

L *Le canal-f cardiaque : protéine du rythme et de l'arythmie ?*

L'activité rythmique cardiaque a pour origine un tissu spécialisé, le nœud sino-auriculaire, dont les cellules ont la propriété d'engendrer des potentiels d'action spontanés à un rythme déterminé. Le potentiel d'action de ces cellules a une configuration typique, caractérisée par la présence d'une phase de dépolarisation lente diastolique. Sa fonction est de porter le potentiel de membrane de sa valeur la plus négative (potentiel diastolique maximal: PDM), atteinte à la fin d'un potentiel d'action, vers une valeur seuil qui permet le déclenchement d'un nouveau potentiel d'action.

La phase de dépolarisation lente diastolique, initiatrice de l'automatisme est considérée comme une propriété intrinsèque des tissus cardiaques spontanément actifs (nœud sino-auriculaire, nœud auriculo-ventriculaire, tissu de Purkinje). De plus, la dépolarisation lente diastolique est impliquée dans la modulation du rythme par les neurotransmetteurs. Il est classiquement admis qu'une stimulation modérée des systèmes nerveux sympathique et parasympathique dont le nœud sino-auriculaire est richement doté, conduit respectivement à une accélération et à un ralentissement du rythme cardiaque, provoqués par une modification de la pente de dépolarisation diastolique, sans altération significative de la forme et de la durée des potentiels d'action [1] (figure 1).

L'utilisation de la technique électrophysiologique de *patch-clamp* sur des cellules sino-auriculaires isolées de cœur de mammifère, a permis d'analyser les principaux mécanismes ioniques responsables du développement de la phase de dépolarisation diastolique [1] :

- un courant de fond entrant, I_{bg} (bg, pour *background*), démasqué progressivement par la désactivation d'un courant potassique, I_K , responsable de la repolarisation du potentiel d'action précédent;
- un courant entrant activé en hyperpolarisation, I_f (f, pour *funny*), appelé encore courant de *pacemaker* ou courant-f;
- un courant entrant calcique transitoire (type T), $I_{Ca,T}$, activé en dépolarisation, responsable approximativement du dernier tiers de la phase de dépolarisation diastolique, jusqu'au seuil de déclenchement d'un nouveau potentiel d'action dont la phase ascendante est due à l'activation d'un autre courant calcique entrant, à cinétique lente (type L), $I_{Ca,L}$.

Rôle prépondérant du courant-f dans la modulation du rythme cardiaque par les neurotransmetteurs

Le courant-f est de nature ionique mixte, transporté à la fois par les ions sodium et potassium. Des impulsions hyperpolarisantes le déclenchent sous la forme d'un courant net entrant qui s'active lentement en fonction du temps. Bien que son seuil d'activation puisse varier (entre -40 et -60 mV), il reste cependant compatible avec les valeurs de potentiel dans lesquelles évolue la phase de dépolarisation diastolique : de -70 mV (valeur moyenne du potentiel diastolique maximal) à -40 mV, seuil de déclenchement du potentiel d'action sui-

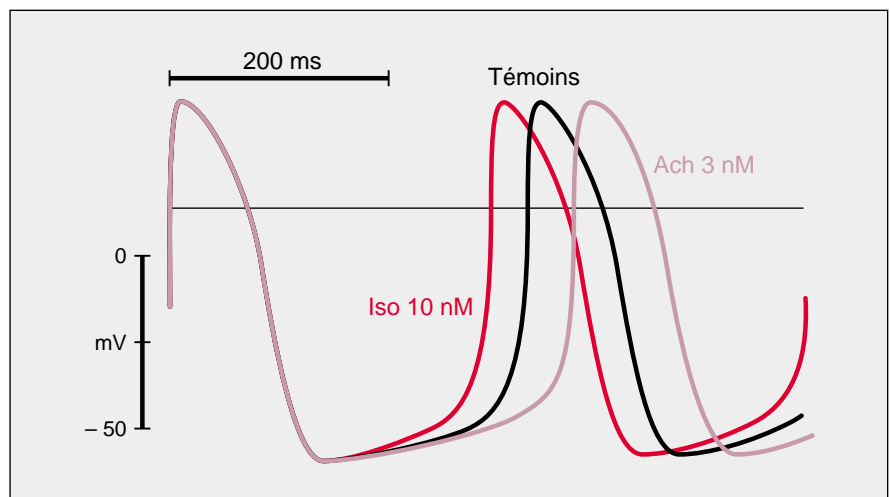


Figure 1. Régulation adrénergique et cholinergique de l'activité spontanée cardiaque. En modulant la pente de la phase lente de la dépolarisation diastolique, l'isoprénaline (Iso, 10 nM, courbe rouge) et l'acétylcholine (Ach, 3 nM, courbe bistre) induisent respectivement une augmentation et une diminution du rythme de l'activité spontanée des cellules sinusoïdales.

