

# Les simulations numériques

## Ouvrir une fenêtre sur le monde moléculaire pour mieux comprendre et agir sur les systèmes biologiques

Philippe Derreumaux et Richard Lavery

**Résumé** Les simulations moléculaires peuvent nous aider à comprendre comment les systèmes vivants fonctionnent. En simulant à l'échelle atomique, elles peuvent compléter l'expérience et fournir des données mécaniques, thermodynamiques et cinétiques. Ces systèmes sont néanmoins un défi numérique de par l'encombrement cellulaire, leurs dimensions, les échelles de temps à explorer et la précision requise des interactions (champ de forces). Tous ces aspects nécessitent des développements informatiques et algorithmiques. Cet article décrit les applications les plus excitantes rendues possibles grâce à ces progrès.

**Mots-clés** **Simulation moléculaire, systèmes biologiques, dynamique moléculaire atomique, échantillonnage, espace des conformations.**

**Abstract** **Molecular simulations: opening a window on the molecular world to better understand and act on biological systems**

Biological systems are complex, yet elegant, machines fine-tuned by evolution to properly fulfill a variety of tasks in the crowded cellular environment. Molecular simulations can contribute significantly to gain a better understanding of how living systems function, and how these functions can be perturbed by internal or external factors. By reaching down to the atomic scale in perfectly controllable systems, they can complement experiment and provide insight into the mechanistic aspects of molecular interactions, as well as quantitative thermodynamic and kinetic data. Biological systems are however very challenging due to the dense and complex mixtures of molecules and macromolecules they contain, the wide range of relevant time scales (from microseconds to days), and the fact that the majority of important processes depend on weak, non-covalent interactions that are only marginally stable at room temperature. These characteristics continue to drive progress in many aspects of molecular simulations. This article describes the most exciting applications that have become accessible thanks to progress in computer science, enhanced sampling tools and improved molecular representations.

**Keywords** **Molecular simulation, biological systems, atomic molecular dynamics, sampling tools, conformational spaces.**

Les systèmes biomoléculaires sont des machines élégantes et optimisées par l'évolution pour réaliser des tâches diverses dans un environnement cellulaire complexe. Les simulations moléculaires peuvent nous aider à comprendre comment les systèmes vivants fonctionnent et comment leurs fonctions peuvent être altérées par des facteurs internes et externes. En simulant à l'échelle atomique, elles peuvent compléter l'expérience et fournir des données mécaniques, thermodynamiques et cinétiques [1-2]. Ces systèmes sont néanmoins un défi numérique de par l'encombrement cellulaire [3], leurs dimensions, les échelles de temps à explorer et la précision requise des interactions (champ de forces). Nous allons voir ci-après les développements informatiques et algorithmiques qui rendent possibles des applications excitantes. Les fondements de la dynamique moléculaire atomique classique et de quelques variantes sont décrits dans l'article de R. Marquardt *et coll.* (p. 56).

### Évolution des ordinateurs

Malgré les craintes suscitées par la fin de la loi de Moore pour les calculs scientifiques (une augmentation d'un ordre de grandeur en vitesse informatique tous les trois ans), de nouvelles architectures et de nouveaux développements

algorithmiques rendent possible l'étude de systèmes de plus grandes tailles sur des temps plus longs [4]. Deux développements sont particulièrement pertinents pour accélérer les simulations moléculaires de systèmes biologiques, en plus des GPU (« graphic processor unit ») employés pour les jeux sur ordinateur [5]. Premièrement, le calcul distribué, qui réalise simultanément plusieurs milliers de calculs indépendants sur des ordinateurs géographiquement distants, est approprié aux problèmes qui doivent être appliqués à de très grands nombres de systèmes moléculaires différents. Un exemple classique est l'arrimage moléculaire qui implique la recherche de nouvelles drogues ciblant des sites de fixation, ou encore les études des interactions protéine-protéine pour une meilleure compréhension des phénomènes cellulaires. Un développement récent facilite d'ailleurs le travail de l'utilisateur pour exploiter automatiquement le temps de calcul disponible sur des systèmes distincts et divers [6]. Deuxièmement, et très récemment, il a été possible de construire un ordinateur avec des processeurs spécifiquement conçus pour faire des dynamiques moléculaires classiques (DM). C'est le cas de l'ordinateur Anton (du nom de l'inventeur du microscope au XVII<sup>e</sup> siècle, Anton van Leeuwenhoek) mis au point par l'équipe de D.E. Shaw [7]. Contrairement à la plupart des ordinateurs, Anton ne sait faire qu'une seule chose, de la DM, mais de manière très efficace,

