

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À
L' UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE DE BIOPHYSIQUE

PAR
PATRICK LAGÜE

Modélisation et simulations numériques de l'effet des liens hydrogène et de
l'hydratation dans les bicouches lipidiques : applications à la DMPE pure et
à des mélanges de DMPE et de cholestérol

FÉVRIER 1996

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

Résumé

Des systèmes de dimyristoyl phosphatidyléthanolamine (DMPE) contenant diverses concentrations de cholestérol sont étudiés par simulations Monte Carlo appliquées à un modèle microscopique à multi-états. Le modèle employé se compose de deux sous-modèles distincts: le modèle de Pink extensionné au cholestérol pour décrire le comportement des chaînes aliphatiques et un nouveau modèle mis au point dans ce mémoire pour décrire les différents états de liaison hydrogène entre les têtes polaires éthanolamines. Le modèle de Pink est un modèle déjà existant, tandis que le nouveau modèle pour les têtes polaires est basé sur un autre modèle développé récemment. De plus, le cholestérol est introduit dans le système comme un défaut empêchant la formation de liens hydrogène entre les têtes polaires tout en interagissant avec les chaînes aliphatiques. De même, dans le modèle microscopique de la DMPE, les phospholipides peuvent participer à des mouvements impliquant deux, trois ou quatre phospholipides. Les simulations Monte Carlo montrent qu'une liaison hydrogène entre deux têtes polaires de DMPE possède une énergie de $2,25 \times 10^{-13}$ erg et que la transition de phase principale de la DMPE dépend directement de la force des liens hydrogène. De plus, les résultats des

simulations prédisent que l'ajout de cholestérol à la DMPE mène à un découplage de la transition de phase des têtes polaires et des chaînes aliphatiques, contrairement aux résultats obtenus avec la DMPE pure. Dans un premier temps, les liens hydrogène entre les têtes polaires sont détruits à basse température et la température de cette transition dépend de la concentration de cholestérol. Dans un deuxième temps, les chaînes aliphatiques passent de la phase gel à la phase fluide. Le refroidissement de tels systèmes montre qu'il est difficile de reformer les liens hydrogène entre les têtes polaires une fois qu'ils ont disparu. Finalement, la configuration finale après refroidissement et en présence de cholestérol montre qu'il se produit une séparation de phase entre la DMPE et le cholestérol.

Remerciements

Dans un premier temps, j'aimerais remercier le Dr. Christian Salesse pour son support constant tout au long de ma maîtrise, surtout dans les moments difficiles. Ensuite, j'aimerais remercier le Dr. Martin Zuckermann pour avoir accepté ma réorientation en cours de maîtrise et pour sa disponibilité constante. Sans lui les travaux de ce mémoire auraient été impossibles. J'aimerais aussi remercier Ling Miao, étudiante post-doctorale dans l'équipe de recherche du Dr Martin Zuckermann, pour son aide dans la construction du modèle théorique pour la DMPE, ainsi que le Dr John Ipsen, qui m'a donné un coup de pouce important lors de l'apprentisage de la méthode du champ moyen, à mes débuts en simulation Metropolis-Monte Carlo. Finalement, j'aimerais remercier ma copine pour avoir su cohabiter avec ma passion pour la recherche scientifique.

Table des matières

Résumé	ii
Remerciements	iv
Table des matières	v
Liste des figures	vii
Liste des tableaux	ix
Liste des abréviations	x
1 Introduction	1
1.1 Modélisation moléculaire	9
2 Modélisation de la DMPE	13
2.1 Le modèle de Pink	13
2.1.1 Les paramètres du modèle de Pink	16
2.1.2 Les interactions dans le modèle de Pink	18
2.1.3 L'Hamiltonien de Pink	22
2.1.4 Extensions du modèle de Pink	23
2.1.4.1 Les interactions hydrophobes	23
2.1.4.2 Systèmes incluant le cholestérol	24
2.2 Premier modèle microscopique pour la PE	26
2.3 Nouveau modèle microscopique pour la PE	30
2.3.1 Description du modèle	31
2.3.2 L'Hamiltonien du nouveau modèle	34
3 Méthode de simulation Monte Carlo	36
3.1 Ensemble canonique	37
3.2 Chaleur spécifique	38
3.3 Algorithme de Metropolis	40
3.4 Extension aux systèmes lipidiques	45

4 L'effet du cholestérol sur les liens hydrogène	49
4.1 Système de PE pure	52
4.2 Mélanges de PE et de cholestérol immobile	57
4.3 Mélanges de PE et de cholestérol mobile	65
5 L'effet du cholestérol sur la DMPE	74
5.1 Système de DMPE pure	76
5.2 Mélanges de DMPE et de cholestérol	81
6 Conclusion	93
Bibliographie	98

Liste des figures

1.1	Structure schématique d'une membrane	2
1.2	Représentation de la structure d'un phospholipide et des principales têtes polaires.	3
1.3	Structure d'une molécule de cholestérol.	4
1.4	Courbe typique de calorimétrie différentielle à balayage de la choline ayant deux chaînes saturées.	5
2.1	Exemple d'un réseau triangulaire de dimension 6×6	14
2.2	Courbe de l'énergie potentielle pour la rotation d'un lien C-C pour un alcane.	15
2.3	Représentation du système lipidique selon le modèle de Zhang et al.	28
2.4	Les différents états de liaisons hydrogène du modèle de Zhang et al.	29
2.5	Représentation du système lipidique selon le nouveau modèle.	32
2.6	Mouvements des phospholipides dans le nouveau modèle	32
2.7	Représentation vectorielle et contraintes du nouveau modèle.	33
3.1	Conditions périodiques frontières pour un système de dimension 4×4	47
4.1	Courbe brute de recuit simulé pour la PE pure.	52
4.2	Courbe de recuit simulé pour la PE pure.	54
4.3	Différentes configurations du système de PE pure.	55
4.4	Résultats pour la PE contenant 5% de cholestérol immobile.	58
4.5	Résultats pour la PE contenant 10% de cholestérol immobile.	59
4.6	Résultats pour la PE contenant 15% de cholestérol immobile.	60
4.7	Résultats pour la PE contenant 25% de cholestérol immobile.	61
4.8	Seconde série de résultats pour la PE contenant 10% de cholestérol immobile.	63
4.9	Seconde série de résultats pour la PE contenant 25% de cholestérol immobile.	64
4.10	Résultats pour la PE contenant 5% de cholestérol mobile.	67
4.11	Résultats pour la PE contenant 10% de cholestérol mobile.	68
4.12	Résultats pour la PE contenant 15% de cholestérol mobile.	69
4.13	Résultats pour la PE contenant 25% de cholestérol mobile.	70
4.14	Seconde série de résultats pour la PE contenant 10% de cholestérol mobile.	71

4.15	Seconde série de résultats pour la PE contenant 25% de cholestérol mobile.	72
5.1	Résultats de recuit simulé pour la DMPE pure.	77
5.2	Différentes configurations du système de DMPE pure.	78
5.3	Résultats de la transition HS-AS pour la DMPE pure.	80
5.4	Résultats de recuit simulée pour la DMPE avec 5% de cholestérol.	83
5.5	Différentes configurations du système de DMPE contenant 5% de cholestérol	84
5.6	Comparaison des résultats de la transition AS-HS pour différentes concentrations de cholestérol.	85
5.7	Comparaison des résultats de la transition HS-HF pour différentes concentrations de cholestérol.	88
5.8	Résultats expérimentaux de la transition HS-HF de la DMPE en fonction de la concentration en cholestérol	89
5.9	Configurations finales de refroidissement pour les différentes concentrations de cholestérol.	91

Liste des tableaux

2.1	Les différents paramètres des neuf premiers états du modèle de Pink.	17
2.2	Valeur de J_0 pour différentes longueurs de chaînes	19
2.3	Représentation vectorielle des 5 états de liaisons du modèle de Zhang et al. pour la PE.	30
2.4	Représentation vectorielle des 4 états essentiels de liaison et de l'état non-lié du nouveau modèle de la PE.	35
5.1	Température de la transition HS-AS en fonction de la concentration de cholestérol.	90
5.2	Températures de la transition AS-HS selon la configuration de départ et selon la concentration de cholestérol.	92

Liste des abréviations

AS.....	Solide anhydre (déshydraté)
DLPE.....	Dilauroyl phosphatidyléthanolamine
DMPC.....	Dimyristoyl phosphatidylcholine
DMPE.....	Dimyristoyl phosphatidyléthanolamine
DPPC.....	Dipalmitoyl phosphatidylcholine
HF.....	Fluide hydraté
HS.....	Solide hydraté
PC.....	Phosphatidylcholine, choline
PE.....	Phosphatidyléthanolamine, éthanolamine
RMN.....	Résonance magnétique nucléaire

Chapitre 1

Introduction

La cellule est l'unité morphologique et fonctionnelle constitutive de tout être vivant. Elle est, en général, formée d'un noyau entouré d'un cytoplasme limité lui-même par une membrane périphérique (pour une référence générale, voir [1]). Sans membrane, la cellule ne pourrait exister puisque c'est elle qui la sépare de son environnement et qui est responsable de son organisation. La membrane cellulaire est donc essentielle à toute forme de vie.

Cette membrane est composée de protéines et de lipides, et, pour les besoins du présent mémoire, seuls les lipides seront étudiés. Mentionnons simplement que les protéines membranaires jouent deux rôles principaux dans la cellule: le premier est un rôle de squelette et, dans ce cas, les protéines sont responsables du maintien de la forme de la cellule; le second est un rôle de récepteur cellulaire, c'est-à-dire que les protéines agissent comme des antennes et captent soit un message provenant de l'extérieur ou bien tout simplement un composé biologique ou chimique qui sera as-

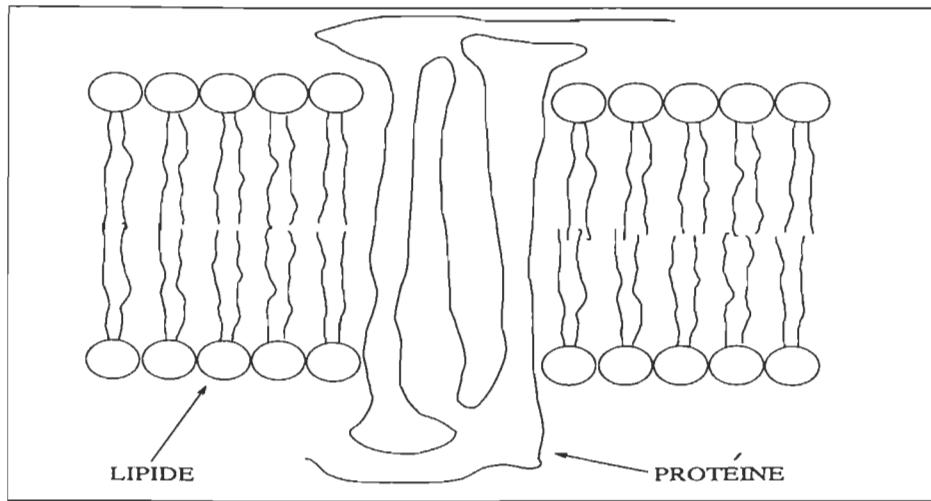


Figure 1.1: Structure schématique d'une membrane.

similé par la cellule. Les lipides, eux, jouent le rôle de structure de la membrane et sont responsables de la compartimentation de la cellule, tout en ayant certains rôles biologiques moins importants. Le rapport lipide-protéine peut varier beaucoup selon la membrane étudiée: 76% du poids de la membrane mitochondriale interne provient des protéines comparativement à seulement 18% pour la membrane de myéline [1]. La structure schématique d'une membrane est donnée à la figure 1.1.

Il y a trois types importants de lipides: les phospholipides (les plus abondants), les glycolipides et les lipides neutres, incluant le cholestérol. Les phospholipides sont amphiphiles, c'est-à-dire qu'ils ont une partie hydrophobe et une autre hydrophile. La partie hydrophobe est composée de deux longues chaînes de carbones, ou aliphatiques, dont la longueur varie entre 14 et 24 carbones, et, en général, ayant entre zéro et quatre liaisons doubles. La partie hydrophile, la "tête polaire" des phospholipides, est composée d'un groupement polaire variant d'un type de phospholipide à l'autre. La tête et les chaînes aliphatiques sont reliées au glycérol pour former un phospholipide,

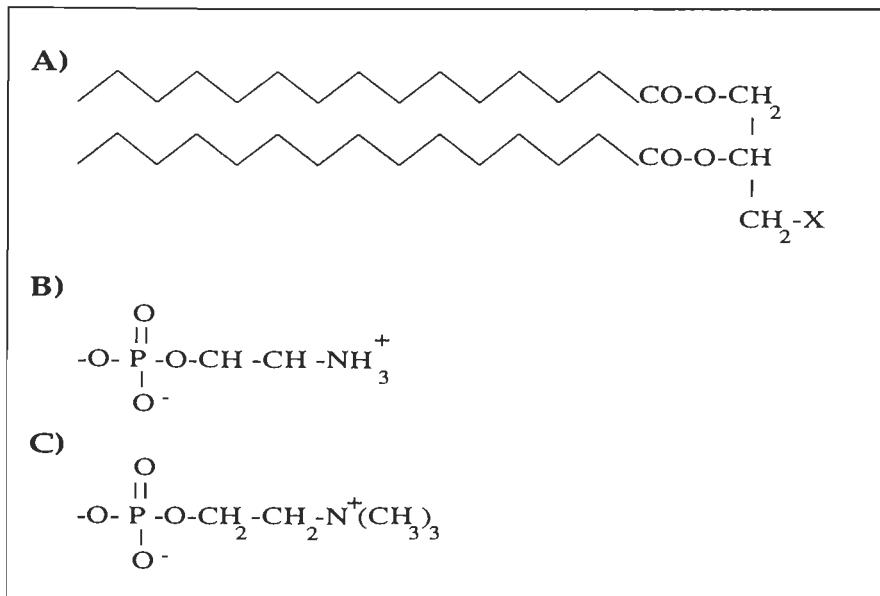


Figure 1.2: Représentation de la structure d'un phospholipide et des principales têtes polaires: A) la structure d'un phospholipide, X peut être remplacé par une des têtes polaires représentées en B) (éthanolamine, phosphatidyléthanolamine ou PE) et C) (choline, phosphatidylcholine ou PC).

comme représenté à la figure 1.2A. Les deux types de tête polaire composant la majeure partie des phospholipides des membranes cellulaires animales sont l'éthanolamine (phosphatidyléthanolamine; PE) et la choline (phosphatidylcholine; PC) [1] et sont représentées à la figure 1.2B et 1.2C, respectivement. Les glycolipides ont la même structure de base sauf que la tête polaire est un groupement glycosyl. Le cholestérol est composé d'un anneau stéroïde planaire et rigide avec, à une extrémité, un groupement polaire hydroxyle et, à l'autre extrémité, une courte chaîne hydrocarbonée, non polaire, comme montré à la figure 1.3.

Lorsque des lipides sont dissous dans l'eau, il se produit des interactions défavorables entre l'eau et la partie hydrophobe des lipides. Il se crée alors des agrégats où les interactions entre les chaînes aliphatiques et l'eau sont minimisées, c'est-à-dire que les

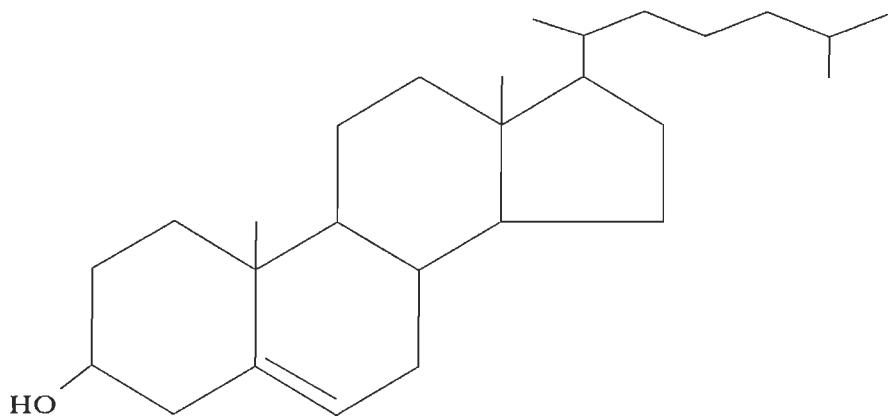


Figure 1.3: Structure d'une molécule de cholestérol.

têtes polaires s'orientent vers l'eau et que les chaînes aliphatiques se regroupent entre elles. Ce type d'interaction défavorable est connu sous le nom de force hydrophobe et est responsable de l'auto-organisation des lipides sous forme de bicouches, entre autres. Les systèmes modèles de bicouches de petite dimension sont généralement appelés vésicules tandis que ceux de plus grande dimension sont appelés liposomes.

Les bicouches lipidiques sont soumises à des transitions de phase qui dépendent de la température, du pH du milieu et de la composition de la bicouche. Une courbe typique de calorimétrie différentielle à balayage de liposomes composés de phosphatidylcholine ayant deux chaînes saturées est présenté à la figure 1.4. Dans cette courbe, chacun des deux maxima correspond à une température et représente une quantité de chaleur absorbée par les phospholipides pour modifier leur état physique. Pour une bicouche de phosphatidylcholine saturée et pure à basse température, la bicouche se trouve dans l'état gel qui est caractérisé par une structure latérale cristalline où toutes les chaînes aliphatiques et les têtes polaires sont ordonnées et alignées. À température élevée, la bicouche est dans l'état liquide cristallin, caractérisé par des chaînes dans un état

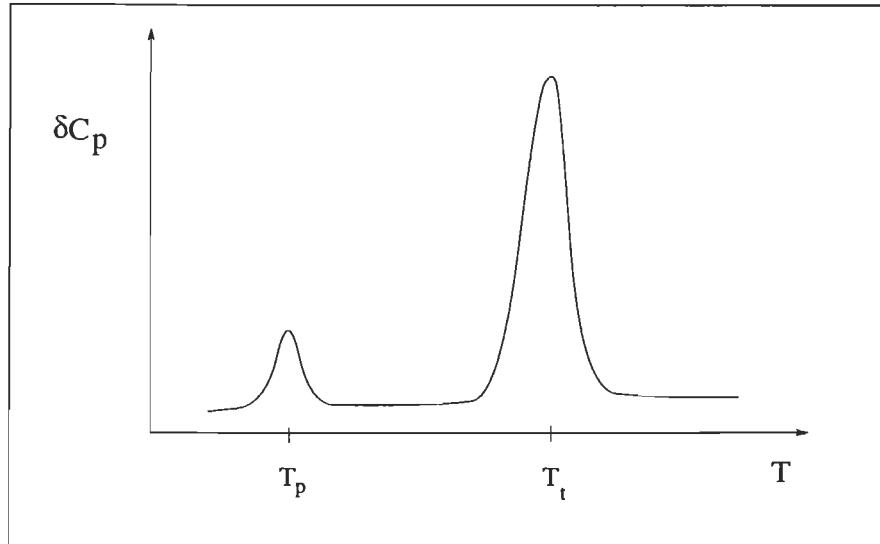


Figure 1.4: Courbe typique de calorimétrie différentielle à balayage de la choline ayant deux chaînes saturées: δC_p représente la différence de chaleur spécifique, T_p est la température de pré-transition et T_t est la température de transition principale.

désordonné et par l'augmentation de la diffusion latérale des molécules dans le plan de la bicouche. Entre les états gel et liquide cristallin apparaît parfois une phase ondulée lorsque les lipides ont une tête polaire de dimension imposante, comme la choline. Cette phase est caractérisée par une surface ondulée. Toutefois, les chaînes aliphatiques gardent le même ordre conformationnel que dans l'état gel. La transition de la phase gel à la phase liquide cristallin est connue sous le nom de transition principale, T_t , de premier ordre et implique une fusion des chaînes qui se transforment vers un état conformationnel désordonné. La transition de l'état gel à la phase ondulée est connue sous le nom de pré-transition, T_p , et implique une légère déformation de la structure latérale cristalline.

La nature de la tête polaire des phospholipides est importante pour les propriétés d'hydratation de la bicouche. Par exemple, les bicouches composées de phosphatidyl-

éthanolamine saturée s'hydratent moins facilement que des bicouches composées de phosphatidylcholine saturée [2]. Il y a trois différences majeures entre la structure de la phosphatidyléthanolamine et celle de la phosphatidylcholine. Premièrement, le volume de la tête polaire de la choline est beaucoup plus important que celui de l'éthanolamine (voir figure 1.2) puisque la choline possède trois méthyles de plus que l'éthanolamine. Deuxièmement, dans la choline, les atomes qui ne sont pas des hydrogènes forment une structure embranchée tandis que, pour l'éthanolamine, ces atomes forment une structure linéaire (voir figures 1.2B et 1.2C). Finalement, il y a la possibilité de former des liens hydrogène entre les têtes polaires d'éthanolamine, ce qui n'est pas vrai pour la choline. En effet, Hitchcock et al. [3] ont étudié la structure de cristaux anhydres de dilauroyl PE (DLPE) par cristallographie aux rayons-X et ont trouvé que, lorsque la DLPE est dans une phase cristalline et déshydratée, chaque tête polaire est liée par un lien hydrogène à quatre têtes polaires voisines. Les liens hydrogène se produisent entre les atomes d'oxygène du groupe phosphate (accepteurs) et les atomes d'hydrogène du groupe amine (donneurs). C'est cette possibilité de former des liaisons hydrogène entre les éthanolamines qui est probablement responsable de l'augmentation de la température de transition des bicouches composées d'éthanolamine comparativement aux bicouches correspondantes composées de choline [4-5], tout comme le suggère le modèle théorique développé par Tobochnick et al. [6].

De plus, les transitions de phase des bicouches pures de phosphatidyléthanolamine sont légèrement différentes des transitions de phase des bicouches de phosphatidyl-

choline. En effet, certains phospholipides composés de PE peuvent former au moins trois types différents de phases lamellaires [7-12]: une phase solide déshydratée (anhydre) (AS) qui est cristalline et stable, pour laquelle les chaînes sont rigides et alignées alors que les têtes polaires sont déshydratées et reliées entre elles par des liens hydrogène; une phase solide hydratée (HS) métastable pour laquelle les chaînes sont légèrement moins ordonnées et où les têtes polaires sont hydratées; et finalement, une phase fluide hydratée (HF) stable pour laquelle les chaînes sont flexibles et où les têtes polaires sont hydratées. Dans les phases HS et HF, il est possible qu'il y ait des liens hydrogène entre les têtes polaires, mais ces liens possèdent une énergie très faible comparativement à l'énergie totale du système. C'est pourquoi il est donc possible de ne pas inclure dans le modèle théorique de la PE les liens hydrogène apparaissant dans les phases HS et HF. La transition de la phase AS à la phase HF pour la dimyristoyl PE (DMPE) apparaît à 330.5°K [8, 11] comparativement à 296°K pour la dimyristoyl PC (DMPC), température où s'accomplit la transition de la phase gel à la phase fluide. Plusieurs effets se produisent lors de la transition de la phase AS à la phase HF pour la DMPE. Premièrement, il y a fusion des chaînes tout comme pour la DMPC. Deuxièmement, il y a destruction des liens hydrogène entre les têtes polaires, ces derniers entrant en compétition avec les interactions lipide-eau. La transition de la phase HS à la phase HF se produit à 322°K [13] et possède une chaleur latente beaucoup plus faible que pour la transition AS-HF [11]. Cette différence de chaleur latente pourrait être expliquée par l'absence de liens hydrogène dans la phase HS, sinon par la faible valeur énergétique des

liens hydrogène dans la phase HS.

L'effet de l'ajout de cholestérol à de la PE saturée n'est connu que pour la transition HS-HF. Dans le cas de la DMPE, il conduit à une baisse de la température de la transition HS-HF ainsi qu'à l'élargissement de cette transition [13], donnant une transition se produisant sur plusieurs degrés Kelvin. De même, plus la concentration de cholestérol est élevée, plus l'élargissement de la transition est prononcé et plus l'intensité de la courbe de chaleur spécifique est diminuée, jusqu'à sa disparition complète avec 50% de cholestérol [13]. Malheureusement, aucun résultat montrant les effets du cholestérol sur la transition AS-HF de la PE n'est disponible à notre connaissance.

Le cholestérol possède un groupement hydroxyle qui pourrait agir comme donneur lors d'une liaison hydrogène en présence d'un accepteur potentiel comme l'éthanolamine. Quelques modèles ont été décrits (pour une revue, voir réf. [14]) sans toutefois que des preuves évidentes existent que le cholestérol forme des liens hydrogène avec les autres lipides. La difficulté réside dans l'impossibilité de détecter ces liens hydrogène possiblement formés avec le cholestérol. En effet, le cholestérol abaisse la température de transition en détruisant l'ordre des chaînes aliphatiques dans la phase gel, c'est pourquoi il serait difficile de détecter expérimentalement les liens hydrogène qui, lorsque présents, augmentent la température de transition. Faute de preuve évidente, le cholestérol ne sera pas traité comme accepteur potentiel pour la formation de liens hydrogène. Le cholestérol sera plutôt traité comme une molécule créant un défaut dans la membrane en empêchant la formation de liens hydrogène entre les têtes polaires de la PE.

Comparativement à l'effet produit sur l'éthanolamine, l'ajout de faibles concentrations de cholestérol à la PC induit un nouvel état conformationnel appelé liquide ordonné [15], caractérisé par des chaînes aliphatiques dans l'état liquide mais toutefois ordonnées par la présence de la structure rigide du cholestérol. Ce nouvel état, selon la température et les propriétés du système, peut coexister avec les états liquide cristallin et gel, menant à une séparation de phase. L'état liquide ordonné serait d'un intérêt biologique important puisque, dans cet état, les interactions de Van der Waals augmentent en importance, la fluidité membranaire est gardée constante, la transition de phase est éliminée et l'épaisseur de la membrane est augmentée, réduisant du même coup la perméabilité de la membrane [15].

1.1 Modélisation moléculaire

La modélisation des membranes biologiques représente un intérêt considérable puisqu'elle permet l'obtention d'informations intéressantes autant sur la structure que sur les fonctions des composantes de la membrane. De plus, la modélisation moléculaire permet d'obtenir la valeur de certaines quantités physiques qui seraient pratiquement impossibles à mesurer expérimentalement. C'est ainsi que Tobochnick et al. [6] ont obtenu une valeur d'énergie pour un lien hydrogène entre les têtes polaires de DMPE et ce, à l'aide d'un modèle théorique et de simulations Monte Carlo.

Il y a deux grandes méthodes de simulation numérique en mécanique statistique: la dynamique moléculaire [16] et la méthode Metropolis-Monte Carlo [17]. Chacune de

ces méthodes sert à obtenir des résultats "quasi-expérimentaux" à partir d'un modèle théorique. La dynamique moléculaire consiste à placer un certain nombre de particules dans un volume donné et, par la suite, de suivre l'évolution des particules dans le temps. Les particules peuvent être des molécules, des ions ou des atomes qui interagissent entre elles selon des forces prédéterminées par un modèle théorique, généralement selon les équations de mouvement de Newton. La méthode Metropolis-Monte Carlo consiste aussi à placer des particules dans un volume donné, et, contrairement à la dynamique moléculaire, à effectuer aléatoirement des changements aux particules. Les changements aléatoires sont retenus ou rejettés selon une probabilité, où les changements d'énergie sont calculés selon un modèle théorique. La méthode Monte Carlo ne comporte aucune échelle de temps et ne fait que générer une série de configurations possibles selon une chaîne markovienne pour un système étudié. Contrairement à la simulation par dynamique moléculaire pour laquelle des logiciels commerciaux sont disponibles, la personne désirant effectuer des simulations Monte Carlo doit programmer elle-même les logiciels nécessaires pour mener à terme les simulations désirées, ce qui a été fait pour les travaux de ce mémoire.

La formulation d'un modèle théorique pour les bicouches lipidiques doit être un compromis entre le réalisme physique et les possibilités informatiques, en particulier lorsque le système implique plusieurs molécules à la fois. Avec les connaissances actuelles sur les interactions dans les systèmes lipidiques, il est possible de mettre au point un modèle réaliste et de le vérifier avec des simulations de dynamique moléculaire. Toutefois, il

serait impossible de calculer les propriétés d'un tel modèle aux alentours d'une transition de phase à cause de sa complexité et du temps de calcul que cela prendrait afin d'obtenir un système à l'équilibre. Par contre, il est possible de réaliser un modèle très simple pouvant décrire le comportement de bicouches lipidiques sans qu'il soit totalement irréaliste du point de vue physique et de le tester avec des simulations Metropolis-Monte Carlo. Un tel modèle peut indiquer quelles sont les informations importantes à propos des interactions nécessaires dont il faut tenir compte afin de reproduire les caractéristiques d'une transition de phase et lesquelles ne le sont pas. L'idée est de simplifier au maximum le problème de départ et, par la suite, de construire d'autres modèles plus compliqués et plus réalistes.

