



Doctoral Thesis

Phase and phase-transition properties of mono- and diglyceride lipid bilayers investigated using molecular dynamics simulations

Author(s):

Laner, Monika

Publication Date:

2014

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010277901> →

Rights / License:

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

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 21901

Phase and phase-transition properties of mono- and diglyceride lipid bilayers investigated using molecular dynamics simulations

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES OF ETH ZURICH
(DR. SC. ETH ZURICH)

presented by
MONIKA LANER

Mag. rer. nat. Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Austria
born June 29, 1985
citizen of Italy

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Philippe H. Hünenberger, examiner
Prof. Dr. Wilfred F. van Gunsteren, co-examiner
Prof. Dr. Peter Walde, co-examiner

2014

Summary

The characterization of the structure, thermodynamics and dynamics of lipid bilayers is of fundamental importance for understanding biochemical and cellular processes, as well as for applications in *e.g.* nanotechnology, food preservation or cosmetics. Atomistic molecular dynamics (MD) simulations provide information at an atomic-level and femtosecond resolution inaccessible to experiment and can contribute to a detailed understanding of processes involving lipid bilayers.

The quality and precision of a bilayer simulation are heavily influenced by the choice of force field, the treatment of electrostatic interactions (charged or zwitterionic headgroup), the system size (finite-size effects, long-range correlations), the simulation timescale (slow conformational relaxation) and the difficulty of accounting for fast but infrequent events. These factors represent methodological challenges when simulating lipid bilayers.

This thesis is concerned with the study of model bilayers consisting of the simplest possible lipids, mono- and diglycerides, providing a context where the above shortcomings are expected to leave the most limited influence. More specifically, the behavior of glycerol-1-monopalmitate (GMP) is studied in Chapters 2 to 6 and that of glycerol-dipalmitate (GDP) isomers in Chapter 7, as an attempt to understand the fundamental processes present in lipid bilayers under various environmental conditions.

Chapter 2 is concerned with the influence of force-field choice, system size and simulation timescale on the phase and phase-transition properties of GMP bilayers, evidencing slight differences for the force-field choice and system size but highlighting the importance of long simulation timescales to get converged results and to accurately locate phase transitions.

The influence of the cosolutes methanol and trehalose on the appearance and relative stabilities of different phases, on the transition temperature T_m and on various structural and dynamical parameters is investigated in Chapter 3. In particular, the lowering of the transition temperature upon addition of methanol and the appearance of an interdigitated phase in the presence of methanol at low temperatures are observed.

The influence of methanol concentration on the phase and phase-transition properties is further investigated in Chapter 5. The results present an increased stability of the interdigitated phase at higher methanol concentrations and are essentially compatible with the biphasic effect.

Chapter 4 focuses on long-timescale motions such as phase transitions, tilt-angle precession and dihedral *trans-gauche* isomerization and lipid-flipping events in lipid bilayers, and the influence of the cosolutes trehalose and methanol on those motions.

Chapter 6 characterizes the thermodynamics and kinetics of the gel-to-liquid crystal phase transitions either *via* parallel single-transition simulations or *via* the application of Markov modeling, permitting to refine the estimated transition temperature.

In order to characterize the effect of two aliphatic chains on the structural, dynamic and thermodynamic properties of the bilayer and on its main transition temperature, the two isomers of GDP are considered in Chapter 7, and the results compared to those previously obtained for its monoacyl cousin.

Possible further developments and ideas for future work are mentioned in the outlook, Chapter 8.

Zusammenfassung

Die Charakterisierung von Struktur, Thermodynamik und Kinetik von Lipiddoppelschichten ist von entscheidender Wichtigkeit für das Verständnis von biochemischen und zellulären Prozessen, sowie für Anwendungen z.B. in der Nanotechnologie, in der Lebensmittelkonservierung oder in der Kosmetik. Atomistische Molekulardynamische (MD) Simulationen liefern Informationen auf atomistischem Niveau und mit Femtosekunden-Auflösung, welche experimentell unzugänglich sind, und können damit zu einem detaillierten Verständnis von Prozessen rund um Lipiddoppelschichten beitragen.

