



NOUVELLE

Comment l'adrénaline accélère le cœur : un mécanisme reposant sur les canaux ioniques $\text{Ca}_v1.3$ et HCN

Mélanie Faure¹ , Isabelle Bidaud¹, Eleonora Torre², Pietro Mesirca¹, Matteo E. Mangoni¹

¹Institut de génomique fonctionnelle, UMR5203, Université de Montpellier, CNRS, Inserm, Montpellier, France.

²Department of molecular cardiology, IRCCS Istituto clinico scientifico Maugeri, Pavia, Italie.

melanie.faure@igf.cnrs.fr

> La régulation de la fréquence cardiaque est un phénomène physiologique de survie et d'adaptation contrôlé par le système nerveux autonome sympathique et parasympathique. Le système sympathique accélère la fréquence *via* la libération de catécholamines. Ce phénomène, connu sous le nom de « réponse chronotrope positive », se produit notamment lors d'un exercice physique. La réponse chronotrope intervient aussi lors de la réaction de « combat ou fuite » (« *fight or flight* ») : ce mécanisme physiologique de survie a été décrit pour la première fois en 1929 par Walter Bradford Cannon, et se déclenche lorsqu'un animal perçoit une situation dangereuse ou stressante. De nombreux réflexes et organes sont impliqués dans ce mécanisme, mais la réaction la plus perceptible est une accélération soudaine du rythme cardiaque *via* la libération de catécholamines circulantes par le système nerveux autonome sympathique.

Le rôle des canaux ioniques dans la réponse chronotrope aux catécholamines fait l'objet de recherches approfondies et de débats depuis 40 ans.

Les canaux cationiques HCN4 et les canaux calciques de type $\text{L Ca}_v1.3$: deux partenaires pour l'activité *pacemaker* du nœud sinusal

L'automatisme cardiaque, ou « activité *pacemaker* », est produit par les cellules *pacemaker* du nœud sinusal, une zone spécifique de l'atrium droit [1]. Ces myocytes spontanément actifs (dépourvus de potentiel électrique « de repos ») produisent un influx électrique sous la forme de potentiels d'action réguliers, qui se propagent dans le myocarde pour induire une contraction cardiaque coordonnée suivant la fréquence cardiaque. Le rythme cardiaque est ainsi déterminé par la fréquence des potentiels d'action dans le nœud sinusal. Cet automatisme

résulte d'une dépolarisation lente spontanée de la membrane plasmique des cellules *pacemaker* correspondant à la phase diastolique du cycle cardiaque, c'est-à-dire à l'intervalle entre la fin de la repolarisation et le seuil de déclenchement du potentiel d'action suivant. Cette « dépolarisation diastolique » (Figure 1A) résulte d'une dynamique finement contrôlée du passage des ions à travers la membrane plasmique [2]. En effet les cellules *pacemaker* ont la particularité d'exprimer un ensemble de canaux ioniques membranaires et des protéines régulatrices du calcium intracellulaire spécifiques. Parmi ces acteurs, les canaux HCN portent un courant appelé I_f (*funny current*), courant « drôle », du fait de sa dépendance « inverse » au potentiel de membrane : ce canal est en effet activé par l'hyperpolarisation qui se produit à la fin de la repolarisation, ce qui le place dans la fenêtre de voltage du potentiel *pacemaker* comprise entre -70