La modélisation de systèmes moléculaires complexes nécessite de minimiser le nombre total de variables mécaniques et structurales. C'est pourquoi les deux monocouches formant la bicouche lipidique seront traitées de façon indépendante et que les lipides seront confinés dans le plan de la monocouche, chacun de leur squelette glycérol étant fixé à la même hauteur. Les variables translationnelles sont minimisées par l'utilisation d'un réseau triangulaire à deux dimensions où chacun des sites est occupé par une molécule. Les variables conformationnelles des lipides sont résumées en quelques états conformationnels dans le modèle de Pink [18, 19] pour les chaînes aliphatiques et par un nouveau modèle théorique développé dans ce mémoire pour les têtes polaires. Le nombre d'états conformationnels employés déterminera la précision du modèle.

Le nouveau modèle théorique décrit les transitions de phase AS-HF et HS-HF pour

des systèmes de DMPE pure et de DMPE contenant du cholestérol. Ce modèle est décrit dans le chapitre deux, de même que le modèle de Pink, et est, en quelque sorte une version plus compliquée, mais plus réaliste, d'un modèle récent développé par Zhang et al. [20] ainsi que par Tobochnik et al. [6]. De plus, le nouveau modèle prévoit des mouvements entre deux, trois et même quatre phospholipides. Aucun autre modèle théorique décrivant une transition de phase ne prévoit, jusqu'à ce jour, de mouvements impliquant plus de deux phospholipides. Cette nouveauté peut être extensionnée pour des systèmes lipidiques autres que ceux étudiés dans ce mémoire. Dans le chapitre trois est décrit la méthode de simulation Metropolis-Monte Carlo mettant à l'épreuve ce modèle. Les résultats des simulations seront montrés et discutés aux chapitres quatre et cinq. Dans le chapitre quatre, l'effet du cholestérol sur la formation de liens hydrogène entre les têtes polaire sera étudié en négligeant les interactions entre les chaînes aliphatiques, tandis que dans le chapitre cinq seront présentés les résultats des simulations pour des systèmes incluant toutes les interactions qui seront présentées dans le chapitre deux. Finalement, la conclusion composera le dernier chapitre.

Chapitre 2

Modélisation de la DMPE

Dans ce chapitre est donnée une description détaillée du modèle microscopique employé pour les simulations numériques de la DMPE. En fait, le modèle est une combinaison de deux modèles totalement distincts l'un de l'autre, soit un modèle développé par Pink et al. [18] qui décrit le comportement des chaînes aliphatiques et un tout nouveau modèle décrivant les états des liaisons hydrogène pour les têtes polaires développé au cours de ce présent travail. Un modèle récent, développé par Zhang et al. [20] et Tobochnick et al. [6], décrivant les états des liaisons hydrogène pour les têtes polaires est aussi décrit.

2.1 Le modèle de Pink

Comme mentionné précédemment, le modèle de Pink [18, 19, 21] est un modèle numérique décrivant le comportement des chaînes aliphatiques pour des fins d'analyse et de simulation. Le modèle comporte des hypothèses de départ et la première est que l'angle

d'une liaison carbone-carbone (C-C) est approximé à 120° . La seconde hypothèse est que les deux monocouches formant la membrane n'interagissent pas entre elles et que chacune des chaînes peut être traitée indépendamment des autres. Chacune des monocouches est modélisée par un réseau triangulaire à deux dimensions où l'on retrouve une chaîne à chacun des sites (figure 2.1). Donc, pour une chaîne aliphatique donnée, il y a six chaînes voisines avec lesquelles elle interagit. Finalement, la quantité impressionnante d'états conformationnels qu'une chaîne aliphatique peut prendre est regroupée en une série de dix états conformationnels, chacun ayant leurs propres caractéristiques. L'hypothèse de Pink était que les neuf premiers états décrivent la phase gel, tandis que le dixième état décrit la phase liquide.

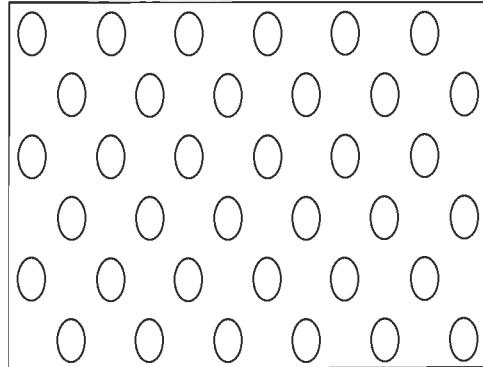


Figure 2.1: Exemple d'un réseau triangulaire de dimension 6×6 . Chaque ellipse représente une chaîne aliphatique.

Les paramètres caractérisant ces états conformationnels ont été obtenus en étudiant l'isomérisme rotationnel tridimensionnel des chaînes aliphatiques saturées. Donc, même si le modèle est développé en deux dimensions, il contient aussi des informations relatives à la troisième dimension. Si nous observons le spectre d'énergie en fonction de l'angle de liaison C-C, nous remarquons qu'il y a trois angles pour lesquels l'énergie est

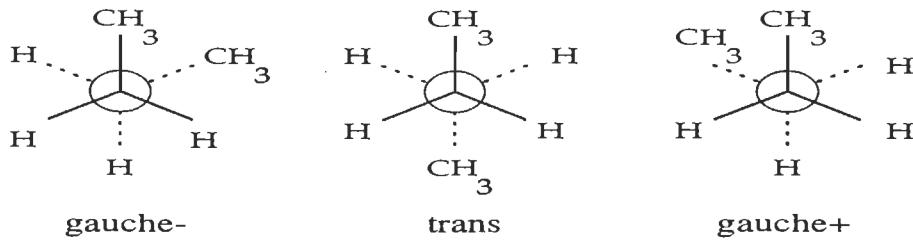
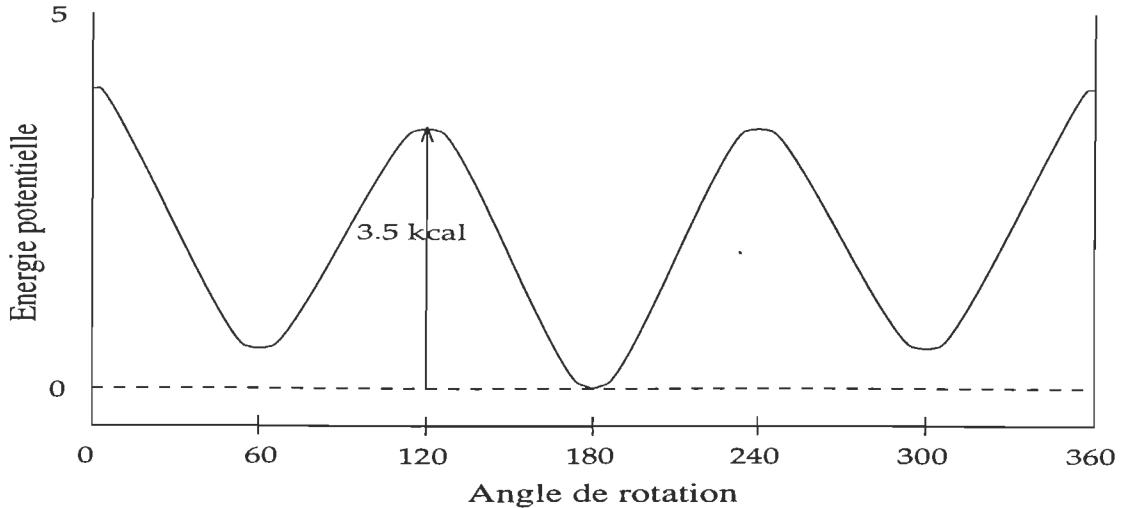


Figure 2.2: Courbe de l'énergie potentielle pour la rotation d'un lien C-C pour un alcane et projection de Newman pour chacune des configurations d'énergie minimale.

minimale (figure 2.2). À ces trois angles correspondent trois états conformationnels de liaison appelés lien trans pour ce qui est de l'énergie la plus basse et lien gauche pour les deux autres configurations ayant une énergie légèrement plus élevée. Dans le modèle de Pink, seulement ces trois états conformationnels de liaison sont utilisés pour déterminer les états conformationnels possibles de la chaîne aliphatique entière. Pink et al. [18] ainsi que Pink [19] ont donc étudié la dépendance de l'intensité de la bande Raman à 1130 cm^{-1} , qui correspond à l'élongation d'une liaison C-C, pour différents états conformationnels des chaînes. Ces mesures leur ont permis de postuler neuf états conformationnels contribuant de façon significative à l'intensité de cette bande en plus

d'un dixième état de haute énergie.

L'état de base de la chaîne est l'état où toutes les liaisons carbone-carbone se trouvent dans la conformation trans (état tout-trans). Il y a ensuite huit états intermédiaires qui ont été sélectionnés selon les règles suivantes:

- Les deux premiers liens composant la chaîne sont toujours gardés dans la configuration trans.
- Une chaîne contient au maximum trois liens gauche.
- La longueur de la chaîne est au maximum trois liaisons C-C plus courte que la configuration tout-trans.
- Les chaînes ne se replient jamais sur elles-mêmes.

Toutes les conformations des chaînes ayant la même énergie et la même longueur sont considérées comme étant dans le même état conformationnel et sont comptabilisées dans la dégénérescence de cet état. Le dixième état est un état de haute énergie caractéristique de la phase fluide et est une combinaison de plusieurs états désordonnés.

2.1.1 Les paramètres du modèle de Pink

Pour mettre en application le modèle de Pink, il faut connaître certains paramètres relatifs aux chaînes tels l'énergie interne, la surface occupée dans la membrane ainsi que la dégénérescence relative à chaque état. L'énergie interne de l'état tout-trans est prise comme étant l'énergie de référence, ce qui veut dire que nous considérons cet état

<u>État 1</u>	<u>État 2</u>	<u>État 3</u>
$E = 0$	$E = E_g$	$E = E_g$
$L = m - 1$	$L = m - 2$	$L = m - 3$
$D = 1$	$D = 4$	$D = 4$
<u>État 4</u>	<u>État 5</u>	<u>État 6</u>
$E = E_g$	$E = 2E_g$	$E = 2E_g$
$L = m - 4$	$L = m - 2$	$L = m - 3$
$D = 4$	$D = 2(m - 6)$	$D = 2(m - 8)$
<u>État 7</u>	<u>État 8</u>	<u>État 9</u>
$E = 2E_g$	$E = 3E_g$	$E = 3E_g$
$L = m - 4$	$L = m - 3$	$L = m - 4$
$D = 2(m - 10)$	$D = 8(m - 8)$	$D = 16(m - 10)$

Tableau 2.1: Les différents paramètres des neuf premiers états du modèle de Pink: énergie (E), longueur (L) et dégénérescence (D) pour l'état fondamental ainsi que pour les états intermédiaires.

comme ayant une énergie interne nulle relativement aux autres états. Son aire occupée de 20.4\AA^2 a été déterminée expérimentalement [22] et sa dégénérescence est de un, c'est-à-dire qu'il n'y a qu'un seul état conformationnel correspondant à cette énergie. Les énergies internes des états intermédiaires sont déterminées par le nombre de liens gauche, l'énergie requise pour former un lien gauche à partir d'un lien trans étant $E_g = 0.45 \times 10^{-13}\text{erg}$ [23]. Les aires sont obtenues à partir de l'hypothèse que le volume des chaînes est gardé constant [24, 25] et que chaque liaison gauche diminue la longueur de la chaîne d'un segment, soit de la longueur d'une liaison carbone-carbone. La dégénérescence de chacun des états est obtenue en comptant le nombre total de configurations possibles ayant à la fois la même énergie et la même longueur. Le tableau 2.1 donne un sommaire des propriétés de chacun des neuf premiers états conformationnels.

Pour l'état de haute énergie, le dixième état, l'aire est considérée comme étant

indépendante de la longueur de la chaîne et est fixée à $A_{10} = 34\text{\AA}^2$ [18]. La dégénérescence est considérée comme étant proportionnelle à 3^m où m est le nombre d'atomes de carbone formant la chaîne et est donnée par $D_{10} = 6 \times 3^{m-6}$. L'énergie est considérée linéaire selon la longueur de la chaîne et est donnée par $E_{10} = (0.42m - 3.94) \times 10^{-13}\text{erg}$. Les valeurs obtenues pour la longueur, la dégénérescence et l'énergie du dixième état proviennent d'un calcul de champ moyen effectué par Pink et al. [18].

2.1.2 Les interactions dans le modèle de Pink

Dans le modèle de Pink, les chaînes aliphatiques qui sont voisines interagissent entre elles via les interactions attractives de Van der Waals. Ces interactions sont le produit des interactions attractives entre deux longues chaînes parallèles comme calculé par Salem [26] et d'une interaction orientationnelle entre les liens carbone-carbone individuels. L'interaction anisotrope totale entre deux chaînes voisines, H_{int} , l'une dans l'état α et l'autre dans l'état β , est donnée par:

$$H_{int} = -J_0 V_{\alpha\beta} S_\alpha S_\beta \quad (2.1)$$

où J_0 est une constante d'interaction dépendant du nombre de carbones m formant une chaîne et est déterminée par la méthode du champ moyen [27] (voir tableau 2.2), S_α et S_β sont les paramètres d'ordre nématique pour chacune des chaînes et $V_{\alpha\beta}$ est le produit du volume des chaînes α et β , et est donné par:

$$V_{\alpha\beta} = \frac{(2r_1)^5}{(r_\alpha + r_\beta)^5} \quad (2.2)$$

Chaîne	$J_0 (\times 10^{-13} \text{erg})$
Myristoyl	0.618
Palmitoyl	0.7099
Stéaroyl	0.815

Tableau 2.2: Valeur de J_0 pour différentes longueurs de chaînes

où r_1 est le rayon de la chaîne aliphatique dans l'état tout-trans, r_α est le rayon de la chaîne aliphatique dans l'état α et r_β est le rayon de la chaîne aliphatique dans l'état β .

Le paramètre d'ordre nématique est un moyen quantitatif de mesurer l'alignement des chaînes et est utilisé pour les mesures de résonnance magnétique nucléaire. Pour un bâtonnet rigide, qui représente une approximation raisonnable pour une chaîne aliphatique, faisant un angle θ avec l'axe des z (la normale du plan de la membrane), la quantité $S = \frac{1}{2}(3\cos^2\theta - 1)$ prend la valeur de 1 si $\theta = 0$ et la valeur de $-\frac{1}{2}$ si $\theta = \frac{\pi}{2}$. Par contre, si les bâtonnets ont une orientation aléatoire, alors $\langle \cos^2\theta \rangle = \frac{1}{3}$ et la valeur moyenne de S pour le système est nulle. Pour une chaîne dans l'état conformationnel α ayant m carbones, la mesure de l'alignement est donnée par la quantité:

$$S_\alpha = \frac{1}{m-1} \sum_{n=1}^{m-1} \frac{(3\cos^2\theta_{\alpha n} - 1)}{2}$$

où la sommation se fait sur le nombre de segments de chaîne ($m-1$) et $\theta_{\alpha n}$ est l'angle entre le $n^{\text{ième}}$ segment de chaîne et la normale du plan de la membrane. Pour l'état

tout-trans, tous les segments de chaîne forment un angle de 30° avec la normale de la membrane et $S = \frac{5}{8}$. Comme l'état tout-trans est notre état de référence, il nous faut normaliser le paramètre d'ordre par rapport à cet état et S_α devient donc:

$$S_\alpha = \frac{8}{5} \frac{1}{(m-1)} \sum_{n=1}^{m-1} \frac{(3\cos^2\theta_{\alpha n} - 1)}{2} \quad (2.3)$$

L'hypothèse voulant que l'angle entre deux liaisons C-C soit de 120° (hypothèse du modèle de Pink) implique que l'angle entre le segment de chaîne et la normale de la membrane est soit de 90° ou de 30° . Le segment à 90° ne contribue pas à la longueur de la chaîne. Ainsi, la longueur totale d'une chaîne est donnée par $L = L_1 - n_{90^\circ}$ en unités de segments de chaîne, où L_1 est la longueur de l'état tout-trans et n_{90° est le nombre de segments qui font un angle de 90° avec la normale de la membrane. Donc, le paramètre d'ordre d'une chaîne dans une conformation donnée devient:

$$S_\alpha = \frac{8}{5} \frac{1}{(m-1)} (n_{30^\circ} \frac{3\cos^2(30) - 1}{2} + n_{90^\circ} \frac{3\cos^2(90) - 1}{2})$$

où n_{30° et n_{90° dénotent, respectivement, le nombre de segments qui font un angle de 30° et 90° avec la normale de la membrane. Le nombre total de segments de la chaîne est égal à $m - 1$, alors que $n_{30^\circ} + n_{90^\circ} = m - 1$. L'expression devient:

$$S_\alpha = \frac{8}{5} \frac{1}{(m-1)} \left(\frac{5}{8}(m-1) - \frac{9}{8}n_{90^\circ} \right).$$

Si l'on remplace $(m - 1)$ par L_1 et n_{90° par $(L_1 - L_\alpha)$, S_α devient:

$$S_\alpha = \frac{9}{5} \frac{L_\alpha}{L_1} - \frac{4}{5}$$

Si le volume d'une chaîne est toujours constant, S_α peut être réécrit en termes d'aires en remplaçant $\frac{L_\alpha}{L_1}$ par $\frac{A_1}{A_\alpha}$, et S_α devient:

$$S_\alpha = \frac{9}{5} \frac{A_1}{A_\alpha} - \frac{4}{5} \quad (2.4)$$

Le même traitement est appliqué à S_β . De même, $V_{\alpha\beta}$ peut-être écrit, lui-aussi, en termes d'aires:

$$V_{\alpha\beta} = V_\alpha V_\beta = \left(\frac{A_1}{A_\alpha}\right)^{\frac{5}{4}} \left(\frac{A_1}{A_\beta}\right)^{\frac{5}{4}} \quad (2.5)$$

Cette forme d'interaction n'est pas valide pour le dixième état puisque les chaînes sont loin d'être parallèles l'une par rapport à l'autre. Afin de tenir compte de l'antiparallélisme du dixième état, un facteur d'atténuation ω est introduit dans une partie de l'équation 2.5 pour donner, en présence du dixième état, $V_{10} = \omega \left(\frac{A_1}{A_{10}}\right)^{\frac{5}{4}}$ [28].

Les forces répulsives dues aux interactions électrostatiques entre les têtes polaires et les interactions stériques provenant à la fois des têtes polaires et des chaînes aliphatiques sont incluses de manière approximative par l'ajout, dans l'Hamiltonien, d'un terme proportionnel à l'aire totale du système. La constante de proportionnalité de ce terme peut-être vue comme étant la pression latérale π de la membrane, et prend la valeur de 55 dynes/cm pour des systèmes de DMPE [6], alors qu'elle est de 30 dynes/cm pour la DMPC [6].

2.1.3 L'Hamiltonien de Pink

L'Hamiltonien pour le modèle de Pink est donné par:

$$\mathcal{H} = \sum_i \sum_{\alpha} E_{\alpha} \mathcal{L}_{\alpha,i} - \frac{J_0}{2} \sum_{<i,j>} \sum_{\alpha\beta} I_{\alpha} I_{\beta} \mathcal{L}_{\alpha,i} \mathcal{L}_{\beta,j} + \pi \sum_i \sum_{\alpha} A_{\alpha} \mathcal{L}_{\alpha,i} \quad (2.6)$$

où le premier terme est la contribution individuelle de la chaîne, le second représente les interactions attractives de Van der Waals entre les chaînes et le troisième tient compte des interactions stériques et des interactions entre les têtes polaires. Rappelons que E_{α} et A_{α} sont, respectivement, l'énergie et l'aire de la chaîne aliphatique dans la configuration α et sont données au tableau 2.1 pour les neuf premiers états. Les indices i et j réfèrent aux sites du réseau ($< i, j >$ veut dire sur les voisins proches de i seulement), les indices α et β réfèrent à l'état conformationnel de la chaîne au site désigné. Le second terme de l'Hamiltonien, qui représente les interactions entre les chaînes, est divisé par deux afin d'éviter que ces interactions soient comptées deux fois lors du calcul des interactions de l'ensemble des chaînes. $\mathcal{L}_{\alpha,i}$ est un opérateur qui est défini comme suit:

$$\mathcal{L}_{\alpha,i} = \begin{cases} 1 \text{ si l'état du lipide au site } i \text{ est } \alpha; \\ 0 \text{ dans les autres cas.} \end{cases}$$

I_{α} est défini comme suit:

$$I_{\alpha} = \omega_{\alpha} V_{\alpha} S_{\alpha} \quad (2.7)$$

où ω_{α} est, comme mentionné précédemment, un facteur d'atténuation qui prend la valeur de 1 pour les états 1 à 9 et de 0.4 pour le dixième état.

2.1.4 Extensions du modèle de Pink

Dans ce mémoire, deux extensions du modèle de Pink sont employées: les interactions hydrophobes [27,29,30] ainsi que l'incorporation de molécules de cholestérol [31-35]. Les deux sections suivantes traitent de ces deux extensions.

2.1.4.1 Les interactions hydrophobes

Corvera et al. [27] ont démontré que le modèle de Pink appliqué à des phospholipides composés de PC saturée ne donne pas une transition de phase de premier ordre mais décrit plutôt les fluctuations d'une monocouche lipidique aux alentours d'un point critique. Zhang et al. [29] ont montré que l'ajout d'un terme additionnel dans l'Hamiltonien fait apparaître une transition de premier ordre pour la dipalmitoyl PC (DPPC). Ce terme, qui provient de la répulsion entre les molécules d'eau et les chaînes, décrit l'inégalité hydrophobe entre les conformations de chaînes de différentes longueurs. Il est donné par l'Hamiltonien d'inégalité suivant:

$$\mathcal{H}_{mis} = \frac{\gamma_{mis}}{2} \sum_{\langle i,j \rangle} \sum_{\alpha,\beta} |d_\alpha - d_\beta| \mathcal{L}_{\alpha,i} \mathcal{L}_{\beta,j} \quad (2.8)$$

où γ_{mis} est une constante d'inégalité hydrophobe qui dépend de la longueur des chaînes et aussi de la tête polaire, d_α est la longueur (en Å) de la chaîne aliphatique dans l'état α [30]. Cette longueur est directement reliée à l'aire de la chaîne puisque le volume des chaînes est considéré comme étant constant, comme mentionné précédemment.

$|d_\alpha - d_\beta|$ est la différence absolue entre la longueur de deux chaînes voisines. $\gamma_{mis} = 5 \times 10^{-16} ergs/\text{\AA}$ pour la DPPC [29], $7 \times 10^{-16} ergs/\text{\AA}$ pour la DMPC [6] et $12 \times 10^{-16} ergs/\text{\AA}$

pour la DMPE [6]. Encore une fois, ce terme est divisé par deux afin d'éviter un double comptage lors du calcul des interactions de l'ensemble des chaînes. Il faut noter que ce terme est important uniquement pour les simulations de bicouches lipidiques et perd son sens avec les monocouches.

2.1.4.2 Systèmes incluant le cholestérol

Le diagramme de phase expérimental de la DPPC mélangée au cholestérol a été très bien décrit par un modèle proposé par Ipsen et al. [33]. Ce modèle donne une description du lipide en monocouche et en bicouche en termes de deux degrés de liberté: le premier est pour l'état conformationnel de la chaîne et le second est un ordre positionnel. Le modèle est basé sur le modèle de Pink [18] combiné avec le modèle de Potts [31] à multi-états qui est utilisé pour traiter les degrés de liberté positionnelle de manière approximative. Le modèle de Potts modifié assigne une variable de Potts à chaque site du réseau et cette variable décrit l'orientation du domaine cristallin avec lequel la chaîne est associée. Les chaînes aliphatiques, lorsqu'elles sont dans l'un des neuf premiers états du modèle de Pink, interagissent entre elles avec une énergie de répulsion si elles sont dans un état de Potts différent. Cette interaction forme une énergie de liaison de domaine puisque les chaînes aliphatiques qui sont dans un même état de Potts n'ont pas d'interaction répulsive entre elles. Cette interaction ne se produit pas avec le dixième état de Pink puisqu'il caractérise la phase fluide et qu'il n'y a pas de domaine cristallin dans cette phase. Lorsque deux chaînes voisines se retrouvent dans l'un des neufs premiers états, et qu'elles possèdent une variable de Potts identique, les

interactions dans le modèle de Potts sont nulles. Ce modèle a été proposé pour décrire les membranes lipidiques pures et, par la suite, a été étendu aux systèmes contenant du cholestérol. Il est particulièrement approprié aux systèmes contenant du cholestérol puisque le cholestérol inhibe la formation de structures cristallines mais, en même temps, augmente l'ordre conformationnel des chaînes aliphatiques.

Le cholestérol se dissout bien dans une phase qui ne contient pas de structure cristalline mais préfère que les chaînes avoisinantes soient ordonnées [35]. Par conséquent, à faible concentration, le cholestérol se distribue de façon égale dans la phase solide et dans la phase liquide des phospholipides [35]. Par contre, à concentration élevée, le cholestérol induit un ordre conformationnel dans la phase fluide et inhibe la formation de structure cristalline à basse température, formant ainsi la phase liquide ordonné [35]. À ce moment, les degrés de liberté conformationnelle et positionnelle sont découplés.

Le problème avec le modèle de Pink-Potts est la difficulté d'interpréter physiquement les variables de Potts. Par conséquent, Cruzeiro-Hansson et al. [32] ont mis au point un modèle à réseau à multiétats pour des systèmes lipidiques. Le modèle est plus simple que le modèle de Pink-Potts mais il est valable uniquement pour de faibles concentrations de cholestérol. Ce modèle est une extension du modèle de Pink et ne fait qu'inclure dans l'Hamiltonien total une série de termes supplémentaires relatifs au cholestérol. Cette série est donnée comme suit:

$$\mathcal{H}_{chol} = \pi \sum_i A_c \mathcal{L}_{c,i} - \frac{J_0}{2} \sum_{\langle i,j \rangle} I_c^2 \mathcal{L}_{c,i} \mathcal{L}_{c,j} - \frac{J_0}{2} \sum_{\langle i,j \rangle} \sum_{\alpha} I_{\alpha} I_c (\mathcal{L}_{\alpha,i} \mathcal{L}_{c,i} + \mathcal{L}_{\alpha,j} \mathcal{L}_{c,i}) \quad (2.9)$$

où π est la pression latérale de la membrane, J_0 est une constante d'interaction donnée

au tableau 2.2, I_α est donné par l'équation 2.7, A_c est l'aire occupée par une molécule de cholestérol, I_c est une constante relative aux interactions de Van der Waals entre la partie hydrophobe de la molécule de cholestérol et les chaînes aliphatiques et $\mathcal{L}_{c,i}$ est un opérateur défini par:

$$\mathcal{L}_{c,i} = \begin{cases} 1 & \text{s'il y a un cholestérol au site } i; \\ 0 & \text{dans les autres cas.} \end{cases}$$

Le cholestérol a une aire assignée de 32\AA^2 qui a été calculée par la méthode du champ moyen [33] (et correspond aussi à l'aire retrouvée expérimentalement [36]) et une molécule de cholestérol remplace une chaîne aliphatique dans le réseau employé pour les simulations. De même, $I_c = 0.45$ est un bon choix selon les calculs de champ moyen effectués par Cruzeiro-Hansson et al. [32] ainsi que selon les résultats de simulation Monte Carlo obtenus par Corvera et al. [34].

Dans ce modèle, le terme tenant compte des interactions hydrophobes causées par la différence entre la longueur des molécules voisines est négligé pour les interactions entre les molécules de cholestérol ainsi que pour les interactions entre les chaînes et les molécules de cholestérol.

2.2 Premier modèle microscopique pour la PE

Dans cette section est décrit le modèle développé par Zhang et al. [20] pour la PE. Ce modèle a été jumelé au modèle de Pink par Tobochnik et al. [6] et décrit les aspects

des liaisons hydrogène de la transition de phase AS-HF pour des membranes pures de DMPE.

