

Contents

1. Introduction (4-5 pages)	2
1.1. Biological and pharmacological Context	2
1.2. Lipid membranes as physical systems	2
1.3. Ligand-membrane coupling	2
1.4. Objectives	2
2. Methods (3-4 pages)	2
2.1. All-atom molecular dynamics	2
2.1.1. System composition	2
2.1.2. Force field and simulation parameters	2
2.1.3. Energy considerations	3
2.2. Coarse-grained simulations	3
2.3. Computational performances	3
3. Atomistic results : lipid dependent ligand-membrane coupling (5-6 pages)	3
3.1. Insertion, orientation	3
3.2. Free energy profiles (PMF)	3
3.3. Structural and mechanical response	3
3.4. Interpretation of coupling	3
4. Extension to lipidomic context: Coarse-grained results (4-5 pages)	4
4.1. Realistic membrane compositions	4
4.2. Lateral organisation and partitioning	4
4.3. Multiscale consistency	4
5. Discussion (4-5 pages)	4
5.1. Lipid composition as a modulator of ligand-membrane coupling	4
5.2. Implications for lipidomic alterations	4
5.3. Methodological strengths and limitations	4
5.4. Perspectives	4
6. Conclusion (3 pages)	4

1. Introduction (4-5 pages)

1.1. Biological and pharmacological Context

- Rapidement l'existence du CB1 et le système endocannabinoïde
- Où est exprimé le CB1
- Contexte lipidomique de ces zones
- Altération lipidique, par exemple chez les patients pré-schizophrènes (w6 depletion)
- Pourquoi les membranes peuvent interagir avec le médicament (allostérie, deuxième cible quand y'a un "miss" du récepteur, etc)

1.2. Lipid membranes as physical systems

- Riche comportement de phases (gel, liquid ordered, liquid disordered, lamellaire, micelles, ...)
- Role des (un)saturations
- L'effet du cholestérol dans la littérature
- La diversité des têtes
- Quelques données mécaniques si nécessaire (pression latérale etc)

1.3. Ligand-membrane coupling

- Insertion, coefficient de partition (logP)
- Energie, couplage mécanique
- Bref revue des ligands du CB1
- Justifier que CP55 est un bon modèle (caractéristiques physicochimiques)

1.4. Objectives

- Etudier l'influence des lipides sur le couplage ligand-membrane
- Explorer des effets d'échelles de la composition
- Donner une interprétation multi-échelle du contexte lipidomique

2. Methods (3-4 pages)

Justifier les choix, mais ne pas refaire la démo de cmt tout fonctionne.

2.1. All-atom molecular dynamics

2.1.1. System composition

- Membrane types (gel, fluide, enrichies en SAPC/SDPC, etc.)
- Insertion du ligand

2.1.2. Force field and simulation parameters

- Justifier charmm36m
- Le choix de l'eau
- Le choix des barostats, thermostats
- Les pas de temps, la stratégie d'équilibration
- Durée des simulations, check de convergences

2.1.3. Energy considerations

- PMF, Energy profiles

2.2. Coarse-grained simulations

- Martini
- Stratégie de mapping
- S'inspirer de données de lipidomiques
- Modulation d'omega 6 et de médicament
- Observables, validation

2.3. Computational performances

- Taille des systemes
- ns/day performance
- GPU/CPU usage
- coût total en temps de calcul
- Comment être reproductible?

3. Atomistic results : lipid dependent ligand-membrane coupling (5-6 pages)

3.1. Insertion, orientation

- Gel vs fluid comparison
- SAPC enrichment effects
- Headgroup dependence

3.2. Free energy profiles (PMF)

- Energy minima
- Energy barriers
- Membrane-dependent differences

3.3. Structural and mechanical response

- Order parameters
- Local rigidification
- Dehydration profiles
- Thickness changes

3.4. Interpretation of coupling

- Membrane influence on ligand positioning
- Local membrane response to insertion
- Bidirectional coupling analysis

4. Extension to lipidomic context: Coarse-grained results (4-5 pages)

4.1. Realistic membrane compositions

- w6 modulation
- cholesterol content
- headgroups

4.2. Lateral organisation and partitioning

- Ligand spatial distribution
- Phase preference
- Demixing, rafts, collective membrane behavior

4.3. Multiscale consistency

- Comparison between atomistics and CG results
- Conserved vs scale-dependent features

5. Discussion (4-5 pages)

5.1. Lipid composition as a modulator of ligand-membrane coupling

5.2. Implications for lipidomic alterations

- w6 depletion & potential pharmacological consequences
- Positioning within broader scientific landscape

5.3. Methodological strengths and limitations

- Absence of receptor
- Sampling limitations
- Force field consideration

5.4. Perspectives

- Inclusion of CB1 in future work
- Multi ligand comparison
- Ongoing collaboration with CBMN

6. Conclusion (3 pages)