

Mesure, sans contact, des forces agissant sur les protéines dans les microdomaines membranaires.

Masson¹, Casanova², Turkcan², Voisinne¹, Popoff¹, Vergassola¹, & Alexandrou²

¹ Institut Pasteur, 25/28 rue du Docteur Roux, 75116, Paris France

² Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau, France

jbmasson@pasteur.fr

Ces dernières années le mouvement des protéines et des lipides dans les membranes cellulaires ainsi que les liens entre ces mouvements et leurs diverses fonctions ont attiré un grand intérêt [1]. Les avancées faites sur le marquage des protéines, tout particulièrement celles dans le domaine des nanoparticules et des quantum dots permettent de suivre leurs trajectoires pendant de longues périodes. La plupart des analyses de trajectoires se font par l'intermédiaire de l'étude de la déviation standard en fonction du temps. Cependant, un grand nombre d'information supplémentaires est stockée dans la trajectoire complète et peut être exploitée.

Un des aspects importants et souvent négligé, car peu accessible par la déviation standard, est la présence de champs de forces agissant sur ces protéines. Nous proposons une méthode générale basée sur des inférences bayésiennes [2] qui permet d'extraire, à partir de trajectoires de nanoparticules, des cartes de forces agissant sur les protéines. Ces inférences donnent de bons résultats avec des distributions à posteriori de forces très étroites et des convergences très rapides.

La modélisation est simple : la protéine est considérée comme un marcheur Brownien évoluant dans un champ de force. La probabilité d'aller d'un point à un autre est gouvernée par l'équation de Smoluchowski [3], ce qui rend l'inférence facilement applicable car il existe de nombreuses solutions exactes à cette équation. Le domaine dans lequel évolue la protéine est discrétisé et les forces sont supposées constantes dans les sous domaines correspondant. Ainsi la distribution à posteriori de l'ensemble des paramètres, U , connaissant la trajectoire, T , vaut $P(U|T) = \prod_{i,j=1}^n P(\mathbf{F}_{i,j}, D|T)$ ou $\mathbf{F}_{i,j}$ est le vecteur force du sous domaine (i, j) et D la diffusivité du couple protéine-nanoparticule et

$$P(\mathbf{F}_{i,j}, D|T) \propto \prod_{\mu: \mathbf{r}_\mu \in \mathcal{S}_{i,j}} \frac{\exp\left[-\frac{(\mathbf{r}_{\mu+1} - \mathbf{r}_\mu - \mathbf{F}_{i,j} \Delta t / \gamma)^2}{4D \Delta t}\right]}{4\pi D \Delta t}. \quad (1)$$

ou \mathbf{r} donne la position de la biomolécule, μ indexe les différents temps et ou le produit est restreint aux temps où la biomolécule est dans le sous domaine (i, j) . Ainsi l'optimisation de l'inférence reste un processus non-linéaire mais séparable par partie sur chaque sous-domaine.

Nous avons testé cette technique expérimentalement [4] sur le récepteur transmembranaire de la toxine ϵ de cellules MDCK. Il fut marqué par des nanoparticules d'oxyde de lanthanide recouvert de fonctions amines et suivi pendant plusieurs dizaines de secondes à la résolution de 50 images par secondes. Les résultats révèlent des champs de forces complexes remettant en cause le modèle du pure confinement des protéines par le cytosquelette.

Références

1. M.J. SAXTON, Single-particle tracking : connecting the dots, *Nature Methods.*, **5** 671 (2008).
2. D.J. MCKAY, Information Theory, Inference, and Learning Algorithms, *Cambridge University Press*, (2003).
3. H. RISKEN, The Fokker-Planck Equation : Methods of Solutions and Applications *Springer*, (1989).
4. J.-B MASSON *et al*, Inferring maps of forces inside cell membrane microdomains, *Phys. Rev. Lett.*, (2009 to be published) .