Les têtes polaires sont disposées dans un réseau rectangulaire et chacune d'elles occupe un site particulier et, lorsque le modèle est jumelé au modèle de Pink, se retrouve associée à deux chaînes aliphatiques disposées sur un réseau triangulaire (figure 2.3). Il est à noter que la disposition des phospholipides représentée à la figure 2.3 n'est pas réaliste dans la géométrie de chacune des molécules de DMPE, mais que le but de cette figure est de représenter la disposition des têtes polaires les unes par rapport aux autres ainsi que la disposition des chaînes aliphatiques les unes par rapport aux autres. Les têtes polaires se retrouvent dans l'un des cinq états d'interaction qui sont en fait des états de liaisons. Chaque tête polaire peut avoir un maximum de quatre liaisons hydrogène avec ses voisines, les atomes d'oxygène du groupement phosphate sont les accepteurs et les atomes d'hydrogène du groupement amine sont les donneurs (voir figure 1.2B). Ce nombre de liens hydrogène par tête polaire provient des travaux expérimentaux de Hitchcock et al. [3], qui ont étudié des cristaux de DLPE anhydre (phase AS) par rayons-X, et il est supposé que les résultats obtenus s'appliquent à la DMPE. Il y a donc un maximum de deux donneurs et de deux accepteurs par tête polaire. De plus, toujours à partir des travaux de Hitchcock et al. [3], l'orientation des têtes polaires permet de croire que la formation de liens hydrogène intramoléculaires n'est pas favorisée dans la phase AS. Finalement, les interactions entre les têtes polaires et les molécules d'eau ne favorisent pas la formation de liens hydrogène intramoléculaires

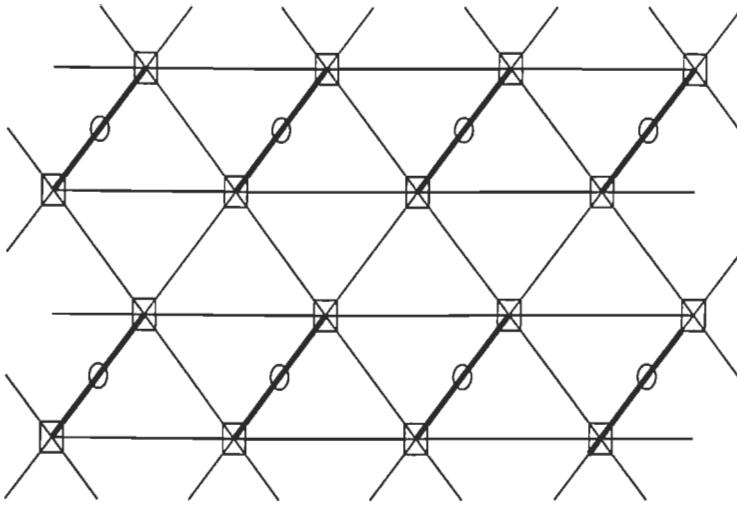


Figure 2.3: Représentation du système lipidique selon le modèle de Zhang et al. [20]. Chaque cercle représente une tête polaire et chaque carré une chaîne. Le trait gras relie les chaînes et la tête d'un même lipide.

pour les phase HS et HF [12].

Dans ce modèle, les deux donneurs sont représentés par des vecteurs et sont perpendiculaires l'un à l'autre alors que les vecteurs accepteurs sont antiparallèles aux vecteurs donneurs. Les quatre premiers états sont des états de liaisons correspondant aux quatre orientations uniques possibles dans le réseau et sont représentés à la figure 2.4. Il est supposé que les vecteurs donneurs sont orientés vers l'un des quatre sites voisins et ne pointent pas dans une autre direction. Une liaison hydrogène est possible entre deux sites voisins seulement si un donneur pointe vers un accepteur. Si un tel lien est formé, l'énergie du système est abaissée d'une quantité E_b équivalente à l'énergie nécessaire pour briser un lien hydrogène. Lorsque les chaînes sont incluses dans le modèle, il existe une condition supplémentaire stipulant qu'il faut que les deux chaînes aliphatiques associées à la tête polaire soient dans l'état tout-trans, car si les têtes polaires sont éloignées l'une de l'autre, ce qui est le cas lorsqu'une des chaînes est

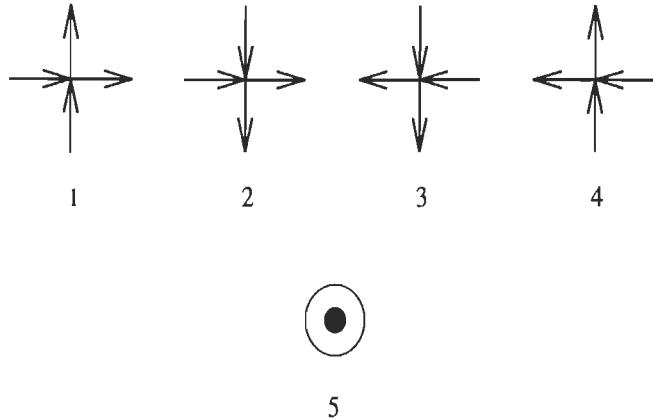


Figure 2.4: Les quatre différents états de liaisons hydrogène ainsi que l'état non-lié (état 5) du modèle de Zhang et al. [20].

dans un état excité, il est supposé qu'il ne peut y avoir de lien hydrogène [14] puisque la valeur énergétique d'un lien hydrogène dans l'état fluide est très faible par rapport à E_b . Le cinquième état correspond à l'état non-lié et ne peut former aucun lien hydrogène avec ses voisins. Cet état possède une dégénérescence D_u qui tient compte de toutes les orientations possibles de la tête polaire aussi bien que les possibilités de liaisons hydrogène avec les molécules d'eau entrant en compétition avec les liaisons hydrogène entre les têtes polaires.

Dans ce modèle, les têtes polaires sont immobiles, ce qui semble être raisonnable puisque les liaisons hydrogène sont importantes uniquement dans la phase solide anhydre [14]. Les paramètres E_b et D_u peuvent être ajustés afin de reproduire la température de transition AS-HF mesurée expérimentalement pour la DMPE qui est de 322°K [13].

L'Hamiltonien pour les liaisons hydrogène, \mathcal{H}_{HB} , peut être écrit de cette façon:

$$\mathcal{H}_{HB} = -E_b \sum_i f(\vec{S}_{\vec{r}_i}^{(x)} \cdot \vec{S}_{\vec{r}_i + \hat{x}}^{(x)}) + f(\vec{S}_{\vec{r}_i}^{(y)} \cdot \vec{S}_{\vec{r}_i + \hat{y}}^{(y)}) \quad (2.10)$$

où $f(1) = 1$, $f(-1) = f(0) = 0$, $\vec{S}_{\vec{r}_i}^{(x)}$ est un vecteur unité horizontal et $\vec{S}_{\vec{r}_i}^{(y)}$ est un

État	$\vec{S}(x)$	$\vec{S}(y)$
1	\hat{x}	\hat{y}
2	$-\hat{x}$	\hat{y}
3	$-\hat{x}$	$-\hat{y}$
4	\hat{x}	$-\hat{y}$
5	0	0

Tableau 2.3: Représentation vectorielle des 5 états de liaisons du modèle de Zhang et al. [20] pour la PE.

vecteur unité vertical, tous les deux pointant dans la direction du donneur et localisés aux sites des têtes polaires de la figure 2.3, et ces sites sont dénotés par \vec{r}_i . En termes de vecteurs, chacun des cinq états de liaisons peuvent être exprimés comme représenté dans le tableau 2.3. Il est à noter que la distance entre deux sites occupés par des têtes polaires est égale à l'unité.

2.3 Nouveau modèle microscopique pour la PE

Ce modèle est une extension du précédent modèle (section 2.2) où les têtes polaires sont disposées sur un réseau triangulaire au lieu d'un réseau rectangulaire. L'utilisation d'un réseau triangulaire pour les têtes polaires donne une description plus réaliste de la phase gel déshydratée de la PE puisqu'il correspond mieux aux résultats expérimentaux de Elder et al. [37] pour la dilauroyl phosphatidyléthanolamine (DLPE). De plus, dans ce nouveau modèle, la possibilité de faire des mouvements à deux, trois ou quatre lipides permet d'inclure facilement des molécules de cholestérol et d'observer le réarrangement spatial des phospholipides suite à l'ajout de différentes concentrations de cholestérol.

2.3.1 Description du modèle

Dans ce modèle, les chaînes aliphatiques et les têtes polaires sont disposées sur une même 'super-matrice' triangulaire. Encore une fois, il faut spécifier que le but de cette super-matrice n'est pas de représenter la géométrie des molécules de DMPE, mais plutôt la disposition des têtes polaires les unes par rapport aux autres, ainsi que la disposition des chaînes les unes par rapport aux autres. Les chaînes occupent des sites particuliers et les têtes polaires occupent les sites entre les chaînes (voir figure 2.5). Dans ce modèle, certains mouvements de phospholipides sont permis: les mouvements à deux, trois ou quatre phospholipides, comme représenté à la figure 2.6. Il est à nouveau important de souligner que les mouvements à trois et quatre phospholipides sont uniques au présent modèle. Les mouvements, en plus du fait de rendre le modèle plus réaliste, jouent un rôle crucial dans le comportement des liens hydrogène en permettant un agencement spatial maximisant la formation de liens lorsque le système lipidique est préalablement désordonné. De même, un cholestérol et une chaîne aliphatique peuvent s'échanger leur position lorsque les contraintes spatiales le permettent. Les mouvements ne sont permis uniquement que lorsqu'ils sont favorisés énergétiquement. De plus, l'axe principal du squelette de la PE est représenté par un vecteur \vec{P} sur lequel sont disposés les donneurs et accepteurs tel que représenté à la figure 2.7A. Ces deux configurations de base sont déterminées à partir des informations recueillies expérimentalement sur la structure cristalline de la DLPE [37] et servent à élaborer le présent modèle. Le vecteur \vec{P} peut prendre trois axes d'orientation différents et, pour chacun de ces axes, pointer dans

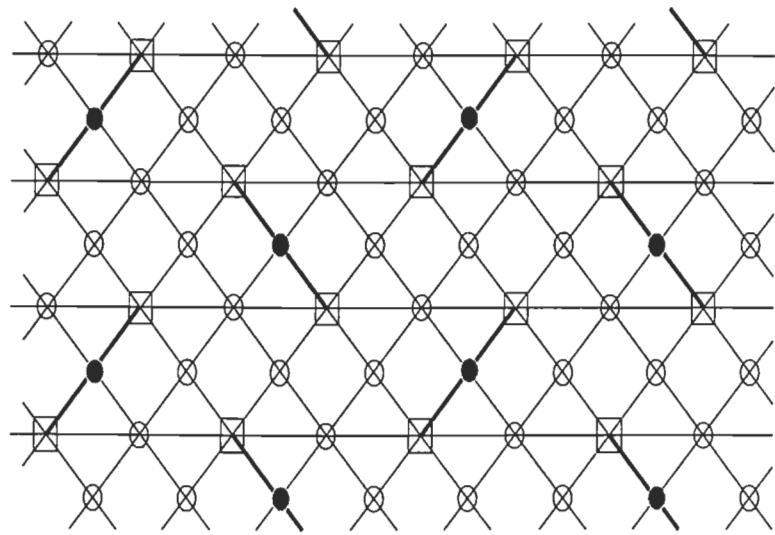


Figure 2.5: Représentation du système lipidique selon le nouveau modèle. Chaque cercle représente un site potentiel pour une tête polaire, les cercles pleins représentent des sites occupés par une tête polaire et chaque carré représente une chaîne. Le trait foncé relie les chaînes et la tête polaire d'un même lipide.

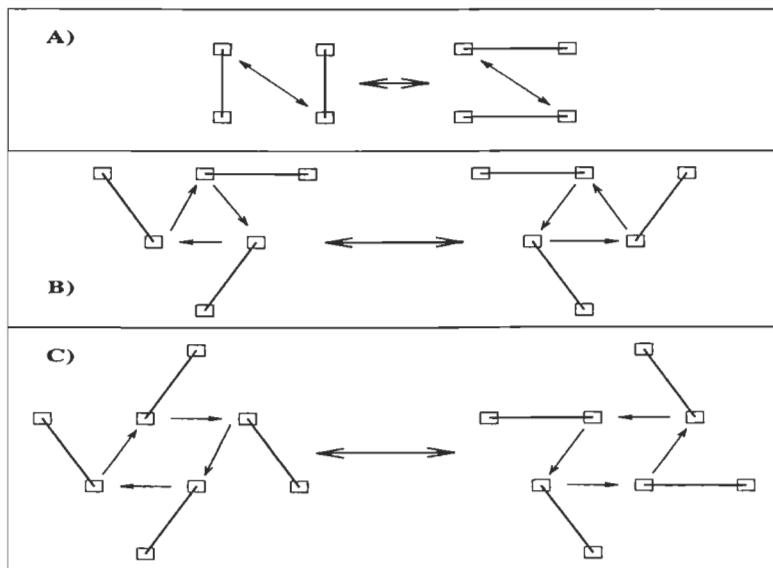


Figure 2.6: Mouvements des phospholipides: a) à deux phospholipides; b) à trois phospholipides; c) à quatre phospholipides.

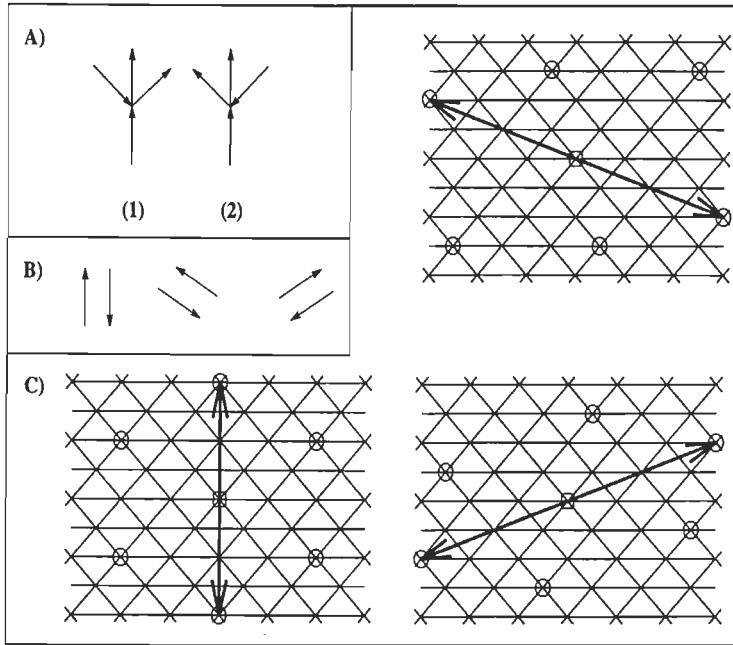


Figure 2.7: Représentation vectorielle et contraintes du nouveau modèle. A) représentation vectorielle de \vec{P} ; B) différentes orientations que peut prendre \vec{P} et C) différents voisins avec lesquels \vec{P} peut interagir selon son orientation.

deux directions différentes (figure 2.7B). Pour chacun de ces axes, il y a une série de six voisins particuliers avec lesquels la tête polaire peut interagir (figure 2.7C) pour former des liens hydrogène. Selon son axe d'orientation, la tête polaire peut interagir uniquement avec ces six voisins particuliers et la distance entre une tête polaire et ses voisins est fixée à l'unité.

Le modèle comporte donc une possibilité de 13 états pour les têtes polaires: quatre états de liaisons pour trois axes d'orientation différents plus un état non lié ayant une dégénérescence D_u . Tout comme le modèle de Zhang et al. [20], pour avoir une liaison, il faut qu'un donneur pointe vers un accepteur et, dans un tel cas, l'énergie du système est abaissée d'une quantité E_b . De même, la condition que les deux chaînes associées à une tête polaire soient dans la configuration tout-trans est toujours maintenue.

2.3.2 L'Hamiltonien du nouveau modèle

Au départ, il y a quatre états essentiels, c'est-à-dire deux états (figure 2.7A) de base pointant dans deux directions possibles et ces quatres états peuvent prendre trois axes différents sur le réseau (figures 2.7B et 2.7C). Pour chacun des axes, nous pouvons prendre, de façon arbitraire, une direction positive et une autre négative, ce qui revient à dire qu'il y a trois voisins dans la direction positive et trois autres dans la direction négative. De même, une valeur unitaire positive est assignée aux donneurs et une négative aux accepteurs. Finalement, si un donneur pointe dans une direction négative, une valeur finale négative lui est assignée, tout comme un accepteur pointant dans la direction négative aura une valeur finale positive. La représentation vectorielle des quatre états essentiels de liaison et de l'état non lié est donnée au tableau 2.4.

L'Hamiltonien pour les liaisons hydrogène s'écrit comme suit:

$$\mathcal{H}_{HB} = -E_b \times \sum_{\langle i,j \rangle} \left(\sum_{\alpha=1}^3 \sum_{\beta=1}^6 f((\vec{S}_{i,\alpha}^{(\beta)} \cdot \vec{S}_{j,\alpha}^{(\beta)}) \mathcal{L}_\alpha) \right) \mathcal{L}_i \mathcal{L}_j \quad (2.11)$$

où $f(0) = f(1) = 0$ et $f(-1) = 1$, α représente les trois différents axes et β représente les six différentes orientations (trois positives et trois négatives) pour chacun des trois différents axes. \mathcal{L}_α est un opérateur qui est défini comme suit:

$$\mathcal{L}_\alpha = \begin{cases} 1 & \text{si les têtes polaires aux sites } i \text{ et } j \text{ sont dans l'axe } \alpha; \\ 0 & \text{dans les autres cas.} \end{cases}$$

Il faut prendre note de la signification spéciale que prend ici l'expression $\langle i,j \rangle$ qui signifie toujours sur les proches voisins de i , mais que ces proches voisins sont différents selon l'axe choisi.

États	$\vec{S}^{(x^+)}$	$\vec{S}^{(y^+)}$	$\vec{S}^{(z^+)}$	$\vec{S}^{(x^-)}$	$\vec{S}^{(y^-)}$	$\vec{S}^{(z^-)}$
1	\hat{x}^+	\hat{y}^+	$-\hat{z}^+$	0	$-\hat{y}^-$	0
2	$-\hat{x}^+$	\hat{y}^+	\hat{z}^+	0	$-\hat{y}^-$	0
3	0	$-\hat{y}^+$	0	\hat{x}^-	\hat{y}^-	$-\hat{z}^-$
4	0	$-\hat{y}^+$	0	$-\hat{x}^-$	\hat{y}^-	\hat{z}^-
13	0	0	0	0	0	0

Tableau 2.4: Représentation vectorielle des 4 états essentiels de liaison et de l'état non-lié du nouveau modèle de la PE.

Au prochain chapitre seront décrits la méthode numérique et l'algorithme utilisés pour les simulations avec le nouveau modèle microscopique de la PE qui est associé au modèle de Pink pour la description du comportement des chaînes.

Chapitre 3

Méthode de simulation Monte Carlo

La méthode Monte Carlo est utilisée pour résoudre numériquement des problèmes mathématiques qui sont trop complexes pour être résolus par un traitement analytique. Ces problèmes peuvent être divisés en deux classes: les problèmes probabilistes, qui concernent ce présent mémoire, et les problèmes déterministes. Dans la première classe, le but est de simuler directement le processus aléatoire inhérent au problème, comme les fluctuations thermiques dans les membranes cellulaires. Pour ce qui est des problèmes déterministes, un exemple simple serait la résolution d'intégrales multidimensionnelles. Dans ce cas, le problème original n'a aucun rapport avec un processus aléatoire mais étant donné l'ampleur du problème à résoudre, les intégrales sont évaluées sur un échantillon aléatoire plutôt que sur tous les points.

Ce chapitre décrit la méthode de simulation numérique mettant à l'épreuve le modèle développé au chapitre précédent. Dans un premier temps, les fondements de l'ensemble canonique seront donnés. En second lieu, après l'exposition des fondements

de l'ensemble canonique, l'équation pour la chaleur spécifique sera dérivée. La chaleur spécifique est un paramètre pouvant être comparé aux valeurs obtenues expérimentalement et décrivant les fluctuations thermodynamiques (énergie, aire ou volume, etc...) aux alentours de la transition de phase des systèmes étudiés. Finalement, l'algorithme de Metropolis, décrivant les étapes à suivre pour appliquer la méthode Metropolis-Monte Carlo, sera donné.

3.1 Ensemble canonique

Cette section, ainsi que la section 3.3, est basée en majeure partie sur les références [17] et [38].

La plupart des systèmes physiques ne sont pas isolés et échangent de l'énergie avec leur environnement. De tels systèmes sont généralement petits lorsque comparés à leur environnement, il est donc supposé qu'un changement d'énergie du petit système n'aura pas d'effet significatif sur la température de l'environnement. L'environnement agit, dans un tel cas, comme un réservoir thermique ou bain thermique et possède une température absolue fixe égale à T . Si un petit système, ayant toutefois des dimensions macroscopiques, est mis en contact thermique avec un réservoir, le système atteindra un équilibre thermique en échangeant de l'énergie avec le réservoir jusqu'à ce qu'il ait atteint la température du réservoir.

Un ensemble canonique est une collection de systèmes caractérisés par les mêmes valeurs de N , V et T , où N est le nombre de particules, V le volume et T la température.

Imaginons maintenant un nombre infini de systèmes et de réservoirs thermiques, chacun ayant les paramètres N , V et T identiques. La probabilité P_s que l'un de ces systèmes soit dans un micro-état s ayant une énergie E_s est donnée par:

$$P_s = \frac{N_s}{Z} e^{\frac{-E_s}{k_b T}} \quad (3.1)$$

où N_s est la dégénérescence du micro-état s , Z est la constante de normalisation, ou, en d'autres termes, la fonction de partition du système, k_b la constante de Boltzmann et T est la température. La sommation des probabilités de chacun des micro-états donne 1, donc Z est donné par:

$$Z = \sum_{s=1}^M N_s e^{\frac{-E_s}{k_b T}} \quad (3.2)$$

La sommation se fait sur tous les micro-états M accessibles au système. L'équation 3.1 peut être utilisée pour obtenir la valeur moyenne (l'ensemble moyen) d'une quantité physique d'intérêt. Par exemple, l'énergie moyenne du système $\langle E \rangle$, lorsqu'il est en équilibre thermique, est donnée par:

$$\langle E \rangle = \sum_s E_s P_s = \frac{1}{Z} \sum_s N_s E_s e^{\frac{-E_s}{k_b T}} \quad (3.3)$$

3.2 Chaleur spécifique

L'équation pour la chaleur spécifique est dérivée à partir de l'ensemble isothermique-isobare. L'ensemble isothermique-isobare est, contrairement à l'ensemble canonique, une collection de systèmes caractérisés par les mêmes valeurs des paramètres N , P et T , où P est la pression. Toutefois, les équations dérivées dans la section précédente

restent valides pour cet ensemble puisqu'en aucun moment le volume ou la pression n'interviennent dans ces équations. Seules les équations mettant en jeu la pression ou le volume diffèrent entre les deux ensembles.

La chaleur spécifique est la chaleur nécessaire pour augmenter de 1°K un gramme de substance. Par définition, la chaleur spécifique, à pression constante, est donnée par:

$$C_p = \left(\frac{\partial \langle H \rangle}{\partial T} \right)_P \quad (3.4)$$

où P est la pression et H l'enthalpie du système. L'enthalpie est donnée par:

$$H = E + PV \quad (3.5)$$

où V est le volume. $\langle H \rangle$ est donné par:

$$\langle H \rangle = \sum_{E,V} P_{E,V}(E + PV) = \frac{\sum_{E,V}(E + PV)N(E, V)e^{\frac{-E-PV}{k_b T}}}{\sum_{E,V} N(E, V)e^{\frac{-E-PV}{k_b T}}} \quad (3.6)$$

où $P_{E,V}$ est la probabilité de trouver le système étudié aux valeurs données de E et V , $N(E, V)$ est la dégénérescence (le nombre de configurations totales possibles ayant des valeurs de E et V données) et V le volume du système (l'aire en deux dimensions).

En plaçant l'équation 3.6 dans l'équation 3.4 et en effectuant la dérivée partielle de la seconde partie de l'équation 3.4, l'équation de la chaleur spécifique, C_p , devient:

$$\begin{aligned} \frac{C_p}{k_b} &= \frac{(\sum_{E,V} N(E, V)e^{\frac{-E-PV}{k_b T}})(\sum_{E,V}(E + PV)N(E, V)e^{\frac{-E-PV}{k_b T}})(\frac{(E+PV)}{(k_b T)^2})}{(\sum_{E,V} N(E, V)e^{\frac{-E-PV}{k_b T}})^2} \\ &\quad - \frac{(\sum_{E,V}(E + PV)N(E, V)e^{\frac{-E-PV}{k_b T}})(\sum_{E,V} N(E, V)e^{\frac{-E-PV}{k_b T}})(\frac{(E+PV)}{(k_b T)^2})}{(\sum_{E,V} N(E, V)e^{\frac{-E-PV}{k_b T}})^2} \end{aligned} \quad (3.7)$$

qui, après simplification, devient:

$$\frac{C_p}{k_b} = \frac{1}{(k_b T)^2} [\langle H^2 \rangle - \langle H \rangle^2] \quad (3.8)$$

Soulignons que l'Hamiltonien de notre système prend la forme suivante:

$$\mathcal{H} = E_i + \pi A \quad (3.9)$$

où E_i représente l'énergie interne du système, π la pression latérale exercée sur le système et A l'aire de ce dernier. L'Hamiltonien s'apparente donc à l'enthalpie, de sorte que l'équation pour la chaleur spécifique peut être réécrite comme suit:

$$\frac{C_p}{k_b} = \frac{1}{(k_b T)^2} [\langle \mathcal{H}^2 \rangle - \langle \mathcal{H} \rangle^2] \quad (3.10)$$

3.3 Algorithme de Metropolis

Comment est-il possible de simuler un système de N particules confinées dans un volume V à une température fixe T ? Il faut savoir, dès le départ, qu'il est impossible de générer le nombre total M de configurations accessibles par le système étudié. C'est pourquoi il faut faire une approximation de la moyenne des quantités physiques désirées sur un nombre fini m de configurations qu'il est possible de générer. Par exemple, prenons une quantité physique quelconque A , l'approximation de $\langle A \rangle$ se traduit comme suit:

$$\langle A \rangle = \frac{\sum_s^M A_s e^{\frac{-E_s}{k_b T}}}{\sum_s^M e^{\frac{-E_s}{k_b T}}} \approx \frac{\sum_s^m A_s e^{\frac{-E_s}{k_b T}}}{\sum_s^m e^{\frac{-E_s}{k_b T}}} \quad (3.11)$$

où E_s et A_s sont, respectivement, l'énergie totale et la valeur d'une quantité physique A dans la configuration s , M le nombre total de configurations accessibles par le système étudié et m le nombre de configurations qu'il est possible de générer. Une procédure Monte Carlo grossière consiste à générer aléatoirement une configuration, à calculer

E_s , A_s ainsi que le produit $A_s e^{\frac{-E_s}{k_b T}}$ et à évaluer la contribution de cette configuration dans la sommation de l'équation 3.11. Toutefois, il est possible que cette configuration soit improbable et qu'elle ne contribue pas de façon significative à la sommation, c'est pourquoi il est préférable d'utiliser une méthode d'échantillonnage important ("importance sampling") pour laquelle un nombre important de configurations seront générées afin de calculer une moyenne des paramètres désirés.

