



**HAL**  
open science

# Récepteurs, voies de signalisation et régulation de la contraction des myocytes cardiaques et vasculaires - Myocytes cardiaques

R Fischmeister, G Vandecasteele

► **To cite this version:**

R Fischmeister, G Vandecasteele. Récepteurs, voies de signalisation et régulation de la contraction des myocytes cardiaques et vasculaires - Myocytes cardiaques. Eds. J.-Y. Artigou & J.-J. Monsuez. *Cardiologie et Maladies Vasculaires*, Eds. J.-Y. Artigou & J.-J. Monsuez, Elsevier-Masson SAS, Paris, pp. 31-34, Elsevier-Masson SAS, pp. 31-34, 2007. hal-03610162

**HAL Id: hal-03610162**

**https:**

**//hal-universite-paris-saclay.archives-ouvertes.fr/hal-03610162**

Submitted on 16 Mar 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **Récepteurs, voies de signalisation et régulation de la contraction des myocytes cardiaques et vasculaires**

## **Myocytes cardiaques**

**R. Fischmeister, G. Vandecasteele**

Le myocyte cardiaque est équipé d'une multitude de récepteurs différents, couplés à des cascades enzymatiques élaborées.<sup>1</sup> Celles-ci permettent au myocyte d'adapter au mieux sa fonction en réponse à un signal externe. Comprendre le couplage entre signal et réponse cellulaire est donc important au plan fondamental, mais aussi au plan clinique car un grand nombre de situations pathologiques résultent du dérèglement des voies de signalisation. La connaissance approfondie des mécanismes impliqués représente un enjeu important pour l'élaboration de nouveaux traitements appliqués aux maladies cardiovasculaires.

### **Régulations neuroendocriniennes**

Qu'elles se manifestent à court, moyen ou long terme, les régulations neuroendocriniennes de la fonction cardiaque font généralement intervenir les cascades de seconds messagers (AMPc, GMPc, IP<sub>3</sub>, DAG, etc.) qui agissent sur des effecteurs protéiques du myocyte cardiaque.<sup>1,2</sup> Parmi ces effecteurs figurent en bonne place les canaux Ca<sup>2+</sup> de la membrane plasmique, appelés canaux Ca<sup>2+</sup> de type L ou Ca<sub>v</sub>1.2, le canal Ca<sup>2+</sup> récepteur de la ryanodine (RyR2) de la membrane du réticulum sarcoplasmique (RS), le phospholamban (PLB) qui régule la pompe à Ca<sup>2+</sup> du RS (SERCA), et des protéines contractiles telles que la troponine inhibitrice (TnI) et la protéine C liant la myosine (MBPC).<sup>3</sup>

D'une manière schématique, chacun de ces effecteurs est situé au bout d'une cascade intracellulaire constituée d'un récepteur transmembranaire, d'une protéine de couplage (liant le GTP: protéine G), d'un enzyme-transducteur, d'un second messager diffusible, et finalement d'une protéine kinase. La protéine kinase modifie l'activité de la protéine cible en y plaçant des

groupements phosphate.<sup>1,2</sup> Ce mode de régulation aboutit à la modification rapide de nombreuses activités cellulaires, et peut jouer un rôle à long terme par la régulation de l'expression génique. Dans cette section, nous nous limiterons à décrire les voies de l'AMPc, du GMPc et de l'IP<sub>3</sub>/DAG intervenant dans la régulation à court terme de la fonction des myocytes cardiaques.