presque cent fois plus vite que le meilleur superordinateur. Il a ainsi permis un réel saut dans l'échelle de temps accessible en réalisant les premières simulations de DM d'une milliseconde pour des protéines tout-atome en solvant explicite [8-10], une échelle de temps très importante d'un point de vue biologique. En élucidant au niveau atomique comment quinze protéines structurellement différentes de 10-80 acides aminés se replient dans leurs structures natives 3D, des chemins de repliement statistiquement significatifs ont été identifiés [9-10], mais une connaissance complète du processus de repliement requiert néanmoins des méthodes d'analyse sophistiquées [11]. Anton a aussi permis de caractériser la structure et la fonction du complexe irréversible agoniste adrénocortico-récepteur  $\beta_2$  [8] et d'identifier le rôle des mutations oncogènes pour neutraliser le désordre intrinsèque du récepteur de facteur de croissance épidermique kinase, offrant ainsi pour la première fois une vue atomique des premiers événements lors du développement d'une variété de cancers [12].

### Échantillonnage de l'espace des conformations

Les macromolécules biologiques contiennent en général des milliers d'atomes, parfois des dizaines ou des centaines de milliers (environ 100 000 atomes sont nécessaires pour construire un ribosome). Même les petites molécules doivent être modélisées dans un environnement aqueux et, si les molécules d'eau sont représentées au niveau atomique, ceci ajoute de nouvelles dizaines de milliers d'atomes. Les biomacromolécules sont également flexibles et le siège de grands changements conformationnels à la fois individuellement (comme dans le cas du repliement d'une protéine) et collectivement (comme lors de l'assemblage macromoléculaire, la reconnaissance ou l'agrégation). Ces systèmes constituent par conséquent des défis si nous souhaitons explorer entièrement l'espace conformationnel, le nombre de minima locaux augmentant exponentiellement avec le nombre de particules. Deux classes de méthodes ont déjà été décrites dans l'article de Marquardt *et coll.* (voir p. 56). Réaliser des simulations en parallèle à des températures différentes avec des échanges réguliers (échange de répliques) permet par exemple d'étudier le pliage de peptides [13] et la formation de complexes transitoires lors d'association protéine-protéine [14]. Des méthodes d'échantillonnage améliorées et spécialisées, comme la technique parapluie ou la métadynamique [15-16], peuvent être utilisées pour obtenir des différences d'énergie libre directement comparables à l'expérience, fournissant ainsi par exemple des informations sur le mécanisme moléculaire d'intercalation d'une drogue dans l'ADN [17-18] (figure 1). Ces méthodes peuvent profiter de tâches parallèles multiples, par exemple la métadynamique par échange de biais [16], et ainsi exploiter un nombre important de processeurs sur des superordinateurs.

D'autres méthodes méritent d'être mentionnées car elles sont utilisables pour des représentations atomiques et simplifiées. La première est l'analyse des modes normaux qui calcule les modes vibrationnels de plus basses fréquences ressemblant souvent aux changements conformationnels observés expérimentalement entre les formes libres et complexées des protéines [19]. Ces mouvements collectifs, étant essentiellement invariables aux détails de la fonction d'énergie et donc obtenus en utilisant des représentations élémentaires, ouvrent la porte à l'étude de très grands systèmes, comme le ribosome [20]. Une autre

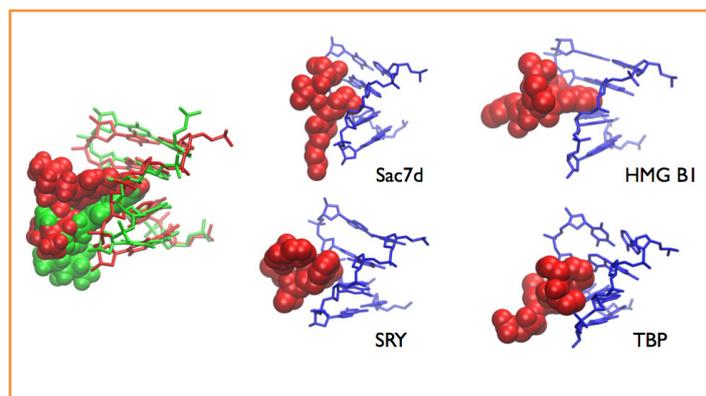


Figure 1 - Simulations tout-atome du chemin d'intercalation de la daunomycine (agent anticancéreux) dans l'ADN. L'obtention de la surface d'énergie libre montre un état métastable avec une intercalation partielle qui ressemble aux interactions protéine-ADN observées au sein des complexes avec divers facteurs de transcription [18].

