

Compétition et sélectivité du transport dans un système nanofluidique biomimétique

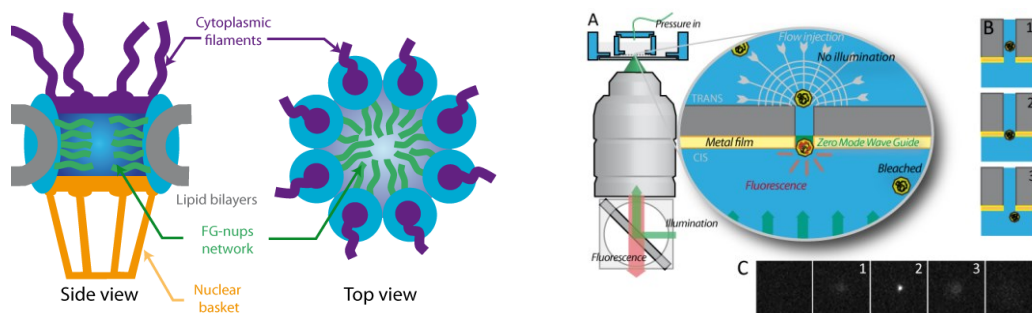
Encadrant : Fabien Montel, (fabien.montel@ens-lyon.fr)

Institut/Département : ENS de Lyon / Laboratoire de Physique (UMR 5672)

Les pores biologiques sont des acteurs essentiels pour le fonctionnement cellulaire. Les canaux ioniques sont par exemple à l'origine de la transmission de l'information neuronale alors que le pore nucléaire a un rôle essentiel dans la régulation de l'expression génétique [1,2]. Leur dysfonctionnement est impliqué dans des maladies aiguës ou chroniques (cancer, maladie de Charcot) et des infections virales (HIV, HBV). Une de leurs propriétés la plus remarquable est la sélectivité de ces canaux nanofluidiques et leur capacité à sélectionner dans le mélange complexe qu'est le milieu cellulaire uniquement la molécule qui doit être transportée et la direction de ce transport.

Dans le cas des pores impliqués dans le transport de macromolécules comme le pore nucléaire (Figure gauche) qui régule les échanges entre le noyau au cytoplasme il a été montré que les espèces transportées sélectivement comportaient un signal peptidique (NLS, nuclear localization signal) qui induisait une affinité plus importante pour un transporteur et in fine le canal central du pore nucléaire [1].

La grande variété de protéines ayant une affinité significative pour le pore nucléaire pose la question de la robustesse de ce mécanisme. Par exemple quelle est la sensibilité de phénomène aux changements de concentration d'un des compétiteurs sur le flux de matière d'une espèce en particulier ? De manière surprenante des travaux théoriques récents ont montré qu'une molécule pouvait présenter un taux de translocation plus important en présence de molécules compétitrices et qu'il existait un optimum de flux pour une affinité particulière [3,4].



Dans ce projet nous proposons d'utiliser une approche mimétique du pore nucléaire pour mesurer l'effet de la compétition entre plusieurs espèces à l'entrée du pore sur la sélectivité et le flux de molécules à travers ce dernier. Nous utiliserons des membranes nanoporeuses artificielles fonctionnalisées pour reproduire les éléments essentiels de ce phénomène. Nous mesurerons alors le lien entre affinité pour le nanopore et capacité à maintenir un flux important de matière à travers ce pore. La mesure de la fréquence de translocation sera réalisée à l'échelle de la molécule unique par Zero Mode waveguide, une méthode de champ proche optique fortement parallélisée développée dans l'équipe (Figure droite, [5,6]). Nos résultats permettront de construire une représentation quantitative et détaillée de l'impact de la compétition entre plusieurs acteurs à l'entrée du pore sur le paysage énergétique de translocation à travers le nanopore.

References :

1. The nuclear pore complex and nuclear transport. Wentz SR, Rout MP. Cold Spring **Harb Perspect Biol.** 2010 Oct;2(10):a000562.
2. Nuclear pore complex plasticity during developmental process as revealed by super-resolution microscopy. Selles J , Penrad-Mobayed M, Guillaume C, Fuger A, Auvray L, Faklaris O, Montel F. **Scientific Reports** 7 (14732) NOV 7 2017
3. Enhancement of transport selectivity through nano-channels by non-specific competition. Zilman A, Di Talia S, Jovanovic-Talman T, Chait BT, Rout MP, Magnasco MO. **PLoS Comput Biol.** 2010 Jun 10;6(6):e1000804.
4. Efficiency, selectivity, and robustness of nucleocytoplasmic transport. Zilman A, Di Talia S, Chait BT, Rout MP, Magnasco MO. **PLoS Comput Biol.** 2007 Jul;3(7):e125.
5. Zero-mode waveguide detection of flow-driven DNA translocation through nanopores. Auger T, Mathé J, Viasnoff V, Charron G, Di Meglio JM, Auvray L, Montel F. **Phys Rev Lett.** 2014 Jul 11;113(2):028302.
6. Zero-Mode Waveguide Detection of DNA Translocation Through FIB-organised Arrays of Engineered Nanopores. Auger T, Bourhis E, Donnez J, Durnez A, Di Meglio J-M, Auvray L, Montel F, Yates J, Gierak J. **Microelectronic Engineering** 187, 90-94 (2018)