De plus, les configurations sont produites selon une distribution de probabilité σ_s . L'utilisation d'une probabilité de distribution σ_s introduit une erreur systématique dans le calcul de la moyenne, c'est pourquoi il faut introduire le facteur $1/\sigma_s$ dans l'équation 3.11 afin d'éliminer cette erreur:

$$\langle A \rangle \approx \frac{\sum_s^m A_s \frac{1}{\sigma_s} e^{\frac{-E_s}{k_b T}}}{\sum_s^m \frac{1}{\sigma_s} e^{\frac{-E_s}{k_b T}}} \quad (3.12)$$

Un choix raisonnable pour σ_s est la probabilité de Boltzmann:

$$\sigma_s = \frac{e^{\frac{-E_s}{k_b T}}}{\sum_s e^{\frac{-E_s}{k_b T}}} \quad (3.13)$$

Avec ce choix pour σ_s , $\langle A \rangle$ devient:

$$\langle A \rangle \approx \frac{1}{m} \sum_s A_s \quad (3.14)$$

Ce choix pour σ_s provient du travail de Metropolis et al. [39]. Il ne reste donc qu'à obtenir les différentes configurations et faire les moyennes désirées. Ces configurations sont les résultats d'une chaîne markovienne, ou, en d'autres termes, d'une marche aléatoire parmi les différentes microconfigurations i_1, i_2, \dots, i_n accessibles par le système

étudié. Dans cette marche aléatoire, la probabilité conditionnelle pour la transition de la configuration i vers la configuration j est donnée par:

$$P_{j \leftarrow i}. \quad (3.15)$$

Donc, pour une marche aléatoire (ou une chaîne markovienne) donnée, la probabilité pour la transition de la configuration initiale vers la configuration finale est donnée par:

$$P_{f \leftarrow i} = \sum_{(i_1, \dots, i_n)} P_{f \leftarrow i_n} P_{i_n \leftarrow i_{n-1}} \dots P_{i_1 \leftarrow i}. \quad (3.16)$$

Si le terme 3.15 est reporté dans l'équation 3.16, la simplification suivante est obtenue:

$$P_{f \leftarrow i} = \sum_j P_{f \leftarrow j} P_{j \leftarrow i} \quad (3.17)$$

puisque

$$P_{j \leftarrow i} = \sum_{(i_1, \dots, i_{n-1})} P_{j \leftarrow i_{n-1}} \dots P_{i_1 \leftarrow i} \quad (3.18)$$

Lorsque n tend vers l'infini, c'est-à-dire que lorsque le nombre de configurations parcourues entre la configuration initiale et la configuration finale tend vers l'infini, il est considéré que la configuration finale représente le système à l'équilibre et la probabilité conditionnelle de la transition de la configuration initiale vers la configuration finale doit approcher l'expression suivante:

$$P_{f \leftarrow i} \approx P_{eq}(f) = \frac{e^{-E_f/k_b T}}{Z} \quad (3.19)$$

où E_f est l'énergie de la configuration f , Z est la fonction de partition et P_{eq} la probabilité conditionnelle de la transition de la configuration initiale vers la configuration

finale. L'équation 3.19 mène à la relation suivante:

$$P_{eq}(f) = \sum_j P_{f \leftarrow j} P_{eq}(j). \quad (3.20)$$

L'équation 3.20 est prise comme condition pour assurer l'équilibre de la configuration finale. Une manière de résoudre l'équation 3.20 est l'utilisation du principe de balance détaillée ('detailed balance'):

$$P_{eq}(f)P_{j \leftarrow f} = P_{eq}(j)P_{f \leftarrow j} \quad (3.21)$$

en appliquant la condition de normalisation des probabilités:

$$\sum_i P_{j \leftarrow f} = 1. \quad (3.22)$$

En utilisant les équations 3.20 et 3.21, on trouve que:

$$P_{eq}(f) = P_{eq}(f) \sum_j P_{j \leftarrow f} \quad (3.23)$$

$$= \sum_j P_{eq}(f)P_{j \leftarrow f} \quad (3.24)$$

$$= \sum_j P_{eq}(j)P_{f \leftarrow j} \quad (3.25)$$

qui est identique à l'équation 3.20. L'équation 3.20 est donc un cas particulier de l'équation 3.21. Une solution pour l'équation 3.21 a été proposée par Metropolis et al. [39]:

$$P_{f \leftarrow j} = \begin{cases} \alpha_{jf} \text{ pour } \delta E \leq 0 \\ \alpha_{fj} e^{\frac{-\delta E}{k_b T}} \text{ pour } \delta E > 0 \end{cases} \quad (3.26)$$

où δE signifie la différence entre l'énergie de la configuration f et l'énergie de la configuration j . Dans les équations 3.26, $\alpha_{jf} = \alpha_{fj}$ est une matrice symétrique qui est

utilisée pour choisir la configuration suivante. Une fois choisie, ces mêmes équations sont utilisées pour construire l'algorithme de Metropolis de la manière suivante:

1. Établir une configuration initiale.
2. Essayer un changement au hasard dans la configuration initiale, par exemple changer la configuration d'un des éléments du système.
3. Calculer δE , le changement d'énergie du système causé par la modification.
4. Si δE est négatif ou égal à zéro, accepter la nouvelle configuration et aller à l'étape 8.
5. Si δE est positif, calculer $e^{\frac{-\delta E}{k_b T}}$.
6. Générer un nombre aléatoire n dans l'intervalle $[0,1]$.
7. Si $n \leq e^{\frac{-\delta E}{k_b T}}$, accepter la nouvelle configuration, sinon retenir la configuration précédente.
8. Déterminer la valeur des quantités physiques désirées du système en effectuant la sommation des propriétés physiques (énergie, aire, etc...) de chacun des éléments composant le système.
9. Répéter les étapes 2 à 8 afin d'obtenir un nombre suffisant de configurations ou de changements. Le nombre de configurations produites correspond à m dans l'équation 3.17.

10. Calculer les moyennes sur les configurations qui sont statistiquement indépendantes les unes des autres.

Il est à noter que puisque l'algorithme de Metropolis-Monte Carlo est basé sur le principe de la balance détaillée (équation 3.21), une simulation Metropolis-Monte Carlo mènera le système à l'équilibre à la suite d'un nombre suffisant de configurations générées. Il faut aussi noter qu'en Monte Carlo, l'hypothèse ergodique, l'un des postulats de l'ensemble canonique, permet de faire une moyenne des quantités physiques en temps réel qui sera équivalente à une moyenne thermique. L'hypothèse ergodique est l'hypothèse selon laquelle la distribution de l'ensemble à un temps donné est équivalente à la distribution dans le temps en autant que le temps soit assez long.

3.4 Extension aux systèmes lipidiques

Le modèle de Pink ainsi que tous les autres modèles utilisés dans ce mémoire, considèrent les milliers de configurations microscopiques possibles des lipides et ces configurations sont, heureusement, regroupées en un petit nombre d'états conformationnels ayant chacun une dégénérescence associée. C'est pourquoi il faut remplacer, dans l'algorithme de Metropolis, le terme E par l'expression $E - k_b T \ln N(E)$ afin d'inclure l'effet de la dégénérescence des états conformationnels.

La dégénérescence totale du système, $N(E)$, est égale au produit de la dégénérescence de chacun des éléments composant le système. Par exemple, la différence dans la quantité $E - k_b T \ln N(E)$ entre deux configurations qui sont exactement pareilles, à l'exception

près que l'un des éléments de la première configuration n'est pas dans le même état conformationnel dans la deuxième configuration, est donnée par:

$$E - E' - k_b T \ln \frac{N(E)}{N(E')} = E - E' - k_b T \ln \frac{D}{D'} \quad (3.27)$$

où les indices indiquent les valeurs relatives à la seconde configuration, $E - E'$ sera calculé à partir de l'Hamiltonien correspondant et $\frac{D}{D'}$ est le ratio de la dégénérescence de chacun des états conformationnels différents de l'élément changé.

L'extension de l'algorithme de Metropolis pour les systèmes lipidiques est décrit dans les lignes suivantes. Dans tous les cas, lorsque l'algorithme réfère à un changement d'énergie δE , cela implique un changement dans la quantité $E - k_b T \ln N(E)$. Considérons une matrice triangulaire ayant deux dimensions sur laquelle chacun des sites est occupé par une chaîne lipidique dans l'un des dix états conformationnels. Des conditions périodiques frontières sont imposées au système afin de minimiser l'effet des dimensions finies. Les conditions frontières utilisées pour ce travail sont illustrées à la figure 3.1 pour un système ayant des dimensions de 4×4 .

De plus, pour les systèmes lipidiques, il y a deux types de dynamiques impliquées: lorsqu'il y a un changement dans la configuration d'une chaîne ou d'une tête polaire, la dynamique impliquée est connue sous le nom de dynamique de Glauber tandis que lorsqu'il y a un changement dans la position d'une molécule, c'est la dynamique de Kawasaki qui est impliquée. Dans la dynamique de Glauber tous les paramètres du système changent, comparativement à la dynamique de Kawasaki pour laquelle certains paramètres comme l'aire et le paramètre d'ordre restent inchangés.

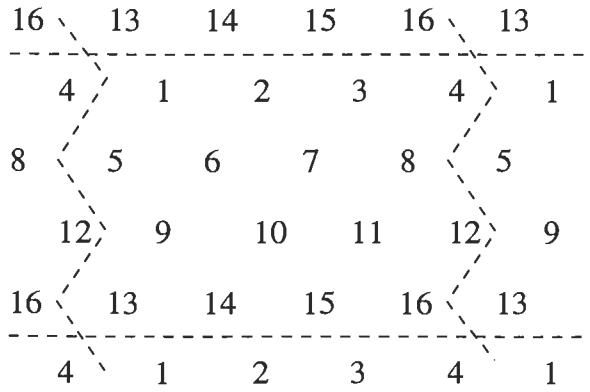


Figure 3.1: Conditions périodiques frontières pour un système de dimension 4×4 . Chacun des nombres représente le numéro d'un site et les pointillés représentent les frontières du système. Les nombres apparaissant plus d'une fois sont les numéros des sites employés lors du calcul des interactions avec les voisins à la frontière du système.

L'algorithme de Metropolis pour des systèmes lipidiques est le suivant:

1. Choisir au hasard un site occupé de la matrice.
2. Choisir parmi l'un des trois cas possibles suivant:
 - Si le site choisi est occupé par une chaîne, il y a deux procédures à effectuer:
dans un premier temps, choisir au hasard un nouvel état, calculer le changement d'énergie δE avec les Hamiltoniens respectifs et effectuer les étapes 3 à 6; par la suite, essayer d'effectuer un mouvement à deux, trois ou quatre phospholipides et poursuivre avec l'étape 3 jusqu'à l'étape 7.
 - Si le site choisi est occupé par une tête polaire, choisir au hasard un nouvel état et calculer le changement d'énergie δE avec les Hamiltoniens respectifs.
Poursuivre avec l'étape 3.
 - Si le site choisi est occupé par un cholestérol, essayer d'effectuer un mouve-

ment avec une chaîne voisine et calculer le changement d'énergie δE avec les Hamiltoniens respectifs. Poursuivre avec l'étape 3.

3. Si δE est négatif ou égal à zéro, accepter la nouvelle configuration.
4. Si δE est positif, calculer $e^{\frac{-\delta E}{k_b T}}$.
5. Générer un nombre aléatoire r dans l'intervalle $[0,1]$.
6. Si $r \leq e^{\frac{-\delta E}{k_b T}}$, accepter la nouvelle configuration, sinon retenir la configuration précédente.
7. Recommencer le nombre de fois nécessaire afin d'obtenir une moyenne statistiquement valable, après avoir atteint l'équilibre.

Lorsque cet algorithme est appliqué N fois où N est le nombre de sites occupés de la matrice, on dit que le système a subi une étape Metropolis-Monte Carlo. Une étape Monte Carlo est une unité de temps, mais elle ne peut être reliée au temps réel physique du système puisque la dynamique des systèmes physiques est très différente de celle utilisée dans les simulations Monte Carlo.

Passons maintenant aux résultats. Afin de bien discerner l'effet du cholestérol sur les liens hydrogène de la PE, le chapitre quatre exposera les résultats de simulations Monte Carlo pour lesquels les interactions entre les chaînes sont négligées. Au chapitre cinq seront présentés les résultats de simulations tenant compte de toutes les interactions présentées au chapitre deux.

Chapitre 4

L'effet du cholestérol sur les liens hydrogène

Dans ce chapitre sont présentés les résultats de simulations Monte Carlo pour lesquels les interactions entre les chaînes sont négligées afin de voir plus clairement l'effet du cholestérol, qui est traité ici comme un défaut, sur les liens hydrogène de la PE. Autrement dit, l'unique équation employée pour le calcul d'énergie est l'équation 2.11. Seule la position de chacune des chaînes est considérée lors de leur déplacement et le seul critère contrôlant ces déplacements est la formation ou le bris de liens hydrogène au niveau des têtes polaires. Il faut se rappeler que la formation d'un lien hydrogène abaisse l'énergie du système d'une quantité E_b équivalente à l'énergie nécessaire pour briser ce lien. Étant donné que les interactions entre les chaînes sont négligées et que ces interactions ont une influence sur la valeur du lien hydrogène E_b de l'équation 2.11, il est impossible pour le moment d'établir une valeur précise pour E_b . Et comme c'est la valeur de E_b qui détermine la température de transition du système étudié, on se sert d'une température relative pour laquelle la température de la simulation sera nor-

malisée avec la valeur employée pour E_b . L'expression de la température relative, T_r , est donnée par:

$$T_r = \frac{k_b T}{E_b}$$

où T est la température de la simulation, E_b la valeur d'énergie d'un lien hydrogène et k_b est la constante de Boltzmann. La température réelle de transition sera déterminée au chapitre cinq lorsque les interactions entre les chaînes seront incluses. De plus, puisque les valeurs d'énergie dans ce chapitre dépendent directement de la valeur d'énergie d'un lien hydrogène, les valeurs d'énergie seront, tout comme pour la température, normalisées avec la valeur employée pour E_b pour donner une valeur d'énergie relative, donc sans unité. Finalement, afin d'éliminer la contribution des chaînes dans la dégénérescence des têtes polaires, une valeur de D_u plus faible égale à 600 lui a été attribuée. Cette valeur a été tirée des travaux de Zhang et al. [20].

Dans ce chapitre, un cycle composé d'un réchauffement simulé suivi d'un refroidissement simulé a été effectué sur chacun des systèmes lipidiques étudiés. Ce cycle, appelé recuit simulé, peut être comparé dans une certaine mesure à un cycle de réchauffement et de refroidissement imposé à un système lors d'une manipulation expérimentale. Que ce soit pendant la simulation ou l'expérience, le système traverse différentes phases correspondant à différentes températures. Il n'est cependant pas approprié de comparer la cinétique de la simulation à celle de la manipulation expérimentale puisqu'il n'y a pas d'échelle de temps disponible pour la simulation. L'idée du recuit simulé a été proposée par Kirkpatrick et al. [40]. Un refroidissement très lent permet de trouver l'état

d'énergie minimale tout en évitant de trouver un état où l'énergie correspondrait à un minimum local dans lequel le système serait emprisonné et ainsi empêché d'atteindre une énergie plus basse. Il faut toutefois que les sauts de température, lors du refroidissement, soient suffisamment petits et que, immédiatement avant le refroidissement, le système se retrouve dans un état de haute énergie pour satisfaire les conditions de recuit simulé.

Le but de ce recuit simulé est d'étudier l'effet du cholestérol sur l'hystérèse qui se produit avec des systèmes de PE pure. L'hystérèse est le phénomène caractérisé par une différence entre la température de transition au cours du réchauffement simulé et la température de transition du refroidissement simulé. C'est un phénomène retrouvé expérimentalement pour des systèmes de PE [12]. Dans le modèle théorique, c'est la dégénérescence D_u qui est responsable de l'apparition de l'hystérèse.

La séquence de recuit simulé est très simple. Tout d'abord, le réchauffement simulé débute à une température pour laquelle toutes les têtes polaires sont liées avec ses voisines. Par la suite, la température est graduellement augmentée à chaque 20000 étapes Monte Carlo jusqu'à l'obtention d'une transition de premier ordre où les liens hydrogène disparaissent. Finalement, la température est graduellement abaissée au même rythme que le réchauffement simulé jusqu'à l'obtention d'une transition de premier ordre où les liens hydrogène se reforment entre les têtes polaires.

Dans la première partie de ce chapitre sont montrés les résultats pour un système pur de PE, sans cholestérol. Dans la seconde partie, différentes concentrations de cholestérol sont employées avec la PE alors que la position de départ de chacune des molécules

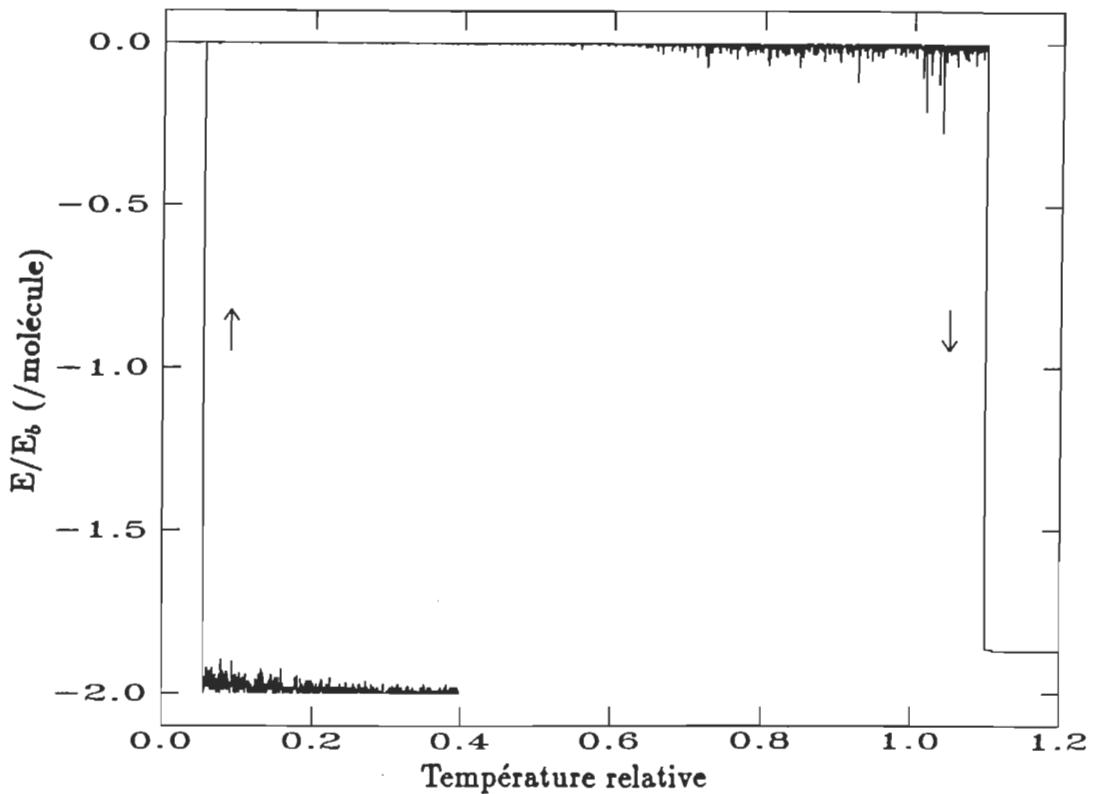


Figure 4.1: Courbe brute de recuit simulé pour la PE pure: l'énergie relative par molécule en ordonnée et le numéro de l'étape Monte Carlo effectuée en abscisse. Le réchauffement est indiqué par une flèche vers le haut et le refroidissement par une flèche vers le bas.

de cholestérol est maintenue immobile sur le réseau tout au long de la simulation.

Finalement, les mêmes concentrations de cholestérol sont employées dans la troisième partie, mais cette fois les molécules de cholestérol peuvent se déplacer sur le réseau.

4.1 Système de PE pure

À la figure 4.1 est montré la courbe originale de recuit simulé pour la PE pure. La courbe est exprimée en fonction de l'énergie relative par molécule en ordonné et, en

abscisse, par le numéro de l'étape Monte Carlo effectuée. À chaque série de 20000 étapes Monte Carlo correspond une température relative, c'est-à-dire que pour les étapes 1 à 20000, la température relative est fixée à $T_r = 0.320$, pour les étapes 20001 à 40000, la température relative est fixée à $T_r = 0.315$, etc. Dans un tel graphique la notation n'est pas évidente puisqu'il est impossible de lire la température voulue directement sur la courbe, en plus du fait qu'il y a un nombre impressionnant d'étapes Monte Carlo effectuées. Mais il est toutefois intéressant de voir à quoi ressemblent les données brutes avant qu'elles soient transformées pour être plus faciles à lire. Les prochaines courbes seront exprimées en fonction de la température relative en abscisse et, en ordonnée, de l'énergie relative par molécule. Les valeurs d'énergie seront des valeurs moyennes obtenues à chaque température et, lorsqu'il y a des molécules de cholestérol présentes, elles seront incluses dans le nombre total de molécules.

À la figure 4.2 est montré la courbe de recuit simulé pour un système de PE pure. Les nombres entre parenthèses dans la figure 4.2 indiquent les températures relatives auxquelles les transitions sont apparues. Au début du réchauffement simulé, toutes les têtes polaires sont liées et il y a une énergie relative de -2 par molécule (figure 4.2, position A), ce qui veut dire qu'en moyenne il y a deux liens hydrogène par tête polaire (en fait, il y en a quatre, mais les liens hydrogène sont partagés avec les têtes polaires voisines) puisque l'énergie relative par molécule est normalisée avec la valeur d'énergie d'un lien hydrogène. Le système lipidique se retrouve dans un état très ordonné où les phospholipides sont alignés les uns par rapport aux autres, et où le maximum de

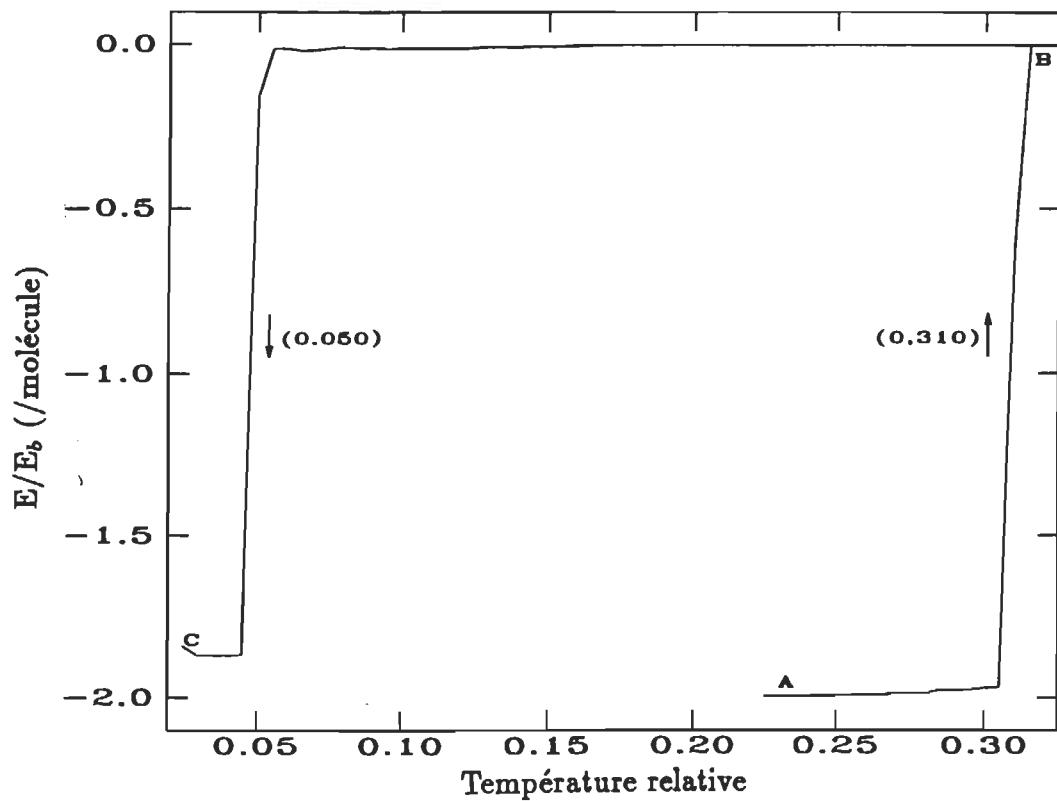


Figure 4.2: Courbe de recuit simulé pour la PE pure. Les nombres entre parenthèses indiquent les températures relatives pour chacune des transitions: réchauffement simulé (flèche vers le haut) et refroidissement simulé (flèche vers le bas). Les positions A, B et C correspondent, respectivement, aux configurations A, B et C de la figure 4.3.

liens hydrogène est formé. Cet état peut être visualisé à la figure 4.3A et cette figure correspond à la représentation du système lipidique comme à la figure 2.5 sauf que les lignes montrant le réseau ont été enlevées pour plus de clarté.

Par la suite, la température est graduellement augmentée et les liens hydrogène disparaissent à $T_r = 0.310$ (figure 4.2). Cette température de transition est comparable à celle obtenue avec le modèle de Zhang et al. [20], ce qui est logique puisque le nombre de liens hydrogène par tête polaire est le même pour les deux modèles. La configuration

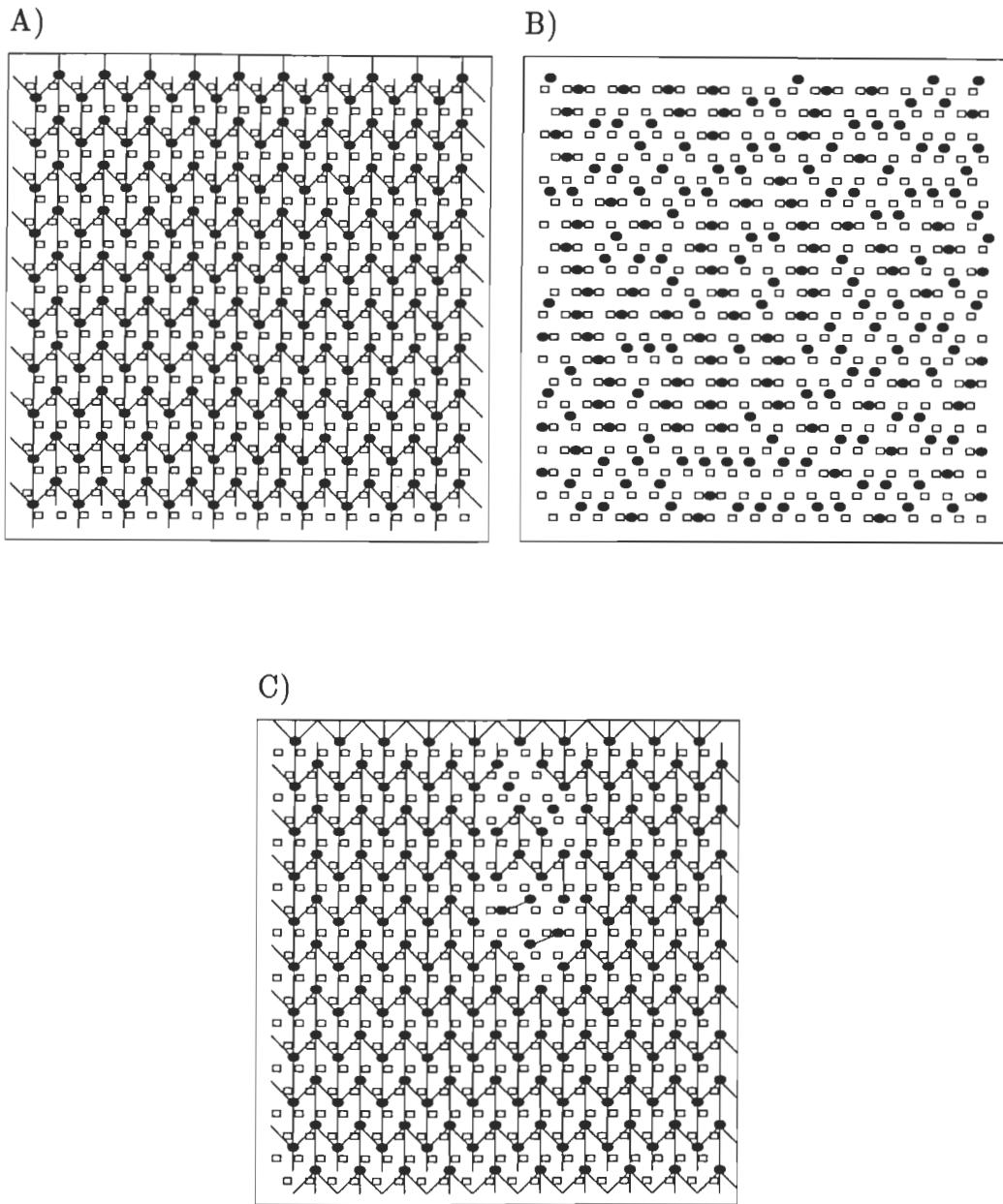


Figure 4.3: Différentes configurations du système de PE pure: A) avant le réchauffement; B) après le réchauffement mais avant le refroidissement; C) après le refroidissement. Les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins et les liens hydrogène par les traits rejoignant les têtes polaires.

du système lipidique où tous les liens hydrogène sont brisés est montrée à la figure 4.3B et correspond à la position B dans la figure 4.2. Dans cette configuration, les phospholipides sont désordonnés les uns par rapport aux autres et il n'existe pas de liens hydrogène. Il faut noter que la transition est abrupte, c'est-à-dire que les liens disparaissent en quelques étapes Monte Carlo seulement. Ce phénomène implique que les liens hydrogène disparaissent toujours rapidement.

