

Biochimie fonctionnelle

Des interactions protéine-ligand à l'enzymologie

Chantal Lebrun

**Maîtresse de conférences à l'université
Paul Sabatier (Toulouse III)**

DUNOD

© Dunod, 2025
11, rue Paul Bert, 92240 Malakoff
www.dunod.com
ISBN 978-2-10-088727-9

● Table des matières

Avant-propos

VIII

Partie 1

Interaction protéine-ligand (IPL) 1

1 Site de fixation et affinité 2

1. Mécanisme physicochimique de l'interaction protéine-ligand (IPL) 2
 - 1.1 Site de fixation et ligand 2
 - 1.2 Nature des interactions protéine-ligand 4
2. Affinité d'un ligand pour son site 9
 - 2.1 Affinité et énergie de liaison 9
 - 2.2 Affinité et concentration 10

Entraînez-vous 17

Solutions 18

2 Caractérisation des sites de fixation d'un ligand : approche théorique 19

1. Rappel : protéines ayant un seul site de fixation pour un ligand donné 20
2. Protéines ayant plusieurs sites de fixation pour un ligand donné 21
 - 2.1 Caractérisation des sites 21
 - 2.2 Premier cas : sites identiques et indépendants 25
 - 2.3 Deuxième cas : sites non identiques et indépendants 29
 - 2.4 Troisième cas : fixations spécifique et non spécifique 32
 - 2.5 Quatrième cas : sites dépendants 34

Entraînez-vous 36

Solutions 37

3 Méthodes *in silico* et approches expérimentales 38

1. Étude *in silico* : « docking » moléculaire 39
 - 1.1 Première étape : définir la structure de chaque partenaire 40

1.2 Deuxième étape : vérifier les structures utilisées pour la modélisation	40
1.3 Troisième étape : le docking	41
1.4 Résultats : la fonction de score et l'énergie de liaison ligand-protéine	42
2. Résonance plasmonique de surface ou « Biacore »	43
3. Étude <i>in vitro</i> d'une IPL en solution et à l'équilibre thermodynamique	45
3.1 Évaluation théorique de la durée nécessaire à l'atteinte de l'équilibre	46
3.2 Évaluation expérimentale de la durée nécessaire à l'atteinte de l'équilibre	47
3.3 Construction de la courbe de saturation	48
4. Conclusion et analyse de données expérimentales	58
4 Liaison sur une protéine de deux ligands différents	61
1. Présentation générale	62
1.1 Ligands compétitifs	64
1.2 Ligands un-compétitifs	69
1.3 Ligands non compétitifs	71
2. Analyses des données expérimentales	74
Entraînez-vous	75
Solutions	86
5 Coopérativité	89
1. Le prototype et le modèle de Hill	90
2. Le modèle séquentiel d'Adair	92
2.1 Description	93
2.2 Équation d'Adair	93
3. Généralités concernant les modèles allostériques descriptifs	96
4. Le modèle MWC ou de transition concertée	98
4.1 Description	98
4.2 Origine de la coopérativité positive	99
4.3 Équation de la liaison d'un ligand allostérique selon MWC	99

4.4 Représentations graphiques du modèle de MWC	103
4.5 Effets de l'ajout d'un ligand non compétitif et allostérique sur la liaison d'un autre ligand allostérique	105
5. Les modèles allostériques de KNF ou de transition séquentielle	107
5.1 Description	108
5.2 Idées fondamentales de la théorie pour exprimer la fraction de sites occupés	111
Entraînez-vous	113
Solutions	118

Partie 2

Cinétique enzymatique 121

6 Catalyse enzymatique 123

1. Effet de la concentration des réactifs sur la vitesse d'une réaction	124
2. Effet de la température sur les constantes de vitesse	124
2.1 Théorie des collisions	125
2.2 Théorie de l'état de transition	125
2.3 Mesures de l'enthalpie et de l'entropie du complexe activé dans l'état de transition	127
3. Catalyse enzymatique	128
3.1 Mode d'action d'un catalyseur	128
3.2 Un exemple de catalyse enzymatique	130
3.3 Mécanisme général de fonctionnement des enzymes dans leur rôle de catalyseurs	133
4. Facteurs environnementaux influençant les propriétés des enzymes	136
4.1 Effet de la température	136
4.2 Effet du pH et de la force ionique	137
Entraînez-vous	138
Solutions	141

