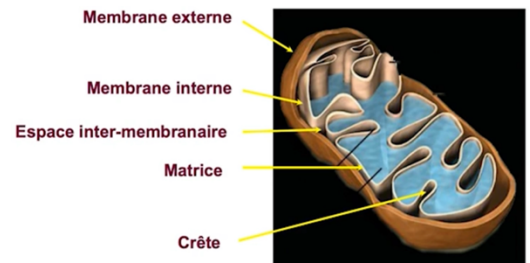


Complexe Pyruvate Déshydrogénase (PDH)

I. Introduction

1. Structure de la mitochondrie



La structure de la mitochondrie est caractéristique :

- Une **Membrane Mitochondriale Externe (MME)** : perméable et peu sélective
- Un **Espace Inter-membranaire (EIM)**
- Une **Membrane Mitochondriale Interne (MMI)** : **imperméable et très sélective +++**

La **MMI** possède des crêtes qui vont augmenter sa surface de contact

- Éléments de la CRM, ATP synthase, acyl-CoA déshydrogénase, succinate déshydrogénase...

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

- Une **matrice mitochondriale**
 → La majorité des enzymes des voies mitochondriales

2. Entrée du pyruvate dans la mitochondrie

Le métabolisme mitochondrial commence par le passage du pyruvate, produit par les différentes réactions cataboliques au niveau du cytoplasme vers la mitochondrie

Le pyruvate rentre dans la mitochondrie en 2 étapes :

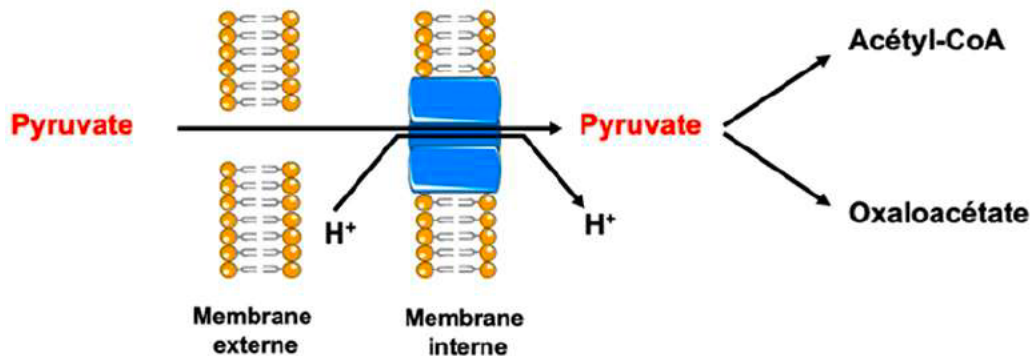
- Passage de la **MEM** par un système de diffusion passive via une porine
- Passage de la **MEI** (imperméable au pyruvate) via une protéine de transport actif, la pyruvate translocase (un symport couplé à l'entrée de protons qui viennent de la CRM)

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

Dans la mitochondrie, le pyruvate peut donner :

- De **l'acétyl-CoA**, dans une situation de faible potentiel énergétique (besoin en ATP)
 → Cycle de Krebs

- De **l'oxaloacétate**, dans une situation de fort potentiel énergétique (pas de besoin en ATP)
→ Néoglucogenèse

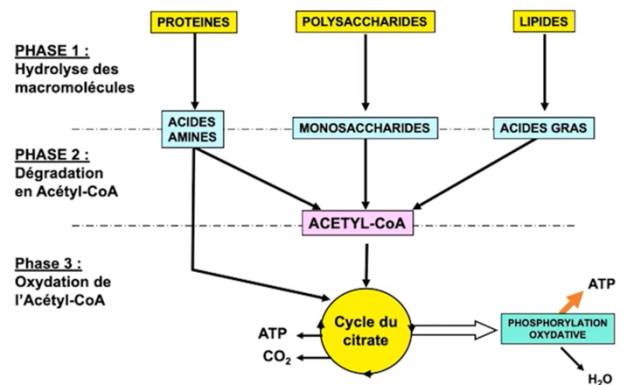


3. Origine de l'acétyl-CoA

L'acétyl-CoA a plusieurs origines :