Finalement, le système est refroidi et une transition se produit à la température relative $T_r = 0.050$ (figure 4.2) et la figure 4.3C montre le système lipidique où les liens hydrogène se sont reformés. Cependant, ce ne sont pas tous les liens qui se reforment. Cette configuration correspond à la position C dans la figure 4.2 et possède une énergie d'environ -1,75. Certains phospholipides sont désordonnés et empêchent la formation du maximum de liens hydrogène. Ce phénomène, causé par la disposition désordonnée des phospholipides juste avant la transition à $T_r = 0.050$, est causé par les mouvements à deux, trois ou quatre phospholipides sur le réseau (voir figure 2.6 de la section 2.3.1). Le comportement est similaire à l'état expérimental où, après un refroidissement des vésicules de PE, il faut les incuber longtemps à basse température avant de retrouver le même état qu'avant le réchauffement (de quelques jours à quelques semaines) [12] et obtenir la même courbe de calorimétrie différentielle. Si la simulation était prolongée pendant une très longue période, probablement que le système retrouverait le maximum possible de liens hydrogène, mais la période d'incubation est trop longue pour être simulée en un temps d'ordinateur raisonnable. Il faut noter que le temps de simu-

lation pour le recuit simulé présenté à la figure 4.2 est d'environ trois à quatre jours lorsque les différents paramètres relatifs à la simulation sont préalablement connus, et il faut au minimum doubler le temps de simulation lorsque les interactions entre les chaînes sont incluses, ce qui est le cas dans le chapitre cinq. Lorsque les paramètres relatifs à la simulation ne sont pas connus, le temps de simulation est augmenté de beaucoup puisqu'il faut recommencer la simulation jusqu'à ce que les paramètres soient déterminés. Un temps de simulation raisonnable en Monte Carlo se situe entre deux et dix jours.

4.2 Mélanges de PE et de cholestérol immobile

Dans cette section, les molécules de cholestérol sont distribuées aléatoirement dans le système au départ et gardent leur position tout au long de la simulation. Ceci est uniquement afin de déterminer si la disposition des molécules de cholestérol dans le système influence la formation de liens hydrogène. Rappelons que les molécules de cholestérol sont traitées comme des défauts.

Les figures 4.4, 4.5, 4.6 et 4.7 montrent les courbes de recuit simulé, la configuration de départ avant le réchauffement ainsi que la configuration finale après le refroidissement simulé pour des mélanges de PE contenant, respectivement, 5, 10, 15 et 25% de cholestérol. De plus, dans chaque figure, les courbes de recuit simulé du système de PE pure sont incluses uniquement pour des fins de comparaison.

Dans l'ensemble, ces figures permettent de constater que l'hystérèse est affectée par

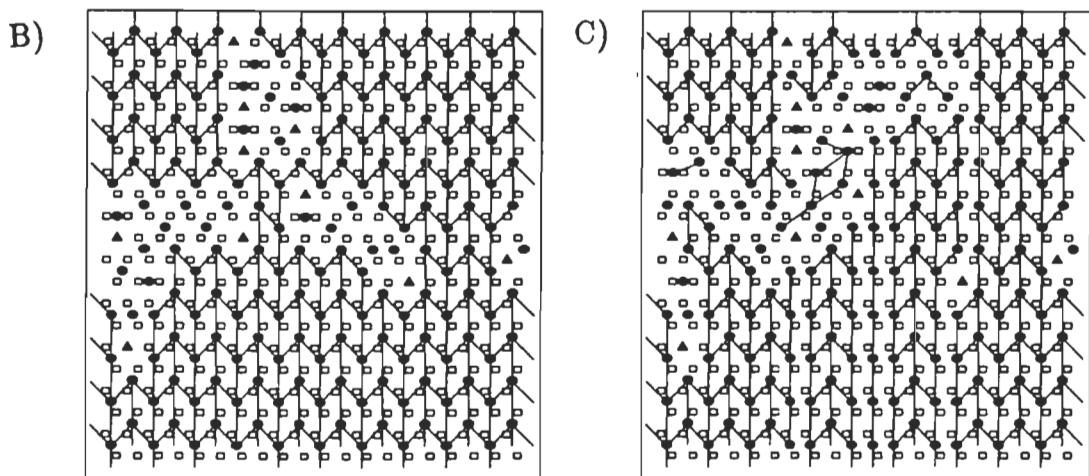
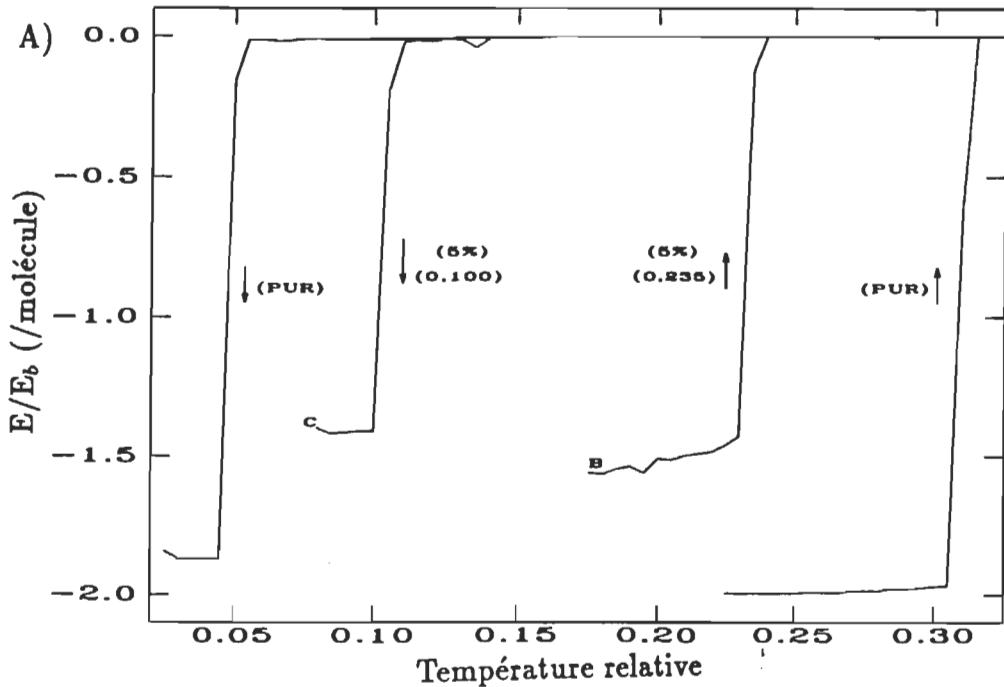


Figure 4.4: Résultats pour la PE contenant 5% de cholestérol immobile: A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

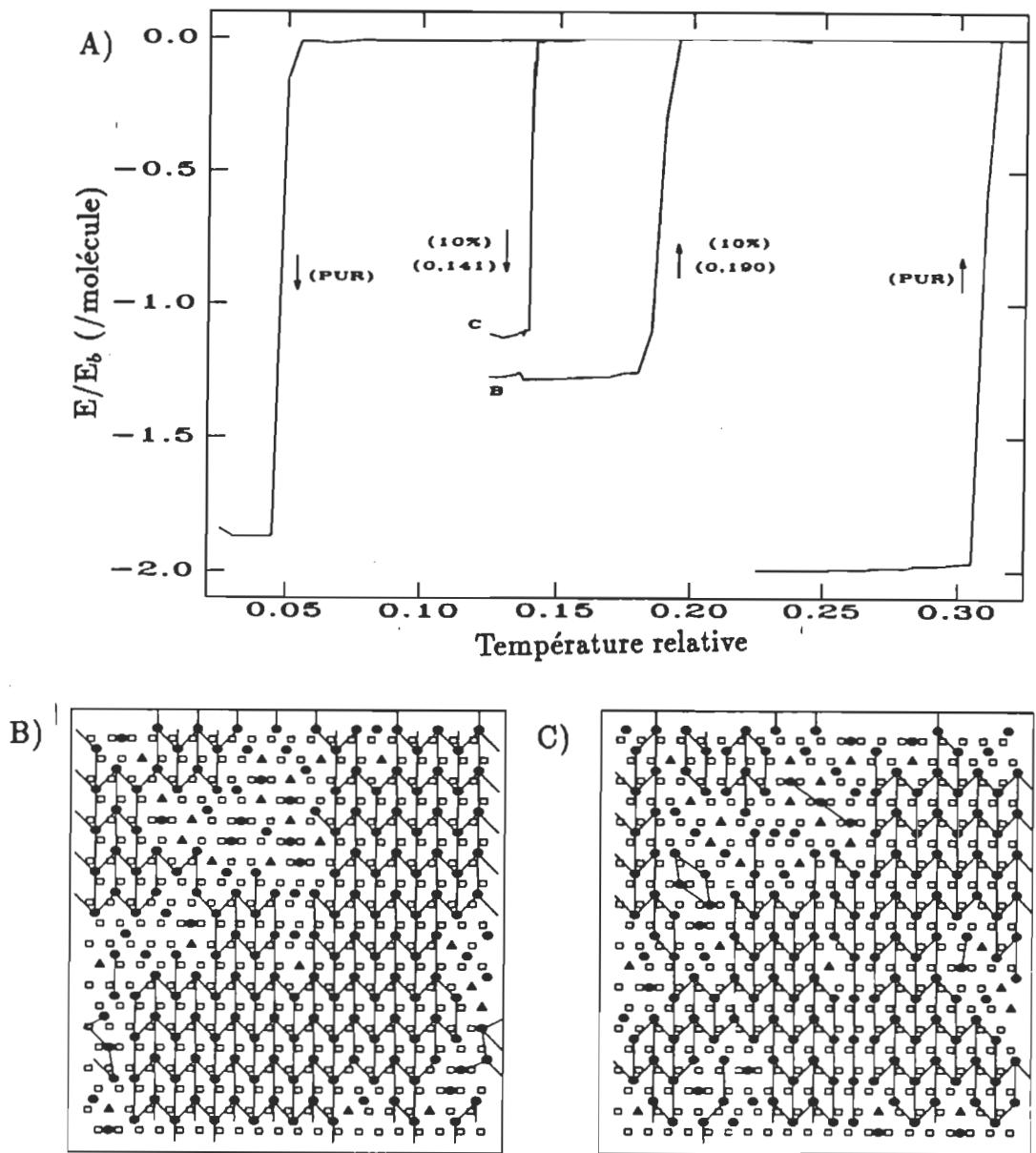


Figure 4.5: Résultats pour la PE contenant 10% de cholestérol immobile: A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

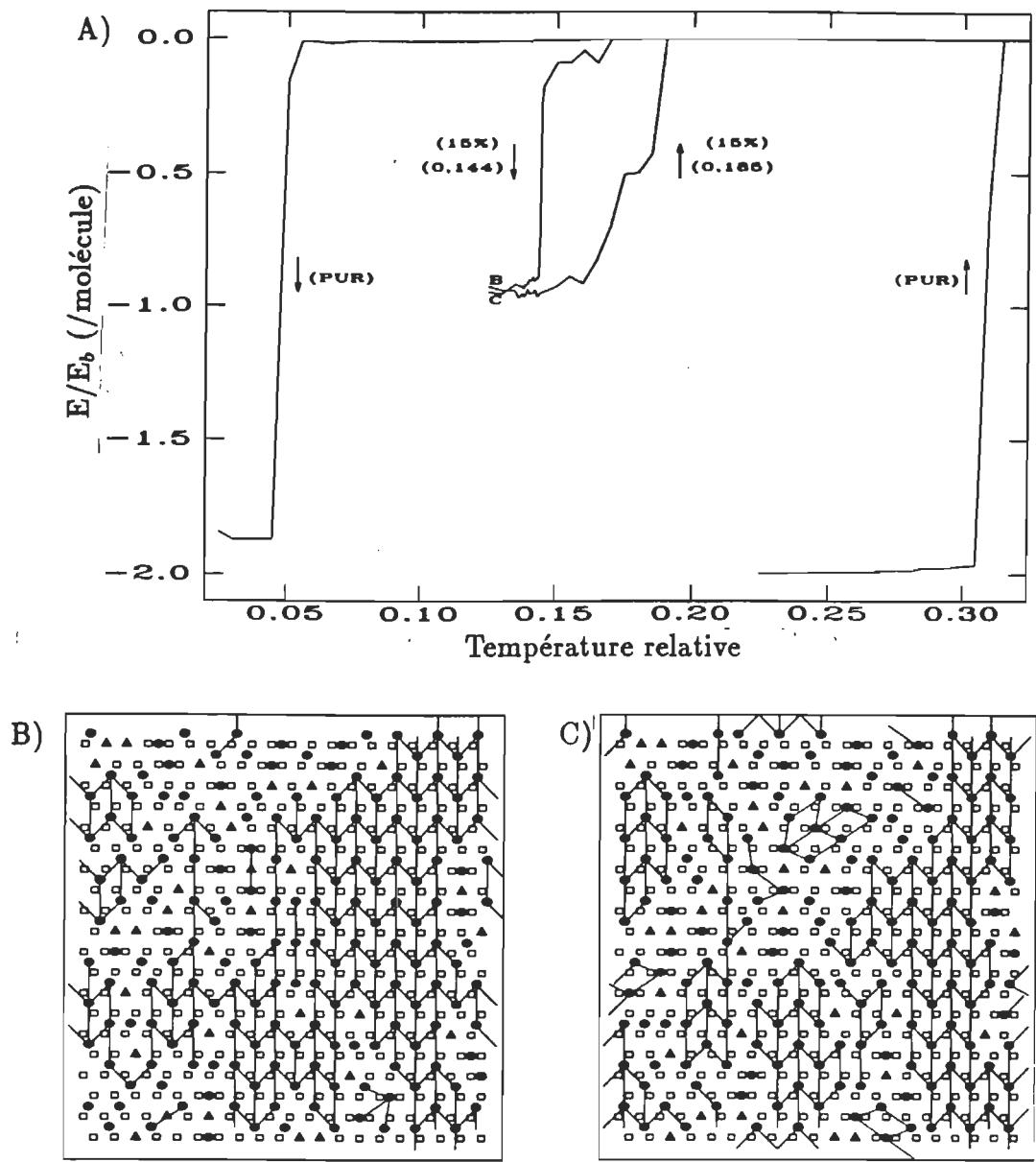


Figure 4.6: Résultats pour la PE contenant 15% de cholestérol immobile: A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

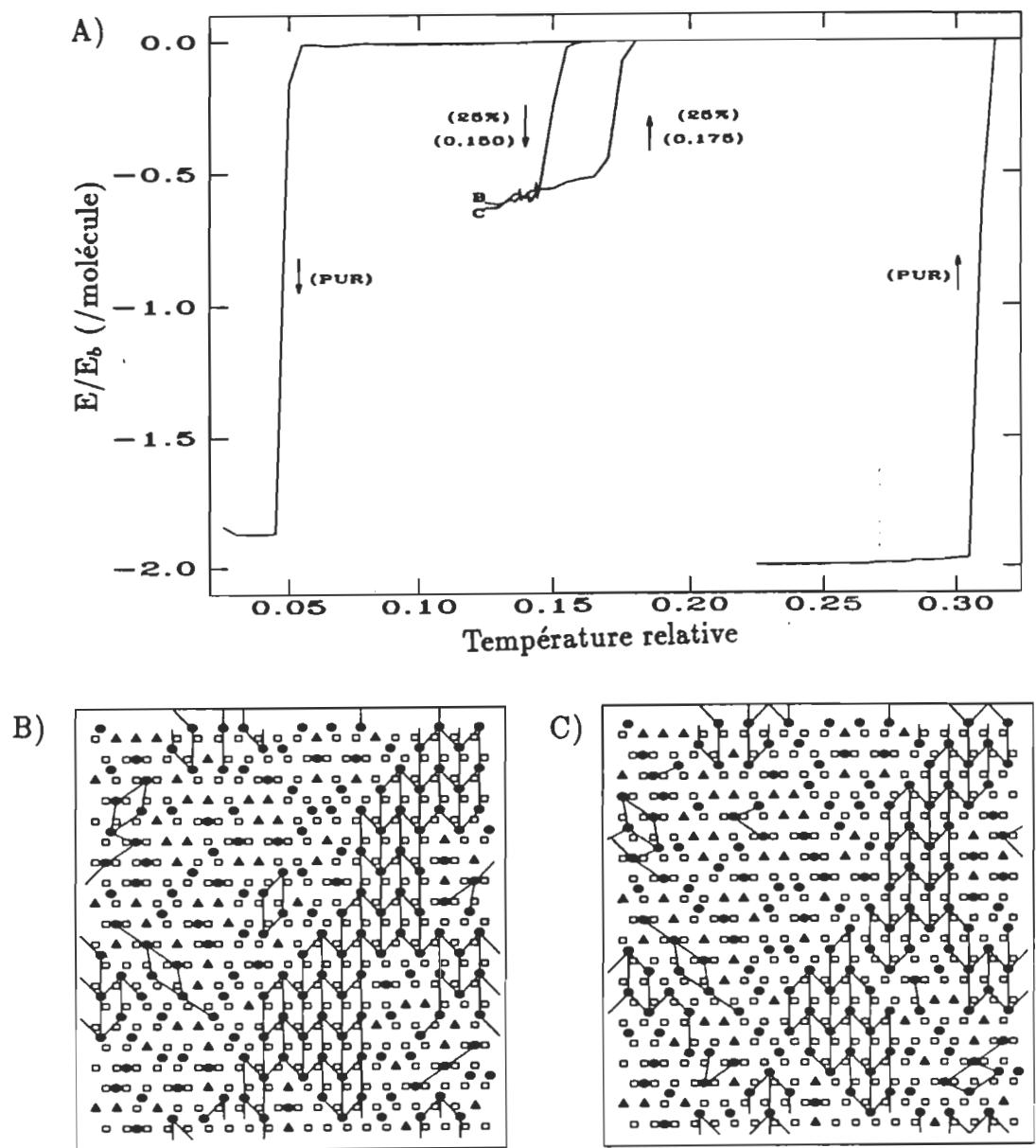


Figure 4.7: Résultats pour la PE contenant 25% de cholestérol immobile: A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

la présence de cholestérol. Il faut se rappeler que l'hystérèse est le phénomène caractérisé par une différence entre la température de transition du réchauffement simulé et la température de transition du refroidissement simulé. Dans les figures 4.4 à 4.7, plus la concentration en cholestérol augmente, plus la différence entre la température de transition du réchauffement simulé et la température de transition du refroidissement simulé diminue, donc l'hystérèse est diminuée. De plus, la transition devient moins radicale, c'est-à-dire qu'elle se produit sur plusieurs degrés avec l'augmentation de la concentration de cholestérol.

La présence de cholestérol affecte l'énergie de départ ainsi que l'énergie finale du recuit simulé. Ce résultat est logique puisque, dans notre modèle, le cholestérol détruit le réseau formé par les liens hydrogène car il est modélisé comme un défaut dans la membrane. De même, la différence d'énergie par molécule entre la configuration de départ au début du réchauffement et celle à la fin du refroidissement est diminuée pour devenir pratiquement nulle à partir de 10% de cholestérol.

Afin de confirmer l'effet destructeur du cholestérol sur les liens hydrogène, des simulations ont été effectuées à des concentrations de cholestérol de 10 et de 25%. Pour chacune de ces concentrations les positions des molécules de cholestérol sont différentes et aussi distribuées de façon plus uniforme sur le réseau que pour les résultats présentés aux figures 4.5 et 4.7, respectivement. Les résultats avec les nouvelles distributions de cholestérol sont présentés aux figures 4.8 et 4.9. Les températures de transition n'ont pas changé de façon significative dans le cas de la concentration de 10%. Par contre,

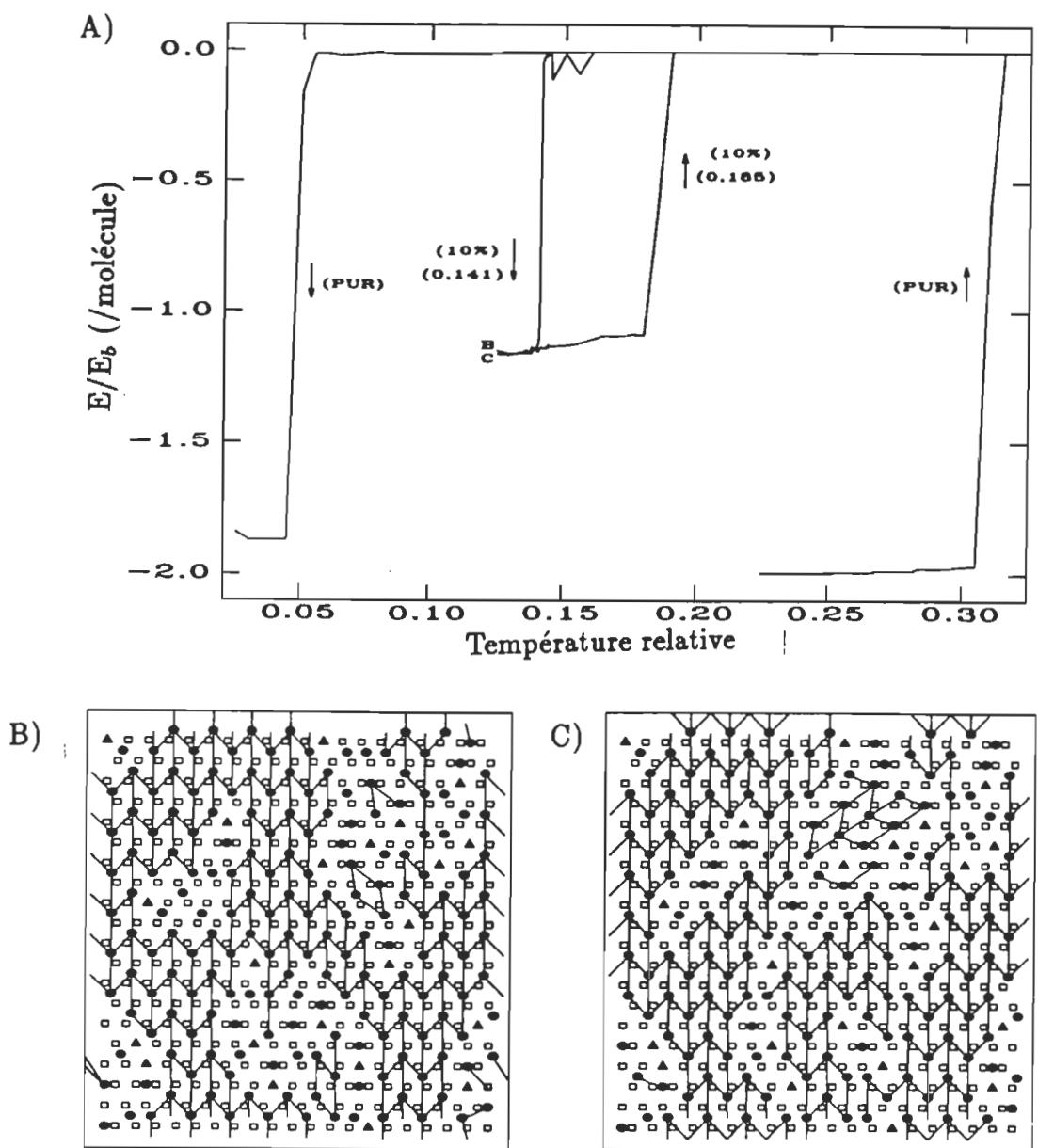


Figure 4.8: Seconde série de résultats pour la PE contenant 10% de cholestérol immobile: A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

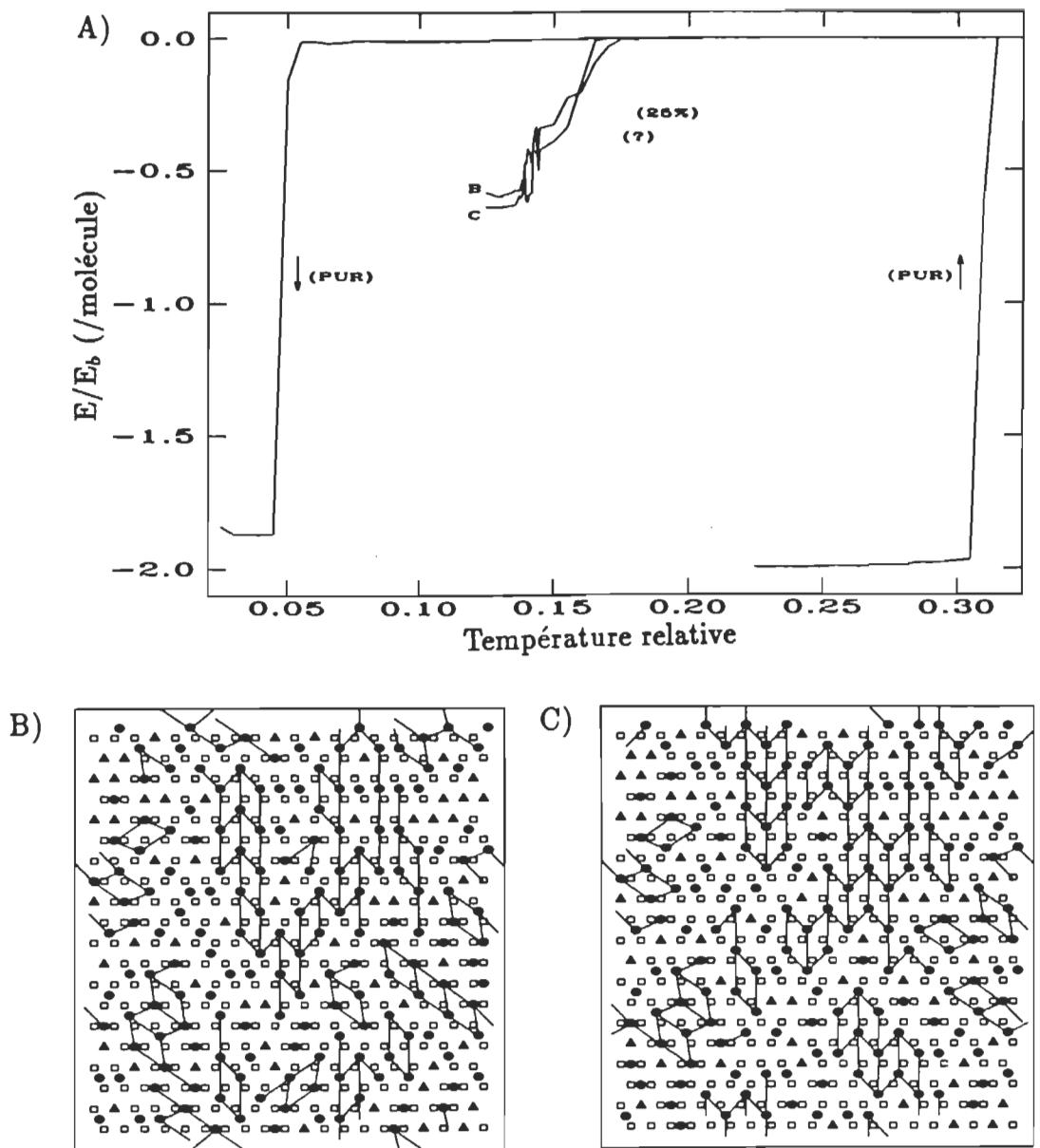


Figure 4.9: Seconde série de résultats pour la PE contenant 25% de cholestérol immobile:
A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

dans le cas de la concentration de 25%, les transitions sont plus floues, l'hystérèse est pratiquement absente avec cette nouvelle distribution uniforme. Il est impossible de déterminer de manière absolue une température de transition pour la concentration de 25% de cholestérol mais les températures de transition sont approximativement les mêmes que pour la distribution précédente présentée à la figure 4.7. De plus, avec 10% de cholestérol, l'énergie par molécule est diminuée lorsque le cholestérol est distribué de façon plus uniforme dans le système et la différence entre l'énergie de la configuration de départ et celle de la fin est nulle. Les différences observées au niveau des résultats entre les deux configurations différentes peuvent être expliquées par le fait que, dans les deux cas, le cholestérol est immobile mais, pour la deuxième configuration, il est distribué plus uniformément sur le réseau. Le fait que le cholestérol soit immobile empêche la formation du maximum de liens hydrogène entre les têtes polaires et la distribution plus uniforme provoque la destruction d'un plus grand nombre de liens hydrogène. Tous ces faits montrent que le cholestérol, lorsque modélisé comme un défaut immobile dans la membrane, détruit les liens hydrogène des têtes polaires des phospholipides voisins.

4.3 Mélanges de PE et de cholestérol mobile

Dans cette section, les molécules de cholestérol sont toujours distribuées de façon aléatoire dans le système au départ mais, cette fois-ci, elles peuvent changer de position au cours de la simulation afin de voir le comportement du cholestérol face à la formation de liens hydrogène.

Les figures 4.10, 4.11, 4.12 et 4.13 montrent les résultats obtenus pour des mélanges de PE contenant un pourcentage de cholestérol variant de 5 à 25% pour ces nouvelles conditions. À première vue, il est notable que les températures relatives de transition diminuent légèrement avec l'augmentation de la concentration en cholestérol. De plus, les niveaux d'énergie des configurations de départ des réchauffements simulés, ainsi que les niveaux d'énergie finale des refroidissements simulés sont plus bas lorsque le cholestérol est mobile que lorsqu'il est immobile (figures 4.4 à 4.7 comparées aux figures 4.10 à 4.13, respectivement). Ce résultat est logique puisque le cholestérol peut se déplacer sur le réseau et ainsi atteindre une configuration d'énergie minimale.

