

LE COMPLEXE PYRUVATE DÉSHYDROGÉNASE (PDH)

1. INTRODUCTION

A) Structure de la mitochondrie

Le complexe **PDH** et le **CK** se déroule au niveau de la mitochondrie

La mitochondrie = organite cytoplasmique spécifique des eucaryotes **aérobies**

Structure : *De l'intérieur vers l'extérieur*

- **La Matrice mitochondriale**

- > Enzymes solubles
- > Enzymes du CK (++ sauf 1 : la succinate DH ++)
- > Enzymes de la Béta-oxydation (++sauf 1 : l'acyl-CoA DH ++)
- > Enzymes du métabolisme des Aa

- **Une Membrane Interne Mitochondriale (MIM) : **imperméable et très sélective** +++**

- > Protéines de transport
- > éléments de la CRM
- > synthèse d'ATP
- > Crêtes

- **Un Espace Inter-membranaires (EIM)**

- **Une Membrane Externe Mitochondriale (MEM) : **perméable et peu sélective****

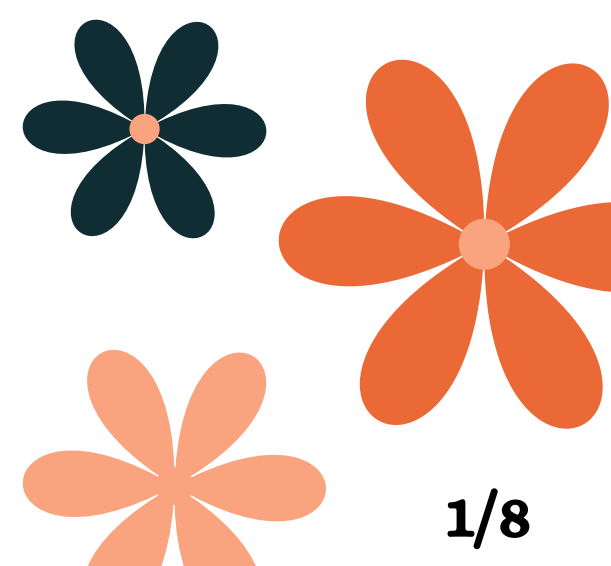
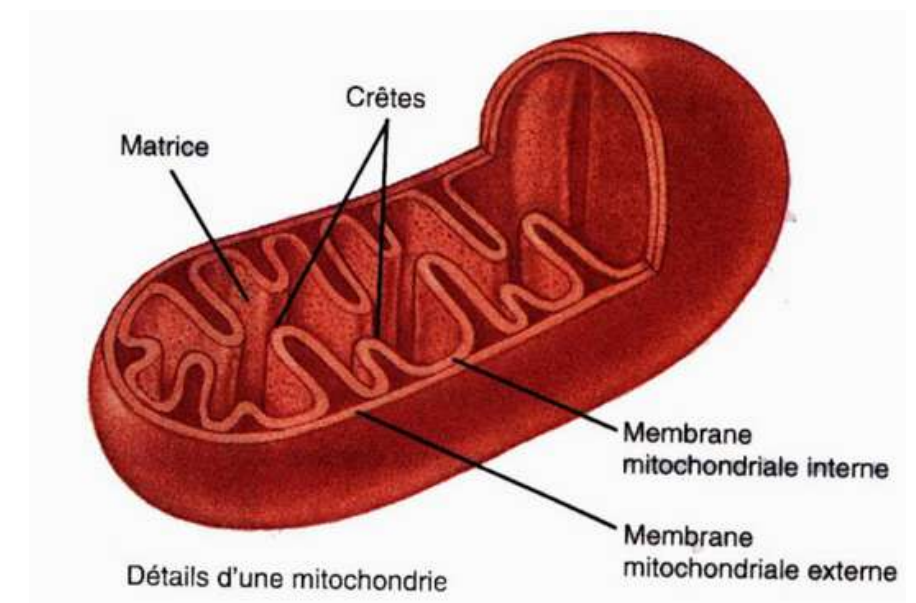
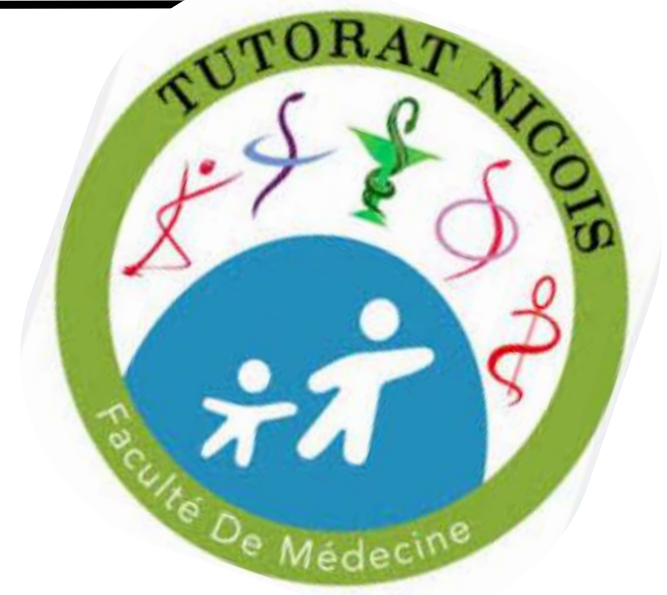
La MMI possède des **crêtes** qui vont augmenter sa surface de contact
=> **ratio protéines/ lipides le + élevé !**

-> Éléments de la CRM, ATP synthase, acétyl-CoA DH, succinate DH...