- Lors de la B-oxydation (oxydation des acides gras)
- Lors de la cétolyse
- La dégradation des acides gras cétoènes
- Lors de la décarboxylation oxydative du pyruvate via la PDH

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



II. Fonctionnement de la PDH

1. Devenir de l'acétyl-CoA

La PDH va catalyser des réactions qui vont former de l'acétyl-CoA à partir de pyruvate, qui va :

- Intégrer le **cycle de Krebs**, dans le cas d'un **niveau énergétique faible**
→ Production d'énergie

- Être un donneur d'acétate pour la **lipogenèse ou la cétogenèse**, dans le cas d'un **niveau énergétique élevé**
→ Stockage d'énergie

2. Structure de la PDH +++

La PDH est un complexe multienzymatique

Composé de 3 apoenzymes :

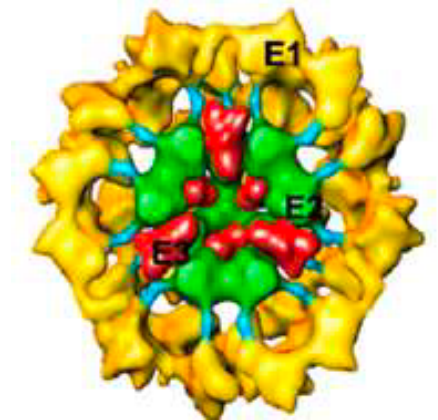
- La **pyruvate déshydrogénase (E1)** /
- La **dihydrolipoyl transférase (E2)** /
- La **dihydrolipoyl déshydrogénase (E3)** /

Impliquant 5 coenzymes :

- Thyamine pyrophosphate (TPP)
- acide lipoïque & CoA-SH
- NAD⁺ / NADH + H⁺ & FAD/FADH₂

Les différentes sous unités de la PDH sont localisés de manière précise :

- À l'extérieur = **E1**
- Plus à l'intérieur = **E2** et son domaine liopyl (au contact direct de l'E1)
- Au centre = **E3**

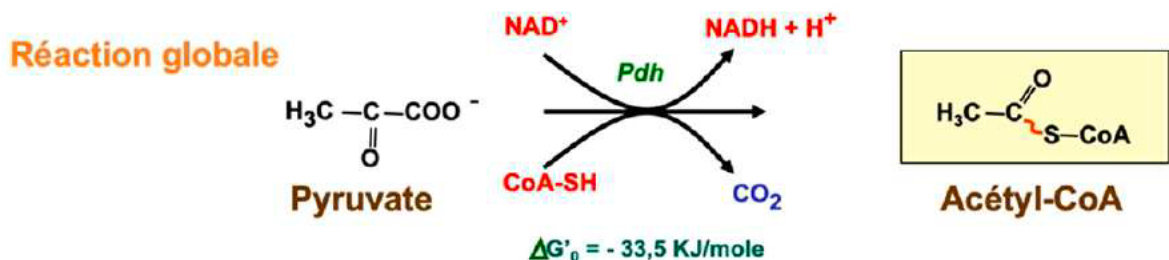


Caractéristiques de ce complexe :

- Les bras de l'E2 peuvent flotter pour prendre les électrons de l'E1 pour les céder à l'E3
- On retrouve plusieurs copies de chaque enzyme (dans 1 complexe PDH)
- Les enzymes sont très serrés afin d'empêcher que certains produits puissent quitter le complexe = canalisation des intermédiaires réactionnels
- Il permet la formation d'une liaison à haut potentiel énergétique (thioester) **sans utilisation d'ATP** (dans l'acétyl-CoA)

III. Étapes du complexe PDH

Ainsi, la PDH régule l'entrée des unités acétyl dans le cycle de krebs, dans cette réaction globale qui permet le passage d'une molécule à 3 carbones (pyruvate) vers une molécule à 2 carbones (acétyl-CoA), on parle de **décarboxylation oxydative** :

