

«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

> Ces cellules sanguines «ratatinées» rappellent à Ardem Patapoutian celles que l'on retrouve dans la drépanocytose. En effet, la mutation du gène de la drépanocytose a persisté chez de nombreuses personnes d'origine africaine, car elle protège contre le paludisme. Dès lors, le chercheur se demande si des mutations de *Piezo1* feraient de même... Si tel est le cas, le taux de ces mutations devrait être relativement élevé chez les individus d'origine africaine.

En 2018, des analyses de grandes bases de données ont validé cette hypothèse: en fait, un variant particulier de *Piezo1* existe chez un tiers des personnes ayant une ascendance africaine. Et en 2019, l'équipe d'Elizabeth Egan, de l'université Stanford, a confirmé que les individus portant cette mutation de *Piezo1* résistent mieux au paludisme.

DES OS SOLIDES

Selon l'équipe de Bailong Xiao, les protéines *Piezo1* participent également à la formation et à l'entretien des os. Lorsque son équipe a «éteint» le gène *Piezo1* dans des ostéoblastes de souris – les cellules qui fabriquent les os –, les rongeurs ont grandi en étant plus petits et plus maigres que la normale. Les os longs supportant le poids de leur corps étaient plus légers, plus minces et plus fragiles que ceux des souris témoins.

De plus, en 2019, les chercheurs de l'équipe de Bailong Xiao ont montré que des rongeurs normaux partiellement suspendus en l'air, et qui n'ont donc pas à supporter leur poids en permanence, présentent des niveaux d'expression du gène *Piezo1* et des niveaux de masse osseuse plus faibles que les souris restées libres de leurs mouvements. Un phénomène qui ressemble beaucoup à ce qui arrive aux personnes atteintes d'ostéoporose, ou qui sont longtemps alitées, ainsi qu'aux cosmonautes à bord de la *Station spatiale internationale*, précise Bailong Xiao.

DES CANAUX MÉCANO-SENSIBLES POUR ENTENDRE

«La découverte des canaux *Piezo* représente un énorme pas en avant, affirme Kate Poole, biologiste à l'université de Nouvelle-Galles du Sud à Sydney, en Australie, mais il est également clair que l'histoire ne se limite pas aux *Piezo*.» En fait, les scientifiques qui s'intéressent à l'audition recherchent le canal approprié depuis quatre décennies. «Il y a eu beaucoup de fausses pistes dans cette histoire», précise Jeffrey Holt, neuroscientifique à l'hôpital pour enfants de Boston, dans le Massachusetts. «Mais maintenant, nous pensons que nous avons une assez bonne idée de la situation.»

En effet, la protéine canal qui joue un rôle clé dans l'audition se nomme TMC1. En 2018, lorsque Jeffrey Holt et ses collègues ont modifié la séquence d'acides aminés qui composent

cette protéine, ils ont aussi changé la capacité des cellules de l'oreille interne à traduire les signaux mécaniques [la pression des ondes sonores, ndlr] en signaux électriques. Et en 2019, une autre équipe a montré que la protéine TMC1 purifiée est capable de créer un canal ionique mécanosensible dans des bulles

On recherche d'autres familles de canaux mécanosensibles

de membranes artificielles. Toutefois, la structure de TMC1 reste un mystère, car il est difficile de purifier la protéine en quantité suffisante pour obtenir de bonnes images en cryomicroscopie électronique.

Quant à l'équipe d'Ardem Patapoutian, elle est aujourd'hui à la recherche de nouvelles familles de canaux mécanosensibles. En 2018, Ardem Patapoutian, Swetha Murthy et le biologiste Andrew Ward, de l'institut de recherche Scripps, ont présenté ce qu'ils pensent être le plus grand groupe de canaux activés mécaniquement. Ils connaissaient déjà une famille de protéines qui permettent aux plantes de ressentir la pression osmotique: les protéines OSCA. Et ils pensaient qu'elles pourraient être sensibles à davantage de forces. Et en effet, dans des cellules rénales humaines, les OSCA ont aussi réagi à l'étirement des membranes cellulaires.

Les chercheurs savaient également, grâce à des études antérieures, que les protéines OSCA sont étroitement liées à une autre famille de protéines chez les mammifères, les TMEM63. Les canaux TMEM63 des souris, des humains et même des drosophiles ont aussi réagi à l'étirement dans les expériences de Swetha Murthy. Ainsi, les protéines OSCA et TMEM63 constituent une grande famille de canaux mécanosensibles, commune à de nombreuses espèces vivantes.

Les canaux découverts jusqu'à présent ne peuvent pas, à eux seuls, expliquer tous les cas de mécanosensibilité cellulaire, explique Swetha Murthy, aujourd'hui biophysicienne et neuroscientifique à l'université de santé et de sciences de Portland, dans l'Oregon. Il s'agit désormais de trouver d'autres mécanorécepteurs. Et ces derniers assurent probablement plus de fonctions que celles connues aujourd'hui, affirme Ardem Patapoutian: «Nous avons à peine effleuré la surface.» ■

BIBLIOGRAPHIE

L. Wang et al., **Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel Piezo2**, *Nature*, vol. 573, pp. 225-229, 2019.

W. Sun et al., **The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation**, *eLife*, vol. 8, e47454, 2019.

S. E. Murthy et al., **OSCA/TMEM63 are an evolutionarily conserved family of mechanically activated ion channels**, *eLife*, vol. 7, e41844, 2018.

A. T. Chesler et al., **The role of Piezo2 in human mechanosensation**, *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, pp. 1355-1364, 2016.

J. Ge et al., **Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel**, *Nature*, vol. 527, pp. 64-69, 2015.

M. Szczot et al., **Piezo2 mediates injury-induced tactile pain in mice and humans**, *Sci. Transl. Med.*, vol. 10(462), eaat 9892, 2018.