7 Cinétique des enzymes à un seul substrat 142

1. Activité enzymatique - activité catalytique moléculaire	143
--	-----

2.	Mesures de la vitesse d'une réaction enzymatique	145
2.1	Mesure de la vitesse initiale	145
2.2	Mesure de la vitesse en phase stationnaire	146
2.3	Mesure de la vitesse dans la phase préstationnaire	148
3.	Équation de vitesse de Michaelis-Menten-Henri	149
3.1	Transformation de S en P en deux étapes, sur un site actif	149
3.2	Utilisation de l'équation de Michaelis-Menten	152
4.	Enzymes michaeliennes	154
4.1	Signification et utilisation des paramètres cinétiques V_{max} et K_M	154
4.2	Effet de la concentration en enzyme sur la vitesse de la réaction	155
4.3	Effet de la concentration en substrat sur la vitesse de la réaction	156
	Entraînez-vous	158
	Solutions	162
8	Méthodes et analyses des données expérimentales	165
1.	Principe des méthodes expérimentales	166
1.1	Méthodes directes et indirectes	166
1.2	Choix des conditions expérimentales	168
2.	Analyse des résultats expérimentaux	170
	Entraînez-vous	173
	Solutions	180
9	Régulation des enzymes michaeliennes	183
1.	Régulation enzymatique – généralités	183
2.	Inhibitions dépendantes du temps	187
2.1	Inhibition irréversible	187
2.2	Inhibitions réversibles dépendantes du temps (<i>slow-binding</i>)	188
3.	Inhibitions/activations réversibles	189
3.1	Inhibition totale	190
3.2	Inhibition/activation partielle	193
4.	Analyses des données expérimentales	196
	Entraînez-vous	198
	Solutions	207

10	Réaction à deux substrats	211
1.	Modèles théoriques de réactions enzymatiques à deux substrats	212
1.1	Les mécanismes à deux substrats	212
1.2	Expressions de vitesse	214
1.3	Principe de l'étude des réactions à deux substrats	216
1.4	Signification des paramètres cinétiques mesurés	220
2.	Étude de l'effet sur une activité enzymatique des analogues de substrats et des produits de la réaction	222
2.1	Inhibition par des analogues de substrats	222
2.2	Inhibition par les produits	223
3.	Quelques exemples et nomenclature – applications	224
3.1	Mécanisme Bi-bi ordonné	224
3.2	Mécanisme Bi-bi aléatoire ou au hasard	225
3.3	Mécanisme ping-pong	225
	Entraînez-vous	226
	Solutions	232
11	Régulation des enzymes allostériques	237
1.	Les enzymes allostériques ou à comportement régulateur	238
2.	Les modèles de MWC	239
2.1	Le système K	240
2.2	Le système V	241
3.	Enzyme monomérique et coopérativité	242
4.	Régulation	245
	Entraînez-vous	248
	Solutions	259
	Annexe	265
	Bibliographie	273
	Index	277

Avant-propos

Le fonctionnement d'une protéine dans un processus biologique repose essentiellement sur des interactions avec d'autres molécules, appelées ligands. Ainsi, par exemple, la liaison d'un ligand spécifique sur une protéine a un rôle clé dans les processus aussi fondamentaux que les échanges d'énergie, de matière, la signalisation entre cellules, le métabolisme et sa régulation ou encore dans les processus de défense immunitaire. Elle constitue la première étape d'une fonction biologique et est essentielle à sa régulation. La multiplicité de structures protéiques implique différents modes d'interactions entre un ligand et un récepteur. Aussi, pour comprendre les mécanismes d'action d'une protéine et la régulation de sa fonction, la caractérisation des interactions avec ses ligands par une étude quantitative est nécessaire. Pour cela, l'ouvrage est organisé en deux parties : la première traite de l'étude des interactions protéine-ligand (IPL), la deuxième est consacrée à la conséquence d'une IPL pour les enzymes, celle de déclencher la transformation d'un ligand-substrat en produit ou de moduler son activité.

