DEVELOPMENT AND APPLICATION OF COARSE-GRAINED FORCE FIELDS FOR SIMULATION OF LIPID MEMBRANES AND VESICLES IN THE PRESENCE AMPHIPHILIC SOLVENTS AND BIOCOMPATIBLE IONIC LIQUIDS

SHOBHNA

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

November 2023

DEVELOPMENT AND APPLICATION OF COARSE-GRAINED FORCE FIELDS FOR SIMULATION OF LIPID MEMBRANES AND VESICLES IN THE PRESENCE AMPHIPHILIC SOLVENTS AND BIOCOMPATIBLE IONIC LIQUIDS

by

SHOBHNA

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Submitted
in fulfillment of the requirement of the degree of doctor of philosophy

to the

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI
November 2023

Dedicated to

My Mother

Certificate

This is to certify that the thesis titled "**Development and Application of Coarse-grained Force-fields for Simulation of Lipid Membranes and Vesicles in the Presence of Amphiphilic Solvents and Biocompatible Ionic Liquids**" is being submitted by **Ms. Shobhna** to the Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Delhi, for the award of the degree of **Doctor of Philosophy**. This thesis is a record of bonafide research work carried out by her under my supervision. In my opinion, the thesis has reached the standards fulfilling the requirements of the regulations relating to the degree. The results contained in this thesis have not been submitted to any other University or Institute for the award of any degree or diploma.

Dr. Hemant K. Kashyap
Professor
Department of Chemistry
Indian Institute of Technology Delhi
New Delhi-110016, India

ACKNOWLEDGMENTS

I want to extend my sincere gratitude and appreciation to everyone who helped complete this thesis. Throughout this research process, their assistance, direction, and encouragement have been invaluable. I must first express my sincere gratitude to my supervisor, Dr. Hemant K. Kashyap, for his unwavering counsel, knowledge, and patience. His thoughtful comments and ongoing encouragement were crucial in helping to shape this thesis. I appreciate you encouraging me to strive for excellence and offering insightful advice.

I would like to express my sincere gratitude to the professors Shashank Deep, Pramit Kumar Chowdhury, and Saswata Bhattacharya (Department of Physics) for their insightful observations, and critical assessment of my research throughout the comprehensive and synopsis of the thesis. Their knowledge and suggestions have greatly helped to improve and polish this thesis. For providing the necessary departmental facilities, I sincerely thank Prof. Siddharth Pandey (Head, Department of Chemistry).

I want to express my gratitude to my labmates for their ongoing support, inspiration, and stimulating conversations. My sincere gratitude is extended to my family for their unwavering support, love, and tolerance throughout my academic endeavors. My successes have been fueled by their unwavering encouragement and faith in my abilities.

Shobhna

Contents

List of Figures

List of Tables

Abstract

In this thesis, we report development and application of coarse-grained (CG) force-field for simulation of lipid membranes and vesicles in the presence of amphiphilic solvents and also studied the effect of biocompatible ionic liquids (BioILs) on biomimetic DMPC (1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine) lipid membrane. Motivation behind this work originates from the fact that lipid membranes play important roles in various biological processes, including cell signaling, transport, and division. To understand these processes at the molecular level, computer simulations have been proven to be important technique to study how lipid membranes and vesicles behave in different environments, such as in the presence of pharmacologically active amphiphiles, which are used to move drugs across cell membranes[1, 2]. However, simulating these systems at an atomistic (AA) level is computationally expensive, limiting the size and timescale of simulations that can be accessed. Coarse-grained simulations, which reduce the number of particles by grouping them into larger entities, are an effective way to overcome these limitations[3]. In this thesis, we aim to develop and apply CG force-fields for simulating lipid membranes and vesicles in the presence of amphiphilic solvents and also studied the impact of BioILs on the structure of lipid membranes. We have first developed a CG model for DMSO for molecular dynamics (MD) simulations with the lipid membrane[4]. The proposed DMSO model successfully mimics the structural variation in biomimetic phospholipid bilayer systems comprised of 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC) and 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (POPE) lipids, including alteration in bilayer thickness, lipid tail ordering, lipid lateral packing, and electron density profiles, when compared to results obtained from atomistic simulations. This model helps us appreciate the details on how the membrane physical properties such as fluidity and thickness are modulated by amphiphile-lipid interactions. Further, we develop a CG model for liquid ethanol (EtOH) and its aqueous mixture with lipid membranes for MD simulations[5]. The employment of the proposed ethanol model reveals ethanol-induced swelling, aggregation, and fusion of POPC lipid vesicles at different concentration of ethanol. Our study is further extended to observed the effect of ethanol molecules on more realistic vesicle membrane comprising POPC and cholesterol molecules. With CG MD simulations, it was found that ethanol had a detrimental effect on the biomimetic bilayers