Mais surtout des protéines de transport (puisque'elle serait imperméable sinon)

-> Une matrice mitochondriale

=> La majorité des enzymes des voies métaboliques



B) Entrée du pyruvate dans la mitochondrie

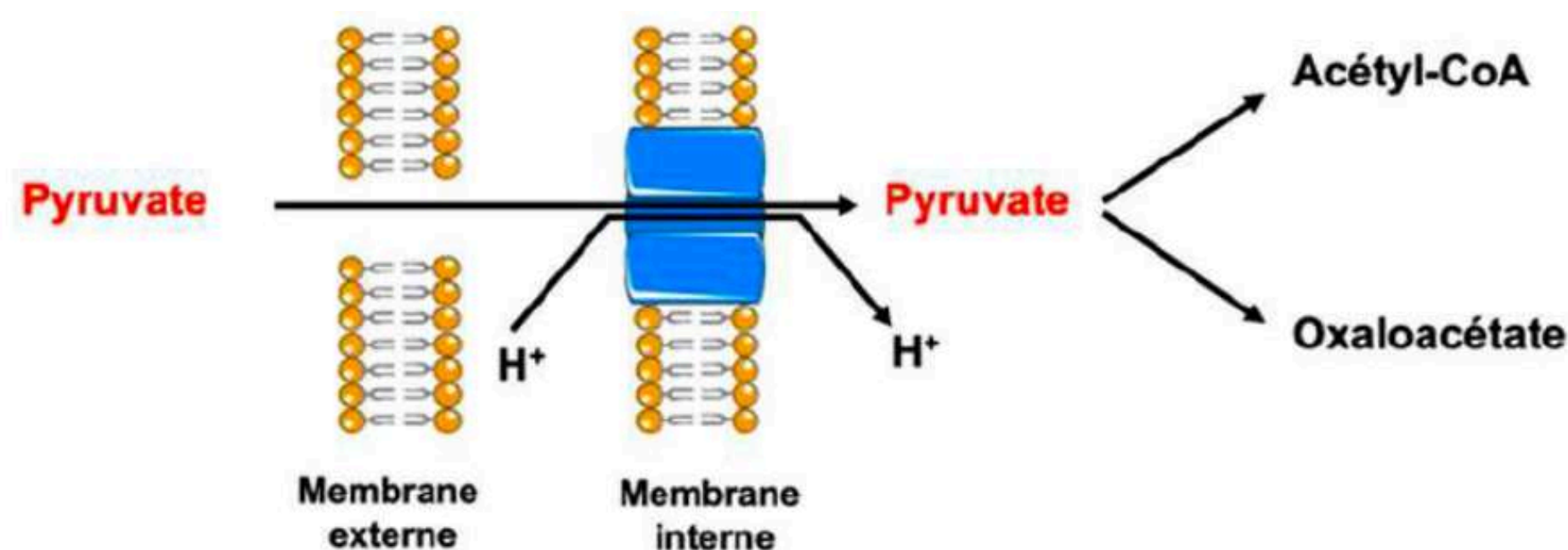
Le métabolisme mitochondrial commence par le passage du pyruvate, du cytoplasme vers la mitochondrie.

Le pyruvate rentre dans la mitochondrie en 2 étapes :

- **Passage de la MEM** (perméable au pyruvate) par **diffusion passive** via une porine
- **Passage de la MIM** (imperméable au pyruvate) par **transport actif** via la pyruvate translocase (symport (= même direction) couplé à l'entrée de protons qui viennent de la CRM)

TUT rappelle : transport actif = le passage du pyruvate nécessite de l'NRJ (apporté par la conso d'un ATP)

C'est le potentiel de membrane (*la membrane est chargée*) généré par le gradient de protons (*produit dans la CRM*) qui est la force motrice.



Dans la mitochondrie, le pyruvate peut être converti :

-> En situation de faible potentiel énergétique (besoin en ATP) : en **Acétyl-CoA**

=> **CK**: la cellule va **produire de l'énergie**

-> En situation de fort potentiel énergétique (PAS de besoin en ATP) : en **OAA**

