

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.

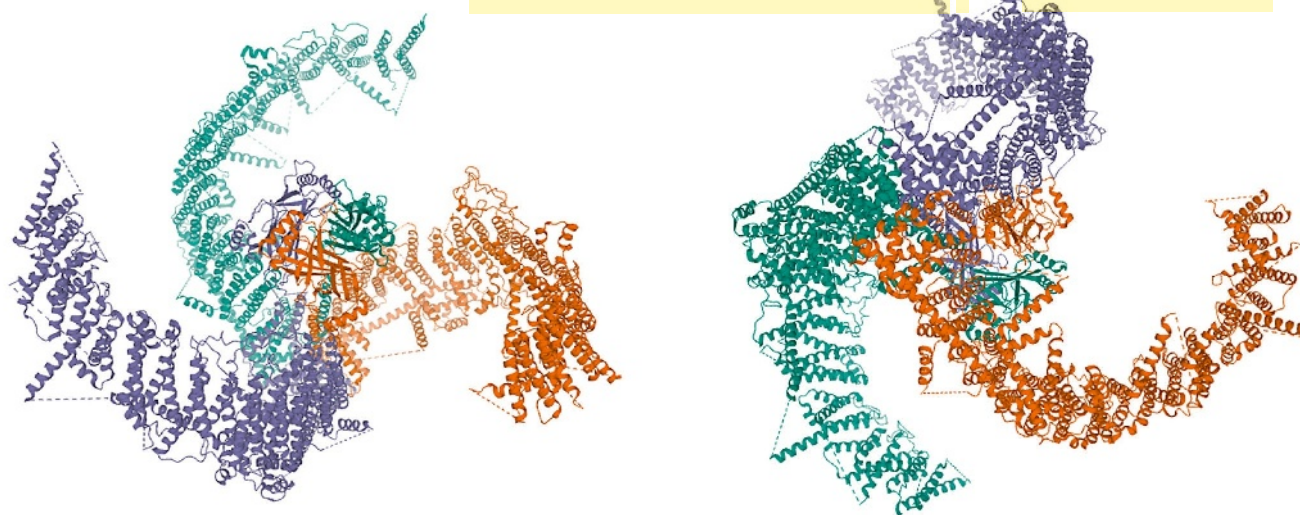
Son équipe a donc utilisé cette technique pour proposer, en 2015, les premières images de la structure tridimensionnelle de *Piezo1*. Depuis, les groupes de Bailong Xiao, Roderick MacKinnon et Ardem Patapoutian ont présenté d'autres versions en plus haute résolution de la protéine.

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.



> Ces hypothèses ne peuvent pas encore être vérifiées, car les chercheurs n'ont pour l'instant pu étudier que des protéines Piezo isolées, extraites de leur membrane et ayant donc une conformation fermée. Enregistrer une image d'un Piezo intégré à une membrane cellulaire et en conformation ouverte devrait aider les scientifiques à en comprendre ses secrets. « Nous voulons le voir

dans son environnement naturel », explique Ardem Patapoutian.

Plusieurs équipes essaient donc d'obtenir l'image d'un Piezo ouvert. Le groupe d'Ardem Patapoutian utilise un composé qui active le Piezo1 et qu'il a nommé Yoda1, d'après le surnom du maître Jedi dans la saga *Star Wars*. Patapoutian espère qu'avec la présence de Yoda1, Piezo1 pourrait s'ouvrir le temps d'une

CAPTEURS CELLULAIRES DE FORCES MÉCANIQUES

Les cellules présentent dans leur membrane des protéines spécialisées qui leur permettent de détecter les forces et les pressions. Les protéines Piezo sont parmi les mieux caractérisées chez les mammifères : elles forment des canaux qui transportent les ions de part et d'autre de la membrane cellulaire. Les chercheurs tentent de déterminer comment ces canaux s'ouvrent et se ferment.