and vesicle membranes, in presence of 30% cholesterol. Further we have broaden our study to develop the CG model for pathogenic membranes such as *Escherichia coli* (*E. coli*) under ethanolic stress. This study demonstrates the effect of ethanol on the structural alteration of membrane bilayers and vesicles using CG MD simulations. The study presents how a CG SPICA force-field was used to model the membrane of Gram-negative *E. coli* and how it interacts with amphiphilic ethanol. In the last core chapter, impact of two popular choline-amino acid-based ILs, cholinium glycinate ([Ch][Gly]) and cholinium phenylalaninate ([Ch][Phe]), which have previously been utilized as an alternative media for diverse applications, have been investigated on the structural organization and phase behavior of biomimetic bilayers at different concentrations[6] using MD simulations.

अमूर्त

इस थीसिस में, हम मोटे अनाज वाले (सीजी) बल-क्षेत्र के विकास और अनुप्रयोग की रिपोर्ट करते हैं एम्फीफिलिक सॉल्वैंट्स की उपस्थिति में लिपिड झिल्ली और पुटिकाओं के अनुकरण के लिए और बायोमिमेटिक डीएमपीसी पर बायोकम्पैटिबल आयनिक तरल पदार्थ (बीओआईएल) के प्रभाव का भी अध्ययन किया (1,2-डिमिरिस्टॉयल-एसएन-ग्लिसरो-3-फॉस्फोकोलिन) लिपिड झिल्ली। इसके पीछे प्रेरणा कार्य इस तथ्य से उत्पन्न होता है कि लिपिड झिल्ली विभिन्न द्वि-क्रियाओं में महत्वपूर्ण भूमिका निभाती है। सेल सिग्नलिंग, परिवहन और विभाजन सहित तार्किक प्रक्रियाएं। समझ में आणविक स्तर पर ये प्रक्रियाएँ, कंप्यूटर सिमुलेशन सिद्ध हो चुकी हैं यह अध्ययन करने के लिए महत्वपूर्ण तकनीक है कि लिपिड झिल्ली और पुटिकाएं अलग-अलग तरीके से कैसे व्यवहार करती हैं वातावरण, जैसे कि औषधीय रूप से सक्रिय उभयचरों की उपस्थिति में, जो कोशिका झिल्लियों में दवाओं को स्थानांतरित करने के लिए उपयोग किया जाता है [1, 2]। हालाँकि, इन प्रणालियों का अनुकरण-परमाणु (एए) स्तर पर तापमान कम्प्यूटेशनल रूप से महंगा है, जिससे आकार सीमित हो जाता है सिमुलेशन का टाइमस्केल जिसे एक्सेस किया जा सकता है। मोटे दाने वाले सिमुलेशन, जो पुनः-कणों को बड़ी इकाइयों में समूहित करके उनकी संख्या बढ़ाना प्रभावी है इन सीमाओं को पार करने का तरीका[3]। इस थीसिस में, हमारा लक्ष्य सीजी को विकसित करना और लागू करना है एम्फीफिलिक की उपस्थिति में लिपिड झिल्ली और पुटिकाओं का अनुकरण करने के लिए बल-क्षेत्र सॉल्वैंट्स और लिपिड झिल्ली की संरचना पर बायोआईएल के प्रभाव का भी अध्ययन किया।