### **Voie de l'adénosine monophosphate cyclique**

Sous l'effet d'une libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques, ou suite à une décharge d'adrénaline des glandes surrénales, les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques sont activés, entraînant une activation, via les protéines G<sub>s</sub>, de la synthèse d'AMPc par les adénylate cyclases (AC) (Figure 1).<sup>1,4</sup> D'autres hormones ou neuromédiateurs activent la même voie de l'AMPc, bien que chaque récepteur possède sa propre signature fonctionnelle (Figure 2A). Classiquement, les effets cardiaques de l'AMPc sont attribués à l'activation de la Protéine Kinase AMPc-dépendante (PKA) qui phosphoryle plusieurs protéines clés du couplage excitation-contraction, parmi lesquelles Ca<sub>v</sub>1.2, PLB, RyR2 et TnI (Figure 1).<sup>3</sup> La PKA conduit aussi à l'activation des facteurs de transcription de la famille CREB (Cyclic AMP Responsive Element Binding protein), en partie responsable des effets de la stimulation chronique de cette voie. L'AMPc peut également agir sur le cœur par une liaison directe sur des protéines telles que le facteur d'échange Epac (activant les protéines G de la famille Rap), et les canaux ioniques « pacemaker » de type HCN (pour Hyperpolarization activated Cyclic Nucleotide gated channels). Au plan fonctionnel, une augmentation aiguë de l'AMPc se traduit par des effets chronotrope, dromotrope, inotrope, lusitrope et positifs. Ces effets stimulants de l'AMPc sont généralement contrés par une libération d'acétylcholine des terminaisons nerveuses parasympathiques, activant les récepteurs muscariniques M2, et entraînant une inhibition via les protéines G<sub>i</sub> de la synthèse d'AMPc (Figure 1). En se liant à des récepteurs de

type  $A_1$ , l'adénosine est également capable d'inhiber l'activité de l'adénylate cyclase, et de diminuer la force contractile.<sup>1,2</sup>

Ces exemples illustrent l'importance des régulations de l'activité de l'enzyme de production de l'AMPc dans la modulation physiologique de la fonction contractile des myocytes cardiaques. Toutefois, la régulation hormonale de la fonction cardiaque fait également intervenir l'activité des enzymes responsables de la dégradation de l'AMPc, les phosphodiésterases (PDE). Il existe de nombreux types de PDE, dont certains (les PDE3) sont la cible d'agents cardiotoniques non-glycosidiques, tels que l'amrinone ou la milrinone. Convergeant vers le même messager intracellulaire (l'AMPc), les PDE et l'AC jouent des rôles fondamentaux dans la régulation hormonale de nombreux effecteurs et, par voie de conséquence, de l'inotropisme cardiaque.<sup>4</sup>

Alors qu'une stimulation aiguë de la voie de l'AMPc présente des effets bénéfiques sur la fonction cardiaque, une activation soutenue, par exemple dans les modèles de souris transgéniques avec une surexpression cardiaque des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques ou des protéines  $G_s$ , produit des effets délétères sur le myocarde, induisant une hypertrophie, une dysfonction ventriculaire gauche, et au final une insuffisance cardiaque. Une telle situation est retrouvée chez l'Homme dans différentes formes d'insuffisance cardiaque chronique, toutes caractérisées par des niveaux élevés de catécholamines circulantes.<sup>1</sup>

### **Voie du guanosine monophosphate cyclique**

Le GMPc est souvent représenté comme l'image en miroir de l'AMPc. A court terme, il antagonise généralement les effets positifs de l'AMPc sur la fonction cardiaque, et a été considéré pendant des années comme le second messager intervenant dans la régulation parasympathique du cœur. La production de GMPc intracardiaque est assurée par deux différentes guanylate cyclases (GC) : l'une soluble (sGC), cible du monoxyde d'azote (NO) ; l'autre membranaire ou particulaire (pGC), cible des peptides natriurétiques ANP, BNP et CNP (Figure 2B).<sup>4,5</sup> Le NO est produit aussi bien par les myocytes cardiaques que les cellules

endothéliales avoisinantes, et deux formes de NO-synthétases (NOS), endothéliale (eNOS) et neuronale (nNOS), coexistent dans les myocytes cardiaques (Figure 2B). Une troisième forme inductible (iNOS) est exprimée dans des situations pathologiques, comme le choc endotoxinique ou l'insuffisance cardiaque. Sous l'effet du NO ou des peptides natriurétiques, le GMPc s'accumule et interagit avec plusieurs cibles, dont la Protéine Kinase GMPc-dépendante (PKG) et des PDE (PDE2 et PDE3), conduisant le plus souvent à une atténuation de la réponse  $\beta$ -adrénergique.<sup>5</sup> Les souris transgéniques surexprimant dans le cœur la eNOS ou la iNOS ne présentent pas d'anomalie cardiaque, si ce n'est une perte de la réponse  $\beta$ -adrénergique. A l'instar des effets bénéfiques des  $\beta$ -bloquants, un tel mécanisme pourrait s'avérer protecteur dans l'insuffisance cardiaque, et rendre compte des effets anti-hypertrophiques d'une stimulation chronique de la voie du GMPc par le NO ou les peptides natriurétiques.