technique, qui évite l'intégration de l'équation de Newton, est la dynamique moléculaire discrète (DMD). C'est une méthode de simulation guidée par les collisions en utilisant une fonction d'énergie potentielle discrète, qui réduit sensiblement le nombre de calculs par rapport à la MD traditionnelle, le calcul des forces et des accélérations n'étant pas nécessaire. La DMD a été récemment appliquée avec succès pour replier *ab initio* une protéine de cent résidus [21].

Une technique générique importante dans le domaine de la prédiction de la structure des protéines est basée sur le concept d'assemblage de fragments. Le programme état de l'art, Rosetta, commence l'exploration avec des modèles gros grains (CG) et utilise des bibliothèques de fragments de longueurs de trois et neuf acides aminés comme des ensembles de mouvements pour des simulations Monte Carlo. Rosetta choisit alors quelques modèles pour un raffinement tout-atome [22]. Pep-fold2, qui est basé sur un alphabet structural (SA) de 27 lettres décrivant n'importe quelle structure 3D comme une série de fragments chevauchants de quatre acides aminés, exécute un assemblage progressif des prototypes associés aux lettres SA prédites par SVM (« support vector machine ») en utilisant un algorithme glouton [23]. Avec un banc d'essai de 56 peptides structurellement divers de 25-52 acides aminés, Pep-fold2 et Rosetta ont des résultats similaires pour les peptides  $\beta$  et  $\alpha/\beta$ , mais Pep-fold2 a un meilleur pouvoir prédictif pour les peptides  $\alpha$ . Il y a également un intérêt indéniable à combiner les deux approches, ouvrant ainsi la porte à des expériences *in silico* de grande échelle sur des peptides naturels ou *de novo* [24]. L'analyse des résultats CASP9, c'est-à-dire de la 9<sup>e</sup> compétition mondiale sur l'évaluation critique des techniques informatiques pour la prédiction de structures de protéines, montre cependant un progrès modeste dans la qualité des modèles de grandes protéines présentant de faibles pourcentages d'identité de séquence avec des structures connues [25].

Un autre cas spécial d'échantillonnage implique l'arrimage, à savoir la découverte de la meilleure orientation d'une petite molécule (comme une drogue) ou d'une macromolécule au sein d'un récepteur macromoléculaire [26]. De nombreuses méthodes rapides ont été développées pour traiter ce problème, basées soit sur la transformée de Fourier qui accélère les recherches translationnelles et rotationnelles, ou sur l'identification de sites d'interaction à

partir de groupes fonctionnels individuels qui peuvent être ensuite reliés ensemble. Le défi majeur dans ce domaine reste aujourd'hui le traitement de la flexibilité des partenaires [27]. Récemment, un total de 64 groupes et douze serveurs Web ont soumis des prédictions pour onze complexes de protéines. Leurs performances ont été analysées lors de l'évaluation critique de prédiction d'interactions (CAPRI) en 2009. Cette évaluation a révélé que huit groupes ont produit des modèles avec des précisions hautes et moyennes pour six cibles présentant des changements conformationnels moyens (1,5 Å RMSD) lors de l'interaction, mais l'exploration des réarrangements importants des boucles et du squelette ainsi que l'amélioration des critères pour choisir des solutions prometteuses restent problématiques [28].

Finalement, les recherches conformationnelles peuvent être guidées par des données expérimentales. C'est désormais une procédure standard pour déterminer les structures à partir de données de la RMN [29] ou de la cristallographie, mais de nouvelles approches permettent maintenant d'inclure une vaste gamme de données basses résolutions (cross-linking, co-précipitation, tomographie électronique, etc.) lors de la construction de grands assemblages comme le complexe de pore nucléaire, contenant plus de 450 protéines [30-31].

