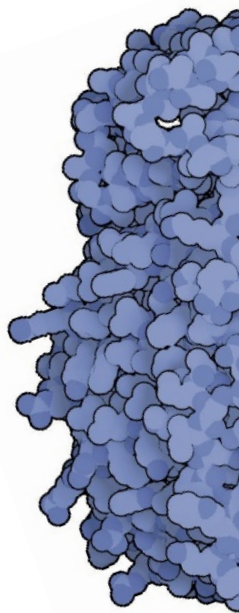


Les molécules du toucher se dévoilent

Comment les cellules détectent-elles le contact et la pression mécanique pour ensuite transmettre la perception tactile vers le cerveau ? Après des décennies d'interrogations, les chercheurs ont découvert quelques-unes des protéines à la clé de ce processus.



La jeune fille s'efforçait de garder bras et mains immobiles, mais ses doigts se tortillaient en tous sens. Si elle fermait les yeux, c'était encore pire. Ce n'est pas qu'elle manquait de force pour les maîtriser, non : elle n'avait pas vraiment de contrôle fin sur ses membres.

Carsten Bönnemann se souvient d'avoir examiné cette adolescente dans un hôpital de Calgary, au Canada, en 2013. En tant que pédiatre neurologue à l'Institut national américain des troubles neurologiques et des accidents vasculaires cérébraux, à Bethesda, dans le Maryland, il voyageait souvent pour s'occuper de cas déroutants. Mais cette fois, il dut reconnaître qu'il n'avait jamais rien vu de tel.

Si la jeune fille ne regardait pas ses membres, elle semblait dépourvue de toute indication sur leur position. Il lui manquait le sens de la disposition de son corps dans l'espace, une aptitude cruciale nommée «proprioception». «C'est quelque chose qui lui est totalement étranger», précise Carsten Bönnemann.

En 2016, son équipe a séquencé le génome de l'adolescente et celui d'une autre jeune fille présentant des symptômes similaires, et a identifié des mutations dans un gène noté *Piezo2*.

Par une heureuse coïncidence, quelques années plus tôt, en 2010, l'équipe d'Ardem Patapoutian, de l'institut de recherche Scripps, à La Jolla, avait identifié la fonction de ce gène. Alors qu'ils cherchaient à déterminer par quels mécanismes les cellules sentent le toucher, ces chercheurs avaient démontré que le gène en question codait une protéine sensible à la pression physique.

LES PROTÉINES PIEZO, DES CANAUX IONIQUES MÉCANOSENSIBLES

La découverte de cette protéine, Piezo2, et d'une autre apparentée, Piezo1, a été l'apogée de plusieurs décennies de recherche sur les mécanismes qui contrôlent le sens du toucher. Les Piezo sont des canaux ioniques – c'est-à-dire des pores dans la membrane cellulaire qui permettent le passage des ions – sensibles à une tension mécanique. «Nous avons beaucoup appris sur la façon dont les cellules communiquent, et c'est presque toujours par signalisation chimique, explique Ardem Patapoutian. Ce dont on est en train de s'apercevoir aujourd'hui, c'est que la sensation mécanique d'une force physique est aussi un mécanisme de signalisation. Et pour l'heure, on en sait très peu à ce sujet.»

>

L'ESSENTIEL

> Le sens du toucher repose sur des canaux ioniques sensibles aux forces mécaniques et présents dans la membrane des cellules, que l'on commence tout juste à identifier.