### **Voie du diacylglycerol/inositol triphosphate**

Certains ligands se fixent sur des récepteurs membranaires couplés à la protéine G de type  $G_q$ . Cela provoque l'activation de la phospholipase C, enzyme responsable du clivage du phosphatidyl inositol bisphosphate ( $PIP_2$ , un phospholipide membranaire), en *deux* seconds messagers: le diacylglycérol (DAG), et l'inositol 1,4,5-trisphosphate ( $IP_3$ ). Le DAG active des protéine kinases appelées PKC, entraînant par exemple, à court terme, une stimulation de l'activité des canaux  $Ca_v1.2$ . A plus long terme, l'activation prolongée de la PKC, par exemple par les esters de phorbols (substances tumorigènes), réduit cette activité. Il existe une dizaine de PKC différentes, et de nombreux travaux portent sur leur rôle dans la réponse cardiaque à l'ischémie, dans le préconditionnement, et dans le développement de l'hypertrophie.<sup>6</sup> Les PKC sont impliquées dans les effets des agonistes  $\alpha_1$ -adrénergiques, de l'angiotensine II (via les récepteurs  $AT_1$ ) et de l'endothéline 1. L'autre messenger de cette voie, l' $IP_3$ , se lie à un canal  $Ca^{2+}$  du RS, différent de RyR2, et permet la libération d'ions  $Ca^{2+}$  séquestrés dans ce

compartiment intracellulaire. Le rôle de cette voie, d'importance majeure dans la cellule musculaire lisse, est controversé dans le myocyte cardiaque adulte.

### **Compartmentation intracellulaire des voies de signalisation**

Pendant longtemps, on a considéré que les seconds messagers une fois produits diffusaient librement à l'intérieur du myocyte. Mais dans ce cas, comment pourrait-on avoir autant de récepteurs couplés à la même voie de signalisation, produisant chacun un effet différent ? Pour l'AMPc (Figure 2A) comme pour le GMPc (Figure 2B), le type de récepteur activé détermine le type de réponse physiologique produit par la cellule, chaque récepteur modulant différemment l'amplitude de la force de contraction, la vitesse de relaxation, le métabolisme glycolytique, l'expression de gènes, etc. On sait aujourd'hui que cette spécificité de réponse hormonale est en partie due à une organisation spatio-temporelle (ou *compartmentation*) des voies de signalisation, spécifique à chaque récepteur.<sup>7</sup> Les premiers travaux démontrant un phénomène de compartmentation concernent la voie de l'AMPc. Dès la fin des années 1970, des différences importantes ont été observées entre les effets d'une stimulation  $\beta$ -adrénergique et ceux produits par la prostaglandine  $E_1$  sur les concentrations d'AMPc et les niveaux d'activation de PKA dans différentes fractions cellulaires, et le degré de phosphorylation ou d'activation de protéines cibles de la PKA.<sup>7</sup>

Des travaux plus récents ont identifié les PDE, et plus particulièrement les PDE3 et PDE4, comme les acteurs responsables d'une compartmentation dynamique de l'AMPc.<sup>8</sup> Ainsi, un récepteur peut produire une élévation importante d'AMPc dans un microdomaine sous-membranaire contenant la PKA et seulement quelques protéines cibles (comme le canal  $Ca_v1.2$  dans la Figure 3A), évitant au signal produit d'agir de manière incontrôlée sur toutes les cibles potentielles de l'AMPc dans la cellule. D'autres PDE, et en particulier les PDE2 et PDE5 (cette dernière étant la cible du Viagra®), jouent un rôle similaire dans la compartmentation du GMPc.<sup>5</sup>