Pour chacune des parties, sont présentés des modèles théoriques d'interaction et de cinétique enzymatique de référence, les approches expérimentales classiquement utilisées pour caractériser quantitativement les IPL ou l'activité des enzymes ainsi que les moyens et les outils utiles pour l'analyse et l'interprétation quantitative des données expérimentales. On souligne que c'est dans les enseignements de l'enzymologie et de la pharmacologie que l'on retrouve la démarche scientifique utilisée. Elle est basée sur la comparaison de données expérimentales à des modèles mathématiques simples qui sont rappelés dans l'annexe proposée à la fin de l'ouvrage. Pour montrer comment exploiter au mieux les données obtenues, le choix a été fait de traiter l'analyse de données expérimentales essentiellement sous forme d'exercices, dont certains correspondent à des données de la littérature, adaptées, voire simplifiées, pour des raisons pédagogiques. On ajoute qu'il est fortement conseillé de consulter l'annexe avant de démarrer ces exercices d'application.

Des exercices traitant des concepts, du formalisme et des méthodes de base décrites dans le chapitre 3, et qui correspondent à des interactions de ligands sur des protéines de structures simples, sont disponibles sur le site dunod.com, à la page de présentation de l'ouvrage.

Les autres chapitres traitent de cas d'études plus complexes. Chaque partie comporte une introduction fournissant les bases théoriques utiles, que l'on peut retrouver dans d'autres manuels, puis des exercices corrigés, choisis pour documenter si possible la diversité des systèmes protéiques et pour approfondir les différents points abordés. Les solutions présentées sont plus ou moins détaillées, et conçues de façon séquentielle. Lorsque le même raisonnement est requis plusieurs fois, celui-ci n'est souvent explicité que dans la solution du premier exercice y faisant appel. Ainsi, une appropriation des raisonnements est rendue possible par une confrontation directe et progressive du lecteur à des données expérimentales.

Partie 1

Interaction protéine-ligand (IPL)

Introduction

La compréhension détaillée du fonctionnement d'une cellule passe par le décryptage des mécanismes qui contrôlent l'activité des protéines responsables des processus aussi fondamentaux que l'organisation, la signalisation et les échanges de matières et d'énergie avec le milieu environnant, le métabolisme et sa régulation. Or, toute fonction biologique implique la reconnaissance spécifique des protéines par des molécules qui les entourent. Ces interactions appelées interactions protéine-ligand (IPL), ou récepteur-ligand, constituent la première étape, l'initiation d'un phénomène biologique. On précise qu'en biologie, on a l'habitude de définir un récepteur comme une protéine, qui se trouve dans la cellule ou à sa surface, et qui se lie de façon sélective à une autre molécule, appelée ligand. Comprendre la relation entre la structure d'une protéine, celle du ligand et l'activité biologique provoquée par leur association, comprendre l'intensité d'une réponse biologique (signalisation, transport, réaction enzymatique) en fonction de la concentration d'une hormone, d'un neurotransmetteur, d'un métabolite, s'avèrent donc fondamentaux dans l'étude et la compréhension d'un processus donné. On souligne aussi que la connaissance des mécanismes responsables de la reconnaissance et de la liaison protéine-ligand (récepteur-ligand) facilitera également la découverte, la conception et le développement de médicaments.

Site de fixation et affinité

Introduction

La fixation d'un ligand sur un récepteur constitue l'évènement initial qui conduit à la fonction d'une protéine : réponse pharmacologique pour un récepteur (voir Figure CC1), transformation d'un substrat en produit pour une enzyme (voir Partie 2), transport de substance (voir Figure CC2)... Mais le type d'effet et son intensité qui résultent de cette interaction sont différents selon le ligand. Une condition préalable à toute étude fonctionnelle est donc la compréhension rationnelle de l'interaction d'un ligand donné avec la cible protéique étudiée. Pour cela, il convient de caractériser ces interactions en définissant des paramètres qui permettent de les qualifier et de différencier chaque ligand capable de reconnaître une protéine donnée.

Objectifs

Définir les termes suivants site de fixation, énergie de liaison, spécificité, affinité.

Expliquer la loi d'action de masse.

Connaître le formalisme utilisé pour l'étude de la fixation d'un ligand sur un site.

