

Inférence de la diffusion anormale, à partir d'expérience de suivi individuel de particules dans les cellules vivantes

Le milieu cellulaire est l'un des systèmes physiques les plus complexes connus à ce jour. La cellule, entité fondamentale de la vie, bien que petite (entre 10 et 100 μm chez les eucaryotes), comporte plusieurs niveaux d'organisation. On y trouve des structures variées, comme les organites (voir Figure 1) qui, en réalisant des actions spécifiques, gèrent le métabolisme de la cellule et la maintiennent en vie à l'image des organes des animaux. Aussi, il y a le cytosquelette (voir Figure 1), composé d'au moins deux parties. La première est constituée des filaments d'actine organisés en un dense réseau, ils donnent sa rigidité à la cellule. La seconde de microtubules véritable autoroutes sur lesquels sont transportés des cargos de nutriments par des protéines motrices. Enfin, le cytoplasme, c'est un liquide complexe composé de protéines qui occupe de 30 à 50% du volume de la cellule. Les protéines (voir Figure 1) sont des composés chimiques d'une grande richesse de formes et de fonctions, elles sont nécessaires aux réactions propres à la vie. Chacun des objets présentés ci-dessus peut se déplacer dans la cellule, on parle de transport intracellulaire, de manière à réaliser les tâches qui lui incombent : en très gros des réactions chimiques.

La compréhension des mécanismes de transport est cruciale pour comprendre comment les réactions chimiques restent efficaces dans un milieu si complexe, mais aussi pour le traitement de maladies dégénératives qui modifient l'efficacité du transport et mettent en péril cellules et patients.

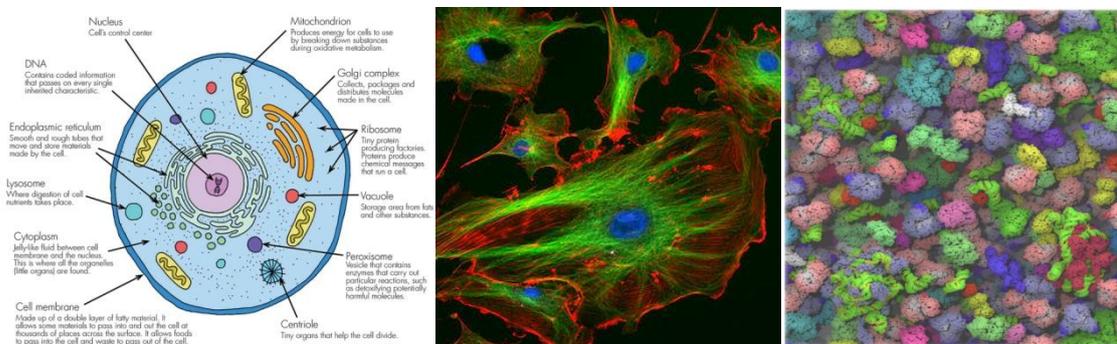
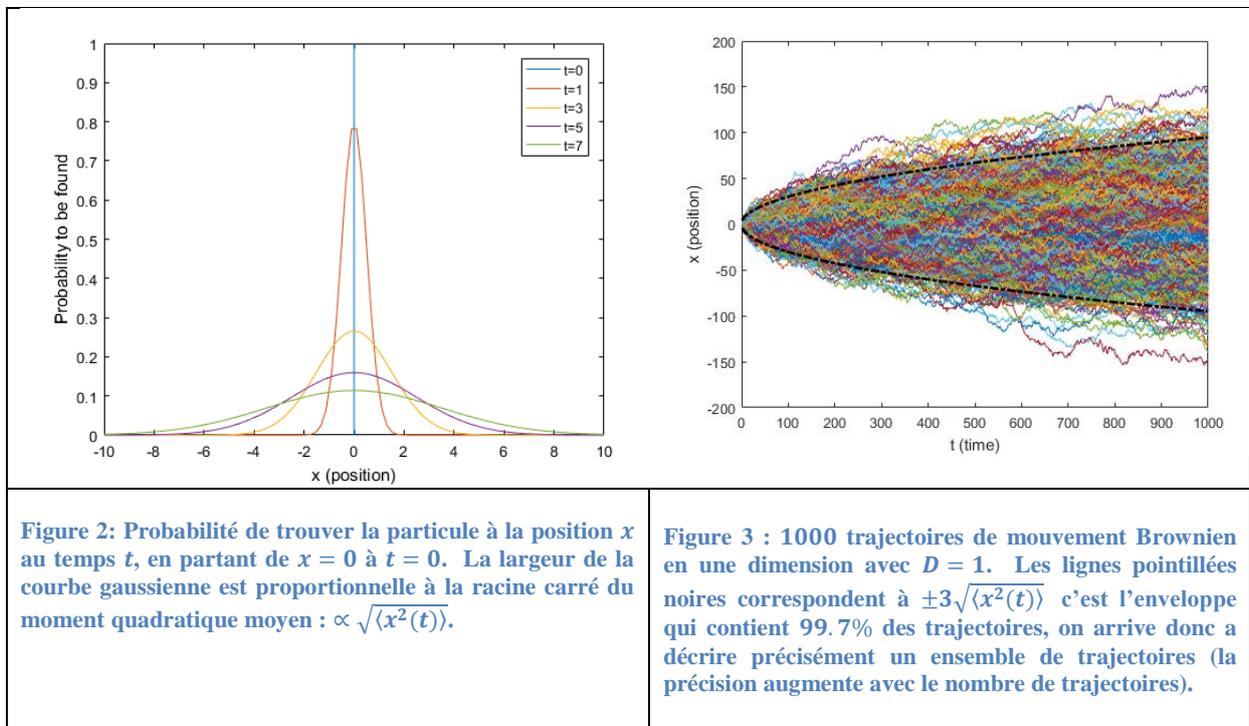


