

Mise en évidence d'une hétérodimérisation des récepteurs couplés aux protéines G plaquettaires PAR4 et P2Y1.

Saïd Matar ^{*1,2}, Jonathan Boudreau-Béland^{1, 2}, Maya Mamarbachi ¹, Pascal Maurice⁴, Arnaud Bonnefoy^{1, 2,3}, Pierre Théroux^{1, 2}.

Introduction : La vaste famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) est la cible de plus de 50% des médicaments d'ordonnance. Des études récentes indiquent que les RCPGs plaquettaires PAR1 et PAR4 peuvent s'associer en structures hétérodimériques, ce qui module leurs fonctions. Ce type d'association modifie l'interprétation de la signalisation intraplaquettaire et les approches pharmacologiques associées. Cette présente étude vise à détecter la présence d'autres types d'associations hétérodimériques de RCPGs plaquettaires, impliquant notamment les récepteurs de l'ADP, P2Y1 et P2Y12, entre eux, avec PAR1 ou PAR4.

Méthodes : Des co-immunoprécipitations impliquant chaque récepteur ont été réalisées, d'une part sur des lysats de plaquettes humaines, d'autre part sur des lysats des cellules HEK 293T/17 co-transfectées avec le cDNA de différents couples de récepteurs étiquetés : P2Y1 -Flag, PAR4-cMyc, P2Y12-V5 (vecteurs pcDNA3) et PAR1-HA (vecteur pIRES). La localisation membranaire des RCPGs transfectés a été confirmée par microscopie confocale.

Résultats : Les co-immunoprécipitations sur lysats plaquettaires confirment l'hétérodimérisation de PAR1 et PAR4 et révèlent la présence constitutive d'hétéromultimères de haut poids moléculaires (100-150kDa) entre P2Y1 et PAR4 sur les plaquettes à l'état basal. L'activation des plaquettes par l'ADP ou la thrombine semble déstabiliser ces structures multimériques en dimères et monomères de poids moléculaire 65-35kDa, respectivement. Les co-immunoprécipitations effectuées sur les cellules co-transfectées ont confirmé l'hétérodimérisation P2Y1-PAR4.

Discussion : Cette étude révèle pour la première fois l'existence d'une hétérodimérisation entre P2Y1 et PAR4 suggérant une interaction fonctionnelle nouvelle entre ces RCPGs, dont la nature reste à explorer, mais qui pourrait définir de nouvelles stratégies thérapeutiques antiplaquettaires.

1. Institut de Cardiologie de Montréal Centre de Recherche, Montréal, Qc., H1T 1C8;
2. Université de Montréal, Montréal, Qc., H3C 3J7;
3. INSERM, CHUM St-Luc-Centre de Recherche, Montréal, Qc., H2X 1P1 ;
4. Institut Cochin,INSERM U567,CNRS 8104,Université Paris Descartes,75014 Paris.

Cette étude ne présente aucun conflit d'intérêt.