Le développement récent de sondes fluorescentes pour l'AMPc et le GMPc devrait permettre de visualiser les changements de concentration de ces nucléotides et aider à la caractérisation des compartiments de signalisation.<sup>9</sup> Parallèlement, des avancées majeures ont permis de fournir une description moléculaire de ces compartiments. En effet, des protéines d'ancrage appelées AKAP (pour A-Kinase Anchoring Protein) ont été identifiées.<sup>10</sup> Des études d'immuno-précipitation ont montré que ces AKAP lient la sous-unité régulatrice RII de la PKA (la même sous-unité qui lie l'AMPc) mais également certains effecteurs de la PKA (Figure 3B). Ainsi, lorsque la concentration d'AMPc augmente au voisinage d'une AKAP, sa liaison à RII libère la sous-unité catalytique C de la PKA qui peut ainsi phosphoryler rapidement et localement le substrat effecteur lié à l'AKAP (Figure 3B). Mais ces AKAP lient également certaines PDE, et notamment la PDE4, permettant à l'AMPc d'être rapidement et localement dégradé, le rendant inactif (Figure 3B).

L'existence de complexes macro-moléculaires contrôlant la signalisation de l'AMPc fournit donc un support physique aux phénomènes de compartimentation observés pour la première fois il y a près de 30 ans. Nul doute que la compartimentation des voies de signalisation revêt une importance majeure dans l'adressage spécifique d'une information générée à la membrane. Sans elle, les signaux se diluent, et ils perdent de leur efficacité et de leur spécificité. Il est probable qu'un tel phénomène se produit dans le myocyte hypertrophié et lors de l'insuffisance cardiaque. Par exemple, des travaux récents montrent qu'une diminution d'activité PDE4 dans le compartiment contrôlant la phosphorylation de RyR2 serait à l'origine de l'hyperphosphorylation de cette protéine et de la dysfonction cardiaque associée à une fuite de  $Ca^{2+}$  du RS.<sup>11</sup> Mieux comprendre l'organisation spatio-temporelle des voies de signalisation intracellulaires dans le myocyte sain et pathologique et trouver des procédés pour agir spécifiquement sur tel ou tel compartiment représente donc un enjeu majeur pour le développement des médicaments de demain.

## Références

1. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature*. 2002;415:206-212.
2. Wheeler-Jones CP. Cell signalling in the cardiovascular system: an overview. *Heart*. 2005;91:1366-1374.
3. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415:198-205.
4. Beavo JA, Brunton LL. Cyclic nucleotide research - still expanding after half a century. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:710-718.
5. Castro LRV, Verde I, Cooper DMF, Fischmeister R. cGMP compartmentation in rat cardiac myocytes. *Circulation*. 2006;(in press).
6. Das DK. Protein kinase C isozymes signaling in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35:887-889.
7. Steinberg SF, Brunton LL. Compartmentation of G protein-coupled signaling pathways in cardiac myocytes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:751-773.
8. Rochais F, Abi-Gerges A, Horner F, Lefebvre F, Cooper DMF, Conti M, Fischmeister R, Vandecasteele G. A specific pattern of phosphodiesterases controls the cAMP signals generated by different G<sub>s</sub>-coupled receptors in adult rat ventricular myocytes. *Circ Res*. 2006;(in press).
9. Zaccolo M. Use of chimeric fluorescent proteins and fluorescence resonance energy transfer to monitor cellular responses. *Circ Res*. 2004;94:866-873.
10. Wong W, Scott JD. AKAP signalling complexes: focal points in space and time. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5:959-970.
11. Lehnart SE, Wehrens XHT, Reiken S, Warrier S, Belevych AE, Harvey RD, Richter W, Jin SLC, Conti M, Marks A. Phosphodiesterase 4D deficiency in the ryanodine receptor complex promotes heart failure and arrhythmias. *Cell*. 2005;123:23-35.