## Représentations moléculaires

Même avec des techniques améliorées d'exploration du paysage énergétique, la simulation atomistique d'une protéine converge très lentement vers l'équilibre et la répétition de telles simulations à une échelle génomique est actuellement hors de portée. De surcroît, comme de nombreux phénomènes biologiques tels que la formation des plaques amyloïdes, des vésicules et l'assemblage de protéines binaires ou multi-composantes ou protéine/ADN impliquent trop de degrés de liberté, les scientifiques développent et améliorent des modèles gros grains (CG) pour des systèmes divers (lipides et tensioactifs, protéines membranaires et solubles, molécules d'ARN et d'ADN...). L'idée de base est de remplacer les groupes d'atomes par des pseudo-atomes ou perles, réduisant ainsi le nombre de particules à traiter et le nombre associé de degrés de liberté. Ce « coarse-graining » accélère l'exploration des conformations, puisque des particules plus grandes peuvent se déplacer l'une devant l'autre plus facilement que des atomes. Le coarse-graining permet ainsi l'étude de plus grands systèmes pour des temps plus longs, mais pose le problème de l'obtention de potentiels d'interactions appropriés qui maintiennent autant que possible la physique du système tout-atome.

Malgré la perte de quelques détails atomiques des chaînes latérales ou de la chaîne principale des acides aminés ou de la base/sucre/squelette des acides nucléiques, les modèles CG ont prouvé leur utilité dans la description de processus très lents, comblant ainsi le fossé entre les échelles atomique et mésoscopique. Au cours des dernières décennies, ces modèles qui éliminent les degrés de liberté non essentiels ont contribué au déchiffrement partiel des principes physiques de la fonction – repliement, dynamique, mécanique et association de protéines – sur des dimensions et échelles de temps variables, pour un coût informatique relativement bas [32].

Dans le contexte de protéines, divers niveaux de granularité ont été développés s'étendant d'une à six perles par résidu. En plus de ce niveau de simplification, il existe différentes approches pour dériver le potentiel et, plus

particulièrement, les interactions non liantes. La première, utilisée par le modèle MARTINI, est thermodynamique en caractère et consiste à affiner et prédire des énergies libres telles que les coefficients de partage eau/huile d'analogues de chaîne latérale d'acide aminé [33]. La deuxième approche, plus structurale, récupère des potentiels physiques à partir des distributions de distances et angles (valence, torsion) au sein de structures statiques ou dynamiques. Le nouveau modèle CG protéique, PaLaCe, est intéressant pour explorer la dynamique et la mécanique de protéines ; il évite toute contrainte impliquant des structures secondaires et utilise l'inversion Boltzmann itérative pour l'optimisation des paramètres [34]. Le champ de forces gros grains OPEP est intéressant pour étudier le pliage ou l'agrégation de peptides non amyloïdes et amyloïdes [35].

Un autre problème implique le nombre optimal de sites gros grains pour les différents composants de grandes biomolécules. Récemment, un cadre théorique a été appliqué à la jonction du filament d'actine Arp2/3 et au ribosome chez *E. coli*, les deux systèmes comprenant 100 000 atomes [36]. Finalement, passer en vol entre le tout-atome et le gros grains pour les biomolécules ainsi que le solvant est aussi un défi important aujourd'hui pour améliorer encore les simulations de processus lents comme le pliage, l'agrégation et l'assemblage.

## Cibles critiques pour la santé

Une meilleure compréhension de la reconnaissance moléculaire alimenterait l'industrie pharmaceutique en identifiant de nouvelles drogues capables de bloquer ou stimuler l'action de protéines seules, ou en identifiant des molécules capables de modifier des interactions protéine-protéine ou protéine-DNA/RNA [37-38].

Savoir comment sont associées les biomolécules est aussi critique pour la compréhension de la fonction des « machines » multi-macromoléculaires, qui sont au cœur de la fonction cellulaire [39-40]. Comprendre comment des molécules et des assemblages peuvent devenir nuisibles et conduire à des problèmes de santé majeurs comme les maladies neurodégénératives, et en particulier la maladie d'Alzheimer, qui défie notre société aujourd'hui [41-42], est également fondamental. Un fait marquant de la maladie d'Alzheimer est la formation dans le cerveau de plaques amyloïdes qui résultent de l'agrégation du peptide A $\beta$  de longueurs variables entre 26 à 42 résidus. Le problème est que tous les oligomères transitoires de petites et grandes masses moléculaires contribuent à la toxicité et que tous les outils de la biologie structurale ont échoué pour nous procurer des structures 3D de ces oligomères seuls ou interagissant avec des molécules thérapeutiques. Ceci nous empêche de concevoir des anticorps efficaces pour stimuler le système immunitaire ou des vaccins pour arrêter la toxicité A $\beta$  sans produire d'effets secondaires (figure 2). Dans ce contexte, il est clair que les simulations gros grains peuvent jouer un rôle central en proposant des structures pour le criblage haut débit de nouveaux inhibiteurs [42].