vant [1]. Les ions césium, connus comme inhibiteurs du courant-f, pourraient être utilisés pour évaluer directement la contribution de I_f dans la dépolarisation diastolique. Or les ions césium ralentissent mais n'arrêtent pas l'activité spontanée des cellules sino-auriculaires, ce qui laisse supposer que I_f participerait bien au développement de l'activité spontanée mais ne serait pas essentiel pour sa production. Cependant il faut noter que l'analyse des effets des ions césium directement sur le courant-f, montre que celui-ci n'est jamais totalement bloqué même à forte concentration de ces ions [2].

Dans les conditions physiologiques dans lesquelles le rythme cardiaque est modulé par des stimulations modérées du système nerveux autonome, le courant-f est la cible privilégiée des neurotransmetteurs. En effet, parmi les mécanismes ioniques impliqués dans la genèse de la dépolarisation diastolique, I_{bg} et $I_{Ca,T}$ sont insensibles aux effets des neurotransmetteurs; si I_K est augmenté ou diminué respectivement par une stimulation β -adrénergique ou cholinergique, sa désactivation conduirait à des variations de pente diastolique opposées à celles normalement observées; $I_{Ca,L}$ bien que sensible aux neurotransmetteurs, ne participe pas au développement de la dépolarisation diastolique. Finalement, la noradrénaline et l'acétylcholine agissent sur le courant-f en décalant la gamme des potentiels où il s'active, respectivement vers des valeurs plus positives et plus négatives, ce qui conduit à des modifications de l'amplitude du courant à un potentiel donné. Ainsi, au potentiel diastolique maximal, I_f est augmenté par une stimulation β -adrénergique ce qui induit une accélération de la pente diastolique. Le phénomène inverse est observé lors d'une stimulation muscarinique [1].

Le courant-f joue donc un rôle prépondérant dans la genèse et surtout dans la régulation de l'activité spontanée du cœur. Il faut souligner qu'il est présent dans toute cellule caractérisée par une activité rythmique naturelle. Dans le cœur, il a été mis en évidence dans les cellules des nœuds sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, et dans les cellules du tissu de

Purkinje [1]. Un courant de type f est également observé dans certaines cellules de muscle lisse [3] et dans un certain nombre de neurones centraux, comme les cellules pyramidales de l'hippocampe, les neurones cérébelleux, ou encore dans les photorécepteurs des cônes de la rétine. Dans toutes ces cellules, le courant activé en hyperpolarisation (dénommé courant-h: h, pour hyperpolarisation) présente des propriétés semblables à celles du courant-f et se trouve impliqué dans une phase de dépolarisation conduisant à une activité rythmique [4].

Mode d'action des neurotransmetteurs sur le courant-f

L'activité spontanée des cellules sino-auriculaires est en fait sous le contrôle de nombreuses molécules bioactives. En déplaçant l'équilibre énergétique intracellulaire, les neurotransmetteurs induisent une variation du rythme cardiaque. Cette régulation passe par la mise en jeu de différentes cascades enzymatiques connues [1]. Les neurotransmetteurs de types cholinergique et catécholaminergique, modulent l'activité rythmique en modifiant le taux d'AMPc intracellulaire *via* l'inhibition ou l'activation de l'adényl cyclase. Les effets chronotropes positif et négatif induits respectivement par la noradrénaline et l'acétylcholine se traduisent par un déplacement de la gamme d'activation du canal-f, sans modification de sa conductance globale [1]. Classiquement, la modulation des courants ioniques sensibles à l'AMPc consiste en une phosphorylation des canaux par la kinase A, activée par le nucléotide cyclique. Contrairement à ce schéma classique, l'AMPc module directement l'activité des canaux-f sans induire de phosphorylation par la kinase A [7] (*figure 2*). L'AMPc agirait en se fixant sur un site spécifique du canal-f. Ce processus est à rapprocher de celui observé dans les cellules sensorielles dans lesquelles certains canaux, dits canaux CNG (*cyclic nucleotide gated*), sont directement activés par la fixation de nucléotides cycliques. Bien que son activation dépende du potentiel (l'AMPc jouant dans ce cas un rôle