> Ces molécules sont impliquées dans les sens du toucher, de l'équilibre,

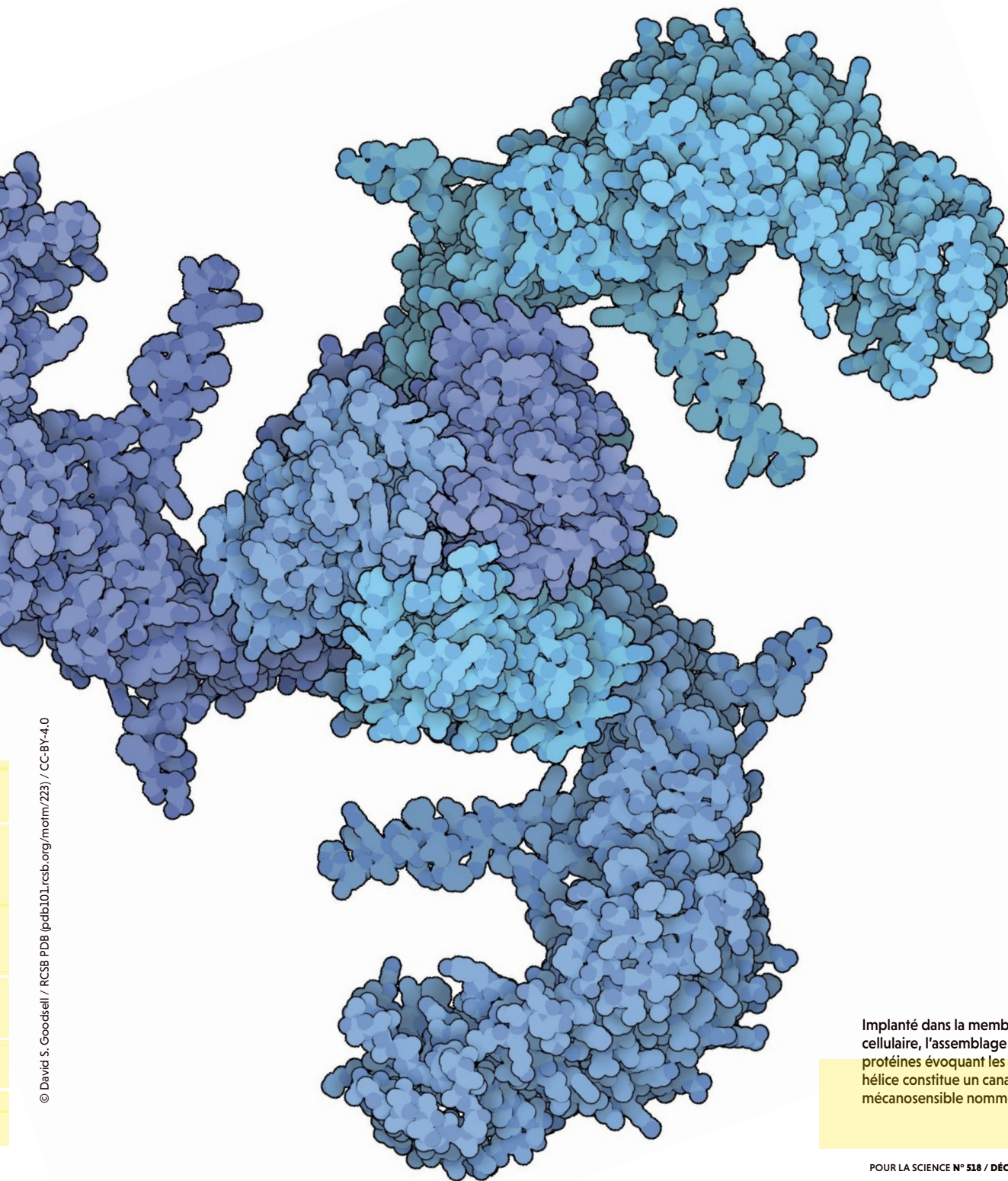
de l'ouïe... Elles jouent aussi un rôle dans la formation des os ou la perception de la circulation sanguine par les cellules.

> Des anomalies de ces mécanorécepteurs sont à l'origine de diverses maladies, telles que certaines douleurs chroniques.

L'AUTRICE



AMBER DANCE
journaliste scientifique
indépendante basée
à Los Angeles, en Californie



Implanté dans la membrane cellulaire, l'assemblage de trois protéines évoquant les pales d'une hélice constitue un canal ionique mécanosensible nommé Piezo1.

> Le toucher contribue au fonctionnement de presque tous les types de tissus et de cellules, précise Ardem Patapoutian. Les organismes interprètent les forces pour comprendre leur monde, que ce soit pour apprécier une caresse ou éviter un stimulus douloureux. Dans le corps, les cellules perçoivent le sang circuler, l'air gonfler les poumons, l'estomac ou la vessie se remplir. De même, l'audition fait intervenir des cellules de l'oreille interne qui détectent la pression des ondes sonores.