## Conclusions

Cet article fait le point sur l'évolution des simulations pour une meilleure compréhension des systèmes biologiques au niveau moléculaire. Des progrès ont été réalisés sur la taille des systèmes, l'échelle de temps accessible et l'exploration de l'espace des conformations. Ce dernier aspect est

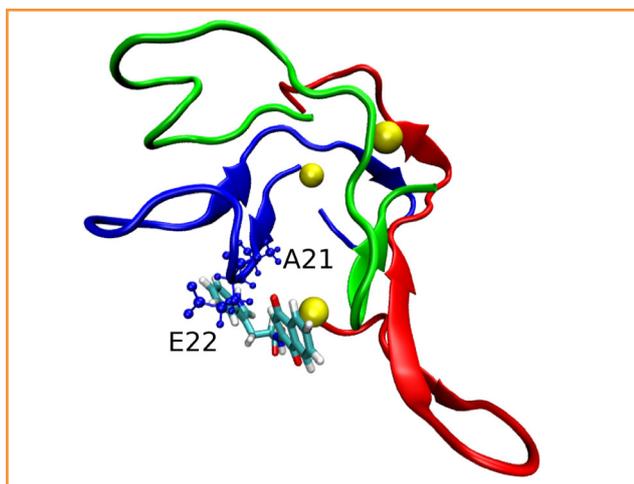


Figure 2 - Site de fixation prédit de la drogue Nqtrp sur la conformation S1 du trimère A $\beta$ 17-42 [42].

Les trois chaînes d'A $\beta$  sont représentées par des rubans, les billes jaunes localisent les acides aminés 17, et la drogue est en tout-atome.

particulièrement crucial étant donné que nombre d'importantes applications biologiques impliquent la prédiction de la structure. Dans le cas de macromolécules uniques, ceci inclut le repliement des protéines, et plus récemment, des ARN [43]. Dans ces deux domaines, des prédictions fructueuses sur la base de la séquence primaire (la chaîne d'acides aminés ou de nucléotides) aboutiraient à un progrès qualitatif dans la conception de nouvelles biomolécules à des fins spécifiques, par exemple de nouvelles thérapies moléculaires, de nouveaux outils pour la biologie moléculaire, et des processus nouveaux et plus propres pour la synthèse chimique, le traitement des déchets, etc. Des bénéfices similaires pourraient être retirés de notre capacité à prévoir la structure et la dynamique des complexes macromoléculaires qui conditionnent les réseaux de communication cellulaire et qui constituent des « machines » moléculaires à la fois complexes et ubiquitaires.