de régulateur), le canal-f est considéré comme faisant partie de la famille des canaux CNG, avec un site de fixation du nucléotide cyclique situé du côté cytoplasmique, sur la partie carboxy-terminale de la protéine-canal (*voir* «Structure moléculaire des canaux-f»). Il existe en outre une analogie fonctionnelle entre le site de fixation de l'AMPc des canaux-f et celui des canaux CNG de certaines cellules sensorielles, tels que les photorécepteurs olfactifs: c'est en particulier le cas dans l'analyse de la sensibilité de ces sites vis-à-vis de dérivés de l'AMPc ou d'autres nucléotides cycliques [8, 9].

Récemment, la régulation nerveuse du rythme cardiaque a fait l'objet de travaux importants aussi bien dans la caractérisation des neuromédiateurs impliqués que dans leurs modalités d'action. L'aspect biochimique et structural de ces études a mis en évidence la coexistence de médiateurs de nature peptidique avec les transmetteurs classiques de types cholinergique et catécholaminergique. Les deux médiateurs peptidiques, identifiés comme étant le peptide vasoactif intestinal (VIP) et le neuropeptide Y (NPY), ont été localisés respectivement dans les terminaisons nerveuses parasympathiques et sympathiques. Pour de faibles fréquences de stimulation des fibres nerveuses, seul le neurotransmetteur est libéré dans la fente synaptique alors que pour de fortes fréquences de stimulation non seulement le neurotransmetteur est libéré mais également son co-médiateur peptidique. Des études électrophysiologiques réalisées sur le courant I_f des cellules de Purkinje [5] et du nœud sino-auriculaire cardiaques [6], montrent que les co-médiateurs, VIP et NPY, ont des effets inverses de ceux respectivement de l'acétylcholine et de la noradrénaline. Ces auteurs proposent, par analogie avec le mode d'action des neurotransmetteurs, que le NPY et le VIP moduleraient le courant I_f par des modifications de la concentration d'AMPc intracellulaire: le VIP l'augmenterait *via* la stimulation d'une protéine G_s , alors que le NPY la diminuerait *via* l'activation d'une protéine G_i (*figure 3*). Ainsi, dans des conditions physiologiques

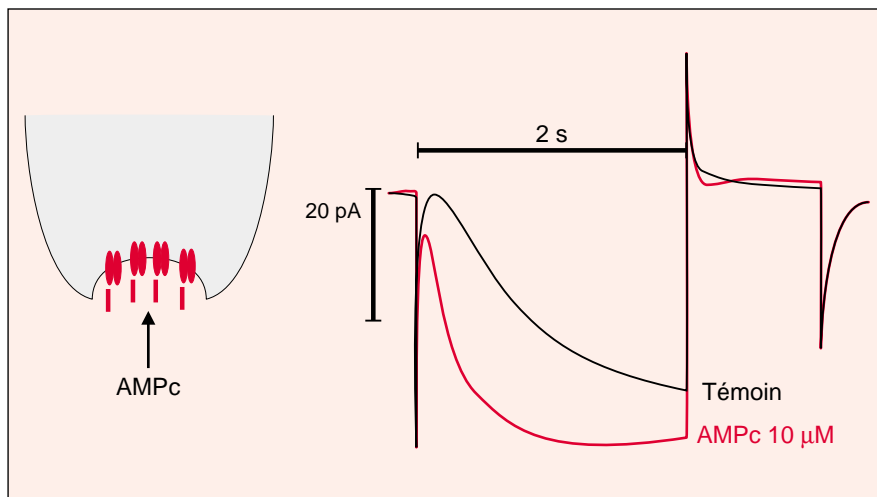


Figure 2. **Effet direct de l'AMPc intracellulaire sur le courant de pacemaker (If).** Le courant-f est enregistré par la technique de macropatch en configuration inside-out. Cette technique permet d'enregistrer l'activité de plusieurs canaux-f regroupés sous la micropipette (encart). Le côté intracellulaire des canaux est en contact direct avec le liquide de perfusion contenant $10 \mu\text{M}$ d'AMPc. Le courant-f est induit par une impulsion hyperpolarisante de -95 mV pendant 2 s à partir d'un potentiel de référence de -35 mV . La perfusion d'AMPc du côté intracellulaire, en absence d'ATP, provoque l'accélération de la cinétique ainsi que l'augmentation de l'amplitude du courant de pacemaker, suggérant une action directe du nucléotide cyclique sur le canal sans induire de processus de phosphorylation.