Figure 1 : 3 niveaux d'organisation dans la cellule. De gauche à droite : Les organites - Le cytosquelette avec microtubules (vert) et les filaments d'actine (rouge) et le noyau (bleu) - Les protéines densément agencées dans le cytoplasme

A l'intérieur de la cellule, la majorité des objets n'ont pas de moteur pour diriger leur mouvement (hormis les cargos munis de leurs protéines motrices sur les microtubules). Leurs déplacements sont dus aux chocs successifs qu'ils reçoivent en rencontrant d'autres objets du voisinage, les trajectoires intracellulaires sont alors extraordinairement complexes. Nous devons à Einstein (1905) la première théorie du mouvement dit Brownien qui a permis d'expliquer les observations du botaniste Brown (1827), qui au microscope a repéré le mouvement erratique des grains de pollen dans l'eau. (voir le mouvement du pollen: <https://www.youtube.com/watch?v=Xscn-QSmFo4>)

Pour expliquer le mouvement du pollen, Einstein invoque l'existence des *atomes* (concept consensuel aujourd'hui mais largement débattu à cette époque), des objets insécables et

invisibles au microscope, qui manifestent leur présence en collisionnant le grain de pollen, le mettant ainsi en mouvement. Les déplacements du pollen sont irréguliers car il reçoit sans cesse des chocs venant de tous côtés (agitation moléculaire). L'astuce d'Einstein est de considérer que le grain de pollen est beaucoup plus grand que les molécules d'eau. Lors d'une expérience, entre deux moments où l'on enregistre sa position, le pollen a reçu tellement de chocs que son déplacement peut être vu comme aléatoire et décrit de manière probabiliste. Einstein utilise aussi des hypothèses de faible densité et que le pollen n'interagit pas autrement que mécaniquement avec l'eau. Ses résultats montrent que la probabilité de trouver la particule à une position x donnée à un temps t est donnée par une loi gaussienne centrée qui « s'étale » au cours du temps (voir Figure 2), on dit que l'objet diffuse. Le déplacement quadratique moyen (voir Figure 3) est l'observable qui décrit comment la position fluctue et donc la vitesse « d'étalement » de la probabilité. Cette relation est linéaire avec le temps $\langle x^2(t) \rangle = 6Dt$ où t est le temps et D ($m^2.s^{-1}$) est le coefficient de diffusion. Ainsi, D est l'unique observable nécessaire pour décrire la dynamique du grain de pollen.



Dans le cas du milieu intracellulaire, les hypothèses utilisées par Einstein pour le mouvement Brownien sont trop simplistes, ici on se situe dans un milieu très dense, avec de nombreuses interactions protéine-protéine, avec des objets de toutes tailles. Si bien que les prédictions du mouvement brownien ne correspondent pas aux expériences. En effet, on assiste à de la diffusion anormale où le moment quadratique moyen (MQM) dépend en loi puissance du temps $\langle x^2(t) \rangle = 2D_\alpha t^\alpha$ avec D_α le coefficient de diffusion généralisé et α l'exposant anormal. Lorsque $\alpha < 1$ le traceur que l'on regarde se déplace plus lentement que le mouvement brownien, il est sous-diffusif. Reste à élucider la raison de cette sous-diffusion. En effet, il existe plusieurs modèles qui, bien que basés sur des hypothèses microscopiques différentes, peuvent donner ce même comportement en loi puissance. On peut imaginer que le traceur observé, à cause de la forte densité de protéines, se retrouve bloquée pendant des temps longs ou que le milieu agit comme une collection de ressorts qui tend à s'opposer au mouvement ou encore que l'espace accessible au traceur est restreint et irrégulier (fractal par

exemple). Tous ces mécanismes, dont la liste n'est pas exhaustive, ralentissent le mouvement. De plus rien n'interdit que le meilleur modèle soit une combinaison de tous les mécanismes susnommés.

Dans ma thèse, je cherche donc à identifier (ou inférer), à partir d'une trajectoire de traceur à l'intérieur d'une cellule, la combinaison de mécanismes qui permet de modéliser la dynamique intracellulaire.

Yann Lanoiselée