

Interaction entre miRNA et canal de potassium : implication dans les cardiopathies

Les canaux potassiques (K⁺) participent à de nombreuses fonctions biologiques et sont notamment responsables du maintien du potentiel transmembranaire et de la transmission du potentiel d'action. Ils jouent un rôle primordial dans l'électrophysiologie cardiaque. Ils se présentent sous la forme de protéines transmembranaires qui permettent le passage sélectif des ions K⁺ à travers la bicouche lipidique, laquelle est strictement imperméable aux atomes ou molécules chargées. Ces canaux sont dynamiques, ils s'ouvrent et se ferment permettant le passage du potassium. L'activité de ces protéines est finement régulée soit par des modulateurs ou petites molécules qui interagissent directement avec ces canaux et permettent par exemple une activation de l'ouverture de ces canaux. Il existe aussi une autre régulation liée à l'expression des gènes de ces protéines. Ce sont des petits ARN non codants (miRNA) qui par un mécanisme d'extinction d'expression des gènes codant pour ces canaux à K⁺, diminuent fortement la présence de ces canaux ioniques dans les membranes. Un dysfonctionnement de ces canaux ou une mauvaise régulation peut provoquer des troubles du rythme cardiaque. Ces arythmies cardiaques peuvent se déclarer à tout âge et affectent des millions de personnes dans le monde.

En collaboration avec une équipe du Department of Physiology and Cell Biology (Ohio State University, Columbus, USA), des travaux de simulation et de modélisation menés par l'équipe Bioinformatique et BioPhysique (BIBIP) de l'IMPMC ont mis en évidence une nouvelle fonction de ces miRNAs. En effet, en plus de leur rôle canonique d'extinction de l'expression du gène, nous avons démontré pour la première fois que ces petits ARNs pouvaient moduler l'activité de ce canal à potassium en interagissant directement avec celui-ci.

Le canal à potassium (Kir2.1), représenté en gris (Figure 1) en haut de la figure est synthétisé grâce au ribosome qui se lie au mRNA et traduit ainsi le code du mRNA en la protéine Kir2.1. La fonction canonique du miRNA, différent d'un mRNA car il est plus petit et non codant (mature mR1 en vert, à gauche sur la Figure 1) est d'interagir directement avec le mRNA du canal à potassium ce qui bloque ainsi la traduction du mRNA en protéine. Ceci a un effet sur les fonctions électrophysiologiques cardiaques. Cette régulation est lente car elle prend place en quelques heures ou jours. Nous avons mis en lumière pour la première fois une interaction directe entre le miRNA (le même mature mR1 en vert cité plus haut) et le canal à potassium humain Kir2.2. Cette interaction a un effet direct sur la fonction du canal et serait impliqué dans certaines formes de cardiopathies (Figure 1 à droite). Nous avons déterminé l'exacte position de l'interaction de ce miRNA avec la protéine. Cette régulation est beaucoup plus rapide que la précédente car intervient en quelques secondes ou minutes.

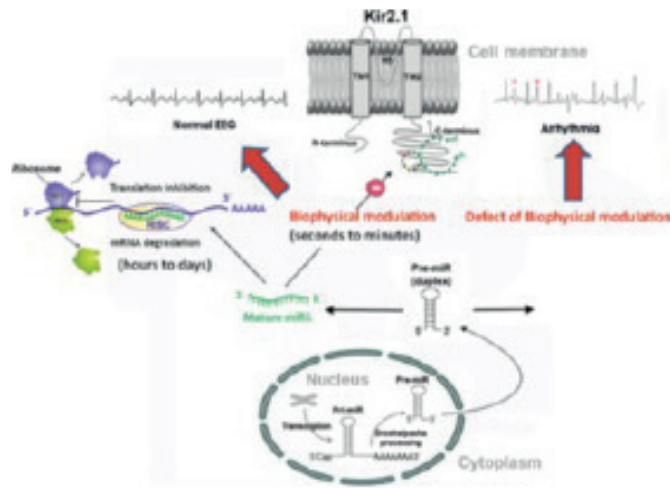


Figure 1

Les fonctions canoniques et non-canoniques des miRNAs.

Le miRNA est représenté en vert sur la figure (mature miR1). La fonction canonique est schématisée à gauche, c'est la régulation de l'expression de la protéine Kir2.1 par l'extinction de l'expression du gène de Kir2.1. La fonction que nous avons mise en évidence est schématisée à droite et est caractérisée par une interaction directe des miRNA sur la protéine Kir2.1.

Les travaux menés lors de ces études ont mis en évidence un nouveau rôle des miRNAs différent du rôle canonique décrit ci-dessus. En effet, il est démontré que les miRNAs peuvent se lier physiquement aux canaux Kir2.1 des cellules cardiaques chez des animaux modèles tels que la souris et le chien mais aussi les cardiomyocytes humains. Des mesures d'électrophysiologie ont pu démontrer les effets de l'interaction de ces miRNAs sur la fonction de ces canaux, avec notamment une repolarisation finale prolongée du potentiel d'action dans les cardiomyocytes. Grâce à des études structurales, biochimiques et biophysiques ; les sites d'interaction précis entre certains acides nucléiques des miRNAs et certains acides aminés du canal Kir2.1 ont pu être dévoilés.

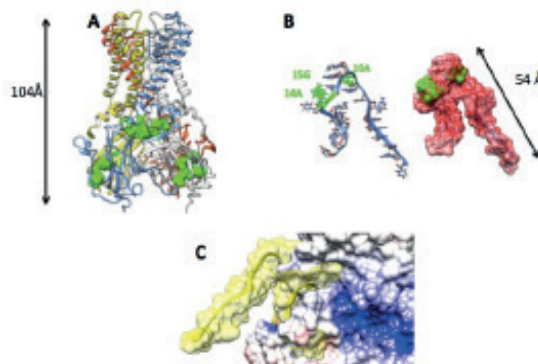


Figure 2

A : Structure modélisée du canal à potassium Kir2.1 seul, les sites d'interaction avec le miRNA sont colorés en vert.

B : Structure modélisée du miRNA seul. Les sites d'interaction avec la protéine sont colorés en vert.

C : Zoom sur la zone d'interaction entre le miRNA (jaune) et la protéine.

Cette étude fait apparaître une nouvelle action biophysique des miRNAs dans la modulation de l'électrophysiologie cardiaque et notamment l'arythmie cardiaque. Cette découverte de la modulation biophysique des miRNAs aide à la compréhension de la dérégulation des canaux ioniques et pourrait fournir de nouvelles perspectives sur la pathogénèse des arythmies cardiaques.

A l'IMPIC, nous poursuivons les études structurales, nous nous intéressons à la structure du complexe Kir2.1 en interaction avec un miRNA par cryo-microscopie électronique combinée à l'analyse d'images.

Référence

"MicroRNA Biophysically Modulates Cardiac Action Potential by Direct Binding to Ion Channel"

Yang D, Wan X, Dennis AT, Bektik E, Wang Z, Costa MGS, Fagnen C, Vénien-Bryan C, Xu X, Gratz DH, Hund TJ, Mohler PJ, Laurita KR, Deschênes I, Fu JD.

Circulation. 2021 Apr 20;143(16):1597-1613.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050098.

Contact

Catherine Venien-Bryan : catherine.venien-bryan@upmc.fr