extrêmes dans lesquelles se déclencherait une libération importante de noradrénaline ou d'acétylcholine, un changement excessif du rythme cardiaque pourrait être limité par l'exocytose simultanée des co-médiateurs peptidiques respectifs. Cette double régulation croisée rend compte de la complexité du contrôle nerveux du rythme cardiaque. Néanmoins, il apparaît clairement que le canal-f se présente comme la cible privilégiée des médiateurs impliqués dans cette régulation.

Finalement, l'ensemble de ces observations indique que le contrôle du rythme cardiaque par les médiateurs endogènes est lié directement à l'homéostasie des nucléotides cycliques intracellulaires. Toute variation de la concentration d'AMPc (stimulation adrénergique ou cholinergique) ou de GMPc (donneurs de monoxyde d'azote) [10] module le seuil d'activation des canaux-f, ce qui conduit à une modification de la phase de dépolarisation lente de l'activité spontanée sino-auriculaire et donc à un changement du rythme cardiaque.

Les canaux-f cibles de nouveaux agents bradycardisants

Depuis quelques années de nouveaux agents bradycardisants ont été décrits. Ces molécules, dont les principales sont la zatébradine ou UL-FS 49, l'ivabradine ou S 16257 et le ZD 7288, ont pour cible prioritaire le canal de type f [11-13]. Des études électrophysiologiques réalisées sur des cellules isolées du nœud sino-auriculaire et du tissu de Purkinje, montrent que ces composés ont un mode d'action différent de celui des neuromédiateurs: ils diminuent la conductance globale sans déplacer le seuil d'activation des canaux. Le blocage induit par la zatébradine ou l'ivabradine est dépendant de la fréquence de stimulation. Le site de fixation de ces agents serait localisé à l'intérieur du canal par un accès du côté cytosolique (figure 3). La spécificité de ces molécules vis-à-vis du canal-f est relativement importante. En effet, à des concentrations thérapeutiques, aucune action significative n'est observée sur les canaux calciques (L et T) ou sur les canaux potassiques.

Cette nouvelle classe de molécules bradycardisantes dépourvues d'effets inotrope et dromotrope, serait particulièrement bien adaptée dans le traitement d'ischémies cardiaques.

Structure moléculaire des canaux-f

Récemment une nouvelle famille de gènes codant pour des canaux activés en hyperpolarisation a été identifiée simultanément par Ludwig *et al.* (Munich, Allemagne) [14] et par Santoro *et al.* (New York, USA) [15]. Ces gènes, dénommés *HCA1* à *3* (*hyperpolarization-activated channel*) [14] et *mBCNG-1* à *4* (*mouse brain cyclic nucleotide-gated*), *hBCNG-1* et *2* (*human BCNG*) [15], codent pour des canaux dont les propriétés électrophysiologiques sont strictement identiques à celles des canaux de type h ou f. L'expression de *HCA1* a été observée dans le cerveau et le cœur de souris et d'homme; celles de *HCA2* et *3* ont été signalées dans le cerveau de souris et seraient absentes du myocarde [14]. Les expressions de *mBCNG-1* et *hBCNG-1* apparaissent largement restreintes au cerveau; *hBCNG-2*, *mBCNG-2* et *mBCNG-3* sont exprimés aussi bien dans le cerveau que dans le cœur; *mBCNG-4* semble principalement détecté dans le foie [15]. Une analyse plus poussée de l'expression de *mBCNG-2* dans le cœur, a permis de la mettre en évidence dans le nœud sino-auriculaire, l'oreillette et le ventricule [15]. Il faut souligner que les séquences des acides aminés obtenues à partir de *hBCNG-2* et *HCA1*, sont identiques respectivement à 98 % et 100 %, à celle de *mBCNG-2*.