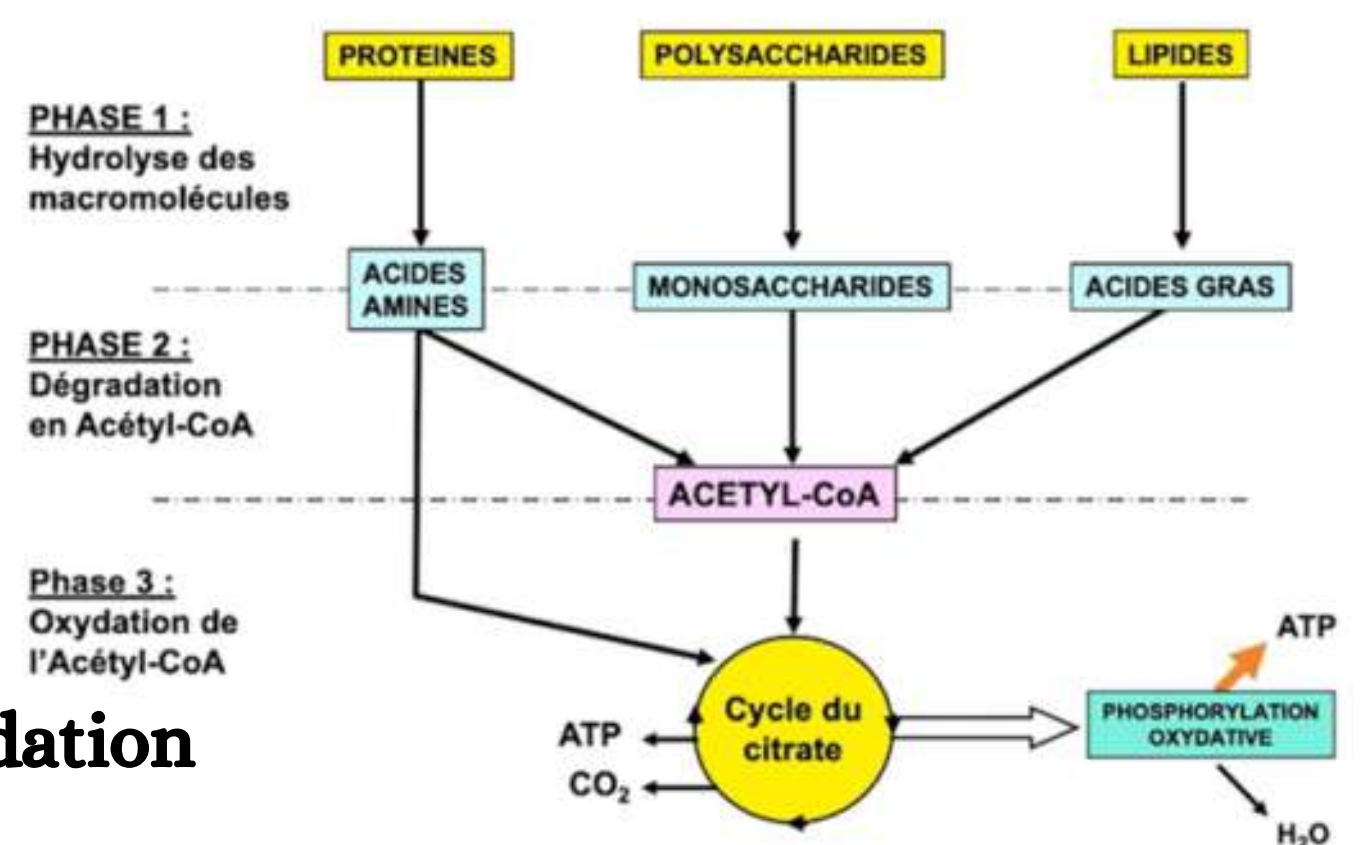
=> **NGG** : la cellule va **stocker** ce potentiel énergétique

C) Origine de l'acétyl-CoA

L'acétyl-CoA représente le point de convergence des catabolismes, des glucides, des lipides et des protéines

L'acétyl-CoA peut provenir :

- De l'**oxydation des AG** lors de la **Béta-oxydation**
- De la **cétolyse**
- De la dégradation oxydative des **AG cétoènes**
- De la **décarboxylation oxydative du pyruvate** catalysée par la **PDH**



II. LE COMPLEXE PYRUVATE DÉSHYDROGÉNASE (PDH)

A) Le devenir de l'acétyl-CoA

Pour rentrer dans le CK, le pyruvate doit tout d'abord être converti en acétyl-CoA :

=> **réaction de décarboxylation oxydative catalysée par la PDH**

Cette réaction est très rapide, et sa complexité ajoutée à la gestion de potentiel énergétique fort, ne pourrait pas être gérée par une seule enzyme.

=> PDH = **Complexe Multienzymatique**

-> **10 millions Da**

-> accroché à la **face interne de la MIM**

Le nombre de copies de chaque enzyme + la taille du complexe varie entre les espèces.

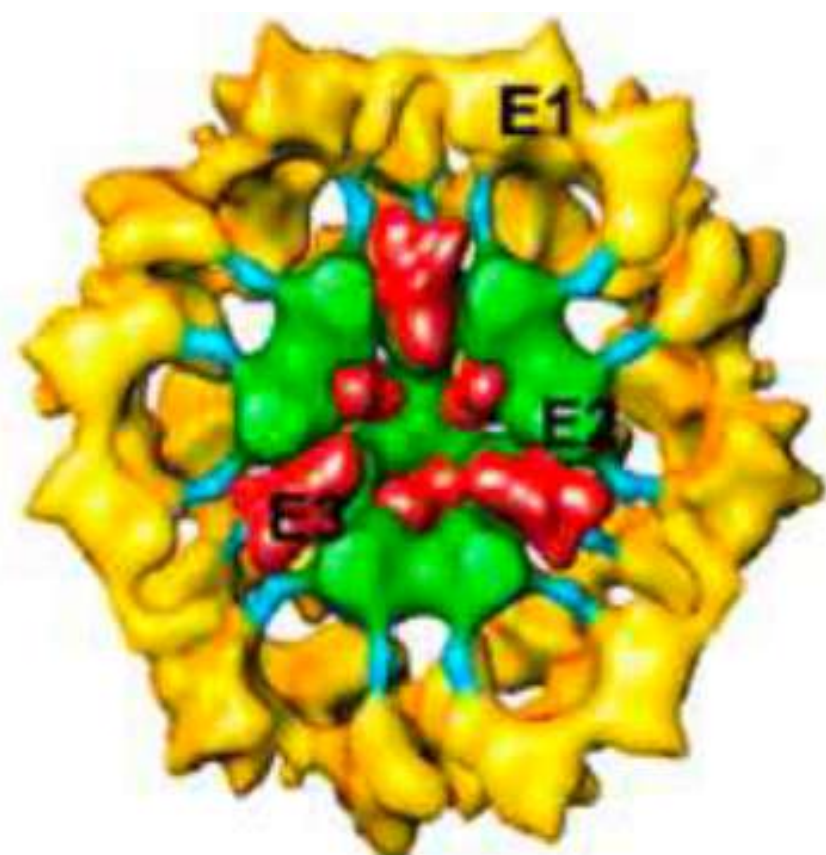
Chez les humains ...

