

> 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 MÉCANOSENSIBLES 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.