L'analyse de la structure primaire du canal exprimé à partir de *HCA1* ou *mBCNG-2*, montre une certaine analogie avec la sous-unité α des canaux CNG des cellules sensorielles: elle est caractérisée par la présence de 6 segments transmembranaires (S1-S6), incluant un segment S4 sensible au potentiel, un pore (P) entre S5 et S6 permettant le passage des ions et un site de fixation du nucléotide cyclique dans la partie carboxy-terminale intracytoplasmique de la protéine (figure 4). Contrairement au canal CNG, le canal *HCA1* ou *mBCNG-2* est activé par le potentiel et non pas uni-

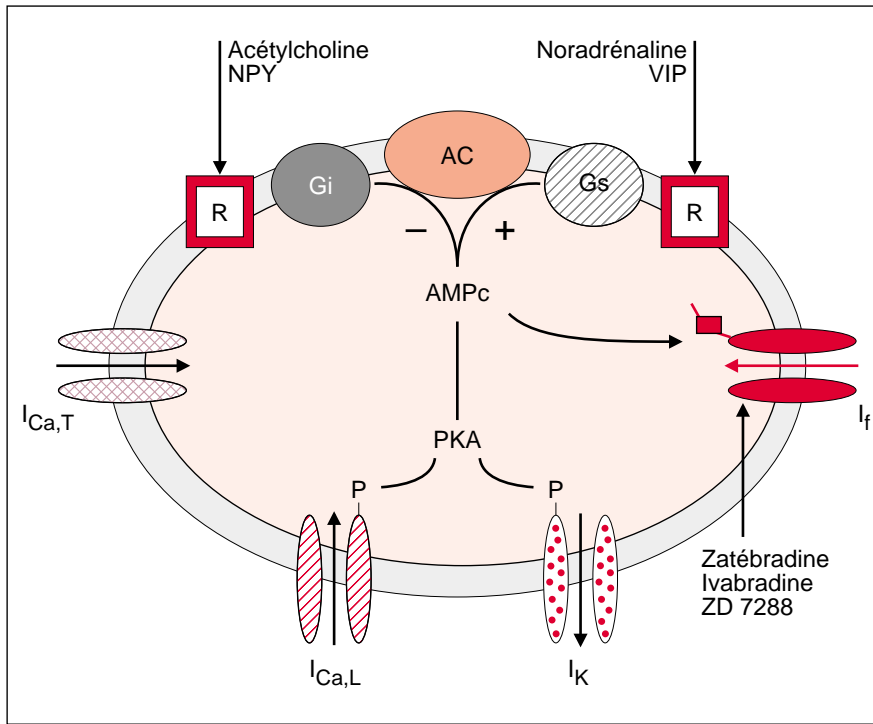


Figure 3. **Régulation des canaux ioniques de la cellule sinusale par la voie de l'adényl cyclase.** Les différents neuromédiateurs libérés par les terminaisons nerveuses sympathiques (noradrénaline et neuropeptide Y -NPY) et parasympathiques (acétylcholine et peptide vasoactif intestinal -VIP) règlent la concentration d'AMPc intracellulaire par modulation de l'activité de l'adényl cyclase (AC) par l'intermédiaire de protéines Gi ou Gs couplées aux récepteurs (R). L'AMPc module l'activité des canaux calciques de type L ($I_{Ca,L}$) et des canaux potassiques (I_K) par phosphorylation de ces protéines, via l'activation de la protéine kinase A (PKA). En revanche, il agit directement sur les canaux-f (I_f) en se fixant sur un site spécifique situé sur leur partie carboxy-terminale cytoplasmique. Les canaux calciques de type T ($I_{Ca,T}$) ne sont pas sensibles à une régulation par la voie de l'adényl cyclase. Noter que de nouveaux agents bradycardisants (zatebradine, ivabradine, ZD 7288), agissent préférentiellement sur les canaux-f, en se fixant probablement sur le côté interne des canaux après pénétration dans la cellule.

quement par la fixation du nucléotide cyclique; le segment S4 contient plus de charges positives que le S4 des canaux CNG et la structure molé-