La PDH est un complexe composé de **3 enzymes** (présentes en plusieurs exemplaires) qui impliquent **5 coenzymes** (CoE)

- **E1** = La **pyruvate déshydrogénase** => **CoE 1** = **Thiamine pyrophosphate (TPP)**
- **E2** = La **dihydrolipoyl transférase** => **CoE2** et **CoE3** = **Acide lipoïque + CoA-SH**
- **E3** = La **dihydrolipoyl déshydrogénase** => **CoE4** et **CoE5** = **NAD⁺/NADH+H⁺** et **FAD/FADH₂**

Modélisation :

- En périphérie = **E1**
- Plus au centre = **E2** et son **domaine lipoyl** (contact direct de l'E1)
- Au centre = **E3**



Plusieurs caractéristiques :

- Il Permet la formation d'une liaison à haut potentiel énergétique (thioester) **SANS intervention de l'ATP**
- Les **bras de E2** peuvent flotter pour prendre les **e- de l'E1** et les **groupes acétyls du pyruvate** pour les **céder à E3**
- Il y a plusieurs copies de chaque enzyme

- **Toutes les E et CoE sont groupés :**

=> les intermédiaires vont **très vite réagir !**

=> **canalisation des intermédiaires réactionnels**

Cela permet d'empêcher certains produits de se diffuser à l'extérieur du complexe enzymatique

- Il permet une augmentation de la vitesse de réaction + meilleure coordination de la région

B) Le fonctionnement de la PDH

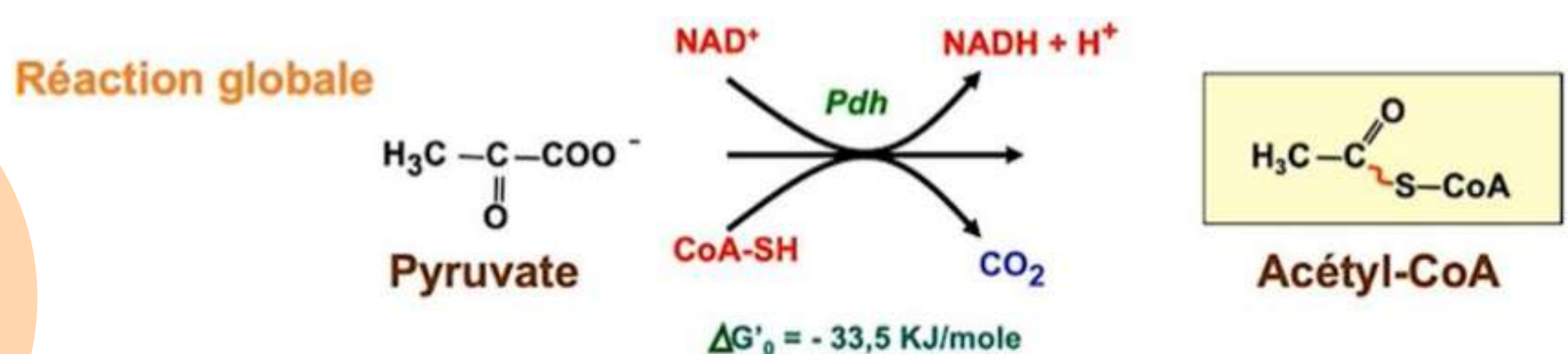
La réaction catalysée par la PDH :

- > **décarboxylation oxydative** du pyruvate, elle n'a lieu **uniquement** en **condition aérobie**.
- > A l'issue de cette réaction **le pyruvate est transformé en acétyl-CoA**
- > libération d'un **CO₂**

Plusieurs caractéristiques :

- Elle fait intervenir la **coenzyme NAD⁺ réduit en NADH+H⁺**
- Réaction **irréversible+++**
- Elle a lieu **dans la matrice mitochondriale +++**
- **ΔG'₀ = -33,5 KJ/mole**, chez les mammifères
- **Seule** réaction qui permet de **produire de l'acétyl-CoA à partir de pyruvate**
- Elle permet le passage d'une molécule de **pyruvate inerte --> à une molécule avec un fort potentiel énergétique** (liaison thioester de l'acétyl-CoA)

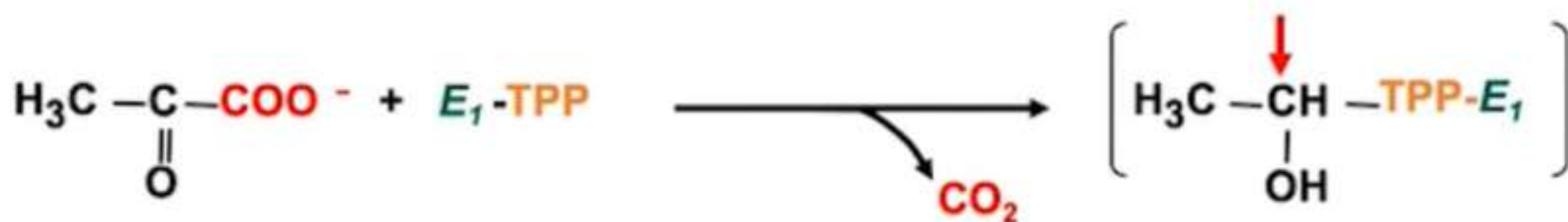
Mnémono :
 Décarboxylation oxydative
 -**décarboxylation** = perte d'un CO₂
 -**oxydative** = oxydation est toujours couplée à une réduction :
 NAD⁺ → NADH+H⁺