## Légendes des Figures

**Figure 1.** Schéma de régulation sympathique et parasympathique d'un myocyte cardiaque ventriculaire. La libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques entraîne l'activation du récepteur  $\beta_1$ -adrénergique qui active l'adénylate cyclase (AC) via la protéine G stimulatrice ( $G_s$ ). La synthèse d'AMPc à partir d'ATP active la PKA qui phosphoryle différentes cibles intracellulaires. La phosphorylation du canal  $Ca^{2+}$  de la membrane plasmique ( $Ca_v1.2$ ) entraîne une augmentation de l'influx d'ions  $Ca^{2+}$  dans la cellule ; la phosphorylation du récepteur à la ryanodine (RyR2) de la membrane du réticulum sarcoplasmique (RS) entraîne une libération accrue de  $Ca^{2+}$ , augmentant la contraction des myofilaments ; la phosphorylation du phospholamban (PLB) permet à ce dernier de lever l'inhibition sur la pompe  $Ca^{2+}$  ATPase du RS et d'accélérer le recaptage du  $Ca^{2+}$  dans le RS au moment de la relaxation ; la phosphorylation de la troponine I dans les myofilaments réduit sa sensibilité au  $Ca^{2+}$  et contribue également à accélérer la relaxation de la contraction du myocyte ; enfin, à plus long terme, la phosphorylation de la protéine CREB dans le noyau active certaines voies de transcription. Les effets à court terme de la voie de l'AMPc/PKA se traduisent par une augmentation de la force de contraction (effet inotrope) et une accélération de la phase de relaxation (effet lusitrope). Ces effets sont antagonisés par une stimulation parasympathique. En effet, une libération d'acétylcholine des terminaisons nerveuses parasympathiques active les récepteur muscariniques ( $M_2$ ) lequel, par le biais de la protéine G inhibitrice ( $G_i$ ), inhibe l'activité de l'AC, et par voie de conséquence tous les effets activateurs de la PKA décrits plus haut.

**Figure 2.** Schémas illustrant la complexité des effets d'hormones ou neuromédiateurs agissant sur la voie de l'AMPc (A) et du GMPc (B). **A**, Un même myocyte cardiaque possède, sur sa

membrane externe, de nombreux récepteurs membranaires couplés aux protéines  $G_s$ . Tous activent la même voie de synthèse de l'AMPc, et pourtant chacun exerce un effet sur la fonction cellulaire qui lui est propre. A titre d'exemple, les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques ( $\beta_1$ -Adr) augmentent la force de contraction, accélèrent la relaxation, et stimulent la phosphorylase ; les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques ( $\beta_2$ -Adr) augmentent la force contractile mais n'activent pas la phosphorylase et n'accélèrent pas la relaxation ; les récepteurs du glucagon activent la phosphorylase de manière soutenue, mais augmentent la force de contraction et accélèrent la relaxation de manière éphémère ; les récepteurs à la prostaglandine E1 ( $PGE_1$ ) n'exercent aucun effet métabolique ni contractile ; enfin, les récepteurs du GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1) inhibent la force de contraction, bien qu'ils augmentent la production d'AMPc. **B**, un même myocyte possède plusieurs guanylate cyclase (GC) : deux sont membranaires ou particulaires (pGC), la forme A liant préférentiellement les peptides natriurétique ANP et BNP, et la forme B liant préférentiellement le CNP ; une est cytosolique ou soluble (sGC), et est activée par le monoxyde d'azote (NO). Le NO peut provenir de manière exogène, à partir de cellules voisines (par exemple des cellules endothéliales ou endocardiques) ou libéré par des dérivés nitrés ; il peut également être produit dans le myocyte par les NO-synthétases (NOS) dont le myocyte cardiaque est équipé : les formes endothéliale (eNOS) et neuronale (nNOS) représentent des formes constitutives ; la iNOS représente une forme induite dans certaines situations pathologiques, comme le choc septique. Comme dans le cas de la voie de l'AMPc, les effets physiologiques diffèrent selon que le GMPc est produit par le NO ou les peptides natriurétiques.