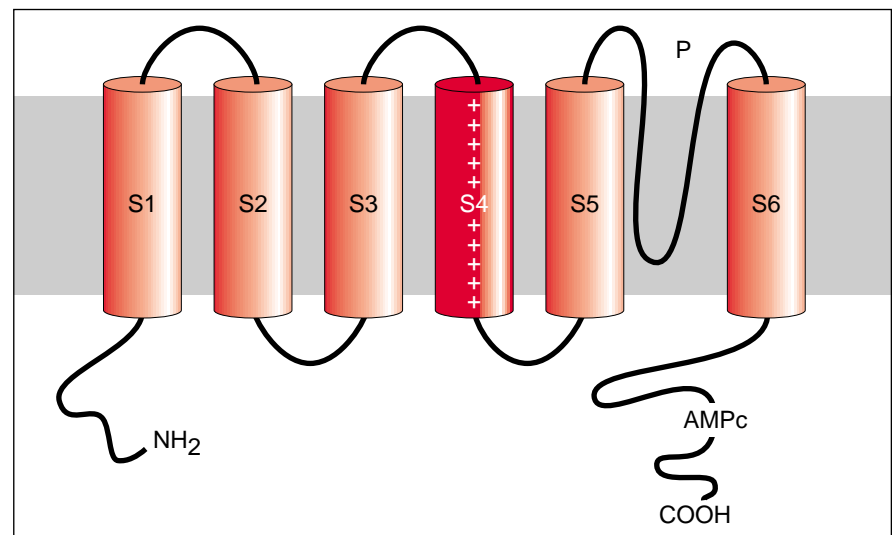


Figure 4. **Schéma représentant la structure primaire d'une sous-unité d'un canal de type f ou h.** Le clonage récent de sous-unités de canal de type f ou h, a permis d'identifier pour chacune d'entre elles, 6 segments transmembranaires (S1 à S6). Le pore (P), caractérisé par une boucle intramembranaire, est situé entre les segments S5 et S6. Le segment S4, appelé détecteur de potentiel (voltage sensor), contient 10 charges positives dont la répartition en deux groupes de 5 aurait pour conséquence l'activation du canal par des hyperpolarisations. Les parties amino- (NH₂) et carboxy-terminales (COOH) de la protéine sont intracytoplasmiques. Le site de fixation de l'AMPc est situé dans la partie carboxy-terminale.

culaire du pore est plus proche de celle des canaux potassiques dépendants du potentiel, bien qu'il permette le passage à la fois des ions potassium et sodium [14, 15]. Cependant, à la différence du canal potassique dont l'activation est induite par des dépolarisations, le canal HCA1 ou mBCNG-2 est activé en hyperpolarisation. Cette caractéristique s'explique par une répartition particulière des dix charges positives du segment S4 en deux groupes de cinq qui encadrent une séquence conservée de cinq acides aminés [15]. Les canaux natifs CNG des cellules sensorielles sont, soit des homotétramères composés de quatre sous-unités α , soit des hétérotétramères où deux sous-unités α sont associées à deux sous-unités β qui modulent la fonction du canal. Les canaux potassiques dépendants du potentiel sont principalement des tétramères, composés de quatre sous-unités formant le pore du canal. Par comparaison, il est probable que les canaux natifs de type h ou f sont des multimères, même si les sous-unités dont les ADNc ont été clonés fonctionnent à