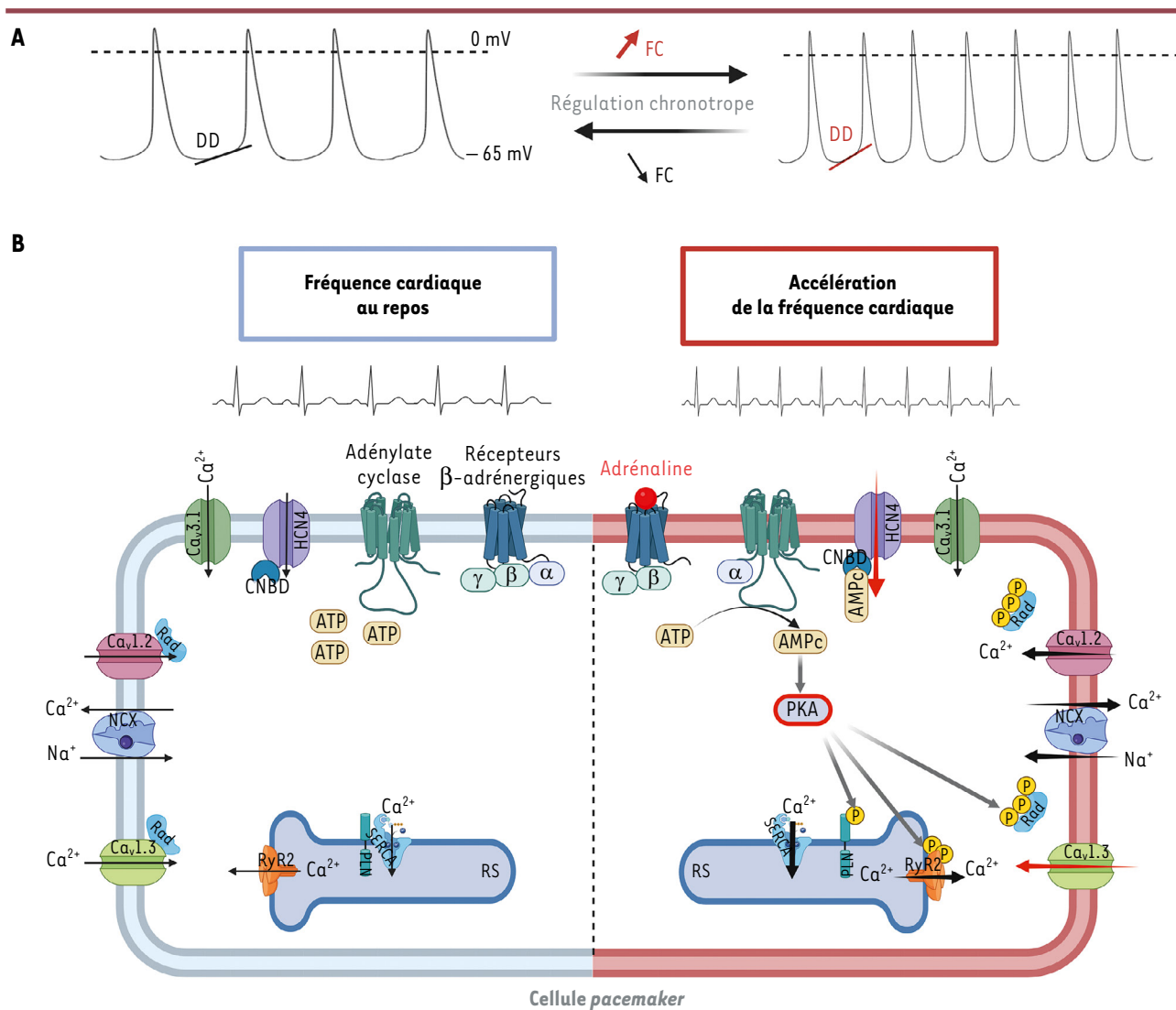


Figure 1. Modification de la pente de dépolarisation diastolique et implication des canaux ioniques pacemaker dans la réponse chronotrope à l'activation du système sympathique. A. La pente de dépolarisation diastolique (DD) des cellules sinusales *pacemakers* détermine la fréquence cardiaque : une pente plus forte est synonyme de fréquence élevée et *vice versa*. **B.** La stimulation β -adrénergique active l'adénylate cyclase (AC), et l'augmentation de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique (AMPc) qui en résulte active les canaux HCN4 portant le courant cationique entrant I_f . L'AMPc active également la protéine kinase A (PKA), qui phosphoryle la protéine Rad sur les canaux calciques de type L Ca_v1.3 et Ca_v1.2, ce qui augmente le courant calcique et conduit *in fine* à une augmentation de la fréquence cardiaque. RS : réticulum sarcoplasmique ; NCX : échangeur 3Na⁺/Ca²⁺ ; CNBD : cyclic nucleotide-binding domain ; PLN : phospholambane ; SERCA : sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase ; RyR2 : récepteur de la ryanodine de type 2.

et -40 mV [3]. Les canaux HCN contribuent donc à la dépolarisation synchrone et coordonnée de toutes les cellules *pacemaker* du nœud sinusal, notamment lors des changements de la fréquence cardiaque, tels que ceux de la réponse chronotrope aux catécholamines. La particularité de ce canal HCN est que le segment C terminal de la protéine qui

le constitue comporte un domaine de liaison aux nucléotides cycliques tels que l'adénosine monophosphate (AMPc). La concentration intracellulaire de l'AMPc est un facteur déterminant de l'activation des canaux HCN véhiculant le courant I_f , et donc de la pente de la dépolarisation diastolique qui détermine la fréquence cardiaque [4].

