

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.