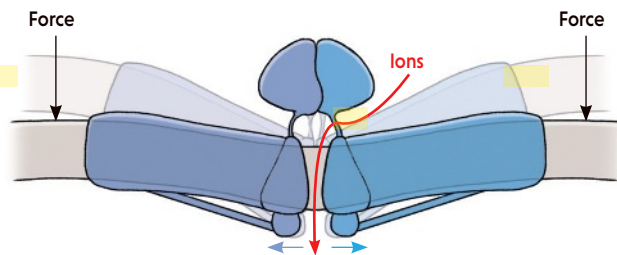
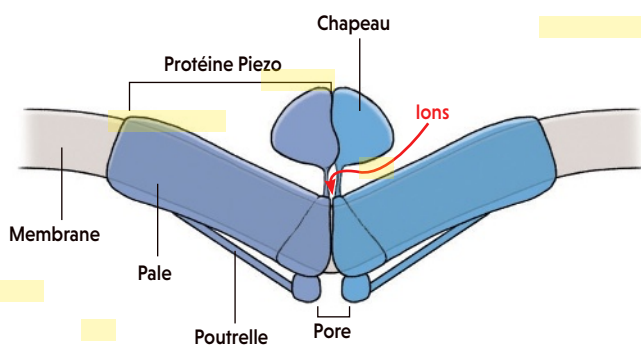
CANAL IONIQUE FERMÉ

Les images de canaux fermés révèlent qu'ils sont construits à partir de trois protéines Piezo, chacune apportant une pale et une poutrelle disposées autour d'un pore central. Le canal plisse la membrane dans laquelle il se trouve, formant ainsi une petite butte.

CANAL IONIQUE OUVERT

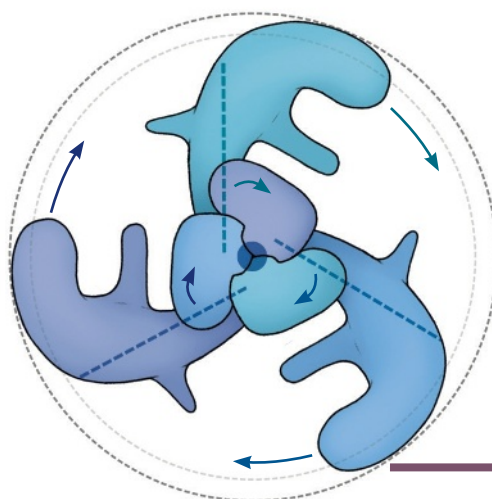
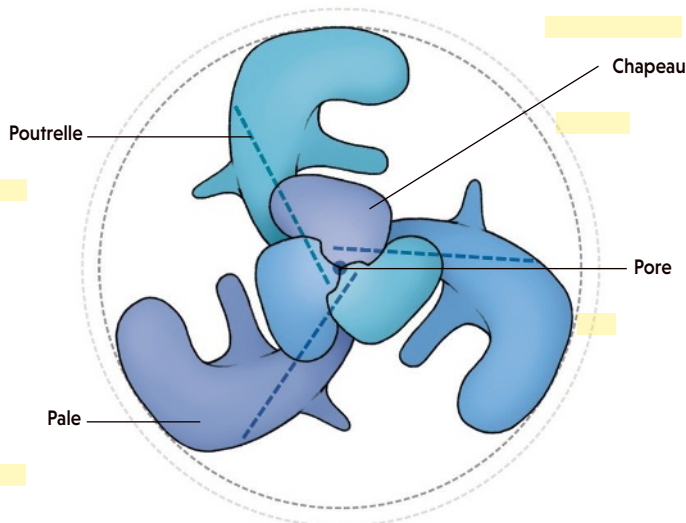
Il n'existe pas d'images de canaux Piezo ouverts, mais les chercheurs ont quelques hypothèses sur la façon dont ils pourraient s'ouvrir. Les pales incurvées s'aplatiraient pour ouvrir le pore, ou une force déplacerait les pales, agissant d'une manière ou d'une autre sur les poutrelles pour ouvrir le canal.

VUE DE PROFIL



La rotation des pales aurait pour conséquence l'ouverture du canal. Certaines études suggèrent que chaque pale peut bouger indépendamment.

VUE DU DESSUS



«photographie». Il s'intéresse également à l'insertion des protéines Piezo dans des membranes artificielles appelées «nanodisques», ce qui permettrait de stabiliser la conformation ouverte. Bailong Xiao, lui, utilise toujours la cryomicroscopie électronique pour visualiser l'échantillon sous différents angles d'inclinaison, ce qui permettrait de clarifier la structure des Piezo, que ce soit dans des membranes naturelles ou artificielles.