Die Qualität und Genauigkeit einer Simulation von Doppelschichten wird entscheidend beeinflusst durch die Wahl des Kraftfeldes, die Art der Behandlung von elektrostatischen Wechselwirkungen (geladene oder zwitterionische Kopfgruppe), die Grösse des Systems (Effekte der begrenzten Ausdehnung, langreichweitige Wechselwirkungen), die Simulationsdauer (langsame Konformationsrelaxation) und die Schwierigkeit der Berücksichtigung von schnellen, aber seltenen Ereignissen. Diese Faktoren stellen methodologische Herausforderungen bei der Simulation von Lipiddoppelschichten dar.

Diese Doktorarbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung von Modelldoppelschichten, welche aus den einfachsten Lipiden, nämlich Mono- und Diglyceriden bestehen. Damit atellen sie ein Umfeld dar, in welchem zu erwarten ist, dass die oben erwähnten Schwierigkeiten den geringsten Einfluss haben. Konkret wird das Verhalten von Glycerin-1-monopalmitinsäure (GMP) in den Kapiteln 2 bis 6 untersucht, und dasjenige der Isomere von Glycerin-dipalmitinsäure (GDP) in Kapitel 7, um die grundlegenden Prozesse in Lipiddoppelschichten in unterschiedlichen Umgebungen zu verstehen.

Kapitel 2 beschäftigt sich mit dem Einfluss der Auswahl des Kraftfeldes, der Grösse des Systems und der Simulationsdauer auf die Eigenschaften der Phasen und Phasenübergängen von GMP-Lipiddoppelschichten. Es resultieren geringe Unterschiede für die Auswahl des Kraftfeldes und der Systemgrösse, aber die Wichtigkeit einer ausreichend langen Simulationsdauer, um Konvergenz der Ergebnisse zu erhalten und Phasenübergänge präzise zu lokalisieren, wird betont.

Der Einfluss der Zusatzlösungsmittel Methanol und Trehalose auf das Auftreten und die relative Stabilität der unterschiedlichen Phasen, auf die Übergangstemperatur T_m und auf diverse strukturelle und dynamische Parameter wird in Kapitel 3 untersucht. Bemerkenswert ist die Beobachtung der Erniedrigung der Übergangstemperatur und das Auftauchen

einer ineinander greifenden (verzahnten) Phase in Anwesenheit von Methanol bei niedrigen Temperaturen.

Der Einfluss der Methanolkonzentration auf die Eigenschaften der Phasen und Phasenübergängen wird vertiefend in Kapitel 5 untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine erhöhte Stabilität der verzahnten Phase bei erhöhter Methanolkonzentration und sind grundlegend vereinbar mit dem biphasischen Effekt.

Kapitel 4 konzentriert sich auf langandauernde Bewegungen wie Phasenübergänge, Kreisbewegungen (Präzession) der Neigungswinkel der Lipide, *trans-gauche* Isomerisierung der Flächenwinkel und Wechsel der Lipide zwischen den Doppelschichten (Flipping), sowie der Einfluss der Zusatzlösungsmittel Methanol und Trehalose auf solche Bewegungen.

Kapitel 6 beschreibt die Thermodynamik und Kinetik von Phasenübergängen zwischen der Gel- und Flüssigkristallphase auf zwei unterschiedliche Arten: zum einen durch eine grosse Anzahl paralleler Simulationen von einzelnen Übergängen, und zum anderen durch die Anwendung von Markov-Modellen, welche es erlauben, die abgeschätzte Übergangstemperatur weiter zu präzisieren.

Um den Effekt von zwei aliphatischen Ketten auf die strukturellen, dynamischen und thermodynamischen Eigenschaften der Doppelschichten und auf die Hauptübergangstemperatur zu beschreiben, werden die beiden Strukturisomere von GDP in Kapitel 7 behandelt und die Ergebnisse mit denen aus den vorhergehenden Untersuchungen für GMP verglichen.

Mögliche weitere Entwicklungen und Ideen für zukünftige Untersuchungen werden in Kapitel 8 erwähnt.