Les cardiomyocytes du nœud sinusal ont la particularité d'exprimer deux isoformes fonctionnellement distinctes des canaux calciques de type L portant le courant I_{cal} à travers la membrane plasmique : l'isoforme cardiaque Ca_v1.2, qui couple l'excitation à la contraction dans les cellules contractiles du myocarde, et l'isoforme Ca_v1.3 [5], qui s'active à des



potentiels de membrane plus négatifs que pour la précédente (*i.e.*, aux alentours de -60 mV), et qui est donc impliquée dans la dépolarisation diastolique de l'activité *pacemaker*. Les influx d'ions calcium (Ca^{2+}) transitant par les canaux $\text{Ca}_v1.3$ sont fonctionnellement couplés avec la libération, dans le cytoplasme, des ions Ca^{2+} contenus dans le réticulum endoplasmique par le récepteur de la ryanodine RyR2 [6], permettant une régulation fine de la dynamique intracellulaire du calcium. Les canaux $\text{Ca}_v1.3$ sont nécessaires pour que la stimulation β -adrénergique déclenche l'activité automatique de cellules *pacemaker* quiescentes [7]. L'activation de ces canaux est sous le contrôle du système nerveux autonome sympathique et parasympathique. En effet, la protéine Rad (*Ras-related GTP-binding protein*) est un modulateur négatif des canaux calciques de type L par sa liaison aux sous-unités $\beta 2$ -régulatrices du canal : sa phosphorylation par la phosphokinase A (PKA) à la suite de l'activation des récepteurs β -adrénergiques permet de lever cette inhibition en dissociant Rad de la sous-unité $\beta 2$ du canal, et ainsi d'augmenter la densité de courant I_{CaL} [8].

Contrôle de la fréquence cardiaque par les catécholamines

Les catécholamines (noradrénaline, adrénaline) activent les récepteurs β -adrénergiques des cellules *pacemaker* du nœud sinusal pour accélérer le rythme cardiaque en augmentant la pente de la dépolarisation diastolique de ces cellules. À la fin des années 1960, on a montré que l'adrénaline modifie la cinétique des courants membranaires de façon compatible avec une accélération de la dépolarisation diastolique. En 1979, Brown, DiFrancesco et Noble ont montré que cette accélération était associée à une augmentation du courant I_f activé par l'hyperpolarisation et d'un courant entrant lent I_{si} , qui sera ensuite réinterprété comme étant un courant mixte, combinant I_{CaL} et le

courant sodique produit par l'échange électrogénique $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ dû à l'activité du transporteur NCX [3]. Ces études pionnières ont permis de montrer que les catécholamines contrôlent positivement les courants ioniques impliqués dans l'activité *pacemaker* des cellules du nœud sinusal, mais elles n'ont pas permis d'établir de lien de cause à effet entre la perte de fonction de I_f ou de I_{si} et la perturbation de l'effet chronotrope β -adrénergique. Au cours des années suivantes, on a proposé que la régulation de l'activité des canaux HCN par l'AMPc et le partenariat fonctionnel entre la libération intracytoplasmique d'ions Ca^{2+} impliquant le récepteur RyR2 du réticulum sarcoplasmique et l'activité de l'échangeur NCX dans la membrane plasmique constituent le fondement de la réponse chronotrope aux catécholamines [9]. Cependant, des souris adultes porteuses de mutations des canaux HCN ou chez lesquelles le courant I_f était réduit n'ont pas montré de diminution de cette réponse. L'inhibition de la libération de Ca^{2+} impliquant RyR2, quant à elle, a réduit l'effet chronotrope positif de l'isoprotérénol (isoprénaline)¹, sans toutefois le supprimer. Enfin, des souris présentant une altération de la fonction de CaMKII (protéine kinase dépendante du calcium et de la calmoduline) [10] ou de RyR2 [11], ou une expression diminuée de l'échangeur NCX [12], avaient une fréquence cardiaque basale inchangée et seulement une réduction partielle de la réponse chronotrope aux catécholamines. Ces différents constats laissaient inexpliqué le mécanisme ionique de l'effet chronotrope β -adrénergique.

