

# Molecular dynamics simulation of aggregates of lipids

## development of force-field parameters and application to membranes and micelles

**Doctoral Thesis**

**Author(s):**

Schuler, Lukas Daniel

**Publication date:**

2000

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004157673>

**Rights / license:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Diss. ETH No. 14009

# **Molecular Dynamics Simulation of Aggregates of Lipids: Development of Force-Field Parameters and Application to Membranes and Micelles**

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of  
Doctor of Natural Sciences

presented by  
Lukas Daniel Schuler  
Dipl. Naturwissenschaftler ETH

born June 6, 1969  
citizen of Schwyz, Switzerland

accepted on recommendation of  
Prof. Dr. Wilfred F. van Gunsteren, examiner  
Prof. Dr. P. Luigi Luisi, co-examiner  
Prof. Dr. Peter Walde, co-examiner

2000

# Zusammenfassung

Die Anwendung der klassischen Molekulardynamik-Simulation im Bereich von biomolekularen Systemen hat sich im Verlauf der letzten Jahre auf Lipide, Membranen und gemischte Membran-Protein-Systeme ausgeweitet. In Zürich in der Gruppe von Prof. van Gunsteren, wo die Molekulardynamik-Simulation in dieser Zeit vor allem auf Peptide und Proteine mit Erfolg angewandt wurde, ergab sich mit der vorliegenden Arbeit die Gelegenheit, diesen Schritt hin zu den Lipiden ebenfalls zu wagen. In der Forschungsgruppe von Prof. Luigi Luisi wurden vor allem Liposomen oder grosse Vesikel experimentell untersucht. Diese Arbeiten bildeten die Grundlage zu den Simulationen über *n*-Dodecylphosphate, die im Kapitel 3 vorgestellt werden. Gerne hätte man weitere und grössere Lipidsysteme simuliert und auf ihre molekularen Eigenschaften hin untersucht. Doch sobald die ersten Untersuchungen dieser Doktorarbeit unternommen wurden, tauchten Probleme auf, die auf eine unzureichende Beschreibung der real existierenden Eigenschaften von Lipid-Schwänzen hindeuteten: Eine Doppelschichtmembran von *n*-Dodecylphosphorsäure und -phosphat sollte bei etwa 3 °C schmelzen. Selbst beim starken Erhitzen auf über 50 °C wurden die meisten Lipid-Schwänze in einer durchgestreckten *trans*-Konformation gefunden. Daher wurden die experimentell bekannten Daten über *n*-Alkane genutzt, um eine gültige Parametrisierung der Torsionen dieser Kohlenwasserstoffketten in Flüssigkeiten zu erreichen. Kapitel 2 beschreibt das gewählte Vorgehen im Detail. Die Abweichung der Flüssigkeitskonformere von den experimentellen Werten war beträchtlich zuvor und gering danach. Die Parameter dieser erfolgreichen Kraftfeldoptimierung wurden verwendet, um das System von *n*-Dodecylphosphat in Kapitel 3 eingehend zu untersuchen. Vergleiche zwischen Mizellen und Doppelschichtmembranen wurden durchgeführt. Bemerkenswerte Ergebnisse hierbei sind die Bestätigung zur pH-Abhängigkeit der Lipid-Aggregate und der Unterschiede in der Beweglichkeit der Moleküle innerhalb von Membranen und Mizellen.

Unglücklicherweise behielten die vielversprechenden Resultate ihre Gültigkeit nur für kurz-kettige Lipide wie eben diese Dodecylketten. Eine Anwendung auf langkettige Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) oder langkettige Alkane wie Pentadecan, die testweise erfolgten, förderten ein gravierendes Dichteproblem dieses Flüssigkeitskraftfeldes zu Tage. Fehler von über 5% in der Dichte dieser Systeme können nicht einfach hingenommen werden. Eine systematische Untersuchung tat Not: In Kapitel 4 werden *n*-Alkane, Cyclo-

alkane, Isoalkane, Neoalkane und einige weitere verzweigte aliphatische Moleküle auf ihre Dichte, Verdampfungswärme und ihr Lösungsvermögen in Wasser hin untersucht. Die Dichte und Verdampfungswärme werden als die Schlüsseleigenschaften für die Abstimmung unseres empirischen Modells angesehen und dienen als experimentelle Orientierungspunkte. Das Kraftfeld, das die nicht-bindenden Wechselwirkungen beschreibt, wurde in seinen van der Waals Parametern optimiert. Die sehr gründliche Neuausrichtung brachte eine erfolgreiche Tendenz in den Kettenlängen-abhängigen Eigenschaften zu Stande, inklusive der anschliessend überprüften Löslichkeiten. Für zyklische Alkane war allerdings ein eigenes implizit repräsentiertes Atom für die Methylengruppen ( $\text{CH}_2$ ) nötig. Wir konnten zufrieden feststellen, dass die Simulation von langkettigen Lipiden oder Polymeren keine Probleme ergeben sollten.