**Figure 3.** Schémas illustrant la compartimentation de la voie de l'AMPc. **A**, L'activation d'un récepteur (R) couplé positivement à l'adénylate cyclase (AC) se traduit par une augmentation de la synthèse d'AMPc et une activation de la PKA. Mais cette augmentation reste limitée à un

microdomaine sous membranaire du fait que des phosphodiesterases (PDE), et plus particulièrement les PDE3 et PDE4, sont présentes à proximité ou ancrées dans la membrane, et hydrolysent l'AMPc, l'empêchant ainsi de diffuser dans le reste du myocyte. La présence d'un substrat effecteur de la PKA dans ce microdomaine (le canal  $\text{Ca}^{2+}$   $\text{Ca}_v1.2$  dans cet exemple) permet sa phosphorylation par la PKA, mais d'autres substrats de la PKA présents ailleurs dans la cellule ne seront pas phosphorylés. Ce schéma rend bien compte des effets cardiaques des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques. **B**, Un échafaudage de protéines autour de la protéine d'ancrage AKAP permet à la sous-unité catalytique (C) de la PKA de phosphoryler l'effecteur fixé sur AKAP dès que l'AMPc se lie sur la sous-unité régulatrice (RII). La phosphorylation de cet effecteur peut, par exemple, conduire à une augmentation de la force de contraction. Mais AKAP lie également la phosphodiesterase PDE4, de sorte que l'AMPc est très rapidement et localement dégradé, créant donc un microdomaine de signalisation étroitement contrôlé.