Repérer l'état d'équilibre et l'état de saturation.

Plan

- 1 Mécanisme physicochimique de l'interaction protéine-ligand (IPL)
- 2 Affinité d'un ligand pour son site

1 Mécanisme physicochimique de l'interaction protéine-ligand (IPL)

1.1 Site de fixation et ligand

En biochimie, la reconnaissance moléculaire fait référence au processus par lequel les macromolécules biologiques interagissent entre elles ou avec diverses molécules

plus petites par le biais d'interactions non covalentes pour former un complexe spécifique. Dans une interaction protéine-ligand (IPL), la macromolécule considérée est une macromolécule réceptrice (récepteur) dont la structure tridimensionnelle et/ou la structure quaternaire présente un domaine voire plusieurs domaines particuliers pouvant interagir avec une autre molécule appelée ligand. Au sens courant, cette protéine est une enzyme, un récepteur, un transporteur mais la molécule peut aussi être un acide nucléique. L'entité « ligand » est en général une petite molécule qui peut être un substrat, un coenzyme, un effecteur, (agoniste ou antagoniste), une hormone, une drogue, un métabolite ou un substrat de transport, etc. Le processus de ces interactions protéine-ligand présente trois caractéristiques déterminantes : (i) la spécificité, qui distingue le partenaire de liaison très spécifique des partenaires moins spécifiques ; (ii) l'affinité, qui caractérise quantitativement l'interaction spécifique ; (iii) la stœchiométrie, qui est définie par le nombre de sites de liaison portés par la structure de la protéine réceptrice. En 1894, Emil Fisher proposait le modèle « clé-serrure » pour expliquer comment les systèmes biologiques interagissent de manière spécifique (Figure 1.1A). Cette image, avec l'idée de complémentarité des structures, s'est imposée pour décrire l'interaction ligand-récepteur, caractérisée par sa grande sélectivité, avec reconnaissance d'un ligand pratiquement unique. Cette complémentarité a été démontrée tant en termes de forme géométrique des surfaces en contact qu'en termes d'interactions chimiques et physiques. On définit ainsi des domaines d'interaction dans lesquels les ligands peuvent se lier à des sites moléculaires bien précis appelés « sites de liaison ».

DÉFINITION

Le **site de liaison (ou de fixation)** d'un ligand est composé de l'ensemble des résidus qui prennent part à une interaction protéine-ligand. Chaque résidu est précisément localisé, l'aire de contact et les liaisons entre les groupes fonctionnels du ligand sont précisément définies et ajustées, les attractions et les répulsions intervenant à l'échelle d'un résidu. On parle dans ce cas de « reconnaissance spécifique » ou de « **liaison spécifique** ». Elle est typiquement caractérisée par une forte affinité et une faible stœchiométrie.

Un exemple célèbre d'interaction protéine-ligand est l'interaction anticorps-antigène, dont la spécificité est importante et qui est à la base de la réaction humorale en immunologie (le ligand antigène est le plus souvent de nature protéique). Un exemple d'IPL est présenté dans la Figure 1.1 pour illustrer la complémentarité géométrique (Figure 1.1 AB) et celle plus moléculaire définissant un site de fixation pour un ligand donné (Figure 1.1 BC).