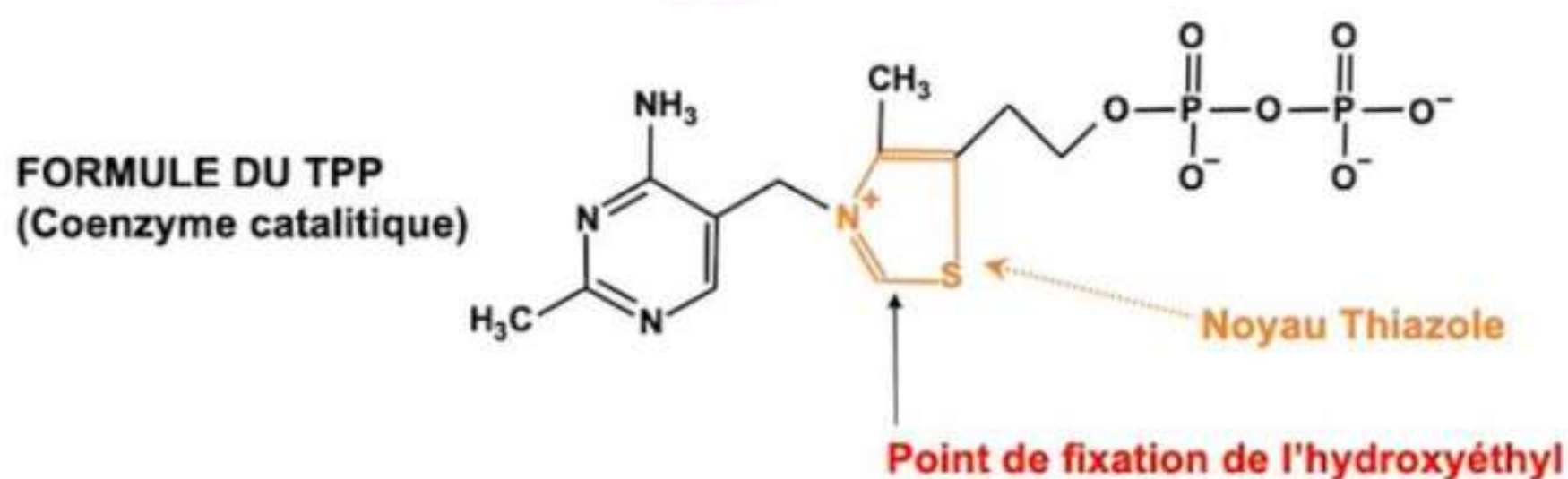
1. Décarboxylation

La **pyruvate déshydrogénase (E1)** permet la **décarboxylation** du pyruvate (*par libération de CO₂*) pour donner un dérivé **hydroxyéthyl** (un acétylaldéhyde) **lié au TPP** (CoE de l'E1)

- > 1ère étape
- > la plus lente
- > c'est donc **l'étape limitante de l'ensemble de la réaction**



Cette liaison se fait au niveau du **noyau thiazole** du TPP



2.Oxydation

Cette réaction est catalysée par la **dihydrolipoyl transférase (E2)**.

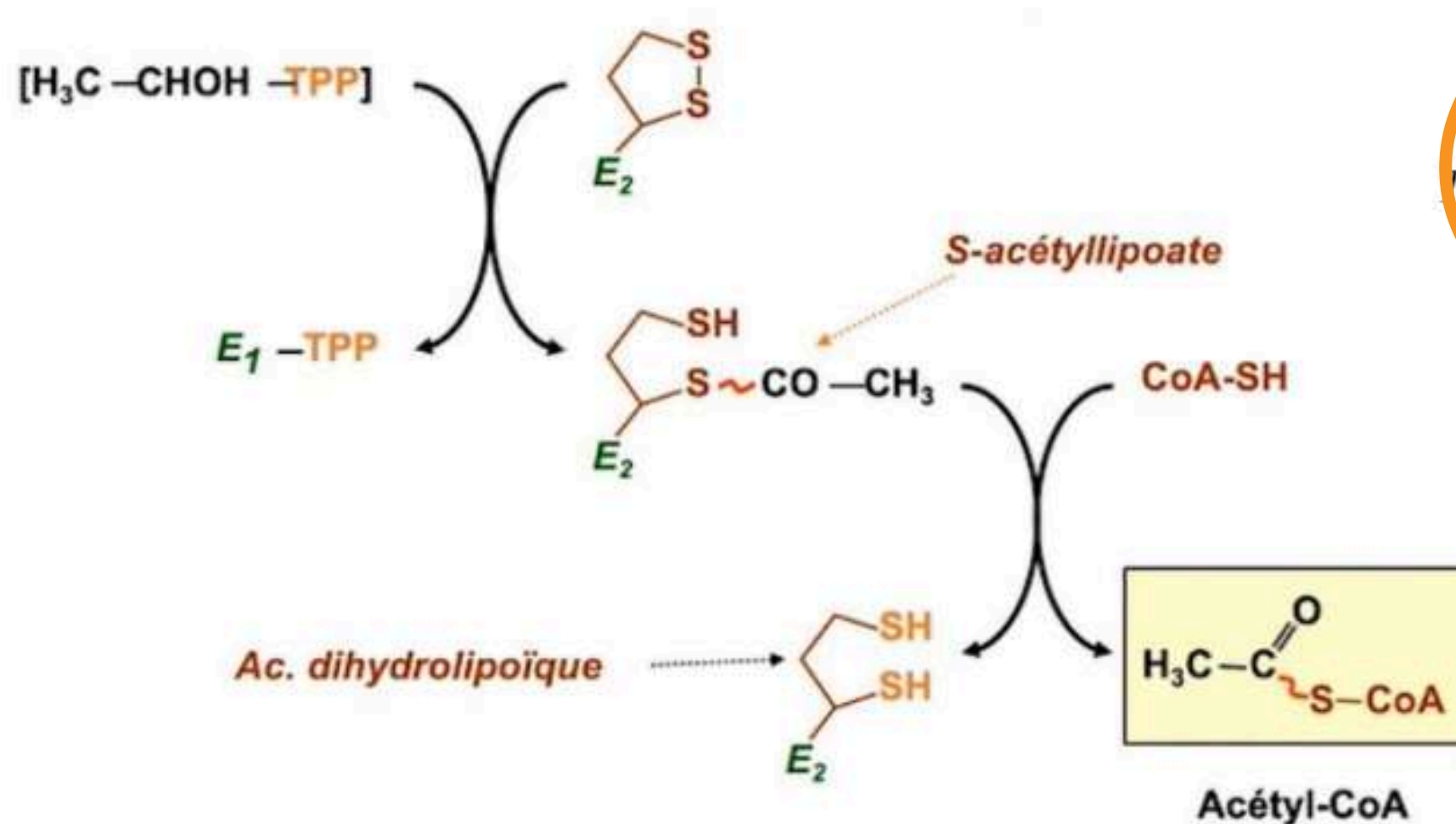
=> l'oxydation + transfert de l'hydroxyéthyl sur l'**acide lipoïque** via une liaison thioester

