
- Troncoso J., Bessieres D., Cerdeirina C. A., *et al.* (2004), p-rhoTx Data for the Dimethyl Carbonate + Decane System. *J. Chem. Eng. Data*, **49**, 4, pp. 923-7.
- Tsapis N. (2000). Influence d'inclusions sur les paramètres élastiques de membranes non ioniques, Paris VI, Paris, France,
- Tuckerman M. E., Berne B. J., Martyna G. A. (1992), Reversible multiple time scale molecular dynamics. *J. Phys. Chem.*, **97**, 3, pp. 1990-2001.
- Valdez D. (2001). Compressibilité des milieux confinés: micelles inverses et protéines. Etude d'hydratation contrôlée. Physique des liquides, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, Paris, 140p.
- Valdez D., Le Huerou J., Gindre M., *et al.* (2001), Hydration and protein folding in water and in reverse micelles: Compressibility and volume changes. *Biophys. J.*, **80**, 6, pp. 2751-60.
- van Gunsteren W. F., Bakowies D., Baron R., *et al.* (2006), Biomolecular Modeling: Goals, Problems, Perspectives. *Angewandte Chemie International Edition*, **45**, 25, pp. 4064-92.
- Vasilescu M., Caragheorghopol A., Almgren M., *et al.* (1995), Structure and Dynamics of Nonionic Polyoxyethylene Reverse Micelles by Time-Resolved Fluorescence Quenching. *Langmuir*, **11**, 8, pp. 2893-8.
- Verlet L. (1967), Computer "experiments" on classical fluids, I thermodynamical properties of Lennar-Jones potential. *Phys. Rev.*, **165**, pp. 201.

- Viti V., Indovina P. L., Podo F., *et al.* (1974), Conformational studies of ethylene glycol and its two ether derivatives II. A nuclear magnetic resonance study of 3-methoxyethanol and 1,2-dimethoxyethane *Mol. Phys.*, **27**, 2, pp. 541-59.
- Voronoi G. F. (1908), Nouvelles applications des paramètres continus à la théorie des formes quadratiques. *J. Reine Angew. Math.*, **134**, pp. 198-287.
- Waks M. (1986), Proteins and peptide in water-restricted environment. *Proteins, Structure, function and genetics*, **1**, 1, pp. 4-15.
- Weber W. H., P. H.; McCammon, J. A.; (2000), Molecular Dynamics Simulations of a Polyalanine Octapeptide under Ewald Boundary Conditions: Influence of Artificial Periodicity on Peptide Conformation *J. Phys. Chem. B.*, **104**, 16, pp. 3668-75.
- Weisstein E. W. (page mise à jour le February 16, 2005). Oblate Spheroid.  
<http://mathworld.wolfram.com/Ellipsoid.html>.
- Wong M., Thomas J. K., Graetzel M. (1976), Fluorescence probing of inverted micelles. The state of solubilized water clusters in alkane/diisooctyl sulfosuccinate (aerosol OT) solution. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 9, pp. 2391-7.
- Wood W. W., Parker F. R. (1957), Monte Carlo Equation of state of molecules interacting with the LJ's potential I A supercritical Isotherm at about twice the critical temperature. *J. Chem. Phys.*, **27**, 3, pp. 720-33.
- Wymore T., Wong T. C. (1999), Molecular Dynamics Study of Substance P Peptides Partitioned in a Sodium Dodecylsulfate Micelle. *Biophys. J.*, **76**, 3, pp. 1213-27.
- Yano J., Furedi-Milhofer H., Wachtel E., *et al.* (2000), Crystallization of Organic Compounds in Reversed Micelles. I. Solubilization of Amino Acids in Water-Isooctane-AOT Microemulsions. *Langmuir*, **16**, 26, pp. 9996-10004.
- Yoshida H., Takikawa K., Kaneko I., *et al.* (1994), Conformational Analyses of Model Compounds of Nonionic Surfactants in Aqueous Solution: Raman Spectroscopy and ab initio MO Calculations *J. Mol. Struct.*, **311**, pp. 205-10.
- Zhou G. W., Li G. Z., Chen W. J. (2002), Fourier Transform Infrared Investigation on Water States and the Conformations of Aerosol-OT in Reverse Microemulsions. *Langmuir*, **18**, 12, pp. 4566-71.
- Zhou H. X., Dill K. A. (2001), Stabilization of Proteins in Confined Spaces. *Biochemistry*, **40**, 38, pp. 11289-93.
- Zulauf M., Eicke H. F. (1979), Inverted Micelles and Microemulsions in the Ternary System H<sub>2</sub>O/Aerosol-OT/Isooctane as Studied by Photon correlation Spectroscopy. *J Phys. Chem.*, **83**, 4, pp. 480-6.