

## Equipe Lesage

« Physiologie et Physiopathologie des Canaux Ioniques » :

Encadrant : Franck Chatelain (Chargé de Recherche)

Sujet : Rôle du canal TWIK1 dans la sensibilité du toucher.



### Accueil de M1 ou de M2

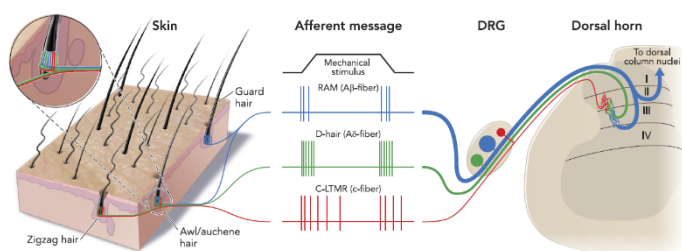
Possibilité de thèse pour les candidats motivés

Mots clés : canaux ioniques, thérapeutique, protéine membranaire, douleur

Outils : mutagénèse, culture cellulaire, imagerie confocale, électrophysiologie

L'équipe Lesage est localisée à l'IPMC au 2<sup>ème</sup> étage. Elle est composée d'1 directeur de recherche, de 3 chargés de recherche, de 3 ingénieurs, et d'1 étudiante en thèse. Elle fait partie d'un réseau national regroupé en « laboratoire d'excellence canaux ioniques d'intérêt thérapeutique ».

Les canaux potassiques jouent un rôle central dans le contrôle du potentiel de membrane et dans la régulation de l'excitabilité cellulaire. Cette dernière est essentielle pour la contraction musculaire, la genèse et la propagation des potentiels d'action, ou encore pour la sécrétion hormonale. Le dysfonctionnement de ces canaux est associé à des pathologies importantes telles que la dépression, la migraine, le diabète, les arythmies cardiaques ou encore le cancer. Nous étudions le fonctionnement, les régulations, le rôle physiologique et la pharmacologie des canaux potassiques à deux domaines pores (K2P) à but thérapeutique. Les K2P, découverts à l'IPMC, sont impliqués dans la douleur, le contrôle du rythme cardiaque, la sécrétion hormonale. En raison de leur importance biologique, ces canaux ioniques constituent une cible majeure des médicaments anti-douleur et anti-dépresseurs. Pourtant, certains K2P n'ont jusqu'à présent été que très peu caractérisés.



Plusieurs analyses de transcriptomique réalisées chez la souris ont montré que dans les fibres myélinisées de type A $\delta$ , A $\beta$  et proprioceptives, le canal TWIK1 était le mieux exprimé de tous les K2P. A l'heure actuelle, on ne connaît rien du rôle de ces canaux dans ce type de fibre. Le projet proposé ici consiste à caractériser les profils électrophysiologiques

des neurones qui expriment le canal TWIK1 dans les DRG prélevés chez la souris sauvage et de les comparer à ceux des souris KO pour TWIK1. Ce canal présente la particularité de changer de sélectivité en fonction des conditions environnantes. Nous souhaitons, par cette approche vérifier que cette propriété joue un rôle essentiel dans l'excitabilité de ces neurones. Ce projet permettra à l'étudiant intéresser de développer de précieuses compétences en électrophysiologie et en biologie cellulaire.

Publications récentes sur le sujet :

1. **TWIK1, a unique background channel with variable ion selectivity.** Chatelain et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2012, 109(14): 5499-504
2. **Altered and dynamic ion selectivity of K<sup>+</sup> channels in cell development and excitability.** Chen H, Chatelain FC, et al., *Trends Pharmacol Sci.* 2014 Sep;35(9):
3. TWIK-1, has a role in the regulation of heart rate and atrial size. Christensen AH\*, Chatelain FC\* et al., *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Aug;97:24-35