DES STRUCTURES ÉTUDIÉES PAR CRYOMICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Au cours de la dernière décennie, les études sur les canaux Piezo et d'autres canaux ioniques mécanosensibles se sont multipliées. Plus de 300 articles scientifiques ont été publiés sur les seuls Piezo depuis trois ans. L'une des questions soulevées est de savoir comment ces protéines, situées dans la membrane cellulaire, détectent les forces et y réagissent. Grâce à la cryomicroscopie électronique [qui consiste à congeler à très basse température des tissus biologiques pour pouvoir les observer avec un microscope électronique de fort grossissement, ndlr], les scientifiques ont progressé dans l'élucidation de la structure – quelque peu intrigante – de ces canaux Piezo, qui apparaissent ainsi formés de trois pales, comme une hélice; mais à ce jour, on ignore encore le mécanisme d'action précis de ces pores.

Les chercheurs découvrent également que les Piezo participent à d'autres fonctions que le toucher et la proprioception. Par exemple, ils aideraient à expliquer pourquoi certaines personnes sont résistantes au paludisme, et peut-être même pourquoi les cosmonautes perdent de la densité osseuse en orbite. Et, déjà, les scientifiques cherchent à cibler ces protéines sensibles aux forces avec des médicaments, pour traiter, par exemple, la douleur chronique. «On savait depuis longtemps que les cellules faisaient cela [à savoir détecter les forces et les pressions, ndlr], mais nous n'avions aucune idée de la façon dont elles s'y prenaient», précise Miriam Goodman, physiologiste sensorielle à l'université Stanford, en Californie. «Les Piezo ont vraiment tout changé.»

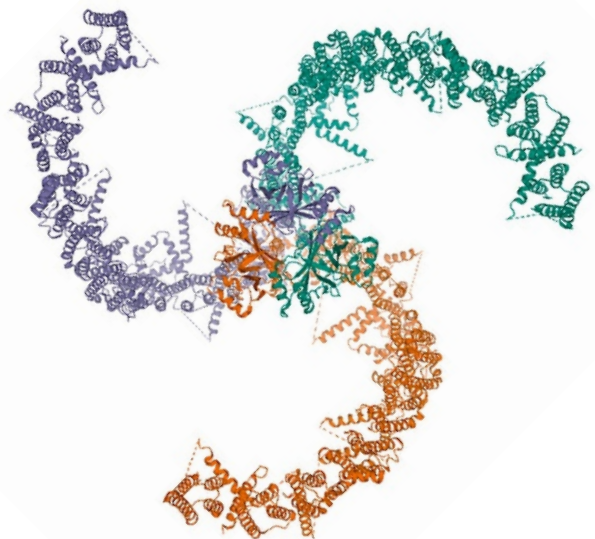
Le toucher a longtemps été un sens complexe... D'autres aptitudes sensorielles, comme la vue et le goût, sont beaucoup mieux comprises, explique Ardem Patapoutian: les photons qui atteignent l'œil ou les molécules qui s'infiltrant dans le nez et sur la langue activent tous des récepteurs de la même famille. Ces derniers déclenchent alors l'ouverture de canaux ioniques dans les membranes cellulaires et permettent ainsi à des ions positifs d'entrer dans les cellules. Ce qui les dépolarise, et le stimulus est ainsi converti

en un signal électrique que le cerveau décode et interprète.

Les scientifiques soupçonnaient que pour le toucher, la proprioception et l'audition, il devait exister une protéine agissant à la fois comme capteur de force et comme canal ionique, car pour l'ouïe par exemple la signalisation [la conversion du stimulus en signal électrique, ndlr] se fait rapidement, en quelques microsecondes. Mais l'identité de ces protéines à la fois canaux et capteurs est longtemps restée mystérieuse, du moins chez les mammifères. En effet, les chercheurs avaient seulement trouvé quelques canaux mécanosensibles chez les bactéries, les drosophiles (ou mouches à vinaigre) et les vers nématodes.

On cherche déjà à cibler ces protéines pour traiter la douleur chronique

Ardem Patapoutian et son collègue Bertrand Coste ont alors élaboré un plan. Ils allaient mener leur recherche sur un type de cellules de souris dont ils savaient qu'elles étaient capables de transformer un très léger contact de la pointe d'une pipette en un courant électrique détectable. Bertrand Coste allait inactiver les uns après les autres les gènes dont il suspectait qu'ils pouvaient coder des canaux ioniques, un à un dans chaque lot de cellules, afin de rechercher le lot qui aurait soudainement perdu sa sensibilité au toucher. Confiant, il commença ainsi ses expériences,



pensant qu'il lui faudrait quelques mois, au mieux des semaines, pour obtenir un résultat.