Un mécanisme chronotrope « dépendant de $\text{Ca}_v1.3$ » et « dépendant de HCN »

Les mécanismes cellulaires qui sous-tendent l'effet des catécholamines sur la fréquence cardiaque ont été récemment identifiés par notre équipe de

recherche. Nous montrons, par différentes approches génétiques et pharmacologiques *in vivo* et *ex vivo*, que la régulation de $\text{Ca}_v1.3$ par sa protéine partenaire Rad et l'activation des canaux HCN dépendante de l'AMPc sont les deux effecteurs de la réponse chronotrope positive [13] (Figure 1B). Même en l'absence de modulation AMPc-dépendante des canaux HCN, ou après leur délétion cardio-spécifique, les médicaments « β -sympathicomimétiques » provoquent toujours une augmentation de la fréquence cardiaque. De même, l'inhibition pharmacologique ou la délétion des canaux $\text{Ca}_v1.3$ cardiaques n'empêchent pas l'accélération de l'activité *pacemaker*. En revanche, la suppression concomitante des canaux HCN et $\text{Ca}_v1.3$ ou de leur modulation, respectivement par l'AMPc et par la protéine Rad, supprime l'augmentation de fréquence cardiaque au cours d'un effort physique ou après l'ajout d'un agoniste adrénergique. Ainsi, à l'échelle cellulaire, l'augmentation de la pente de dépolarisation diastolique spontanée des cellules *pacemaker* du nœud sinusal lors de l'activation de leurs récepteurs β -adrénergiques s'explique par les régulations positives du courant I_f porté par HCN et du courant calcique I_{CaL} porté par $\text{Ca}_v1.3$. Ce mécanisme à la fois « dépendant de $\text{Ca}_v1.3$ » et « dépendant de HCN » implique donc deux types très différents de canaux ioniques, qui peuvent chacun suffire à l'effet chronotrope positif des catécholamines en l'absence de l'autre (Figure 2).

Même si le nœud sinusal du cœur humain diffère de celui de la souris par sa composition en canaux et transporteurs ioniques, et par la densité des récepteurs β -adrénergiques, l'analyse transcriptomique est en faveur de la conservation du rôle des canaux $\text{Ca}_v1.3$ et HCN dans les cellules *pacemaker* humaines [14]. Par ailleurs, les individus porteurs de mutations du gène codant $\text{Ca}_v1.3$ (*CACNA1D*) associées au syndrome de dysfonctionnement sinusal ont certes une fréquence cardiaque de base

¹ Médicament β -sympathicomimétique.