-> puis le groupe acétyl est donné à la **CoA-SH** => **formation d'acétyl-CoA**

De plus :

-> formation d'un **acide lipoïque sous forme réduite**, cad un acide **dihydrolipoïque** lié à l'E2

Intermédiaire utilisé par la réaction = S-acétyllipoate



Encore une fois l'oxydation est couplée à une réduction
Oxydation de l'hydroxyéthyl en acétyl-CoA
Réduction de l'acide lipoïque en acide dihydrolipoïque

Le reste de la réaction, n'a que pour unique but de reformer l'acide lipoïque (l'acétyl-CoA étant déjà formé)

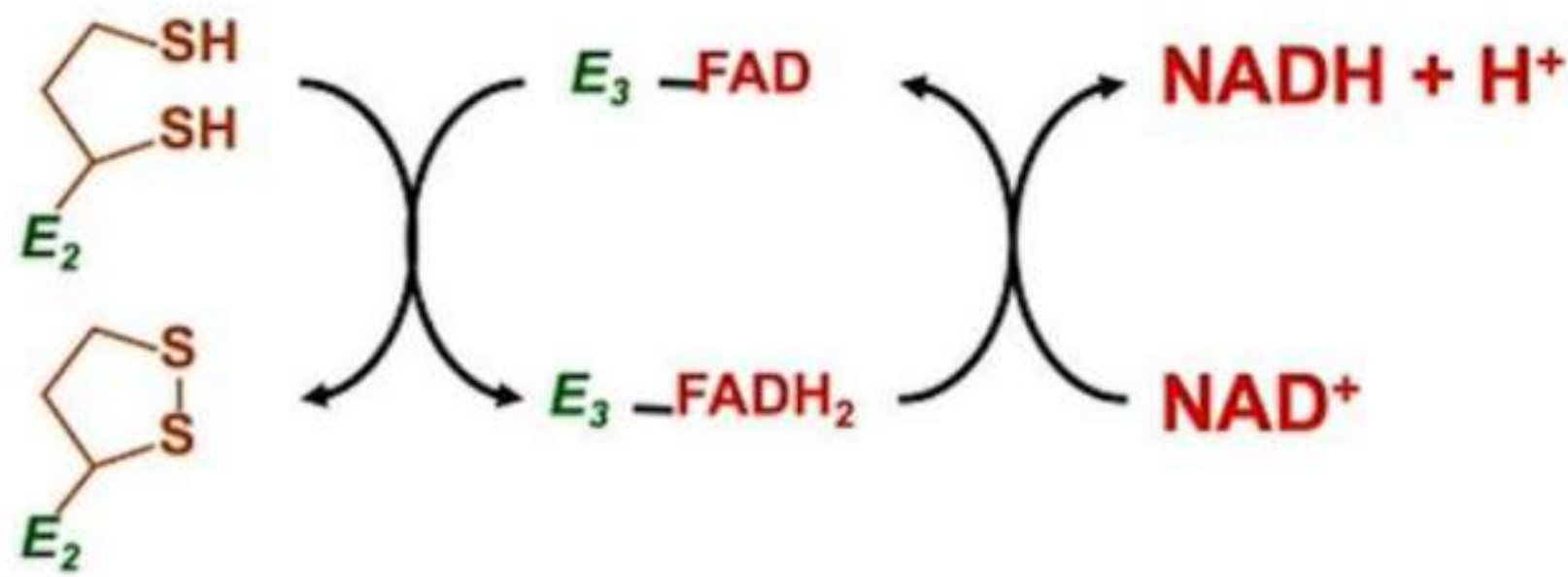
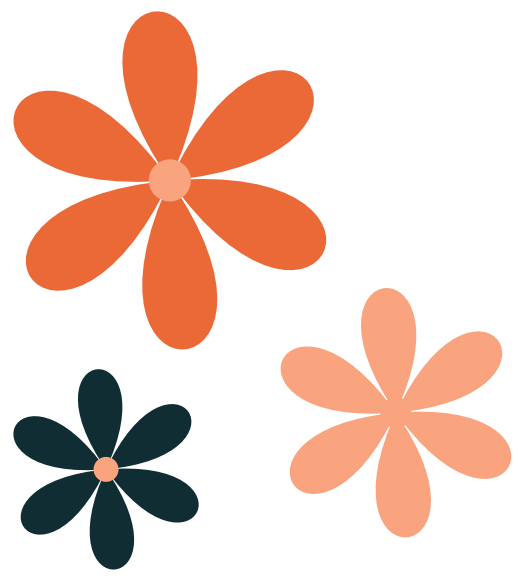
3. Réoxydation