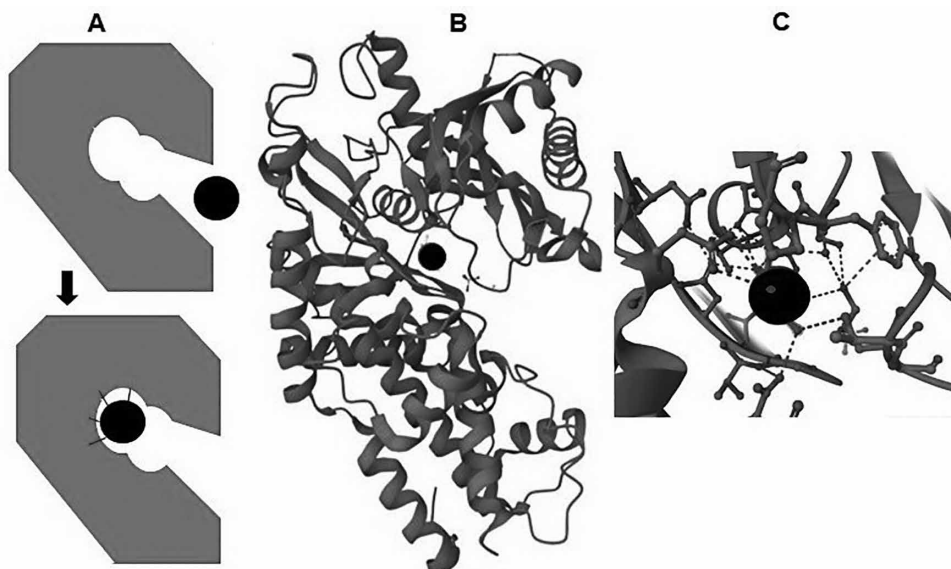


Figure 1.1 – Modèles d'interaction hexokinase D-glucose (voir aussi cahier couleur Figure CC13).

A. Modèle clé-serrure d'une interaction protéine-ligand. La protéine est colorée en gris, le ligand en noir et les liaisons au niveau du site de fixation symbolisées par des traits noirs.

B. Structure 3D, définie avec une résolution de 2,95 Å, du complexe formé par une hexokinase de levure *Saccharomyces cerevisiae* avec le glucose (α -D-glucopyranose) (<https://doi.org/10.2210/pdb3B8A/pdb>).

C. Zoom sur le site de fixation du glucose sur l'hexokinase. Les liaisons hydrogène sont notées en pointillés.

REMARQUE

Le ligand est souvent une « petite molécule », voire un atome ou un ion. Toutefois, des entités macromoléculaires peuvent être considérées comme des ligands lorsqu'elles ont en commun le caractère de reconnaissance spécifique. On peut citer pour exemples, le cas du complexe ADN-polymérase/ADN au cours de la transcription ; la fixation d'un répresseur sur le segment « opérateur » d'un gène ; ou celui de l'interaction d'un récepteur de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) avec la protéine G, qui est essentielle dans la transduction d'un signal extérieur en une réponse cellulaire (Figure CC1).

1.2 Nature des interactions protéine-ligand

La particularité de l'interaction spécifique entre le ligand et son site de fixation réside dans son caractère non covalent et réversible. Les liaisons qui interviennent dans la reconnaissance moléculaire sont les mêmes que celles qui assurent la structure secondaire des macromolécules : ce sont des liaisons non covalentes, dites « faibles » (environ 20 fois moins fortes que des liaisons covalentes). Elles ne peuvent donc assurer une liaison solide que lorsqu'un

grand nombre d'entre elles se forment simultanément. Ainsi, l'interaction globale spécifique ligand-site de fixation résulte de plusieurs interactions (Figures 1.2) qui interviennent sur une aire allant d'une centaine à plusieurs centaines d'angströms carrés ($\text{\AA}^2$). On distingue classiquement :

- les **liaisons hydrogène** (Figure 1.2A) qui correspondent à un partage d'un atome d'hydrogène entre deux groupements de nature polaire (répartition asymétrique des charges). C'est un cas particulier d'interaction dipôle-dipôle. Des molécules d'eau peuvent, dans certains cas, relier ligand et récepteur en engageant des liaisons hydrogène. L'énergie d'une liaison hydrogène varie en intensité en fonction de la quatrième puissance de l'inverse de la distance ;
- les **interactions électrostatiques** (charge-charge ou charge-dipôle) (Figure 1.2B), faisant intervenir des résidus polaires et/ou chargés. L'intensité des forces électriques dues à l'attraction des charges positives et négatives diminue en fonction de l'inverse du carré de la distance entre le ligand et le récepteur ;
- les **forces de van der Waals**, dont la nature est électrostatique, même si la charge totale des molécules est électriquement neutre. En effet, au sein de l'édifice moléculaire, il peut exister une inégalité de répartition des charges positives (noyau) et négatives (électrons) créant un dipôle. On conçoit alors assez facilement la présence de force d'attraction entre deux dipôles voisins (interaction dipôle-dipôle), lorsque les atomes sont très proches (de quelques $\text{\AA}$) (Figure 1.2C). La forme des surfaces d'interactions est donc globalement complémentaire, permettant un fort rapprochement des atomes des deux partenaires. Un exemple particulier est celui de l'empilement des cycles aromatiques (noyaux benzéniques) ;
- les **liaisons non polaires**, appelées aussi interactions hydrophobes (Figure 1.2D), dans lesquelles prennent part les résidus non polaires du site de fixation (résidus aromatiques ou aliphatiques). Ces interactions non polaires s'établissent pour éviter l'interaction peu favorable avec les molécules d'eau, qui, en s'organisant autour de chaque élément apolaire, permettaient leur solvation.