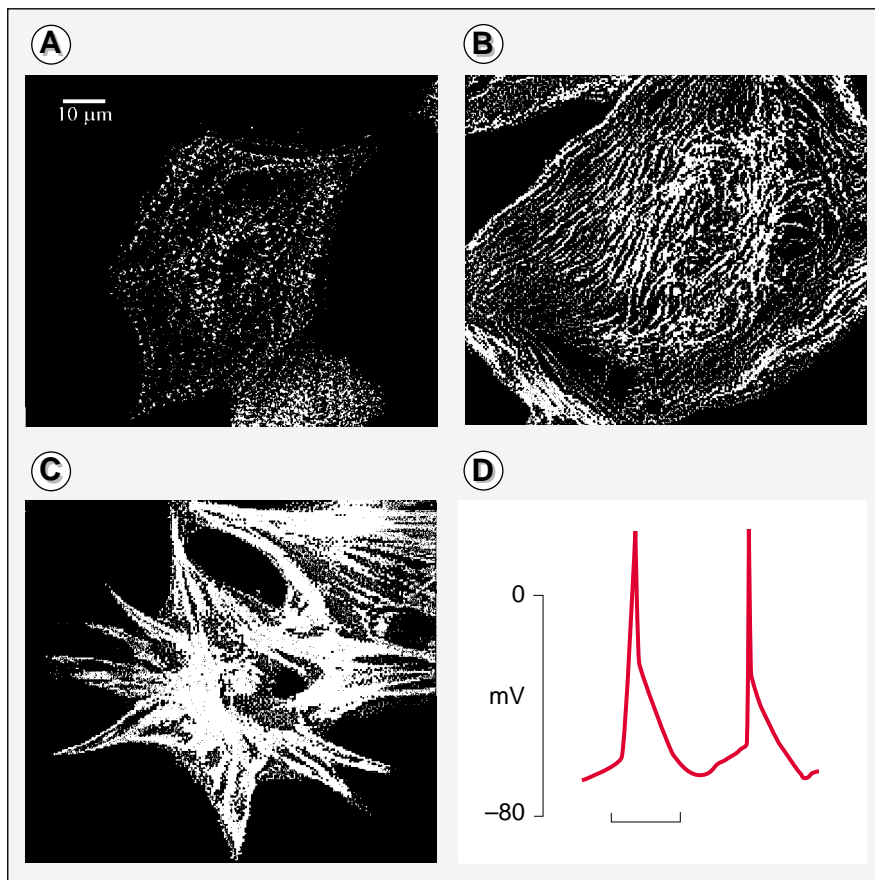


Figure 5. **Illustration d'un processus de remodelage des protéines contractiles de cardiomyocytes ventriculaires de rats adultes au cours de leur différenciation en culture.** Les myofilaments sont révélés par le marquage de l'actine-F avec de la phalloïdine couplée à un fluorochrome (FITC). Les images (A, B, C) illustrent l'évolution de la réorganisation des myofilaments à 4 jours (A), 8 jours (B) et 12 jours (C) de culture. Suite à une désorganisation des myofilaments observable à 4 jours de culture, se met en place un remodelage progressif de l'actine F qui se traduit par une réorientation des filaments (à 8 et 12 jours). A 12 jours de culture les cellules développent une activité spontanée (D) engendrée par la présence de canaux-f fonctionnels.

elles seules comme un canal ionique [15]. La mise en évidence de l'expression dans un même tissu (cerveau, cœur) de plusieurs gènes *BCNG* ou *HAC* est en faveur de cette hypothèse.

Rôle arythmogène du courant-f dans l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque conduit souvent à l'apparition d'arythmies ventriculaires liées particulièrement à des altérations électrophysiologiques. Le courant de *pacemaker* est normalement absent dans les cellules ventriculaires de cœur de mammifère adulte, bien qu'il ait été parfois enregistré sur des myocytes ventriculaires

de cobaye, de chien et de rat, dans des gammes de potentiels extraphysiologiques, plus négatives que -120 mV [16-18].

Dans le ventricule gauche hypertrophié de cœur de rat adulte spontanément hypertendu, Cerbai *et al.* (Florence, Italie) [19] ont observé une activité spontanée associée à la présence d'un courant entrant activé en hyperpolarisation et présentant les mêmes caractéristiques que le courant de type f des cellules sinusales, dont un seuil d'activation proche de -50 mV. Pour ces auteurs, la densité du courant est d'autant plus grande que la sévérité de l'hypertrophie myocardique augmente. Farès *et al.*

(Poitiers, France) [18], analysant les processus de différenciation et redifférenciation de cellules ventriculaires de cœur de rat adulte maintenues en culture primaire dans un milieu contenant du sérum de veau fœtal, montrent qu'au bout de 12 jours de culture, les myocytes sont différenciés et sont le siège d'une activité spontanée liée à la présence d'un courant de type f (figure 5). Il faut noter que le même type de courant a été observé dans des cellules ventriculaires de cœur de patients présentant une cardiomyopathie ischémique [20].

Conclusions

Le courant-f peut être considéré comme l'un des mécanismes ioniques essentiels dans la genèse de l'activité du cœur et comme la principale cible des neurotransmetteurs et des peptides endogènes qui contrôlent le rythme cardiaque. Lors de sévères insuffisances cardiaques, les cellules ventriculaires expriment des canaux de type f dont l'activation souvent amplifiée par un tonus sympathique élevé, favorise l'apparition d'arythmies en liaison avec d'autres mécanismes ioniques.