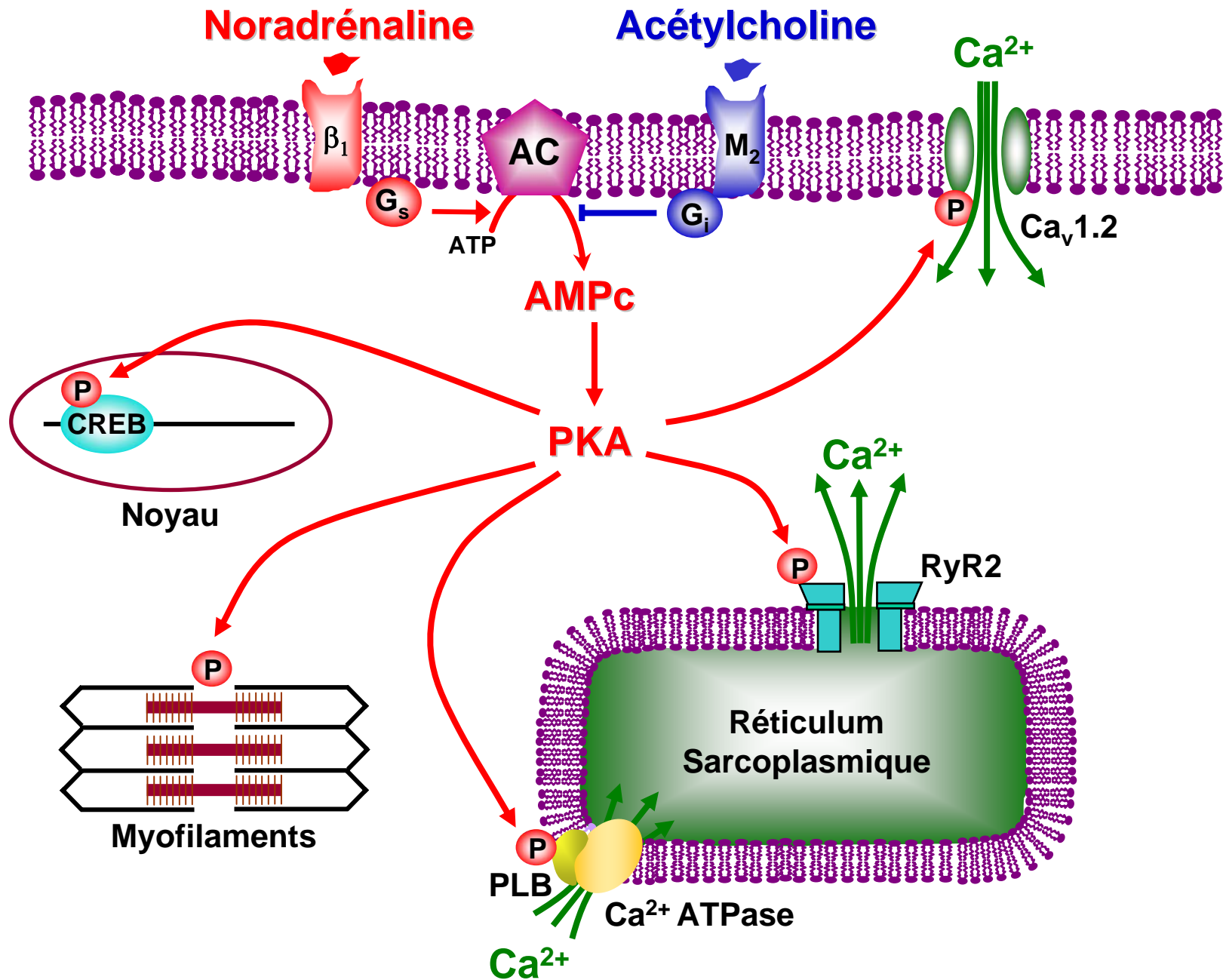
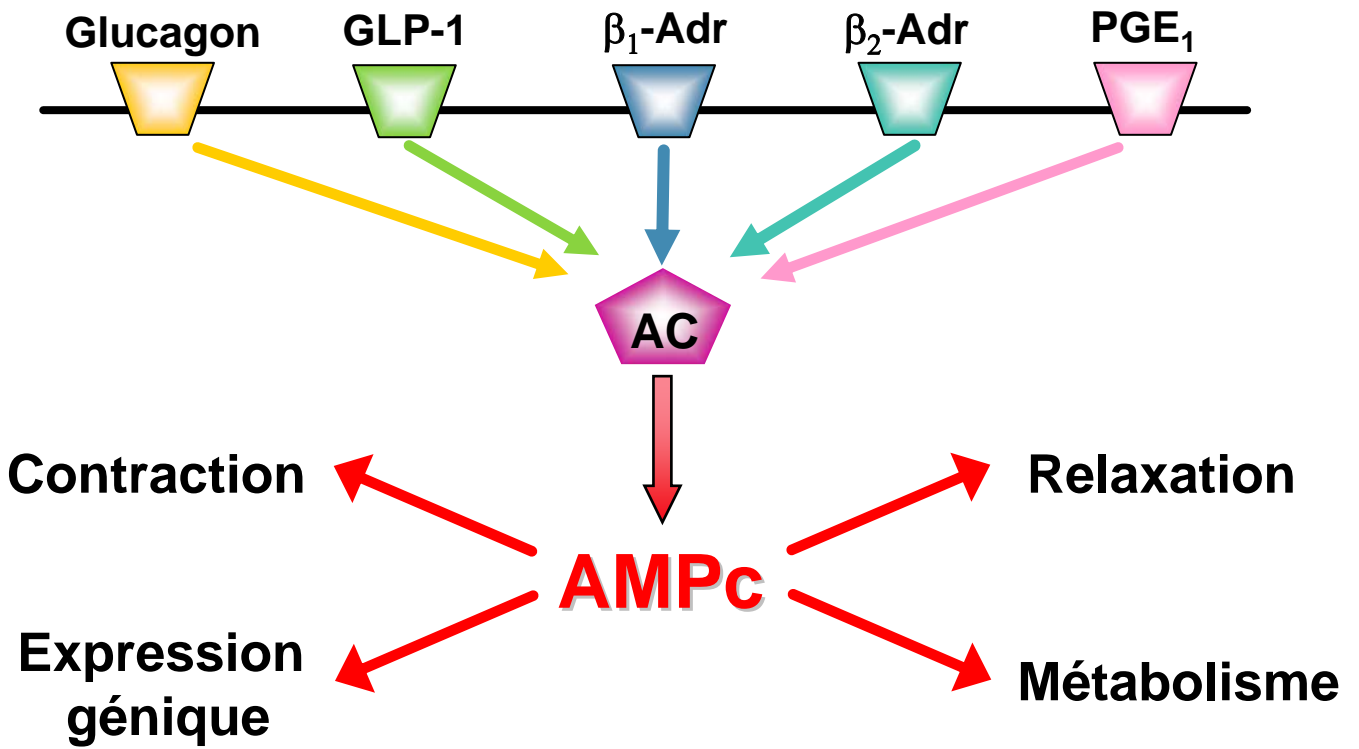


