

# 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 (5-6 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 (7-8 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 préschizophrènes (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 ( $\log P$ )
- 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 multiéchelle du contexte lipidomique

## 2. Methods (5-6 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

*À venir*

### **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 systèmes
- ns/day performance
- GPU/CPU usage
- coût total en temps de calcul
- Comment être reproductible?

## **3. Atomistic results : lipid dependent ligand-membrane coupling (7-8 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 fo 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)**