D'autre part, la différence d'énergie entre la configuration de départ et celle de la fin est accentuée, la configuration finale ayant une énergie plus basse que celle de départ. Ceci peut être expliqué par le fait qu'au départ les molécules de cholestérol sont distribuées aléatoirement sur le réseau et que, par la suite, les liens hydrogène sont ajoutés. Le système peut ainsi être emprisonné dans une configuration où l'énergie n'est pas minimisée et pour laquelle il faudrait briser des liens pour parvenir à déplacer des molécules de cholestérol et atteindre une configuration d'énergie moindre. Évidemment, ce bris ne se produit pas puisqu'à court terme ce n'est pas favorable du point de vue énergétique. Toutefois, lors du refroidissement, le système ne fait pas face à ces contraintes et peut atteindre une configuration où le maximum de liens est créé. Cette configuration d'énergie minimale semble être le cas où le cholestérol et les phospholipides subissent une séparation de phase. Ce phénomène est plus marqué avec la

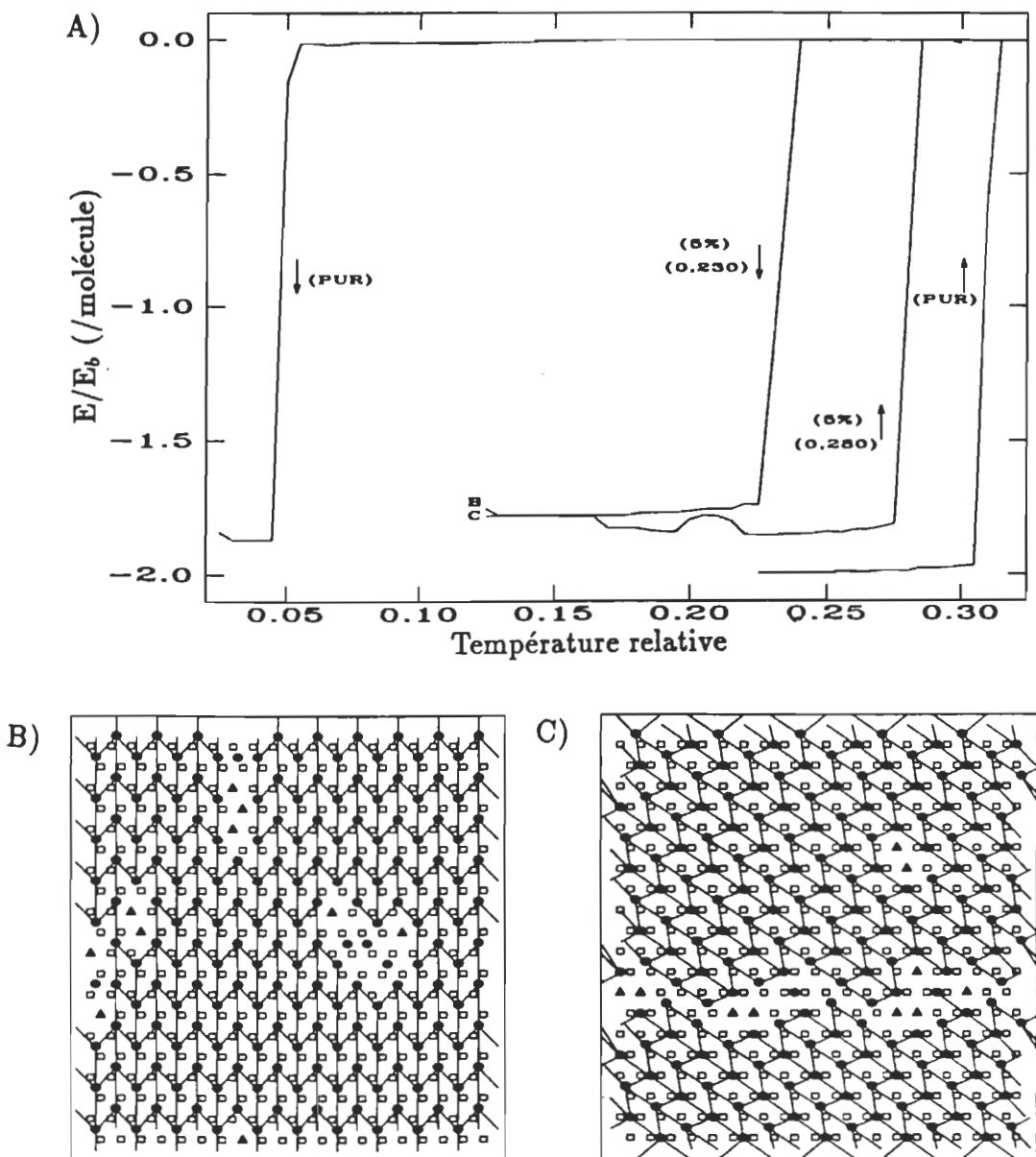


Figure 4.10: Résultats pour la PE contenant 5% de cholestérol mobile: A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

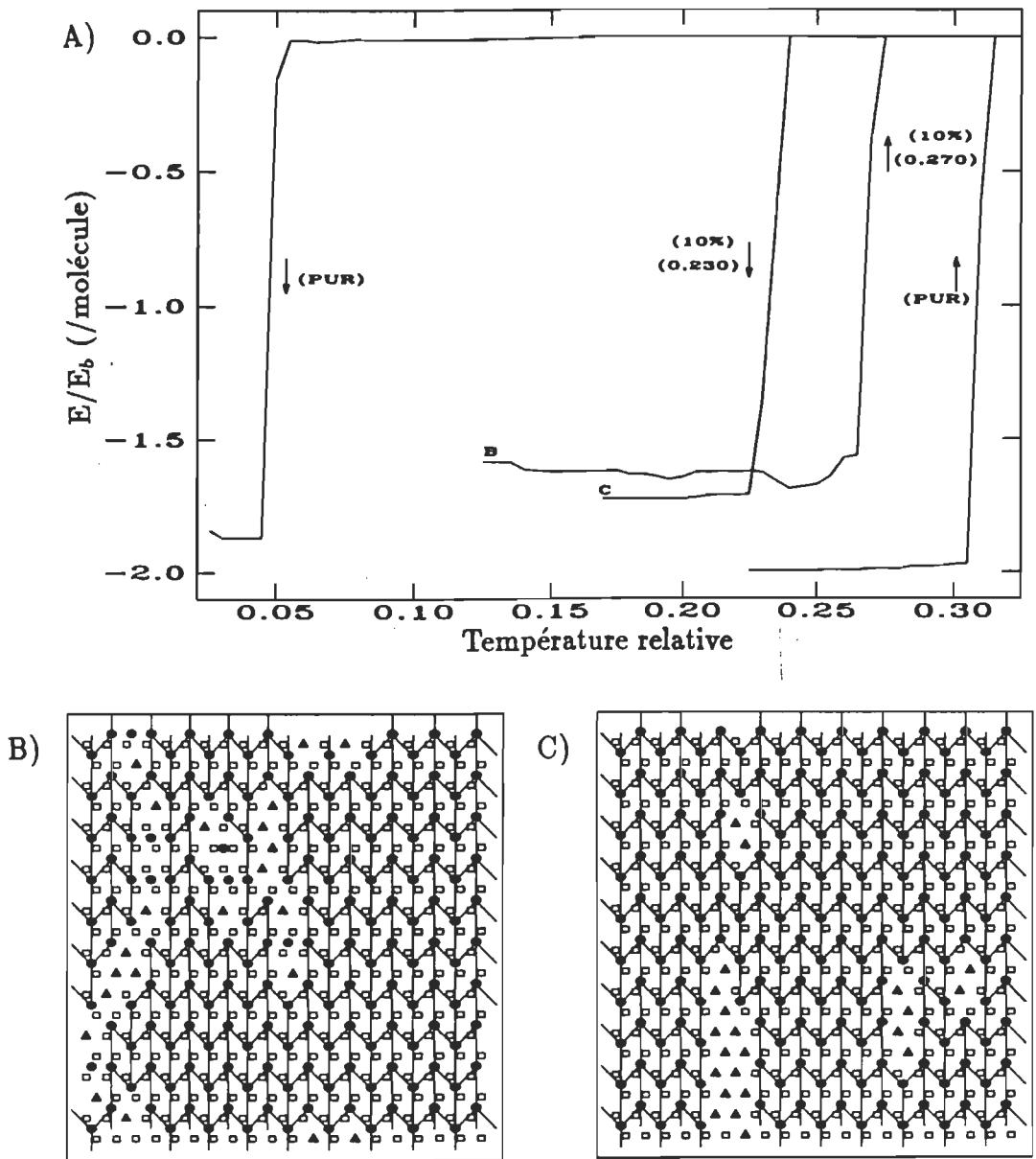


Figure 4.11: Résultats pour la PE contenant 10% de cholestérol libre: A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

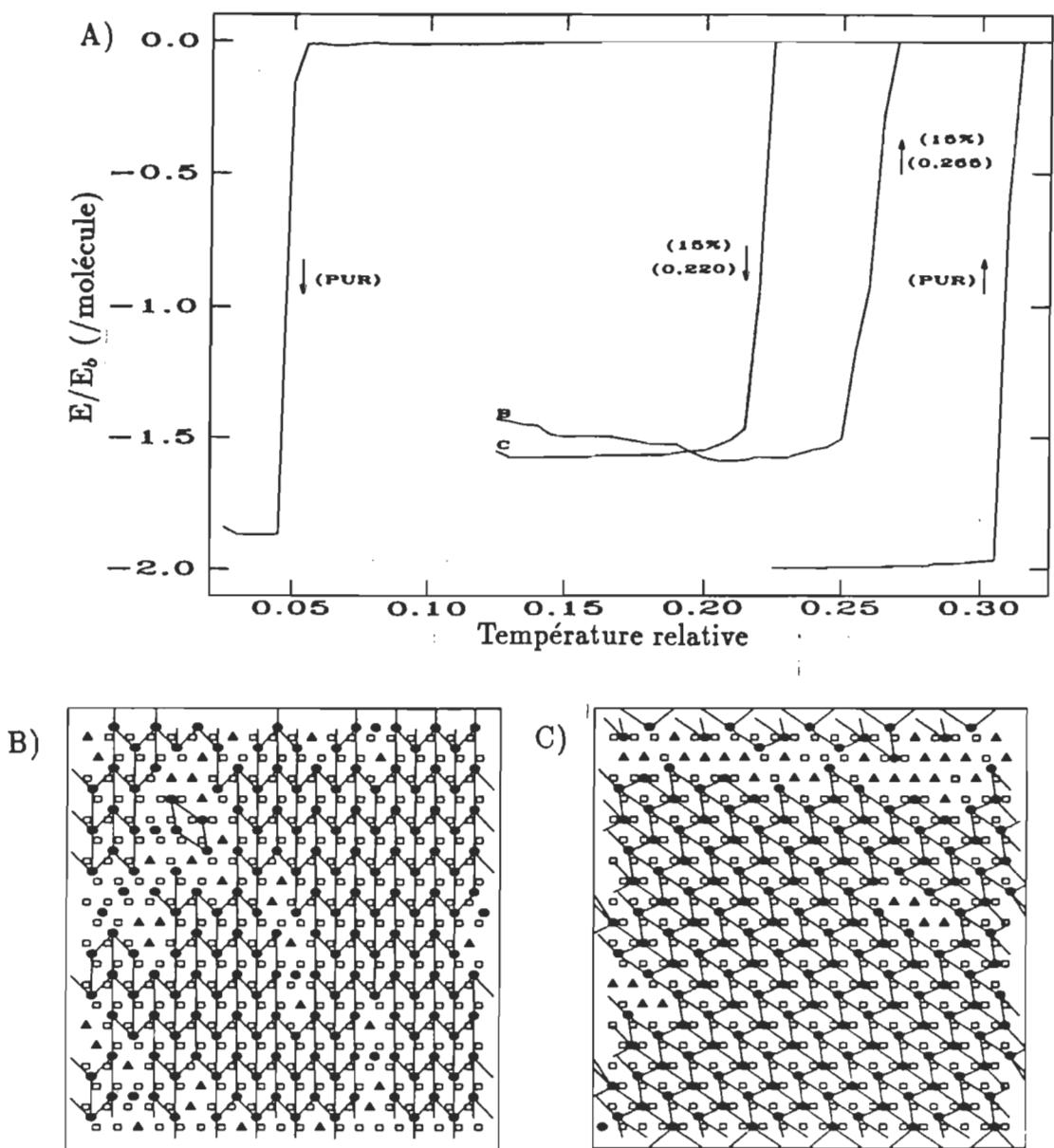


Figure 4.12: Résultats pour la PE contenant 15% de cholestérol mobile: A) Courbe de réchauffement et de refroidissement simulée, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

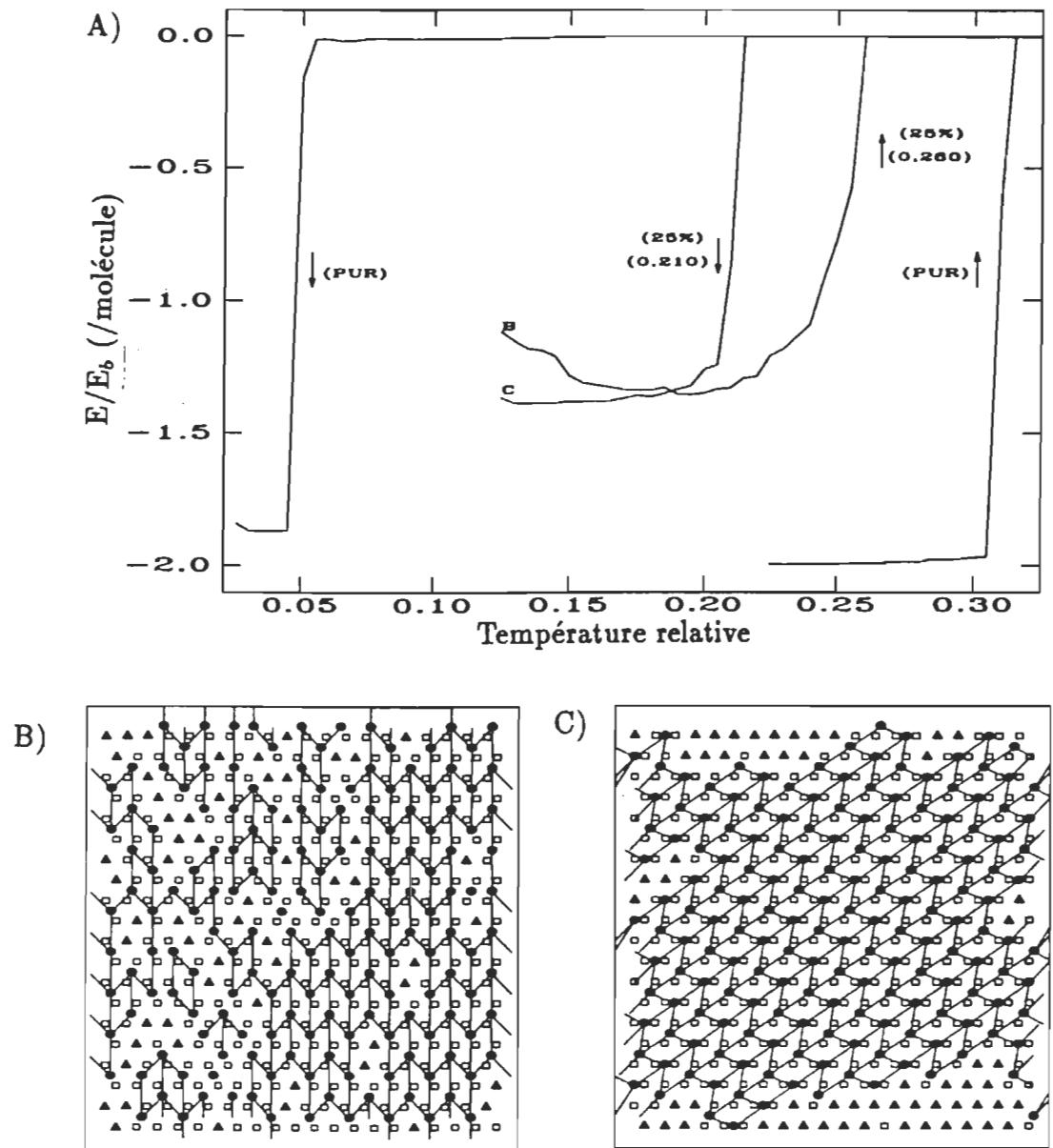


Figure 4.13: Résultats pour la PE contenant 25% de cholestérol mobile: A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

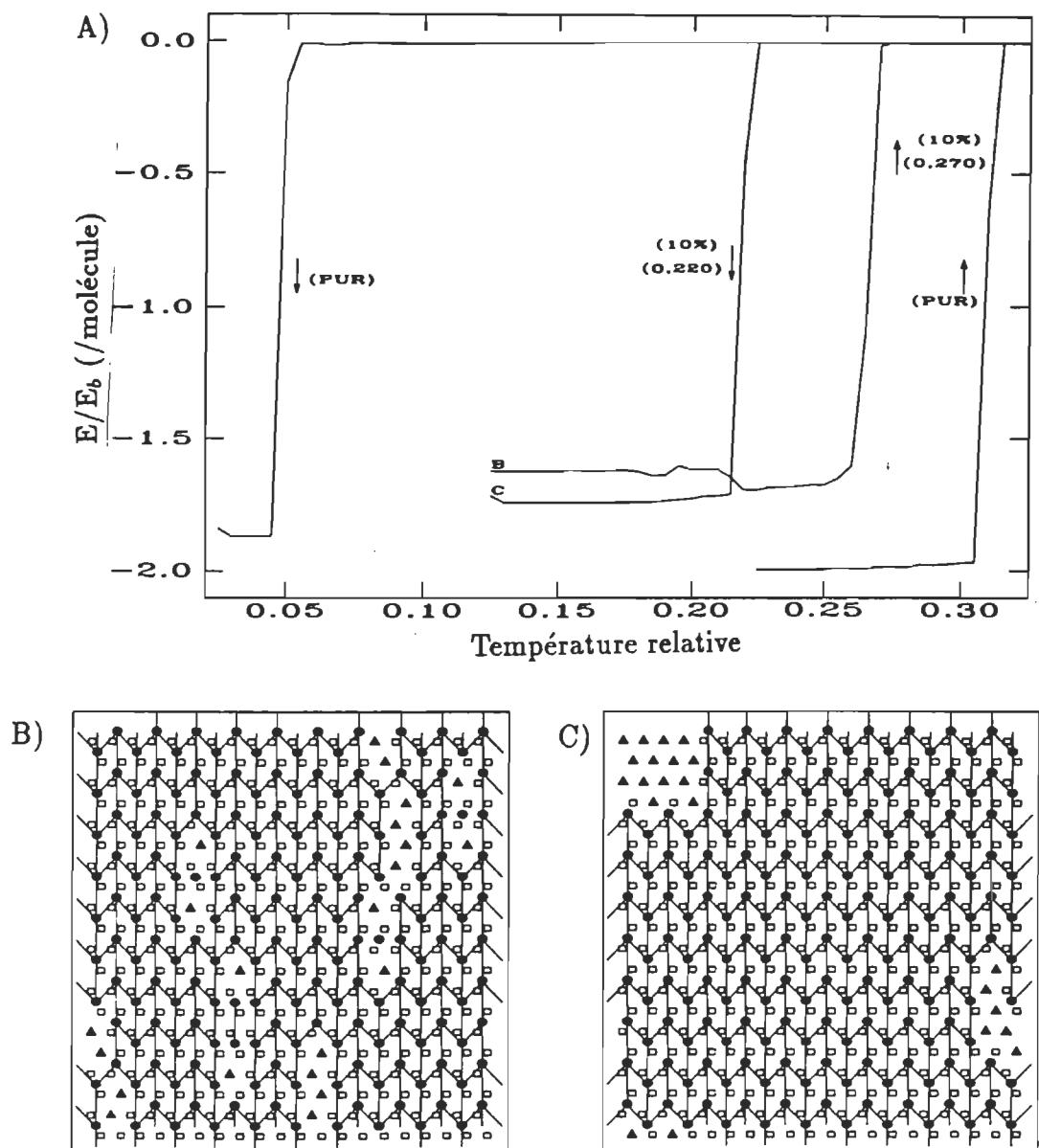


Figure 4.14: Seconde série de résultats pour la PE contenant 10% de cholestérol mobile: A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

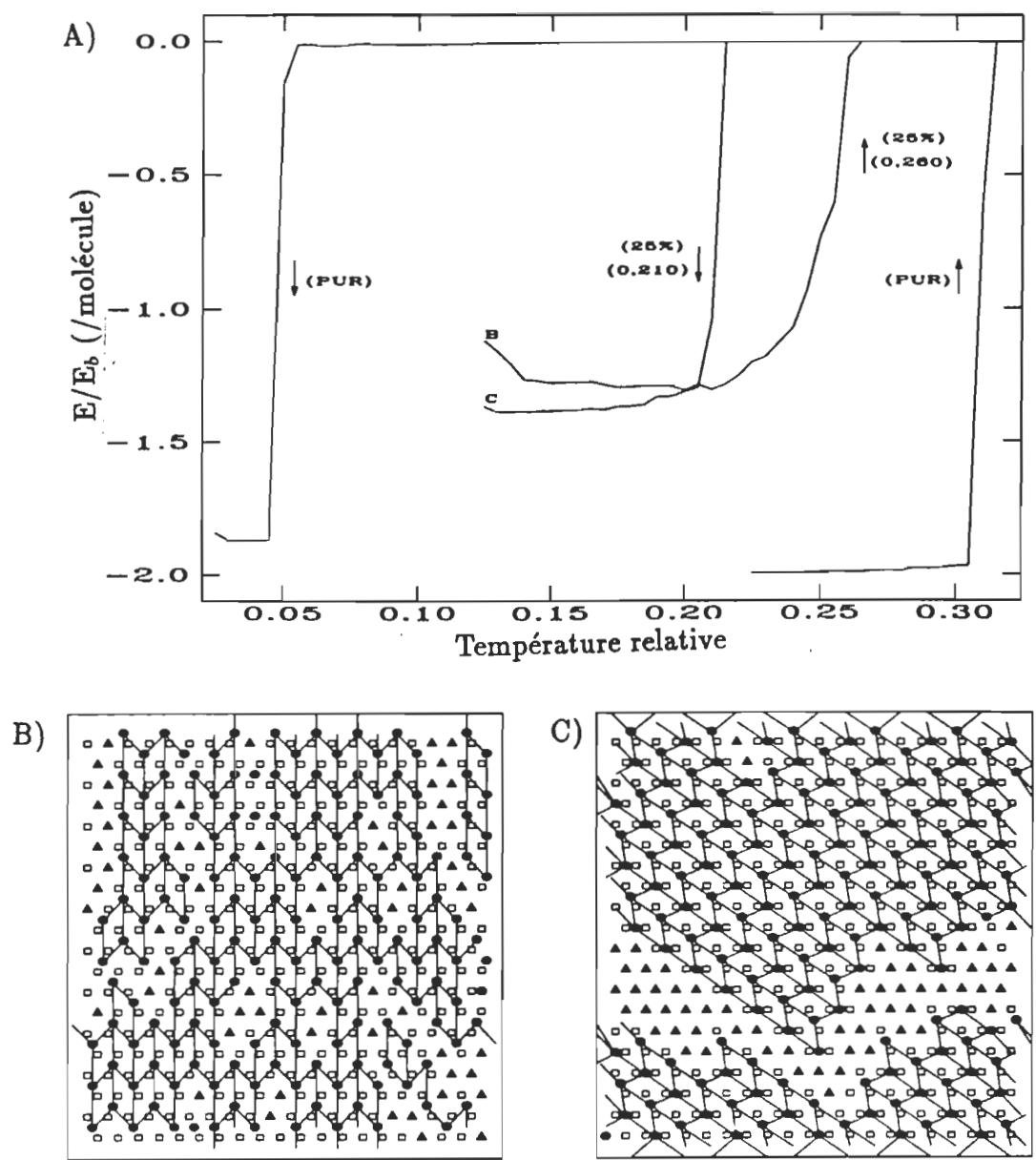


Figure 4.15: Seconde série de résultats pour la PE contenant 25% de cholestérol mobile:
A) Courbe de recuit simulé, B) configuration de départ et C) configuration finale. Dans la partie A, les positions B et C correspondent aux endroits où les configurations B et C ont été obtenues; les flèches vers le haut indiquent un réchauffement simulé, les flèches vers le bas un refroidissement simulé, les nombres entre parenthèses la température de la transition, les chiffres suivis du signe % la concentration de cholestérol et le mot PUR les courbes relatives à la PE pure. Dans les parties B et C les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, les molécules de cholestérol par les triangles pleins et les liens hydrogènes par les traits rejoignant les têtes polaires.

concentration de 25% de cholestérol.

Par contre, plus la concentration de cholestérol augmente, plus le niveau d'énergie de départ du réchauffement simulé augmente. Il en va ainsi aussi pour le niveau d'énergie final du refroidissement simulé. Ce phénomène est logique puisque le cholestérol empêche la formation de liens hydrogène de la PE. Donc, plus il y a de cholestérol, moins il y aura de liens formés et plus le niveau d'énergie s'élève puisqu'un lien hydrogène abaisse l'énergie du système. De même, si on compare la figure 4.7 à la figure 4.13, on constate qu'avec la concentration de cholestérol de 25% la transition de phase se fait de façon moins abrupte, probablement parce que les liens hydrogène sont en moins grand nombre à cette concentration de cholestérol.

Afin de vérifier si la configuration de départ du cholestérol avait une influence sur les résultats obtenus, des simulations avec des configurations de départ différentes en cholestérol ont été effectuées avec des concentrations de 10 et de 25% en cholestérol. Ces résultats sont présentés aux figures 4.14 et 4.15, respectivement. Comme on peut le constater, il n'y a aucune différence significative lorsque ces résultats sont comparés à ceux obtenus aux figures 4.11 et 4.13, respectivement.

Passons maintenant aux résultats obtenus avec des systèmes de DMPE et de cholestérol qui incluent toutes les interactions entre les chaînes aliphatiques et les têtes polaires.

Chapitre 5

L'effet du cholestérol sur la DMPE

Maintenant que l'effet du cholestérol sur les liens hydrogène de la PE a été étudié, poursuivons l'étude en incluant les interactions entre les chaînes ainsi que les interactions entre les chaînes et le cholestérol. Tous les résultats de ce chapitre incluent les interactions du modèle de Pink (équation 2.6, section 2.1.3), les interactions hydrophobes (équation 2.8, section 2.1.4), les interactions pour le cholestérol (équation 2.9, section 2.1.4) ainsi que les interactions du nouveau modèle microscopique décrivant les liens hydrogène de la PE (équation 2.11, section 2.3.2).

Puisque les interactions entre les chaînes sont incluses, il est maintenant possible d'utiliser une température absolue pour les simulations et cette température sera exprimée en degré Kelvin. De même, une valeur énergétique est attribuée au lien hydrogène qui correspond à E_b dans l'équation 2.11 (section 2.3.2). Cette valeur est fixée à $E_b = 2,25 \times 10^{-13}$ erg par lien et est tirée des travaux de Tobochnik et al. [6]. Ensuite, pour terminer la description des paramètres des simulations, la pression latérale

des chaînes, π , de l'équation 2.6 (section 2.1.3) est fixée à $\pi = 55$ dynes/cm [6] pour la DMPE, tandis qu'elle est de 30 dynes/cm pour la DMPC.

De plus, il faut se souvenir qu'il y a une condition particulière concernant les chaînes pour la formation d'un lien hydrogène. Cette condition exige que les deux chaînes d'un même lipide soient dans l'état de base (état tout-trans) pour qu'une tête polaire puisse se lier avec ses voisines. Donc, lorsque la tête polaire est dans l'état non-lié, les chaînes peuvent se retrouver dans un état autre que tout-trans et cet état aura nécessairement une dégénérescence différente de l'unité puisque c'est seulement l'état tout-trans qui possède une dégénérescence égale à l'unité (voir tableau 2.1, section 2.1.1). Il faut donc inclure la dégénérescence des chaînes (39 366 pour une chaîne de 14 carbones) dans la dégénérescence de la tête polaire et c'est pourquoi, dans ce chapitre, la valeur de la dégénérescence des têtes polaires est augmentée à $D_u = 40\ 000$ [6].

Les mouvements à deux, trois et quatre phospholipides, tels que décrits dans la section 2.3.1, ainsi que ceux du cholestérol, tels qu'expliqués dans l'algorithme de Metropolis dans la section 3.4, sont autorisés selon la dynamique de Kawasaki (voir section 3.4).