DES FONCTIONS DIVERSES DANS L'ORGANISME

Parallèlement à ces études structurales, les scientifiques découvrent que les protéines Piezo jouent des rôles variés dans l'organisme. En 2014, le neuroscientifique Alex Chesler a rejoint le Centre américain pour la santé intégrative et complémentaire, à Bethesda. Inspiré par la découverte de Bertrand Coste, il créa alors des souris dépourvues de protéines Piezo2 pour étudier leur rôle dans le toucher. Puis, un jour, il reçut un courriel de Carsten Bönemann, qui travaillait dans le même bâtiment que lui, à propos des jeunes filles qui ont perdu le sens de la proprioception.

Alex Chesler monta directement au bureau de Carsten Bönemann. Haletant, il annonça : «Vous n'avez pas idée de ce que vous avez sous les yeux!» Alex Chesler ne pouvait évidemment pas demander à ses souris dépourvues de Piezo2 ce qu'elles ressentaient, ou plutôt ne ressentaient pas, mais il pouvait interroger les gens...

Carsten Bönemann et lui invitèrent alors les jeunes filles à venir à Bethesda pour que leur état soit évalué plus en détail. Les deux adolescentes compensaient remarquablement bien leur handicap, en utilisant la vue pour réussir à marcher sur une ligne représentée au sol ou pour toucher une cible du doigt. Mais les yeux bandés, elles étaient complètement perdues. De même, elles sentaient les vibrations d'un diapason contre leur peau, car elles pouvaient l'entendre. Alors qu'en portant des casques antibruit, elles ne les remarquaient pas du tout.

COORDINATION DES MOUVEMENTS, DOULEURS CHRONIQUES...

Ardem Patapoutian a observé le même phénomène chez des souris : sans protéine Piezo2 dans les nerfs qui innervent les muscles et les tendons, les rongeurs souffrent d'un trouble de la proprioception et n'arrivent pas à coordonner leurs mouvements. Son équipe a également montré que les Piezo2 interviennent dans les neurones sensibles à la douleur, notamment dans les cas d'allodynie, un type de sensations douloureuses dans lesquelles même une légère caresse donne l'impression que l'on est piqué par des aiguilles. Certaines personnes atteintes



En revenant d'une mission sur la *Station spatiale internationale*, le cosmonaute russe Sergey Ryazanskiy a des difficultés à se tenir debout après son séjour en apesanteur. Il a probablement perdu de la densité osseuse en raison d'une sous-stimulation des canaux Piezo.

de douleurs neuropathiques souffrent d'une telle hypersensibilité en permanence.

Les souris aussi présentent une forme d'allodynie lorsqu'on leur injecte de la capsaïcine, la molécule des piments forts, ou après une lésion nerveuse... sauf s'il leur manque le gène *Piezo2*! D'ailleurs, en 2018, Alex Chesler et Carsten Bönemann ont également constaté des changements similaires dans la perception de la douleur chez les personnes présentant des mutations de *Piezo2*.

«La douleur chronique a un effet très néfaste et insupportable», explique Swetha Murthy, qui a dirigé l'une des études sur l'allodynie quand elle était postdoctorante dans l'équipe d'Ardem Patapoutian. «Je pense que nous pouvons commencer à identifier des cibles médicamenteuses pour le *Piezo2* dans ces cas de neuropathies.» Ainsi, Ardem Patapoutian et Alex Chesler sont tous deux à la recherche de molécules qui bloqueraient l'activité des Piezo2 au niveau d'un site douloureux, sans interférer avec les autres rôles des protéines dans l'organisme. «Il existe un énorme potentiel pour la découverte de médicaments qui cibleraient les canaux Piezo», déclare Bailong Xiao.

DES AFRICAINS RÉSISTANTS AU PALUDISME

Il n'y a pas que les neurones qui ont besoin de ressentir le toucher et la pression ; presque toutes les cellules sont soumises à des forces. Prenez les globules rouges (ou hématies) par exemple, qui se déforment pour se déplacer dans de minuscules capillaires sanguins. Les mutations provoquant une hyperactivation de Piezo1 engendrent un «ratatinage» de ces cellules sanguines, ce qui est à l'origine d'une anémie chez les personnes atteintes d'une maladie rare appelée «stomatocytose héréditaire avec hématies déshydratées» (DHS).

Article initialement publié sous le titre «*Feel the force*» dans la revue *Nature* (vol. 577, pp. 158-160, 9 janvier 2020), <https://www.nature.com/articles/d41586-019-03955-w>

© Nature Publishing Group