



## Entre canaux calciques...

### Question

... sur les récepteurs à DHP et à ryanodine.

Je ne comprends pas bien ce que viennent faire des récepteurs dans cette histoire. Le récepteur à DHP est voltage dépendant, donc il ne « réceptionne » rien, à moins qu'il ait une autre fonction ? Et le récepteur à ryanodine est-il un canal calcique ? Et s'il est sensible au  $Ca^{2+}$ , est-ce que ça signifie que la ryanodine est un agoniste du calcium ?

### Réponse

*A priori*, pour mieux resituer les choses, vous faites référence aux myocytes striés, squelettiques ou cardiaques, avec leurs « canaux à ryanodine et/ou à DHP ».

Dans la famille des canaux calciques, on trouve en effet des canaux bien variés :

- des canaux qui peuvent être situés sur la membrane plasmique, sur ses invaginations (tubule T des myocytes striés) ou encore sur la membrane du réticulum ;
- des canaux qui peuvent être distingués par leurs propriétés électrophysiologiques L (lents) ou R (rapides), ce qui correspond à leur cinétique de réponse ;
- des canaux qui peuvent être distingués par leur capacité à « s'ouvrir » par fixation de ligands (canaux chimio-dépendants CCD ou canaux SOC) ou par des variations significatives du potentiel de membrane (canaux voltage-dépendants CVD ou canaux ROC) ;
- des canaux qui peuvent être distingués par leur capacité à fixer des substances agonistes ou antagonistes... et qui ainsi en fait des canaux « récepteurs » de quelque chose (même si ce caractère de récepteur n'a pas, en général, de réel sens *in vivo* !).

Vous prenez ces différents critères et vous les assemblez comme bon vous semble, selon le type cellulaire étudié.

Ainsi, dans les myocytes striés (squelettiques ou cardiaques), on peut retrouver :

- des canaux calciques L situés sur les membranes des tubules T, canaux de type CVD et ayant notamment pour antagonistes des substances de la famille des dihydropyridines DHP (des toxines) ;
- des canaux calciques L situés sur les membranes du réticulum, canaux complexes car activés par les changements de forme d'un récepteur à DHP qui leur sont associés (myocyte squelettique) ou par le calcium passant par ce canal à DHP préalablement excité et ouvert (myocyte squelettique et cardiomyocyte), ces canaux du réticulum ayant en plus comme agoniste la ryanodine (alcaloïde végétal) à faible dose ou comme antagoniste la ryanodine à forte dose !

Pour être encore plus précis...

- ⇒ les dihydropyridines, en réalité des dérivés de la dihydropyridine, composé organique dérivé de la pyridine, sont des antagonistes du calcium et par là des médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'angine de poitrine. Les dihydropyridines bloquent ainsi l'entrée des ions  $Ca^{2+}$  dans les cellules musculaires lisses des artères (notamment les artères coronaires) d'où une action vasodilatatrice, mais aussi dans les cardiomyocytes, d'où un effet cardiomodérateur. L'action vasculaire est cependant prépondérante.
- ⇒ DHP et ryanodine peuvent être des agonistes ou des antagonistes selon les doses..., susceptibles d'agir sur des canaux calciques. Mais insistons ! La ryanodine, par exemple, n'est pas présente

physiologiquement chez l'animal : c'est une substance qui a une certaine affinité avec ces récepteurs et qui a permis leur découverte..., sans plus ! Les dihydropyridines sont quant à elles des substances exogènes, à action médicamenteuse.

- ⇒ Le canal-récepteur à DHP (on les appelle canaux à DHP par habitude car c'est facile de les distinguer ainsi au laboratoire) est fondamentalement un CVD, et sa stimulation a deux conséquences : le passage d'ions calcium et sa déformation, qui entraînent (les ions comme la déformation) la stimulation de canaux à ryanodine situés à proximité... sur la membrane du réticulum sarcoplasmique, au niveau des triades ou des dyades.
- ⇒ Le récepteur à ryanodine RyR réceptionne, quant à lui, la ryanodine mais également des ions calcium... ce qui entraîne son ouverture si la ryanodine est à faible dose, ou les ions calcium à concentration micromolaire, tout comme il peut s'ouvrir lorsqu'un canal à DHP se déforme suite à son ouverture. Lorsqu'il s'ouvre, il laisse passer des ions calcium vers le cytosol... On peut donc le considérer comme un CCD. Ces canaux calciques « à ryanodine » sont formés de 4 sous-unités identiques, insérées dans les membranes du réticulum. Chaque monomère comporte 4 hélices transmembranaires qui entourent le canal proprement dit, canal qui assure - lorsqu'il est ouvert - la sortie des ions  $Ca^{2+}$  de la lumière du réticulum vers le cytoplasme. On connaît 3 isoformes des canaux à ryanodine : RyR1 dans les muscles striés squelettiques, RyR2 dans le myocarde, et RyR3 dans le cerveau.
- ⇒ La ryanodine ne peut cependant être considérée comme agoniste du calcium, car elle ne possède pas le même site de contrôle. Les agonistes (ou les antagonistes) sont avant tout des « drogues » qui contrôlent expérimentalement l'ouverture ou le blocage d'un canal. Ils peuvent agir au niveau du site de l'effecteur physiologique (exemple le curare, antagoniste de l'Ach, opère en compétiteur), mais il n'en n'est rien pour les DHP ou la ryanodine.