Tout comme dans le chapitre précédent, une séquence de recuit simulé a été effectuée sur chacun des systèmes lipidiques étudiés. Pour chacune des températures explorées, il y a 10 000 étapes Monte Carlo appliquées pour permettre au système d'atteindre l'équilibre et, par la suite, les résultats sont calculés sur une moyenne de 50 configurations différentes qui sont séparées par 500 étapes Monte Carlo.

Dans la première partie de ce chapitre, les résultats de recuit simulé pour la DMPE pure seront présentés et discutés. Dans la seconde partie, différentes concentrations de cholestérol sont employées pour les recuits simulés afin d'étudier l'effet du cholestérol sur la DMPE.

5.1 Système de DMPE pure

Les résultats de recuit simulé pour la DMPE pure sont présentés à la figure 5.1. Ces résultats se séparent en trois parties différentes qui sont toutes exprimées en fonction de la température: la première partie concerne la variation de l'énergie, la seconde partie la chaleur spécifique et la troisième le paramètre d'ordre. Rappelons simplement que la chaleur spécifique représente la fluctuation de l'énergie interne à une température donnée (équation 3.10, section 3.2) et que le paramètre d'ordre est une indication de l'alignement des chaînes, les chaînes étant complètement alignées lorsque le paramètre d'ordre égale l'unité.

Au départ du réchauffement, les phospholipides sont complètement alignés les uns par rapport aux autres et le maximum de liens hydrogène est formé: le système se retrouve dans la phase AS. Cette configuration peut être visualisée à la figure 5.2A et correspond aux positions des lettres A dans la figure 5.1. L'énergie de départ de cette configuration est d'environ -6.0×10^{-13} erg/molécule.

Lorsque la température est augmentée, le système ne subit absolument aucune variation d'énergie et maintient sa configuration jusqu'à 332°K. À cette température, il se

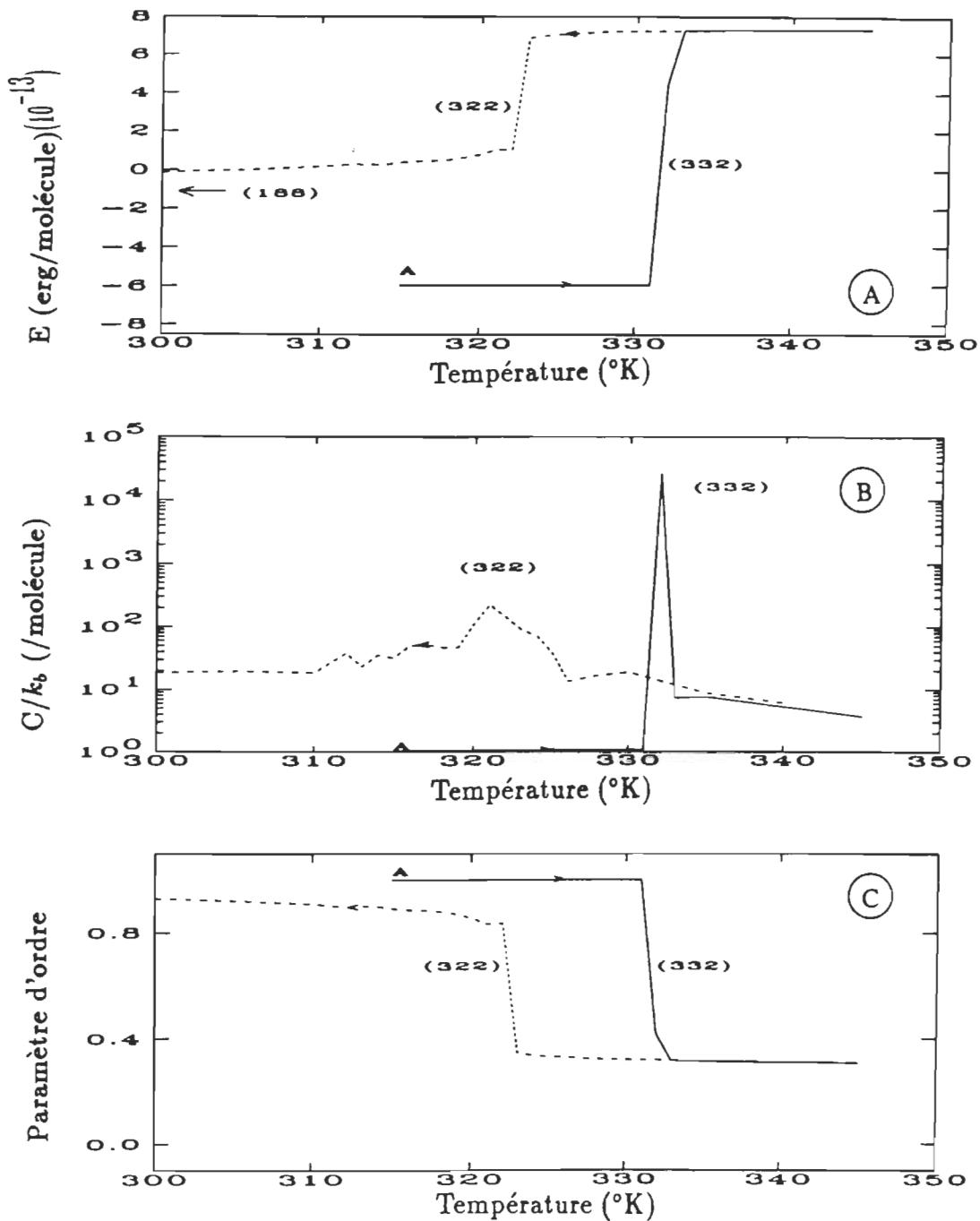


Figure 5.1: Résultats de recuit simulé pour la DMPE pure: A) énergie en fonction de la température; B) chaleur spécifique en fonction de la température et C) paramètre d'ordre en fonction de la température. Les nombres entre parenthèses dans les figures indiquent la température associée à chaque transition tandis que la flèche vers la gauche indique une transition qui se produit à une température beaucoup plus basse qui est, elle aussi, notée entre parenthèses. La ligne pleine correspond aux résultats du réchauffement, la ligne pointillée aux résultats du refroidissement et la lettre A à la position de départ. Prendre note de l'échelle logarithmique en 2.

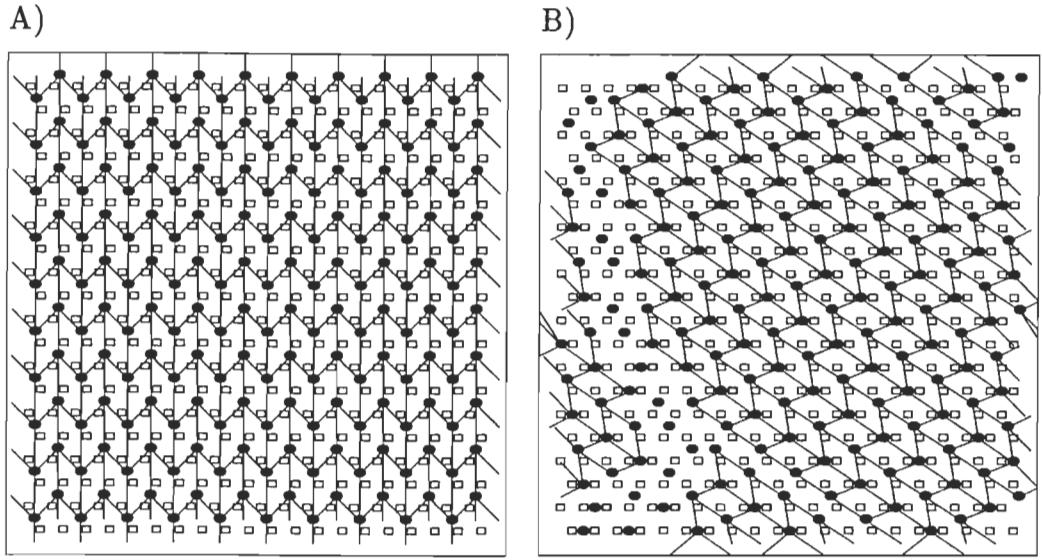


Figure 5.2: Différentes configurations du système de DMPE pure: A) avant le réchauffement ($T=315^{\circ}\text{K}$) et B) après le refroidissement ($T=170^{\circ}\text{K}$, en-dessous de la température de transition). Les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins et les liens hydrogène par les traits rejoignant les têtes polaires.

produit une transition de phase très abrupte (figures 5.1A et 5.1B) et, lors de cette transition, les têtes polaires perdent leurs liens hydrogène et les chaînes se retrouvent dans l'état liquide, comme on peut le voir par la diminution du paramètre d'ordre (figure 5.1C). La température de transition de 332°K est très proche de la température obtenue expérimentalement pour la transition AS-HF ($330,5^{\circ}\text{K}$ [8, 11]).

Le recuit simulé se poursuit avec le refroidissement du système qui est maintenant dans la phase HF (340°K , figure 5.1A). Une première transition se produit à 322°K (figure 5.1 A, B et C) où les chaînes se retrouvent dans l'état gel (augmentation du paramètre d'ordre (figure 5.1C)) sans toutefois que les liens hydrogène ne se reforment entre les têtes polaires. Cette transition correspond à la transition HF-HS qui se pro-

duit expérimentalement à la même température de 322°K [13]. Par contre, la chaleur spécifique de cette transition (322°K) semble être moins intense comparativement à la transition AS-HF (332°K). Mais si on observe le changement d'énergie pour cette transition (figure 5.1A), on peut voir qu'il y a une baisse non négligeable. Il est donc possible que la température exacte de la transition n'ait pas été simulée et, par le fait même, que l'intensité maximale de la chaleur spécifique n'ait pas été calculée. C'est d'autant plus probable puisque les pics sont minces, c'est-à-dire que les transitions se produisent sur un petit nombre de degrés et qu'il est très long de simuler tous les dixièmes de degré aux alentours de la transition. Il existe cependant une méthode d'extrapolation développée par Ferenberg et Swendsen [41] qui permet, à partir de résultats obtenus à une température, d'extrapoler les résultats à d'autres températures adjacentes. Cette méthode sera appliquée sur les systèmes présentement étudiés dans ce mémoire dans un avenir rapproché.

Si le refroidissement est prolongé, une autre transition se produit à 188°K. Les résultats de cette transition sont montrés à la figure 5.3. À cette température, les liens hydrogène se reforment entre les têtes polaires sans toutefois qu'ils ne se reforment tous (voir figure 5.2B), pour atteindre une énergie finale d'environ -5.15×10^{-13} erg/molécule. Tout comme pour la PE pure (section 4.1), si le système était incubé très longtemps à une température inférieure à 188°K, il est fort probable que tous les liens hydrogène se reformeraient. Cette basse température indique qu'il est très difficile pour le système de reformer les liens hydrogène et de retourner dans la phase

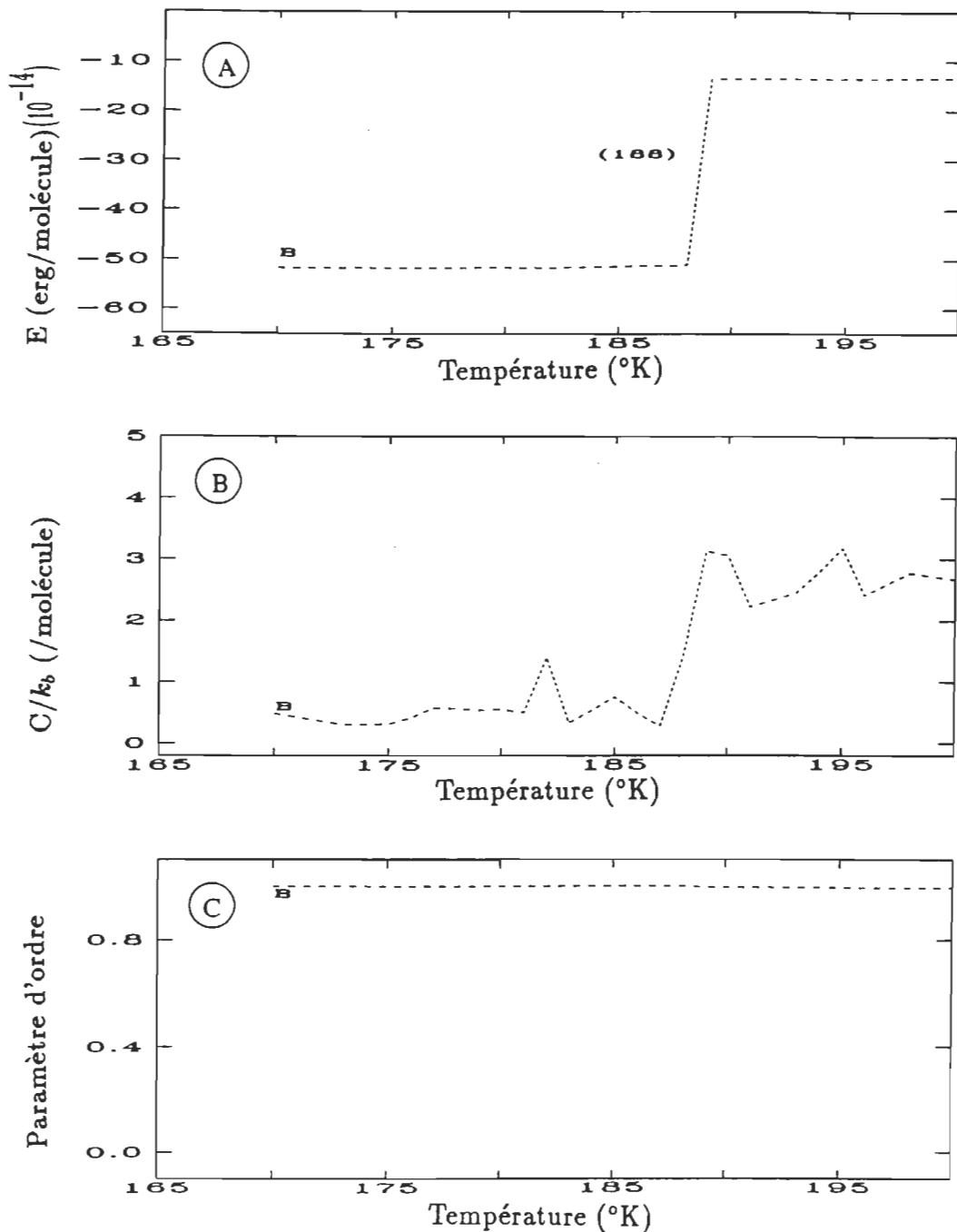


Figure 5.3: Résultats de la transition HS-AS pour la DMPE pure: A) énergie en fonction de la température; B) la chaleur spécifique en fonction de la température et C) le paramètre d'ordre en fonction de la température. Les nombres entre parenthèses dans les figures indiquent la température associée à chaque transition tandis que la flèche vers la gauche indique une transition qui se produit à une température beaucoup plus basse qui est, elle aussi, notée entre parenthèses. La lettre B correspond à la position finale.

AS. Expérimentalement, pour reformer les liens hydrogène de la DMPE, il faut une incubation de plusieurs jours à plusieurs semaines à une température entre -4°C et 0°C [12]. Malheureusement, encore une fois, les ressources informatiques actuelles ne permettent pas de simuler un processus qui se produit sur un temps aussi long, c'est pourquoi il a été préférable d'abaisser la température plutôt que de simuler l'incubation.

5.2 Mélanges de DMPE et de cholestérol

Maintenant que le modèle microscopique pour la DMPE est au point (section 5.1) et que l'effet du cholestérol comme défaut sur les liens hydrogènes est connu (voir sections 4.2 et 4.3), regardons l'effet du cholestérol sur la DMPE. Il faut spécifier ici qu'une partie seulement des résultats présentés dans cette section sont des prédictions puisqu'il n'y a aucun résultat expérimental de disponible dans la littérature qui expose l'effet du cholestérol sur la phase AS de la DMPE. Les résultats de l'effet du cholestérol sur la DMPE ne sont connus expérimentalement que sur les phases HS et HF [13]. Il faut souligner que pour faire ces prédictions, deux modèles théoriques éprouvés sont employés, soit celui de la PE et celui de Pink extensionné pour le cholestérol. Le modèle microscopique pour la PE a été mis au point dans la section 5.1 alors que le modèle de Pink extensionné pour le cholestérol et la DMPC (équations 2.6 et 2.9) a été éprouvé par Corvera et al. [34].

Commençons avec la concentration de 5% de cholestérol dont les résultats sont présentés à la figure 5.4. Tout comme dans la section 5.1 et comme dans le chapitre qua-

tre, un recuit simulé a été effectué. Avant le réchauffement, les molécules de cholestérol sont distribuées aléatoirement parmi les phospholipides et les liens hydrogène sont par la suite ajoutés. Cette configuration est présentée à la figure 5.5A et correspond à la position des lettres A de la figure 5.4.

Il se produit un phénomène très intéressant lors du réchauffement: la transition de phase des têtes polaires se retrouve découpée de celle des chaînes, contrairement au cas de la DMPE pure ou une seule transition apparaît à 332°K (figure 5.1). En effet, une première transition se produit à 293°K où les liens hydrogène disparaissent (figures 5.4A et B) et où le paramètre d'ordre change légèrement (figure 5.4C), indiquant seulement un léger changement dans la configuration des chaînes. Cette première transition correspond à la transition AS-HF. Une deuxième transition se produit à 322°K (figures 5.4A, B et C) et correspond à un changement dans la configuration des chaînes, comme il est possible de le voir par le changement dans le paramètre d'ordre (figure 5.4C). Cette deuxième transition est la transition HS-HF. La chaleur spécifique de la transition à 293°K semble être beaucoup plus intense et le pic plus mince que pour la transition à 322°K (figure 5.3C). Toutefois, il est impossible d'en dire plus sur la chaleur spécifique pour les mêmes raisons que celles mentionnées dans la section 5.1 à ce propos.

Lors du refroidissement, le système passe de la phase HF à la phase HS, toujours à 322°K (figure 5.4A, B et C), ce qui indique que la transition est réversible à la même température. Par la suite, à très basse température (180°K), les liens hydrogène sont reformés, comme le montre la figure 5.5B.

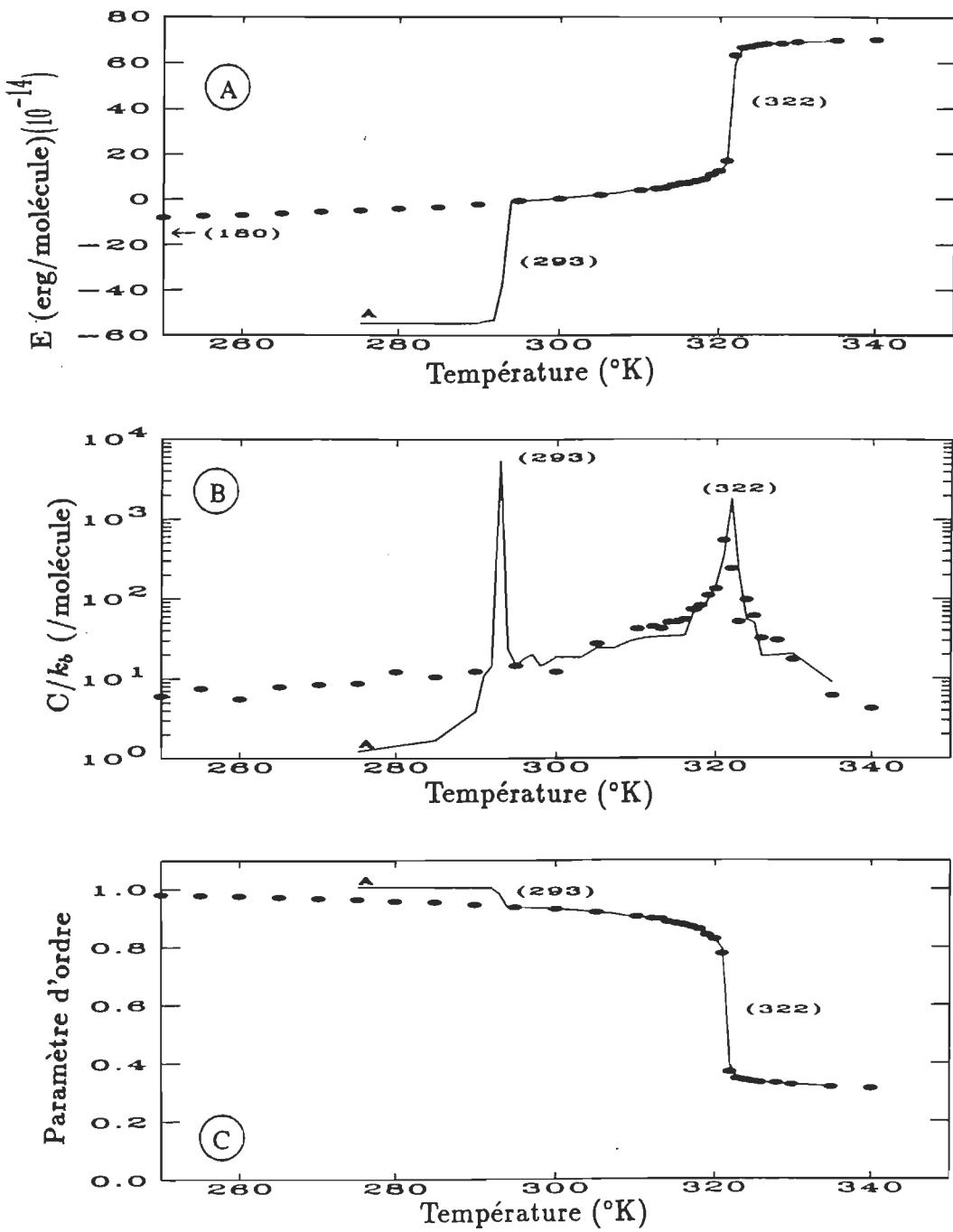


Figure 5.4: Résultats de recuit simulé pour la DMPE avec 5% de cholestérol: A) énergie en fonction de la température; B) la chaleur spécifique en fonction de la température et C) le paramètre d'ordre en fonction de la température. Les nombres entre parenthèses dans les figures indiquent la température associée à chaque transition tandis que la flèche vers la gauche indique une transition qui se produit à une température beaucoup plus basse qui est, elle aussi, notée entre parenthèses. La ligne pleine correspond aux résultats du réchauffement, les points aux résultats du refroidissement et la lettre A à la position de départ. Prendre note de l'échelle logarithmique en 2.

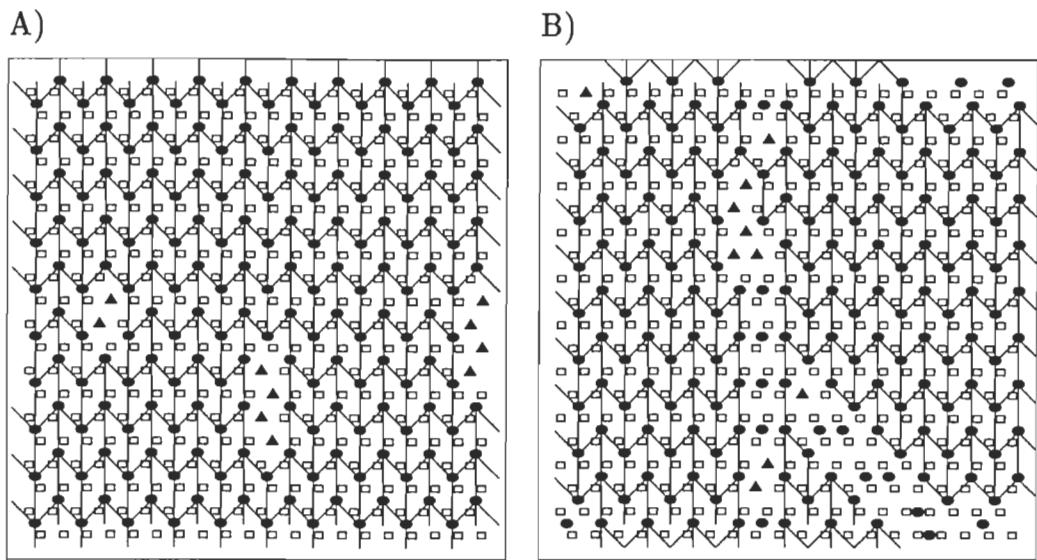
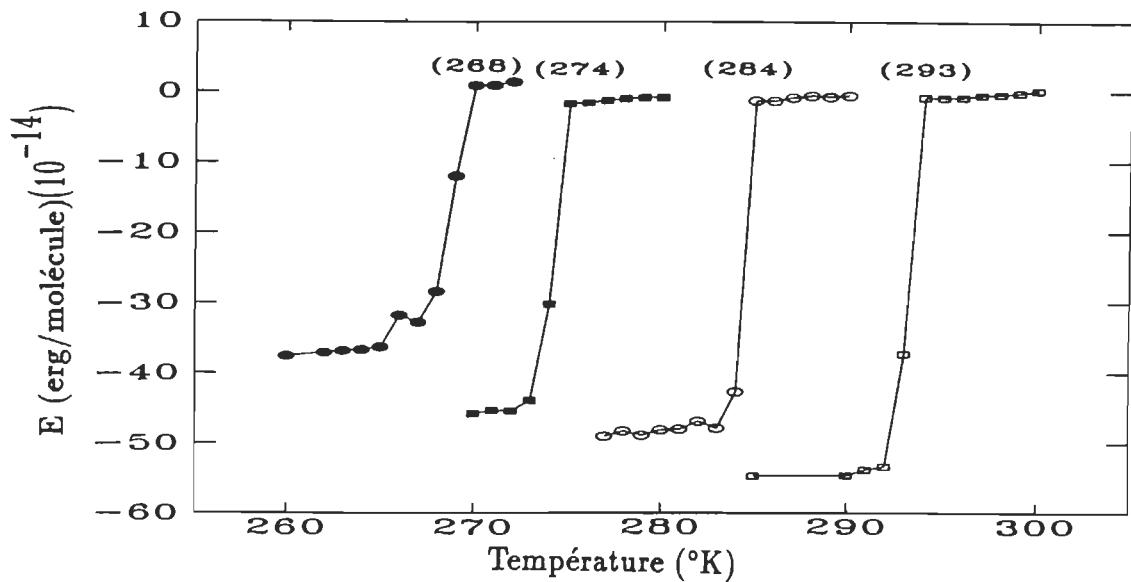


Figure 5.5: Différentes configurations du système de DMPE contenant 5% de cholestérol: A) avant le réchauffement ($T=275^{\circ}\text{K}$); B) après le refroidissement ($T=170^{\circ}\text{K}$). Les chaînes aliphatiques sont représentées par les carrés, les têtes polaires par les ronds pleins, le cholestérol par les triangles et les liens hydrogène par les traits rejoignant les têtes polaires.

Regardons maintenant l'effet de concentrations plus élevées de cholestérol sur la première transition de phase, soit la transition AS-HS qui est induite par la présence de cholestérol. La figure 5.6A montre, pour cette transition, la courbe de l'énergie en fonction de la température pour des concentrations de cholestérol de 5, 10, 15 et 25% de cholestérol, tandis que la figure 5.6B montre les courbes de chaleur spécifique pour ces mêmes concentrations de cholestérol. La courbe du paramètre d'ordre n'est pas présentée à la figure 5.6 puisque le changement du paramètre d'ordre pour cette transition est négligeable. En regardant ces deux graphiques, il apparaît évident que plus la concentration de cholestérol est élevée, plus la température de transition diminue (293°K avec 5%, 284°K avec 10%, 274°K avec 15% et 268°K avec 25% de cholestérol)

A)



B)

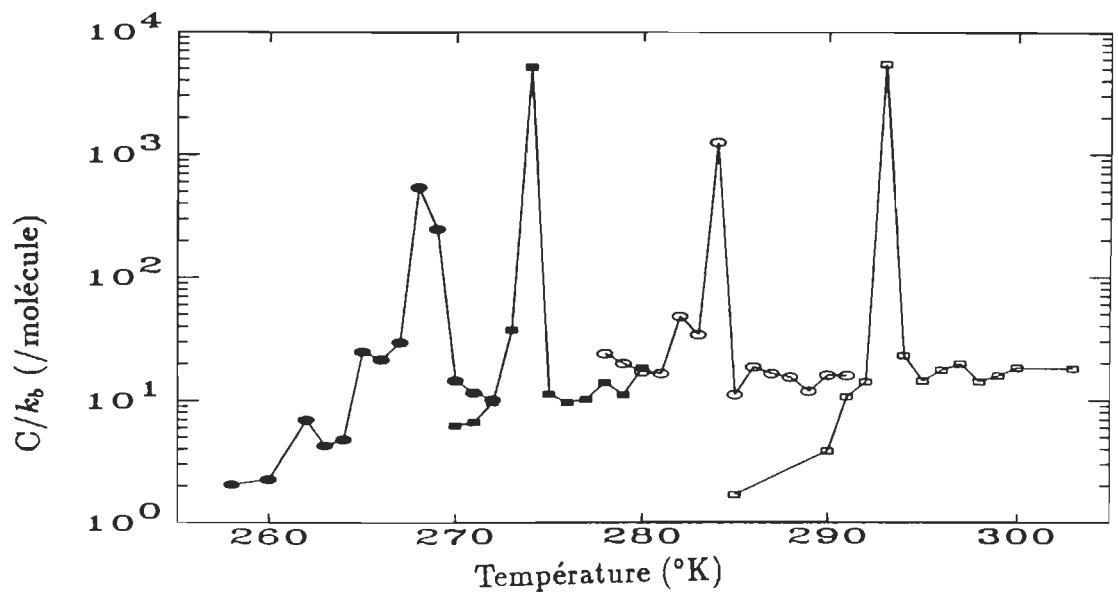


Figure 5.6: Comparaison des résultats de la transition AS-HS pour différentes concentrations de cholestérol: A) l'énergie en fonction de la température et B) la chaleur spécifique en fonction de la température. Concentrations de cholestérol: 5% (carrés vides), 10% (ellipses vides), 15% (carrés pleins) et 25% (ellipses pleines).

et plus la transition s'élargit sur une plus grande plage de degrés Kelvin. De plus, l'augmentation de la concentration de cholestérol fait augmenter l'énergie par molécule avant la transition AS-HF (figure 5.6A), qui est de -5.2×10^{-13} erg/molécule avec 5% de cholestérol et de -3.8×10^{-13} erg/molécule avec 25% de cholestérol. Ceci peut être expliqué par le fait que le cholestérol empêche la formation de liens hydrogène, comme démontré au chapitre 4. Pour ce qui est de l'intensité des courbes de chaleur spécifique, il est impossible de les comparer puisqu'il est possible que le maximum d'une courbe se retrouve entre deux points calculés, comme il a été mentionné dans la section précédente. Seulement l'élargissement des pics avec l'augmentation de cholestérol peut être noté. Dans un avenir très rapproché des simulations seront effectuées afin de remédier à ce problème.