De nombreux effets physiques déterminent la stabilité et la spécificité d'une IPL. Les surfaces des deux partenaires sont généralement complémentaires : elles engendrent un grand nombre de liaisons hydrogène et de contacts stériques favorables et amènent des groupes de charges opposées à proximité les uns des autres. Mais pour réaliser le contact entre les deux partenaires, l'interaction a une contrepartie : il faut déplacer de chaque surface les contre-ions et de nombreuses molécules d'eau^{1, 2} (rupture du réseau de liaisons H) et il faut « payer » un prix entropique de rotation et translation d'un partenaire par rapport à l'autre. Ces contacts permettent aussi la libération des molécules d'eau dans le milieu, ce qui se traduit par une augmentation du désordre et donc de l'entropie du système¹.

1. Perozzo, 2004.

2. Cooper, 1994.

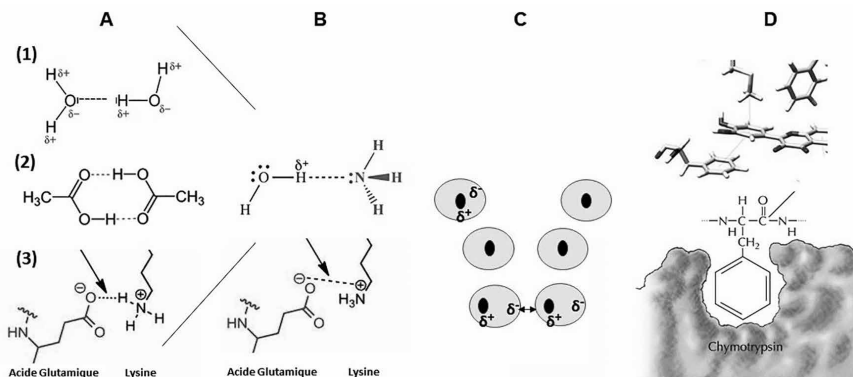


Figure 1.2 – Nature des interactions dans un complexe protéine-ligand.

Un ligand est fixé sur son site de fixation par (A) des liaisons hydrogène (H) (partage d'un atome H) ; (B) des liaisons électrostatiques (liaison entre deux charges de signe opposé) : les liaisons H résultent d'une interaction électrostatique entre la charge partielle positive (δ^+) portée par l'atome H et le plus souvent, les charges partielles négatives (δ^-) d'un élément ayant un doublet non liant porté par F, N, O (exemples lignes (1) et (2)). La ligne 3 montre l'association entre deux résidus par une liaison H (A) ou par une interaction électrostatique (B). Les interactions sont indiquées par une flèche. (C) Des liaisons de van der Waals apparaissent lorsque des atomes (rond gris) sont si proches (distance inférieure à 5 nm) qu'un réarrangement des charges δ^+ du noyau (rond noir) et une déformation du nuage électronique induisent un moment dipolaire et permettent une faible attraction entre les deux atomes. (D) Les interactions hydrophobes résultent du rapprochement des groupements apolaires minimisant ainsi les contacts avec l'eau.