हमने सबसे पहले आणविक गतिशीलता (एमडी) सिम के लिए डीएमएसओ के लिए एक सीजी मॉडल विकसित किया है। लिपिड झिल्ली के साथ उत्सर्जन[4]। प्रस्तावित डीएमएसओ मॉडल सफलतापूर्वक नकल- बायोमिमेटिक फॉस्फोलिपिड बाइलेयर प्रणालियों में संरचनात्मक भिन्नता शामिल है 1-पामिटॉयल-2-ओलेयोल-एसएन-ग्लिसरो-3-फॉस्फोकोलीन (पीओपीसी) और 1-पामिटॉयल-2-ओलेयोल-एसएन-ग्लिसरो-3-फ़ॉस्फ़ोएथेनॉलमाइन (पीओपीई) लिपिड, जिसमें बाइलेयर मोटाई में परिवर्तन शामिल है- नेस, लिपिड टेल ऑर्डरिंग, लिपिड लेटरल पैकिंग, और इलेक्ट्रॉन घनत्व प्रोफाइल, जब कॉम-परमाणु सिमुलेशन से प्राप्त परिणामों के अनुरूप। यह मॉडल हमें सराहना करने में मदद करता है झिल्ली की भौतिक संपत्ति कैसे होती है, यह मॉडल हमें इस बारे में विवरण समझने में मदद करता है कि झिल्ली के भौतिक गुण जैसे तरलता और मोटाई कैसे हैं एम्फीफाइल-लिपिड इंटरैक्शन द्वारा संशोधित। इसके अलावा, हम एमडी सिमुलेशन के लिए तरल इथेनॉल (ईटीओएच) और लिपिड झिल्ली के साथ इसके जलीय मिश्रण के लिए एक सीजी मॉडल विकसित करते हैं। प्रस्तावित इथेनॉल मॉडल के प्रयोग से इथेनॉल-प्रेरित सूजन, एग- का पता चलता है। इथेनॉल की विभिन्न सांद्रता पर पीओपीसी लिपिड पुटिकाओं का एकत्रीकरण और संलयन। पीओपीसी और कोलेस्ट्रॉल अणुओं से युक्त अधिक यथार्थवादी पुटिका झिल्ली पर इथेनॉल अणुओं के प्रभाव को देखने के लिए हमारा अध्ययन आगे बढ़ाया गया है। सीजी एमडी सिमु के साथ-अध्ययन में पाया गया कि 30% कोलेस्ट्रॉल की उपस्थिति में इथेनॉल का बायोमिमेटिक बाइलेयर्स और वेसिकल झिल्लियों पर हानिकारक प्रभाव पड़ता है। इसके अलावा हमने एस्चेरिचिया कोली जैसी रोगजनक झिल्लियों के लिए सीजी मॉडल विकसित करने के लिए अपने अध्ययन का विस्तार किया है

(ई. कोलाई) इथेनॉलिक तनाव के तहत। यह अध्ययन सीजी एमडी सिमुलेशन का उपयोग करके झिल्ली बाइलेयर्स और वेसिकल्स के संरचनात्मक परिवर्तन पर इथेनॉल के प्रभाव को प्रदर्शित करता है। अध्ययन प्रस्तुत करता है कि ग्राम-की झिल्ली को मॉडल करने के लिए सीजी स्पिका बल-क्षेत्र का उपयोग कैसे किया गया था नकारात्मक ई. कोलाई और यह एम्फीफिलिक इथेनॉल के साथ कैसे इंटरैक्ट करता है। अंतिम मुख्य अध्याय में, दो लोकप्रिय कोलीन-अमीनो एसिड-आधारित आईएल, कोलिनियम ग्लाइसीनेट ([Ch][Gly]) का प्रभाव और कोलिनियम फेनिलएलिनेट ([Ch][Phe]), जिसका उपयोग पहले भी किया जा चुका है विविध अनुप्रयोगों के लिए वैकल्पिक मीडिया की संरचनात्मक जांच की गई है विभिन्न सांद्रता पर बायोमिमेटिक बाइलेयर्स का संगठन और चरण व्यवहार एमडी सिमुलेशन का उपयोग करना।

Permissions

Permissions have been taken from the respective journals to reprint the publications related to the work presented in this thesis.

List of Publications Related to Work Presented in this Thesis

1. **Shobhna**, Monika Kumari, and Hemant K. Kashyap, Mechanistic Insight on BioIL-Induced Structural Alterations in DMPC Lipid Bilayer. *J. Chem. Phys.* **2020** 153, 035104.

2. **Shobhna** and Hemant K. Kashyap, Deciphering Ethanol-Driven Swelling, Rupturing, Aggregation, and Fusion of Lipid Vesicles Using Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations. *Langmuir* **2022** 38, 2445.

3. **Shobhna**, Monika Kumari, and Hemant K. Kashyap, Mechanistic Insight on BioIL-Induced Structural Alterations in DMPC Lipid Bilayer, *J. Phys. Chem. B* **2021**, 125, 11955.