L'identification actuelle de différents gènes capables de coder pour des canaux de type f ou h spécifiques à un tissu, ouvre la voie au développement de nouveaux agents thérapeutiques qui pourraient cibler directement et sélectivement les canaux de type f cardiaques et atténuer, par exemple, leur rôle dans l'apparition d'arythmies ventriculaires. En outre, la connaissance des gènes codant pour les canaux de *pacemaker* cardiaques, devrait permettre de déterminer si certaines maladies familiales du rythme sinusal ne sont pas la conséquence d'un défaut d'origine génétique du fonctionnement des canaux-f du nœud sinusal ■

RÉFÉRENCES

1. DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 455-72.
2. DiFrancesco D, Ferroni A, Mazzanti M, Tromba C. Properties of the hyperpolariz-

zing-activated current (i_f) in cells isolated from the rabbit sino-atrial node. *J Physiol* 1986; 377: 61-88.

3. Siegenbeek van Heukelom J. Role of the anomalous rectifier in determining membrane potentials of mouse muscle fibres at low extracellular K^+ . *J Physiol* 1991; 434: 549-60.

4. Pape HC. Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons. *Annu Rev Physiol* 1996; 58: 299-327.

5. Chang F, Yu H, Cohen IS. Actions of vasoactive intestinal peptide and neuropeptide Y on the pacemaker current in canine Purkinje fibers. *Circ Res* 1994; 74: 157-62.

6. Accili EA, Redaelli G, DiFrancesco D. Activation of the hyperpolarization-activated current (i_f) in sino-atrial node myocytes of the rabbit by vasoactive intestinal peptide. *Pflug Arch Eur J Physiol* 1996; 431: 803-5.

7. DiFrancesco D, Tortora P. Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. *Nature* 1991; 351: 145-7.

8. Bois P, Renaudon B, Baruscotti M, Lénfant J, DiFrancesco D. Activation of f-channels by cAMP analogues in macropatches from rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol* 1997; 501: 565-71.

9. Renaudon B, Bescond J, Bois P, Lénfant J. Nucleotide modulation of f-channel activity in rabbit sino-atrial node myocytes. *Receptors Channels* 1998; 5: 315-22.

10. Musialek P, Lei M, Brown HF, Paterson, Casadei B. Nitric oxide increase heart rate by

stimulating the hyperpolarization-activated inward current, I_f . *Circ Res* 1997; 81: 60-8.

11. Goethals M, Raes A, Van Bogaert PP. Use-dependent block of the pacemaker current I_f in rabbit sinoatrial node cells by zatebradine (UL-FS 49). On the mode of action of sinus node inhibitors. *Circulation* 1993; 88: 2389-401.

12. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lénfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1051-7.

13. BoSmith RE, Briggs I, Sturgess C. Inhibitory actions of ZENECA ZD7288 on whole-cell hyperpolarization activated inward current (I_f) in guinea-pig dissociated sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 343-9.

14. Ludwig A, Zong X, Jeglitsch M, Hofmann F, Biel M. A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels. *Nature* 1998; 393: 587-91.

15. Santoro B, Liu DT, Yao H, Bartsch D, Kandel ER, Siegelbaum SA, Tibbs GR. Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker channel of brain. *Cell* 1998; 93: 717-29.

16. Yu H, Chang F, Cohen IS. Pacemaker current exists in ventricular myocytes. *Circ Res* 1993; 72: 232-6.

17. Robinson RB, Yu H, Chang F, Cohen IS. Developmental change in the voltage-dependence of the pacemaker current, i_f , in rat ventricle cells. *Pflug Arch Eur J Physiol* 1997; 433: 533-5.

18. Farès N, Bois P, Lénfant J, Potreau D. Characterization of a hyperpolarization-activated current in dedifferentiated adult rat

ventricular cells in primary culture. *J Physiol* 1998; 506: 73-82.

19. Cerbai E, Barbieri M, Mugelli A. Characterization of the hyperpolarization-activated current, I_f , in ventricular myocytes isolated from hypertensive rats. *J Physiol* 1994; 481: 585-91.

20. Cerbai E, Pino R, Porciatti F, Sani G, Toscano M, Maccherini M, Giunti G, Mugelli A. Characterization of the hyperpolarization-activated current, I_f , in ventricular myocytes from human failing heart. *Circulation* 1997; 95: 568-71.

Patrick Bois

Professeur des universités.

Nassim Farès

Docteur ès sciences, université de Beyrouth.

Jacques Lénfant

Professeur des Universités.

Daniel Potreau

*Directeur de recherche au Cnrs.
Umr 6558 Cnrs-Université de Poitiers,
Bâtiment de physiologie, Campus
Sciences, 40, avenue du Recteur-Pineau,
86022 Poitiers Cedex, France.*

TIRÉS À PART

P. Bois.