Ainsi, ces forces de l'interaction entre les deux structures sont d'origine thermodynamique :

- **l'enthalpie de liaison (ΔH)** est généralement traitée comme la somme des changements d'énergie résultant de contacts de van der Waals, liaisons hydrogène, paires d'ions et toute autre interaction polaire et apolaire à l'interface de liaison³. Cependant, l'effet thermique d'une réaction de liaison est une propriété globale de l'ensemble du système, pour lequel il y a les contributions non seulement du soluté, mais aussi du solvant (les interactions favorables peuvent en perturber d'autres)⁴. En fait, le changement d'enthalpie lors de la liaison est le résultat de la formation et de la perturbation de nombreuses interactions individuelles, y compris la perte des liaisons hydrogène et les interactions de van der Waals formées entre la protéine et le solvant et entre le ligand et le solvant, la formation des interactions non covalentes entre la protéine et le ligand, et la réorganisation du solvant près des surfaces du complexe ;
- **l'entropie (S)** est considérée comme une mesure du désordre ou du caractère aléatoire des atomes et des molécules d'un système. C'est une propriété thermodynamique globale d'un système, et au cours d'une transformation, le signe positif ou négatif de la variation d'entropie (ΔS) indique respectivement l'augmentation et la diminution globale des degrés de liberté du système. Elle peut se décomposer en plusieurs composantes suivant la composition moléculaire du système considéré⁵.

3. Li, 2014.

4. Cooper, 1994.

5. Amzel, 2000.

Le changement d'entropie associé à une IPL s'écrit :

$$\Delta S = \Delta S_{\text{solv}} + \Delta S_{\text{conf}} + \Delta S_{\text{r/t}} \quad (1.1)$$

ΔS_{solv} représente la variation de l'entropie du solvant, en raison de la libération de solvant (molécule d'eau) lors de la liaison, ce qui contribue souvent favorablement à l'entropie de liaison en raison de sa grande valeur positive ; ΔS_{conf} représente le changement d'entropie conformationnelle reflétant les changements dans la liberté conformationnelle de la protéine et du ligand lors de la liaison, ce qui peut contribuer favorablement ou défavorablement à l'entropie de liaison car le degré de liberté du complexe peut augmenter ou diminuer par rapport à ceux de la protéine et du ligand libres non liés⁶ ; $\Delta S_{\text{r/t}}$ représente la perte des degrés de liberté de translation et de rotation de la protéine et du ligand lors de la formation du complexe (réduction du nombre de particules en solution), et contribue défavorablement à l'entropie de liaison⁷. Les trois termes entropiques ci-dessus déterminent la variation nette de l'entropie, la variation nette de l'entropie positive et négative contribuant favorablement et défavorablement à l'énergie libre de liaison, respectivement. En pratique, on considère l'énergie libre de liaison $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, dont le signe donne le sens de l'évolution spontanée du système.

Dans tous les cas, la possibilité de regrouper sur une aire limitée un certain nombre de liaisons non covalentes associant des éléments complémentaires permet une association spécifique, dont l'énergie de liaison peut être de l'ordre de celle des liaisons covalentes. De plus, l'établissement de liaisons non covalentes n'étant jamais gêné par des barrières énergétiques élevées, la cinétique d'association est généralement rapide.

Il est important aussi de noter qu'il existe des cas où la fixation va entraîner des modifications de la structure tertiaire de la protéine, c'est-à-dire un changement de conformation : la protéine va réajuster le positionnement de certains de ces groupes chimiques pour optimiser les interactions avec le ligand. Finalement, le caractère progressif de l'établissement des liaisons non covalentes et la multiplicité des configurations d'accès au stade final font qu'il n'y a guère de « barrière entropique et/ou énergétique » à la formation des complexes⁸.

Pour cette raison, et sachant que la fonction mais aussi la fragilité d'une protéine (thermosensibilité et dénaturation possible à des températures élevées) sont le résultat de sa capacité de flexibilité, trois modèles d'interaction différents, le modèle clé-serrure (*lock-and-key*), l'ajustement induit (*induced fit*) et la sélection conformationnelle (*conformational selection*) ont été proposés pour expliquer les mécanismes de liaison protéine-ligand :

- les conditions préalables du **modèle clé-serrure**⁹ (Figure 1.3) sont que la protéine et le ligand sont rigides et que leurs interfaces de liaison doivent être parfaitement adaptées. Par conséquent, seul le ligand de taille et de forme correctes (la clé) peut être inséré dans le site de la protéine (la serrure). Cependant, ce modèle ne peut

6. MacRaild, 2007.

7. Amzel, 2000.

8. Dunitz, 1995.

9. Fischer, 1894.