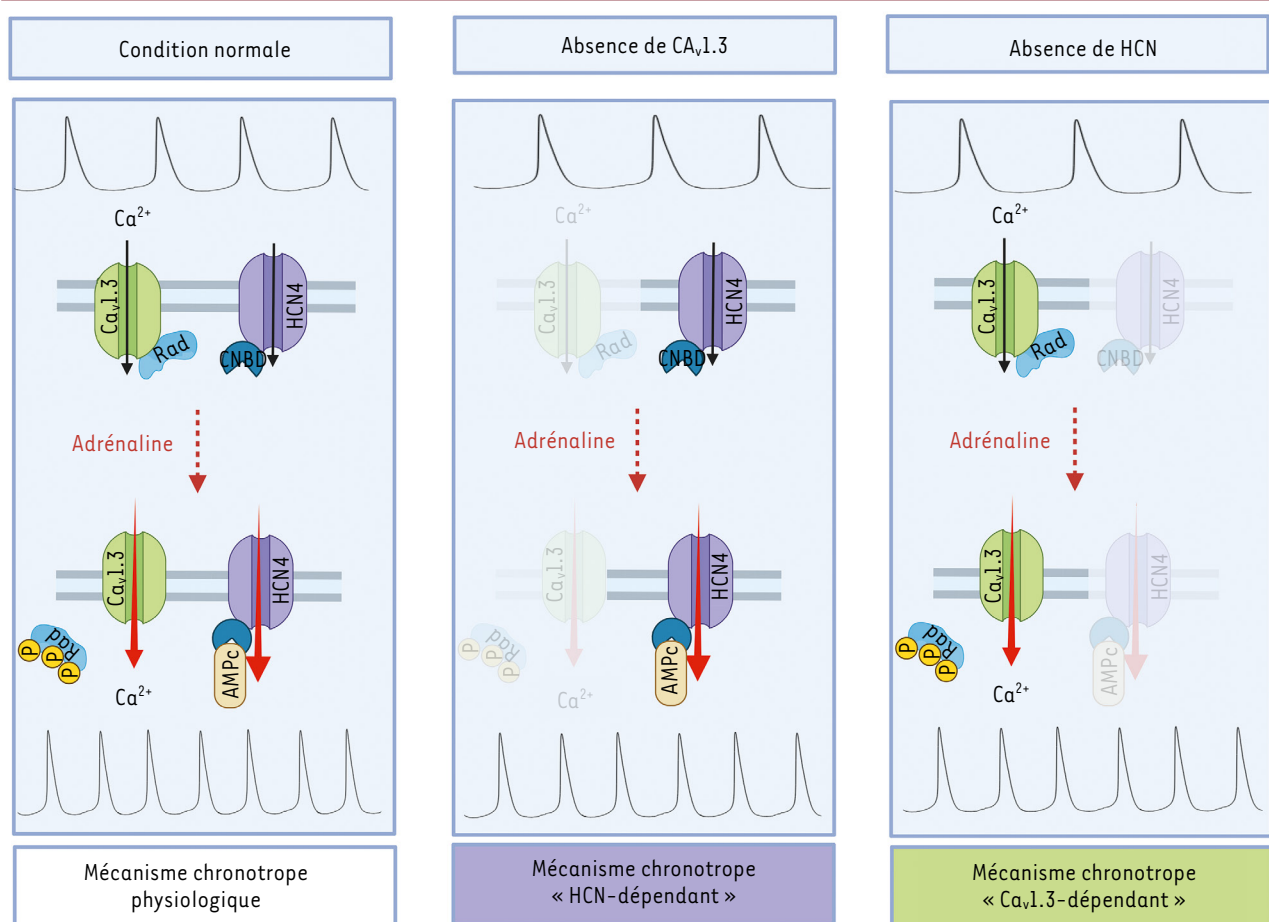


Figure 2. Mécanismes chronotropes dépendant de $Ca_v1.3$ et HCN4. En absence de $Ca_v1.3$, l'augmentation de la fréquence cardiaque est assurée par une augmentation de l'activité des canaux HCN4, par un mécanisme « HCN-dépendant ». En absence de HCN4, l'augmentation de la fréquence est assurée par une augmentation de l'activité des canaux $Ca_v1.3$, par un mécanisme « $Ca_v1.3$ -dépendant ». Rad : Ras-related GTP-binding protein ; AMPc : AMP cyclique ; CNBD : cyclic nucleotide-binding domain.

diminuée (bradycardie), mais la réponse β -adrénergique chronotrope positive est préservée [15]. Ces données sont cohérentes avec l'idée d'une redondance fonctionnelle entre les canaux HCN et $Ca_v1.3$ pour permettre l'accélération de la fréquence cardiaque. $\diamond$

How does adrenaline accelerate the heart rate? Unraveling the role of “pacemaker” ion channels

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Reviews* 2008 ; 88 : 919-82.
- Hennis K, Piantoni C, Biel M, et al. Pacemaker Channels and the Chronotropic Response in Health and Disease. *Circ Res* 2024 ; 134 : 1348-78.
- Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979 ; 280 : 235-6.
- Alig J, Marger L, Mesirca P, et al. Control of heart rate by cAMP sensitivity of HCN channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 12189-94.
- Mangoni ME, Couette B, Bourinet E, et al. Functional role of L-type $Ca_v1.3$ Ca^{2+} channels in cardiac pacemaker activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 5543-8.
- Torrente AG, Mesirca P, Neco P, et al. L-type $Ca_v1.3$ channels regulate ryanodine receptor-dependent Ca^{2+} release during sino-atrial node pacemaker activity. *Cardiovasc Res* 2016 ; 109 : 451-61.
- Louradour J, Bortolotti O, Torre E, et al. L-type $Ca_v1.3$ calcium channels are required for β -adrenergic triggered automaticity in dormant mouse sinoatrial pacemaker cells. *Cells* 2022 ; 11 : 1114.
- Leviton BM, Ahern BM, Aloysius A, et al. Rad-GTPase contributes to heart rate via L-type calcium channel regulation. *J Mol Cell Cardiol* 2021 ; 154 : 60-9.
- Bogdanov KY, Vinogradova TM, Lakatta EG. Sinoatrial nodal cell ryanodine receptor and Na^{+} - Ca^{2+} exchanger: Molecular partners in pacemaker regulation. *Circ Res* 2001 ; 88 : 1254-8.
- Wu Y, Gao Z, Chen B, et al. Calmodulin kinase II is required for fight or flight sinoatrial node physiology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 5972-7.
- Shan J, Kushnir A, Betzenhauser MJ, et al. Phosphorylation of the ryanodine receptor mediates the cardiac fight or flight response in mice. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 4388-98.
- Torrente AG, Zhang R, Zaini A, et al. Burst pacemaker activity of the sinoatrial node in sodium-calcium exchanger knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : 9769-74.
- Torre E, Faure M, Bidaut I, et al. L-Type $Ca_v1.3$ and HCN channels mediate heart rate acceleration by catecholamines. *Circ Res* 2026 ; 138 : e327497.
- Kanamaru K, Cranley J, Muraro D, et al. Spatially resolved multiomics of human cardiac niches. *Nature* 2023 ; 619 : 801-10.
- Schulze-Bahr E, Neu A, Friederich P, et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 1537-45.