Das letzte Kapitel 5 testet die Optimierungen und hält fest, dass die Beschreibungen der Kopfgruppenladungen mehr zu einer exakten Membranstruktur beizutragen scheinen, als dies erwartet wurde. Wir müssen den Schluss zulassen, dass das Kraftfeld von GROMOS96 vielleicht weniger geeignet ist, mit den bisher vorgesehenen reduzierten Ladungen insgesamt neutrale Moleküle mit einer hohen internen Polarität genau zu beschreiben. Ein Test mit atomaren Ladungen, wie sie für DPPC-Doppelschichtmembranen in Groningen (NL) eingesetzt wurden, scheint dies zu bestätigen.

Nichtsdestotrotz war der Aufwand, der in Kapitel 4 betrieben wurde, alles andere als „für die Katz“ und das nun vorliegende Kraftfeld wird weiterhin für die gemischten aliphatischen und wässrigen Systeme eingesetzt werden können bis hin zu Polymeren oder beliebigen Lipidstrukturen. Offen geblieben ist die Frage, inwiefern das neue Kraftfeld für Proteinstrukturen und gemischte biomolekulare Systeme geeignet ist. Wir sind diesbezüglich optimistisch.

---

# Summary

In the last few years lipids, membranes and mixed membrane protein systems have been explored by application of classical Molecular Dynamics simulation of biomolecules. At the same time Molecular Dynamics (MD) was applied successfully in the group of Prof. Wilfred van Gunsteren in Zurich, but mainly to peptides and proteins. The opportunity of this thesis, therefore, was to make a step towards application to lipid systems. In the research group of Prof. Luigi Luisi liposomes and giant vesicles have been investigated intensively by many experimentalists. Their achievements are the experimental foundation of our simulations of *n*-dodecylphosphoric acid and -phosphates, which will be discussed in Chapter 3. It would have been interesting to investigate molecular properties of more and larger lipid systems, but problems appearing in the beginning of this PhD research, which brought about the insufficient description of lipid tails in the model used, made it necessary to investigate these systems further in detail: A lipid bilayer membrane of *n*-dodecylphosphate should melt at about 3 °C. Even at above 50 °C most of the lipid tails showed an all-*trans* conformation in the simulations. Therefore, it was necessary to reparametrise the torsional angle potentials of hydrocarbon chains of *n*-alkanes, for which experimental data is available. Chapter 2 describes this approach in detail. The conformational equilibrium in liquid simulations deviated from the actual experimental one, but very little after the reparametrisation. With this successful optimisation of the force field, the *n*-dodecylphosphate aggregates have been investigated in Chapter 3. Comparison between micelles and bilayer membranes has been made. The observed pH-dependence of these lipid aggregates and the difference in mobility of these molecules within their membranes or micelles are remarkable results.

Unfortunately, the force field could only be validated for short lipid systems as the described dodecyl chains. The application to long-chain dipalmitoylphosphatidylcholines or long-chain alkanes such as *n*-pentadecane showed a serious density increase. Deviations from experimental values by more than 5% in the density are too large for these systems. A systematic parametrisation approach was unavoidable: In Chapter 4 *n*-alkanes, cycloalkanes, isoalkanes, neoalkanes and some other aliphatic molecules are investigated with respect to their density, heat of vaporisation and free energy of hydration. The density and heat of vaporisation are considered to be key quantities for the parametrisation of the empirical model used. The van der

Waals parameters of the force field describing non-bonded interactions have been reconsidered. This modification resulted correct trends in density, heat of vaporisation and free energy of hydration as a function of chain-length. For cyclic alkanes a new united-atom type for methylenes ( $\text{CH}_2$ ) was to be introduced. We are confident that simulation of long-chain lipids or polymers should now be possible without problems.

The final Chapter 5 describes tests of the optimised force field and shows the importance of head-group charges for an exact description of membrane structures. A test with a DPPC-bilayer membrane, seems to demonstrate that the head-group charges as inferred from the GROMOS96 force field parameters for similar moieties are too small to reproduce the correct density.

Nevertheless, the reparametrisation that is described in Chapter 4 is very useful since the resulting force field will still be useful for mixed aliphatic and water systems up to polymers or lipid aggregates. The question that remains open is, whether the new force field parameter set is also reliable for protein structures and mixed biomolecular systems. In regards to the answer we are optimistic.