Cette réaction est catalysée par la **dihydrolipoyl déshydrogénase (E3)**

=> réoxydation de l'acide lipoïque (retrouvant ces liaisons disulfures), **AVEC la réduction du FAD en FADH2**, immédiatement réoxydé en FAD (liées à l'E3)

-> le FADH2 réduit il va pouvoir être réoxydé en FADH grâce au **couplage de la réduction NAD+ en NADH+H+**

La réoxydation du NADH+H+ en NAD+ aura, elle, lieu grâce au système de transport de la CRM. *On reverra ça dans le cours spécialement dédié à la CRM (Chaîne Respiratoire Mitochondriale)*



À la fin de la réaction, **toutes les coenzymes** associées aux différentes sous-unités enzymatiques du complexe de la PDH, auront **retrouvé leur forme d'origine**

ON REPETUT'

Les différents destins de l'acétyl-CoA en fonction du besoin de la cellule
(on peut dire qu'il se comporte comme un interrupteur moléculaire)

- En cas de **niveau énergétique faible** → **CK** (production d'énergie)
- En cas de **niveau énergétique élevé** → **Lipogenèse** (production d'AG) et **Cétogenèse** (production de CC) : le citrate généré à partir de l'acétyl-CoA dans la 1ère phase du cycle de Krebs quitte la mitochondrie)

C) Régulation de la PDH

- **Régulation covalente**

=> Au repos

En situation de repos, il n'y a PAS besoin de produire de l'énergie :

→ **Les ratios ATP/ADP ; NADH+H⁺/NAD⁺ et Acétyl-CoA/CoA-SH sont élevés**

(*en gros y'a + de molécules à fort potentiel énergétiques puisqu'elles ne sont pas consommées*
=> *beaucoup d'ATP, NADH+H⁺ et A-CoA*)

→ **Activation** de la **PDH kinase** (= phosphorylation de la PDH)

→ La PDH kinase activée va **phosphoryler** le résidu sérine sur l'E1 de la PDH

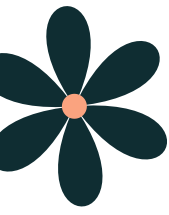
=> conséquences : diminution de l'activité de la PDH

→ **Inhibition du complexe PDH**

=> En activité

En situation d'activité, il y a **besoin** de produire de **l'énergie** :





- Les fortes concentrations en ADP (car consommation d'ATP) et en pyruvate (témoin de l'activité de la glycolyse) **inhibent la PDH kinase**
- Une forte concentration en **calcium** (Ca^{2+}) **active la PDH phosphatase** (=déphosphorylation de la PDH) = l'augmentation intracellulaire de calcium est spécifique au muscle (lors de la contraction musculaire)
- La PDH phosphatase activée va **déphosphoryler** le résidu sérine sur l'E1 de la PDH
=> Conséquence : augmentation de l'activité de la PDH
- **Activation du complexe PDH**

++ON RECAPITUT'++

=> E1 **phophorylée** = PDH **inhibé**

=> E1 **déphosphorylée** = PDH **activée**



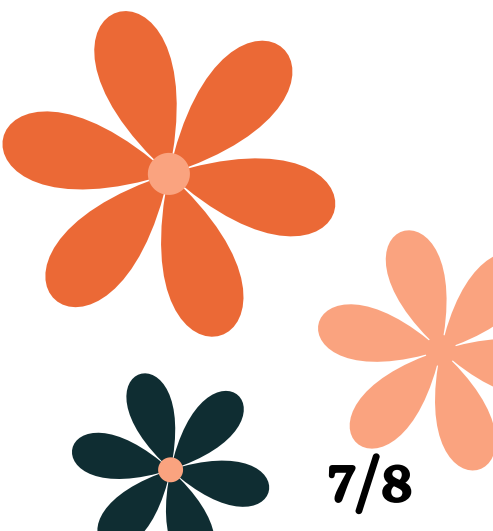
- **Régulation allostérique (= régulation par les produits de la réaction)**

=> L'acétyl-CoA -> **inhibe l'E2**

=> Le NADH+H+ -> **inhibe l'E3**

Ici on a petite liste de toutes les situations où la PDH est active ou inactive (c'est 100% logique) :

Active (besoin NRJ)	Inactive
<ul style="list-style-type: none">• Concentration de glucose élevé (après un repas)• Par l'insuline (= beaucoup de glucose présent)• Demande importante en ATP• Déficit en substrat énergétique de remplacement (AG, CC)• Par la lipogenèse	<ul style="list-style-type: none">• Déficit en glucose (jeûne)• Faible demande en ATP• Excédent en substrats énergétiques• alternatifs (AG, CC)