## Références

- [1] Karplus M., Kuriyan J., Molecular dynamics and protein function, *Proc Natl Acad. Sci USA*, **2005**, *102*, p. 6679.
- [2] Lee E.H., Hsin J., Sotomayor M., Comellas G., Schulten K., Discovery through the computational microscope, *Structure*, **2009**, *17*, p. 1295.
- [3] Beck M., Topf M., Frazier Z., Tjong H., Xu M., Zhang S., Alber F., Exploring the spatial and temporal organization of a cell's proteome, *J. Struct. Biol.*, **2011**, *173*, p. 483.
- [4] Klepeis J.L., Lindorff-Larsen K., Dror R.O., Shaw D.E., Long-timescale molecular dynamics simulations of protein structure and function, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2009**, *19*, p. 120 ; Larsson P., Hess B., Lindahl E., Algorithm improvements for molecular dynamics simulations, *WIREs: Comput. Mol. Sci.*, **2011**, *1*, p. 93.
- [5] Goetz A.W., Williamson M.J., Xu D., Poole D., Le Grand S., Walker R.C., Routine microsecond molecular dynamics simulations with AMBER on GPUs. Part I: Generalized born, *J. Chem. Theory Comput.*, **2012**, *8*, p. 1542.
- [6] Pronk S., Larsson P., Pouya I., Bowman G.R., Haque I.S., Beauchamp K., Hess B., Pande V.S., Kasson P.M., Lindahl E., Copernicus: a new paradigm for parallel adaptive molecular dynamics, *Int. conf. for high perf. computing, networking, storage and analysis 2011*, www.copernicus-computing.org.
- [7] Shaw D.E., Deneroff M.M., Dror R.O., Kuskin J.S., Larson R.H., Salmon J.K., Young C., Batson B., Bowers K.J., Chao J.C., Anton, a special-purpose machine for molecular dynamics simulation, *Communications of the ACM*, **2008**, *51*, p. 91.
- [8] Rosenbaum D.M. et al., Structure and function of an irreversible agonist- $\beta(2)$  adrenoceptor complex, *Nature*, **2011**, *469*, p. 236.
- [9] Shaw D.E. et al., Atomic-level characterization of the structural dynamics of proteins, *Science*, **2010**, *330*, p. 341.
- [10] Lindorff-Larsen K., Piana S., Dror R.O., Shaw D.E., How fast-folding proteins fold, *Science*, **2011**, *334*, p. 517.
- [11] Lane T.J., Bowman G.R., Beauchamp K., Voelz V.A., Pande V.S., 2011, Markov state model reveals folding and functional dynamics in ultra-long MD trajectories, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 18413.
- [12] Shan Y., Eastwood M.P., Zhang X., Kim E.T., Arkhipov A., Dror R.O., Jumper J.F., Kuriyan J., Shaw D.E., Oncogenic mutations counteract intrinsic disorder in the EGFR kinase and promote receptor dimerization, *Cell*, **2012**, *149*, p. 860.
- [13] Sugita Y., Okamoto Y., Replica-exchange molecular dynamics method for protein folding, *Chem. Phys. Lett.*, **1999**, *314*, p. 141.
- [14] Kim Y.C., Tang C., Clore G.M., Hummer G., Replica exchange simulations of transient encounter complexes in protein-protein association, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2008**, *105*, p. 12855.