Figure 1

**A**



**B**

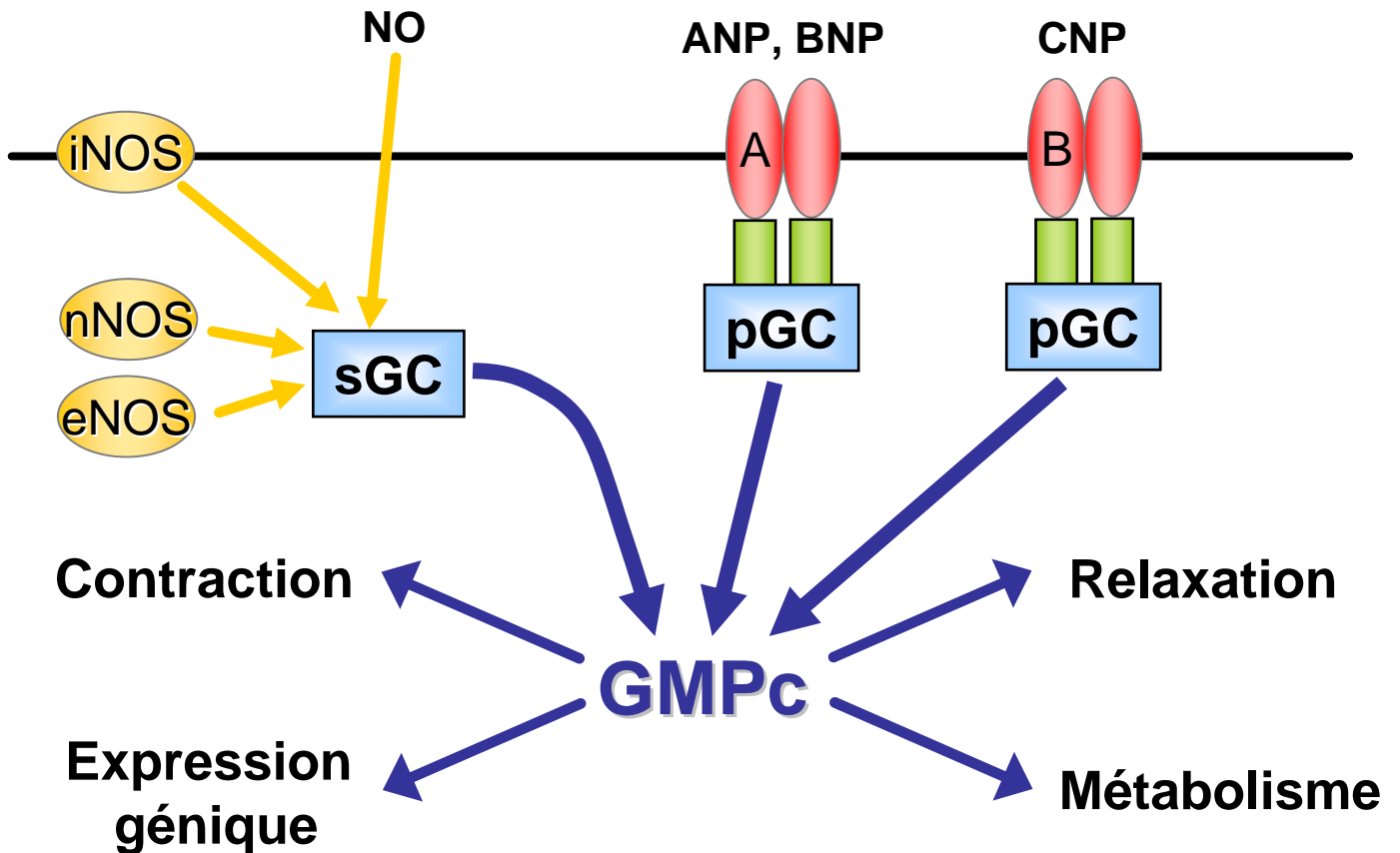


Figure 2