En réalité, cela lui a pris une bonne partie de l'année. Peu avant la fin de 2009, il observa quelque chose – ou plutôt, il ne vit plus rien : alors qu'il piquait un lot de cellules avec sa pipette, elles ne réagirent pas. Le chercheur pensa qu'il avait dû éliminer un canal sensible aux forces. «C'était une très belle journée», se souvient Bertrand Coste, aujourd'hui chercheur du CNRS à Marseille. Avec Ardem Patapoutian, il nomma alors le gène de souris correspondant *Piezo1*, du mot grec signifiant «pression», et a rapidement identifié le *Piezo2*. Plus tard, en 2014, l'équipe a ensuite directement relié le *Piezo2* à la sensation de toucher dans les neurones sensoriels et les cellules de peau des souris.

Les chercheurs étaient alors très enthousiastes, se souvient Miriam Goodman, notamment parce que les protéines Piezo codées par ces gènes étaient très grosses et très complexes. Composée de plus de 2500 acides aminés et pesant 300 kilodaltons, la structure de *Piezo1* traverse la membrane cellulaire 38 fois : un record ! En comparaison, les protéines des mammifères contiennent en général jusqu'à 500 acides aminés.

DE TRÈS GROSSES PROTÉINES

Malheureusement, cette taille gigantesque a empêché les chercheurs de répondre à des questions essentielles : comment ces canaux ioniques perçoivent-ils les forces et pressions ? Comment s'ouvrent-ils et se ferment-ils ? La structure d'une protéine aide beaucoup à répondre à ce genre de questions, explique le biophysicien Roderick MacKinnon, de l'université Rockefeller, à New York. «Nous ne savons rien tant que nous ne l'avons pas vraiment visualisée.»

En effet, les techniques d'analyse de la structure des molécules, telles que la cristallographie aux rayons X et la spectroscopie de

résonance magnétique nucléaire, ne sont pas bien adaptées aux protéines complexes et de grande taille, explique le neuroscientifique Bailong Xiao, de l'université Tsinghua, à Pékin, ancien postdoctorant au laboratoire d'Ardem Patapoutian. Heureusement, à ce moment-là, quand Bailong Xiao installait son laboratoire en 2013, une autre méthode permettant d'obtenir des structures en haute résolution se développait : la cryomicroscopie électronique.

Son équipe a donc utilisé cette technique pour proposer, en 2015, les premières images de la structure tridimensionnelle de *Piezo1*. Depuis, les groupes de Bailong Xiao, Roderick MacKinnon et Ardem Patapoutian ont présenté d'autres versions en plus haute résolution de la protéine.

COMME LES TROIS PALES D'UNE HÉLICE

En septembre 2019, Bailong Xiao a poursuivi ses analyses avec une image de *Piezo2*, similaire à celle de *Piezo1* par sa taille et par sa forme. À ce jour, cette image donne la vue la plus nette des extrémités des trois pales du complexe protéique, qui bougent et sont donc difficiles à visualiser. Les images sont saisissantes. Trois protéines Piezo s'associent en un complexe trimère qui traverse la membrane plasmique de la cellule (*voir l'encadré page 38*). À partir du pore central, trois bras s'échappent ainsi en spirale, comme les pales d'une hélice. Ils s'incurvent vers le haut et l'extérieur, créant un profond sillon à la surface de la cellule.

Ardem Patapoutian et Bailong Xiao pensent que lorsqu'une force s'exerce sur la membrane, les pales déplacent des poutrelles protéiques à l'intérieur du canal, ce qui, d'une certaine façon, ouvre le pore. Pour Roderick MacKinnon, la façon inhabituelle dont les pales des Piezo plissent la membrane suggère un mécanisme distinct : si une poussée ou une traction augmente la tension de la membrane, le canal incurvé s'aplatirait, ce qui ouvrirait le pore. ➤

Trois vues, sous des angles différents, de la structure tridimensionnelle du canal ionique *Piezo2*, un autre canal ionique mécanosensible.