Passons maintenant à l'effet de la concentration de cholestérol sur la transition HS-HF, transition pour laquelle les liens hydrogène ne sont pas impliqués. Les résultats sont présentés à la figure 5.7 et, dans le cas de la chaleur spécifique (figure 5.7B), il ne faut absolument pas faire attention à l'intensité maximale des courbes pour les raisons mentionnées précédemment. De façon générale, l'augmentation de cholestérol fait diminuer légèrement la température de transition et la transition devient de plus en plus élargie. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus expérimentalement par Blume [13] pour cette transition. Les résultats de Blume sont présentés à la figure 5.8. La figure 5.7B n'a pas été reportée sur la même échelle que la figure 5.8 puisque seulement les tendances générales des courbes sont comparables. En aucun moment

l'intensité des courbes est comparable puisque, dans un premier temps, un réseau a été employé pour les simulations, ce qui ne reflète pas nécessairement la réalité, et deuxièmement, il est possible que la résolution de l'appareil employé pour les mesures expérimentales ne soit pas assez élevée pour observer tous les changements subtils qui se produisent lors de la transition de phase. Pour une discussion plus élaborée sur le sujet, voir [27]. Finalement, les seules comparaisons possibles entre les figures 5.7B et 5.8 sont que l'augmentation de la concentration de cholestérol fait élargir la transition de phase et abaisse température de transition, et que l'échelle de température est, elle aussi, comparable.

Ensuite, il y a la transition HS-AS, transition pour laquelle les liens hydrogène réapparaissent entre les têtes polaires. Le tableau 5.1 donne la température de transition en fonction de la concentration de cholestérol. Il ne semble pas y avoir de règle régissant l'apparition de cette transition exception faite que la température doit être suffisamment froide. Il faut mentionner que, lorsque le système est dans la phase HS, il est dans un état métastable. Cette métastabilité rend difficile la détermination de la température de transition puisqu'à n'importe quel instant le système peut passer de la phase HS à la phase AS. Pour déterminer la température de cette transition, il faudrait effectuer plusieurs refroidissements simulés et faire une moyenne des températures obtenues, ce qui n'a pas été fait en raison du temps de calcul que cela exige. En effet, environ cinq jours de calcul sont nécessaires pour effectuer un refroidissement pour une concentration donnée de cholestérol, et faire une moyenne exigerait donc plusieurs mois.

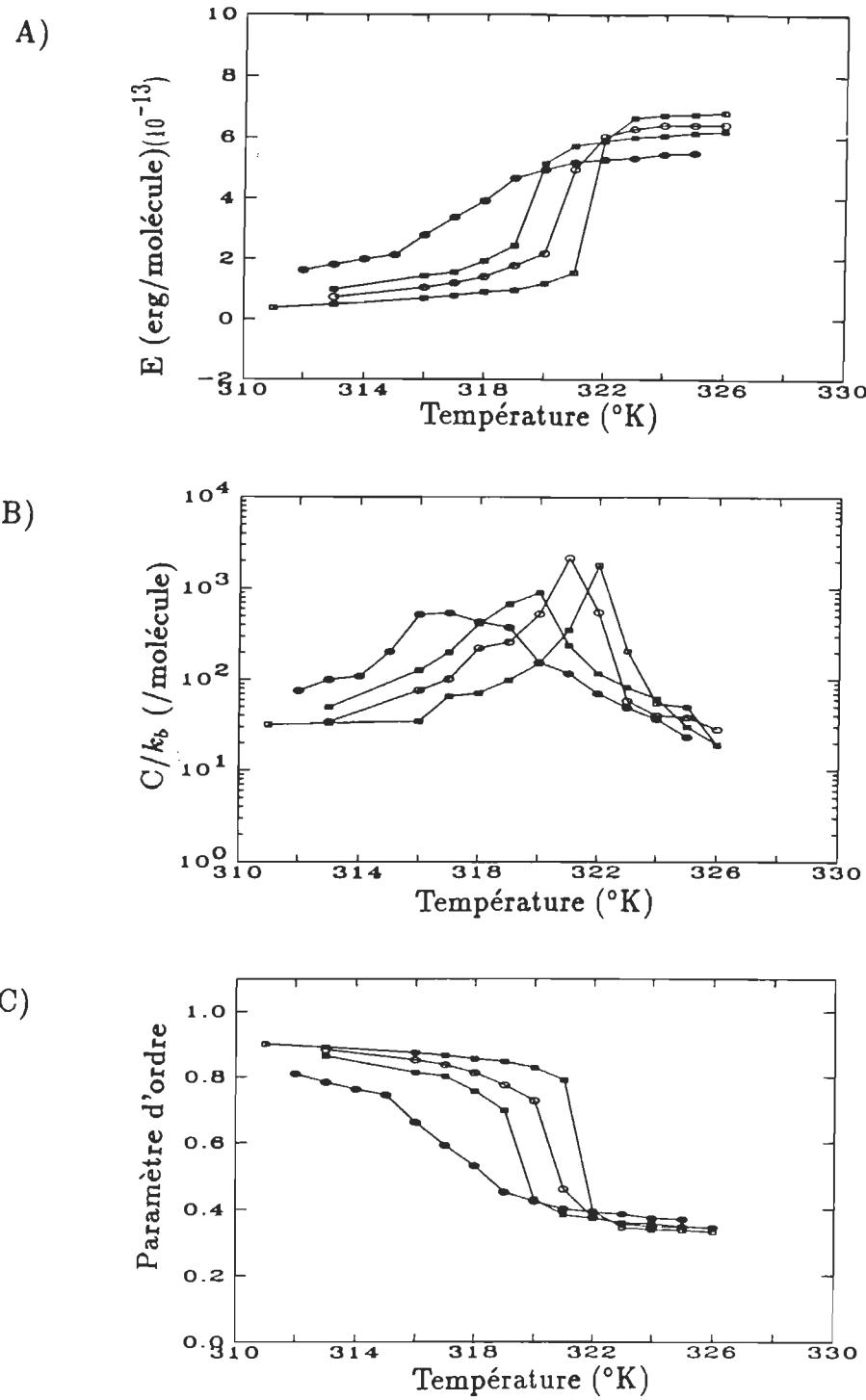


Figure 5.7: Comparaison des résultats de la transition HS-HF pour différentes concentrations de cholestérol: A) l'énergie en fonction de la température, B) la chaleur spécifique en fonction de la température et C) le paramètre d'ordre en fonction de la température. Concentrations de cholestérol: 5% (carrés vides), 10% (ellipses vides), 15% (carrés pleins) et 25% (ellipses pleines).

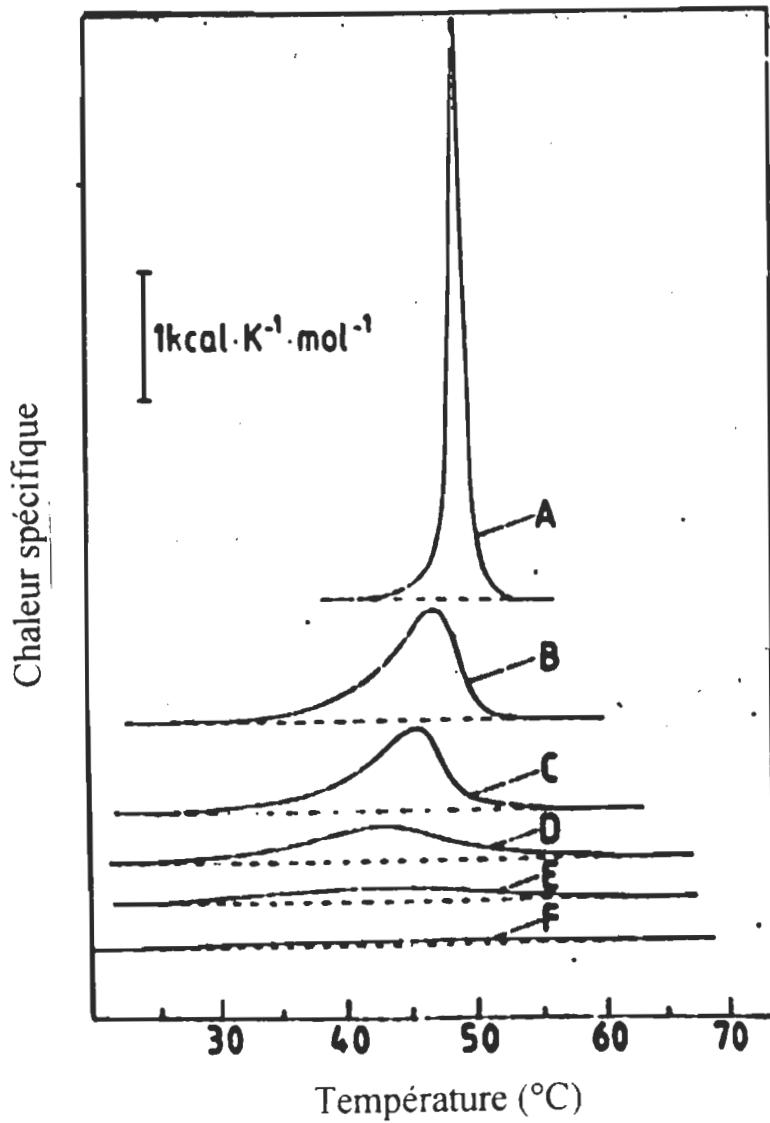


Figure 5.8: Résultats expérimentaux selon Blume [13] pour la transition HS-HF de la DMPE en fonction de la concentration en cholestérol: A) 0%, B) 5%, C) 10%, D) 20%, E) 30% et F) 40% de cholestérol.

% Cholestérol	Température (K)
0	188
5	180
10	179
15	180
25	190

Tableau 5.1: Température de la transition HS-AS en fonction de la concentration de cholestérol.

Par contre, en observant les configurations finales à la figure 5.9, il semble qu'il se produise une séparation de phase entre le cholestérol et la DMPE. Ce phénomène est, tout comme dans la section 4.3, plus évident à une concentration de 25% en cholestérol (figure 5.9D). Les molécules de cholestérol sont exclues des domaines de DMPE afin de permettre la formation du maximum de liens hydrogène entre les têtes polaires de DMPE, comme il a été déterminé au chapitre quatre, dans la section 4.3.

Finalement, afin de savoir si cette séparation de phase, qui n'était pas présente lors du premier réchauffement, pourrait avoir une influence sur la température de la transition AS-HS induite par la présence de cholestérol, un nouveau réchauffement a été effectué avec chacune des concentrations de cholestérol. Pour chacun des réchauffements, la configuration de départ correspond à la configuration finale de chacune des concentrations de cholestérol présentées à la figure 5.9. Ces configurations sont obtenues après refroidissement des systèmes et sont à l'équilibre à très basse température. Le tableau 5.2 montre les températures de transition AS-HS pour le deuxième réchauffement pour les différentes concentrations de cholestérol. Les résultats indiquent, à quelques degrés près, que la configuration de départ n'influence pas la température de la transition

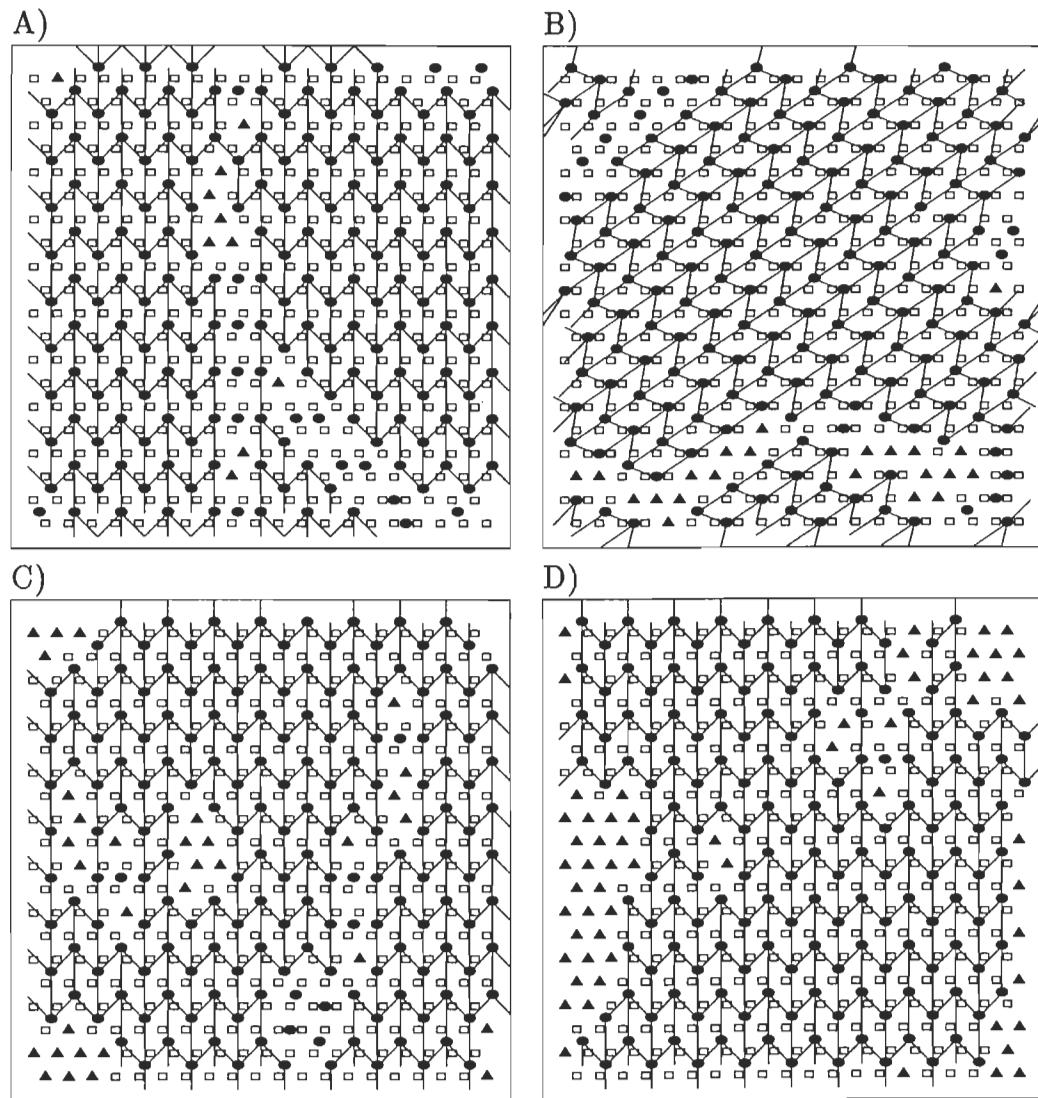


Figure 5.9: Configurations finales de refroidissement pour les différentes concentrations de cholestérol: A) 5%, B) 10%, C) 15% et D) 25%.

% Cholestérol	Températures (K)	
	configuration aléatoire	configuration après refroidissement
5	293	294
10	284	281
15	274	272
25	268	267

Tableau 5.2: Températures de la transition AS-HS selon la configuration de départ et selon la concentration de cholestérol.

AS-HS induite par la présence de cholestérol. Cette conclusion est la même que celle obtenue au chapitre quatre, plus précisément à la section 4.3, où la température de transition des têtes polaires n'était pas influencée par la disposition de départ du cholestérol dans le système, en autant que le cholestérol puisse se déplacer dans le système.

Chapitre 6

Conclusion

L'objectif principal du travail de recherche présenté dans ce mémoire était de mettre au point un modèle théorique pour la DMPE et de vérifier son exactitude avec des simulations Monte Carlo. Le modèle microscopique mis au point est plus réaliste qu'un modèle développé récemment par Zhang et al. [20] ainsi que Tobochnik et al. [6] sur plusieurs points de vue. Premièrement, les phospholipides sont disposés sur un réseau triangulaire. Deuxièmement, l'orientation spatiale des liens hydrogène entre les têtes polaires est plus réaliste. Finalement, le modèle inclut des mouvements entre deux, trois et quatre phospholipides. Ce dernier point est important puisque les mouvements peuvent être étendus à des systèmes lipidiques autres que la DMPE et, pour les mouvements autres que ceux impliquant deux phospholipides, représentent une première dans le domaine de la simulation Monte Carlo.

De plus, le modèle microscopique de la DMPE devait être capable d'inclure des molécules de cholestérol. Les molécules de cholestérol sont traitées comme des défauts

seulement au niveau des têtes polaires et empêchent ainsi la formation de liens hydrogène entre elles.

Le modèle se sépare donc en deux parties: une première partie décrivant le comportement des chaînes aliphatiques et une seconde partie pour décrire les états de liaisons hydrogène de la PE. Pour la description du comportement des chaînes aliphatiques, le modèle de Pink extensionné pour le cholestérol et les interactions hydrophobes a été employé tandis que pour les états de liaisons hydrogène, le modèle a été développé au cours des présents travaux.

L'effet de la présence du cholestérol comme défaut sur les liens hydrogène de la PE a aussi été étudié. Pour ce, les interactions entre les chaînes ont été négligées. Deux conclusions importantes peuvent être tirées de cette étude. Dans un premier temps, lorsqu'il y a présence de cholestérol, l'énergie du système augmente et cette augmentation peut être attribuée à la diminution du nombre de liens hydrogène. En second lieu, toujours en présence de cholestérol, la configuration où l'énergie est minimale correspond à la configuration où le cholestérol et la PE subissent une séparation de phase.

Les systèmes complets, c'est-à-dire ceux qui incluent toutes les interactions du modèle de Pink , les interactions des extensions du modèle de Pink ainsi que les interactions entre les têtes polaires, ont aussi été étudiés. Dans le cas de la DMPE pure, les simulations Monte Carlo permettent d'affirmer que le modèle semble bien décrire le comportement expérimental des phospholipides. En effet, la transition AS-HF qui implique à la fois la perte des liens hydrogène entre les têtes polaires et la transition

gel-fluide des chaînes aliphatiques, apparaît à 332°K lorsque l'énergie d'une liaison hydrogène est fixée à $2,25 \times 10^{-13}$ erg, comparativement à la valeur expérimental de 330.5°K [13]. Par contre, la transition HF-HS apparaît à 322°K, ce qui correspond exactement à la température retrouvée expérimentalement. Pour ce qui est de la transition HS-AS qui apparaît à 188°K, elle permet, de par sa basse température, d'affirmer qu'il est difficile de recréer les liens hydrogène entre les têtes polaires, tout comme il a été observé expérimentalement.

D'un autre côté, les résultats impliquant le cholestérol sont en partie des prédictions puisqu'il n'y a aucune donnée expérimentale de l'effet du cholestérol sur la phase AS de la DMPE. Comme mentionné dans la section 5.2, les résultats avec le cholestérol sont obtenus avec deux modèles théoriques éprouvés: le modèle de Pink extensionné pour le cholestérol et les interactions hydrophobes, ainsi que le modèle pour la PE, développé dans ce mémoire. Aucun paramètre n'a été ajusté pour obtenir les résultats présentés dans la section 5.2, tous les paramètres ayant été ajustés auparavant lors de la mise au point des deux modèles. Tout ce qui a été fait, c'est de combiner deux modèles déjà existants.

Ce qu'il y a de plus important à retenir des résultats avec le cholestérol, c'est que l'ajout de cholestérol à de la DMPE dans la phase AS provoque un découplage de la transition des têtes polaires et celle des chaînes aliphatiques. La transition des têtes polaires, qui est en fait la transition AS-HS, se produit à une température variant entre 267°K et 294°K selon la concentration de cholestérol, tandis que la transition

des chaînes se produit aux alentours de 322°K, la température variant légèrement avec l'augmentation de la concentration en cholestérol. Les résultats de la transition des chaînes sont comparables à ceux obtenus par Blume [13], c'est-à-dire que l'augmentation de la concentration en cholestérol atténue l'intensité du pic de la chaleur spécifique tout en élargissant la transition sur plusieurs degrés.

Le refroidissement des systèmes de DMPE et de cholestérol permet d'affirmer qu'il est difficile de reformer les liens hydrogène entre les têtes polaires, tout comme pour la DMPE pure, puisque la transition HS-AS se produit à très basse température (entre 177°K et 190°K). La configuration finale après refroidissement montre qu'il se produit une séparation de phase entre la DMPE et le cholestérol lorsque les liens hydrogène se reforment entre les têtes polaires.

Maintenant que le modèle théorique de la DMPE est au point, l'étude peut se poursuivre vers plusieurs avenues. Dans un premier temps, des mélanges de PE et de PC pourraient être étudiés où la PC aurait deux accepteurs au niveau des atomes d'oxygène du groupement phosphate. De même, des mélanges de PE, de PC et de cholestérol pourraient être étudiés. Dans un même ordre d'idées, les chaînes aliphatiques des différents phospholipides pourraient être de différentes longueurs, tout comme les chaînes d'un même phospholipide pourraient elles aussi être d'une longueur différente. Finalement, il est possible de substituer l'une des chaînes aliphatiques de certains phospholipides par une sonde fluorescente qui aurait des affinités particulières pour la phase fluide, tout comme se comporte les phospholipides dont l'une des chaînes aliphatiques est rem-

placée par une sonde fluorescente appelée NBD. Les scénarios possibles se multiplient autant que la complexité des membranes biologiques augmente au fil des découvertes scientifiques...

Bibliographie

- [1] Darnell, J., Lodish, H. et Baltimore, D., *Molecular Cell Biology*, Scientific American Books, New York (1986).
- [2] Lis,L.J., McAlister, M. , Fuller, N. , Rand, R.P. et Parsegian, V.A., *Biophys. J.* **37**, 657 (1982).
- [3] Hitchcock, P.B., Mason, R., Thomas, K.M. et Shipley, G., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **938**, 3036 (1974).
- [4] Boggs, J., *Can. J. Biochem.* **52**, 3425 (1980).
- [5] Hauser, H., Pascher, I., Pearson, R.H. et Sundell, S., *Biochim. Biophys. Acta* **650**, 21 (1981).
- [6] Tobochnik, J., Zuckermann, M.J. et Zhang, Z., *Phys. Rev. E.*, (sous presse) (1995).
- [7] Seddon, J.M., Harlos, K. et Marsh, D., *J. Memb. Biol.* **258**, 3850 (1983).
- [8] Seddon, J.M., Cevc, G. et Marsh, D., *Biochemistry* **22**, 1280 (1983).
- [9] Chang, H. et Epand, R.M., *Biochim. Biophys. Acta* **728**, 319 (1983).
- [10] Mantsch, H.H., Hsi, S.C., Butler, K.W. et Cameron, D., *Biochim. Biophys. Acta* **728**, 325 (1983).
- [11] Wilkinson, D.A. et Nagle, J.F., *Biochemistry* **23**, 1538 (1984).
- [12] Silvius, J.R., *Chem. Phys. Lipids* **57**, 241 (1991).
- [13] Blume, A., *Biochemistry* **19**, 4908 (1980).
- [14] Boggs, J. M., *Biochim. Biophys. Acta* **906**, 353 (1987).
- [15] Bloom, M. et Mouritsen, O.G. *The Evolution of Membranes*, Biophysics Handbook on Membranes I: Structure and Conformation, R. Lipowsky et E. Sackmann, éditeurs (sous presse).

- [16] Hansen, J.P. et McDonald, I.R., *Theory Of Simple Liquids* seconde édition. Academic Press, 1986.
- [17] Gould, H. and Tobochnik, J., *An Introduction to Computer Simulation Methods*. Addison-Wesley, 1988.
- [18] Pink, D.A., Green, T.J. et Chapman, D., *Biochemistry* **19**, 349 (1980).
- [19] Pink, D.A., dans Chapman, D.,éditeur, *Biomembrane Structure and Function*, London, Macmillan (1983).
- [20] Zhang, Z., Tobochnik, J., Zuckermann M.J. et Silvius, J., *Phys. Rev. E* **47**, 3721 (1993).
- [21] Caillé, A., Pink, D.A., de Verteuil, F. et Zuckermann, M.J., *Can. J. Phys.* **58**, 581 (1980).
- [22] Tardieu, A., Luzatti, V. et Reman, F.C., *J. Mol. Biol.* **75** (1973).
- [23] Gennis, R.B. *Biomembranes*. Springer-Verlag, New York, 1989.
- [24] Trauble, H. et Haynes, D.H., *Chem. Phys. Lipids* **7**, 324 (1971).
- [25] Marceljia, S., *Biochim. Biophys. Acta* **367**, 165 (1974).
- [26] Salem, L., *J. Chem. Phys.* **37**, 2100 (1962).
- [27] Corvera, E., Laradji, M. et Zuckermann, M.J., *Phys. Rev. E* **47**, 696 (1993).
- [28] Mouritsen, O.G., Boothroyd, A., Harris, R., Jan, N., Lookman, T., MacDonald, L., Pink, D.A. et Zuckermann, M.J., *J. Chem. Phys.* **79**, 2027 (1983).
- [29] Zhang, Z., Laradji, M., Guo, H., Mouritsen, O.G. et Zuckermann, M.J., *Phys. Rev. A* **45**, 7560 (1992).
- [30] Zhang, Z., Sperreto, M. Zuckermann, M.J. et Mouritsen, O.G., *Biochim. Biophys. Acta* **1147**, 154 (1993).
- [31] Potts, R.B. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **48**, 106 (1952).
- [32] Cruzeiro-Hansson, L., Ipsen, J. H. et Mouritsen, O.G., *Biochim. Biophys. Acta* **979**, 166 (1989).
- [33] Ipsen, J.H., Mouritsen, O.G. et Zuckermann, M.J. *Biophys. J.* **56**, 661 (1989).
- [34] Corvera, E., Mouritsen, O.G., Singer, M.A. et Zuckermann, M.J., *Biochim. Biophys. Acta* **1107**, 261 (1992).

- [35] Zuckermann, M.J., Ipsen, J.H. et Mouritsen, O.G., *Theoretical studies of the phase behavior of lipid bilayers containing cholesterol*, dans Cholesterol in Membrane Models, New-York, CRC Press (1993).
- [36] Engelman, D.M. et Rothman, J.E., *J. Biol. Chem.* **247**, 3694 (172).
- [37] Elder, M., Hitchcock, P., Mason, R. et Shipley, G.G., *Proc. R. Soc. Lond. A* **354**, 157 (1977).
- [38] Binder, K. *Monte Carlo Methods in Statistical Physics*. Topics in Current Physics, Springer-Verlag, 1979.
- [39] Metropolis, N., Rosenbluth, A.W., Rosenbluth, M.N., Teller, A.H., and Teller, E., *J. Chem. Phys.* **21**, 1087 (1953).
- [40] Kirkpatrick, S., *J. Stat. Phys.* **34**, 975 (1984).
- [41] Ferrenberg, A.M. et Swendsen, R.H., *Phys. Rev. Lett.* **61**, 2635 (1988).