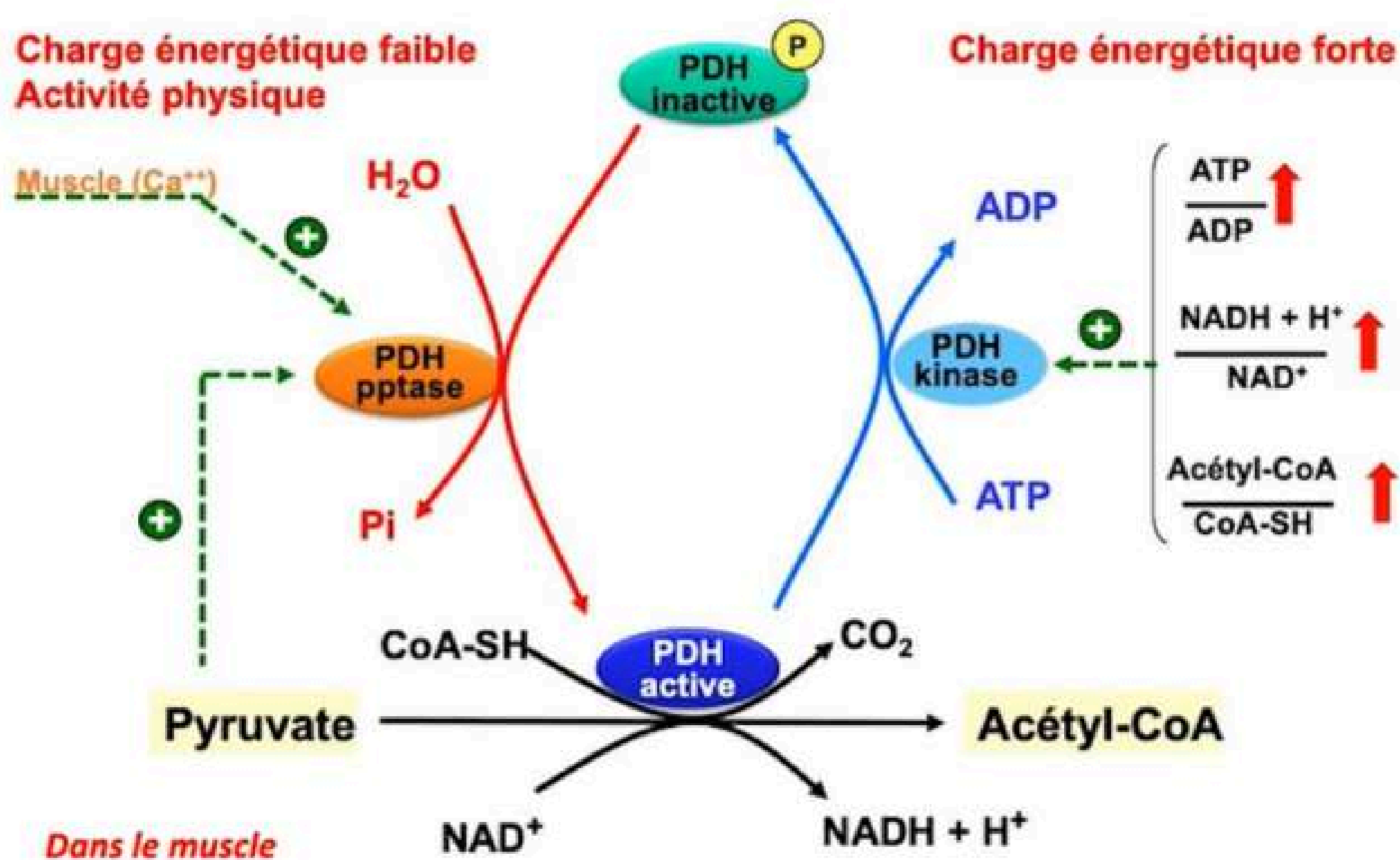
- En cas de concentration musculaire :

-> augmentation de la concentration de Ca^{2+} => **active** la **PDH phosphatase**
=> **déphosphorylise l'E1** => complexe **actif**

De cette façon, il y aura production d'acétyl-CoA à partir du pyruvate, et le cycle de Krebs pourra démarrer.

- En situation de charge énergétique forte :

=> **activation** de la **PDH kinase** => **phosphorylise l'E1** => le complexe **inactif**



Exemple concret : Fonctionnement de la PDH dans le muscle squelettique

L'isoforme musculaire de la PDH phosphatase qui déphosphoryle l'E1, peut être activée par le Ca^{2+} .

L'augmentation du Ca^{2+} cytosolique lors de l'activation de la contraction musculaire se traduit par une augmentation de la concentration du Ca^{2+} mitochondrial

Cette augmentation du Ca^{2+} mitochondrial va activer la PDH phosphatase

L'activation de la PDH phosphatase va déphosphoryler l'E1 et activer le complexe PDH

Une PDH active signifie qu'il y aura plus de production d'acétyl-CoA à partir du pyruvate, le cycle du citrate

peut alors fonctionner normalement

→ Lors d'un exercice, le métabolisme mitochondrial musculaire peut être stimulé

- dédi à mon petit chat juniie (regardez comme elle est belle ma vie)
- dédi à mon autre petit chat, mon binôme, mon tout, elle se reconnaîtra
- dédi à mes puxes
- dédi à “Viva la vida de colplay”
- dédi au latte machiato de la BU, (“Nini un p’tit café?”)
- dédi à la BU de valrose évidemment (ma safe place)
- dédi au lundi soir chez aless
- dédi à toutes les personnes formidables que j’ai rencontré cette année
- dédi à margot parce qu’elle est jalouse de matisse (oui elle trompe antoine avec moi)
- dédi à ma petite vic, futur cardiologue (je suis fière de toi)
- dédi à l’autre vic, on se retrouve au flo ma belle
- dédi aux bg de marseille, loin des yeux près du cœur les gars
- dédi à matisse parce qu’il me fait rire
- dédi à vous les biochatons, regardez comme vous êtes studieux(es) :



Amphi 3 pendant l’épreuve de bioch



l’équipe



les bbs nous



Vic fière de sa blouse blanche



Le jour de l’examen du S2