- [15] Kästner J., Thiel W., Bridging the gap between thermodynamic integration and umbrella sampling provides a novel analysis method: "Umbrella integration", *J. Chem. Phys.*, **2005**, *123*, p. 144104.
- [16] Barducci A., Bonomi M., Parrinello M., *Metadynamics*, *WIREs: Comput. Mol. Sci.*, **2011**, *1*, p. 826.
- [17] Mukherjee A., Lavery R., Bagchi B., Hynes J.T., On the molecular mechanism of drug intercalation into DNA: a simulation study of the intercalation pathway, free energy, and DNA structural changes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 9747.
- [18] Wilhelm M., Mukherjee A., Bouvier B., Zakrzewska K., Hynes J.T., Lavery R., Multistep drug intercalation: molecular dynamics and free energy studies of the binding of daunomycin to DNA, **2012**, *J. Amer. Chem. Soc.*, *135*, p. 8588.
- [19] Dobbins S.E., Lesk V.I., Sternberg M.J., Insights into protein flexibility: the relationship between normal modes and conformational change upon protein-protein docking, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2008**, *105*, p. 10390.
- [20] Tama F., Valle M., Frank J., Brooks III C.L., Dynamic reorganization of the functionally active ribosome explored by normal mode analysis and cryo-electron microscopy, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2003**, *100*, p. 9319.
- [21] Shirvanyants D., Ding F., Tsao D., Ramachandran S., Dokholyan N.V., Discrete molecular dynamics: an efficient and versatile simulation method for fine protein characterization, **2012**, *J. Phys. Chem. B*, *2012*, *116*, p. 8375.
- [22] Simons K.T., Kooperberg C., Huang E., Baker D., Assembly of protein tertiary structures from fragments with similar local sequences using simulated annealing and Bayesian scoring functions, *J. Mol. Biol.*, **1997**, *268*, p. 209.
- [23] Thevenet P., Shen Y., Maupetit J., Guyon F., Derreumaux P., Tuffery P., PEP-FOLD: an updated de novo structure prediction server for both linear and disulfide bonded cyclic peptides, *Nucleic Acids Res.*, **2012**, *40*, p. W288.
- [24] Thevenet P., Shen Y., Maupetit J., Guyon F., Padilla A., Derreumaux P., Tuffery P., Delivering the native structures of peptides from computer simulations and predicted NMR proton chemical shifts, *J. Peptide Sci.*, **2012**, *18*, p. S38.
- [25] Kryshafovich A., Fidelis K., Moulit J., CASP9 results compared to those of previous CASP experiments, *Proteins*, **2011**, *79*, p. 196.
- [26] Jorgensen W.L., Efficient drug lead discovery and optimization, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, p. 724.
- [27] Zacharias M., Accounting for conformational changes during protein-protein docking, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2010**, *20*, p. 180.
- [28] Janin J., Protein-protein docking tested in blind predictions: the CAPRI experiment, *Mol. Biosyst.*, **2010**, *6*, p. 2351.
- [29] N° spécial « Danses avec les spins, la RMN en chimie », *L'Act. Chim.*, **2012**, 364-365.
- [30] Alber F. et al., Determining the architectures of macromolecular assemblies, *Nature*, **2007**, *450*, p. 683.
- [31] Alber F. et al., The molecular architecture of the nuclear pore complex, *Nature*, **2007**, *450*, p. 695.
- [32] Tozzini V., Coarse-grained models for proteins, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2005**, *15*, p. 144.
- [33] Marrink S.J., Risselada H.J., Yefimov S., Tieleman D.P., de Vries A.H., The MARTINI force field: coarse grained model for biomolecular simulations, *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111*, p. 7812.
- [34] Pasi M., Lavery R., Ceres N., Palace: a coarse-grain protein models for studying mechanical properties, *J. Chem. Theory Comput.*, **2013**, *9*, p. 785.
- [35] Chebaro Y., Pasquali S., Derreumaux P., The coarse-grained OPEP force field for non-amyloid and amyloid proteins, *J. Phys. Chem. B*, **2012**, *116*, p. 8741.
- [36] Saunders M.G., Voth, G.A., Coarse-graining of multiprotein assemblies, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2012**, *22*, p. 144.
- [37] Betzi S., Guerlesquin F., Morelli X., Protein-protein interaction inhibition (2P2I): fewer and fewer undruggable targets, *Comb. Chem. High Throughput Screen*, **2009**, *12*, p. 968.
- [38] Morelli X., Bourgeas R., Roche P., Chemical and structural lessons from recent successes in protein-protein interaction inhibition (2P2I), *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2011**, *15*, p. 475.
- [39] Alber F., Förster F., Korkein D., Topf M., Sali A., Integrating diverse data for structure determination of macromolecular assemblies, *Annu. Rev. Biochem.*, **2008**, *77*, p. 443.
- [40] Kleinekathöfer U., Israilewitz B., Dittrich M., Schulten K., Domain motion of individual F1-ATPase  $\beta$ -subunits during unbiased molecular dynamics simulations, *J. Phys. Chem. A*, **2011**, *115*, p. 7267.
- [41] Chiti F., Dobson C.M., Protein misfolding, functional amyloid, and human disease, *Annu. Rev. Biochem.*, **2006**, *75*, p. 333.
- [42] Chebaro Y., Jiang P., Zhang T., Mu Y., Nguyen P.H., Mousseau N., Derreumaux P., Structures of A $\beta$ 17-42 trimers in isolation and with small-molecule drugs using a hierarchical procedure, *J. Phys. Chem. B*, **2012**, *116*, p. 8412.
- [43] Westhof E., Masquida B., Jossinet F., Predicting and modeling RNA architecture, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **2010**, *6*, p. e1000809.



P. Derreumaux

**Philippe Derreumaux** (auteur correspondant)

est professeur à l'Université Denis Diderot, Sorbonne Paris Cité, directeur de l'UPR 9080 CNRS<sup>1</sup>, et membre senior de l'Institut Universitaire de France<sup>2</sup>.

**Richard Lavery**



R. Lavery

est directeur de recherche de classe exceptionnelle, responsable du groupe « Bioinformatique : structures et interactions » (BISI), BMSSI (Bases moléculaires et structurales des systèmes infectieux), Université Lyon 1<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Laboratoire de Biochimie Théorique, UPR 9080 CNRS, Université Denis Diderot, Sorbonne Paris Cité, Institut de Biologie Physico-Chimique, 13 rue Pierre et Marie Curie, F-75005 Paris.

<sup>2</sup> Courriel : philippe.derreumaux@ibpc.fr

<sup>3</sup> Institut Universitaire de France, 103 bd Saint-Michel, F-75005 Paris.

<sup>3</sup> BMSSI, UMR 5086 CNRS/Université Lyon 1, IBCP, 7 passage du Vercors, F-69367 Lyon.

Courriel : richard.lavery@ibpc.fr