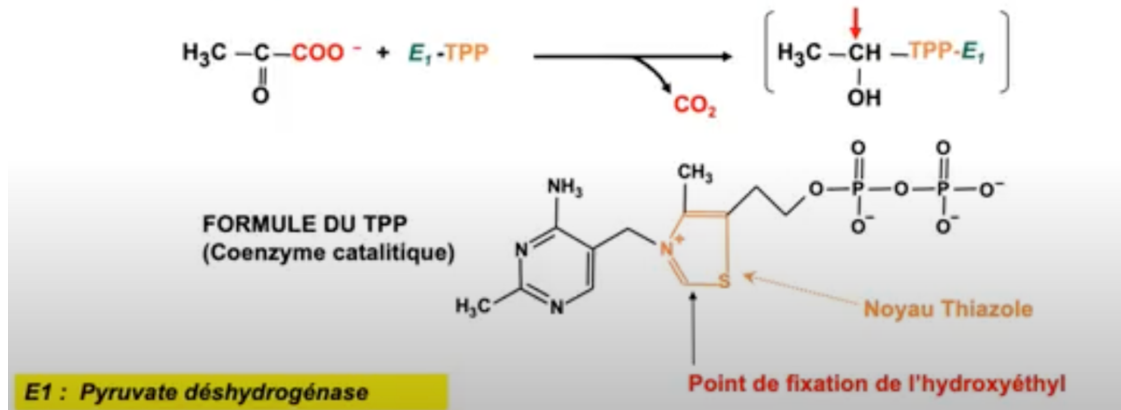


Décarboxylation irréversible chez les mammifères ($\Delta G = -33,5 \text{ KJ/mol}$)

C'est la **seule voie de synthèse d'acétyl-CoA à partir du pyruvate**

1. Décarboxylation

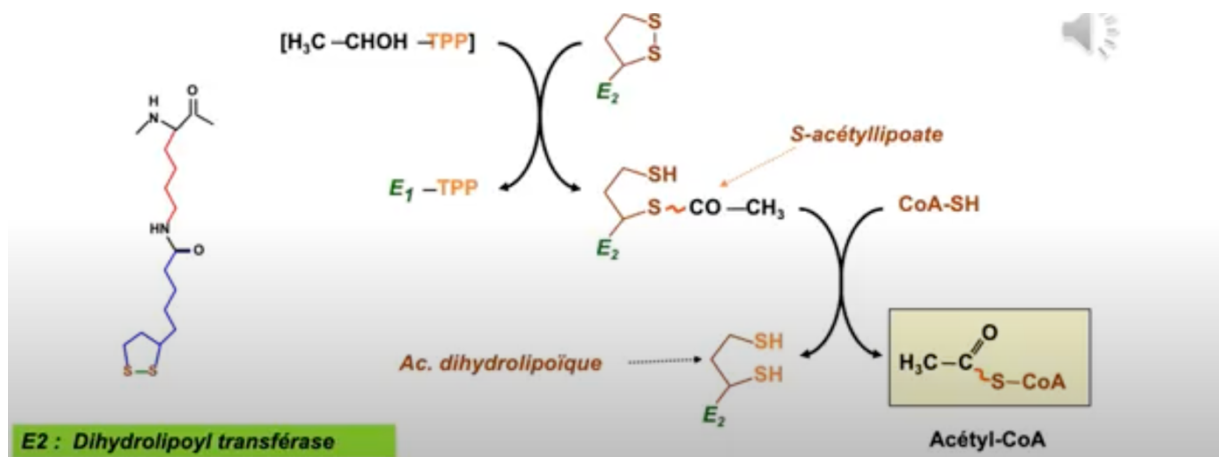
- La pyruvate déshydrogénase (E1) permet la décarboxylation sous forme de CO_2 du pyruvate pour donner un dérivé hydroxyéthyl lié au TPP, qui a un rôle de coenzyme dans cette étape



C'est l'étape la plus lente de la réaction, c'est donc une étape limitante

2. Oxydation

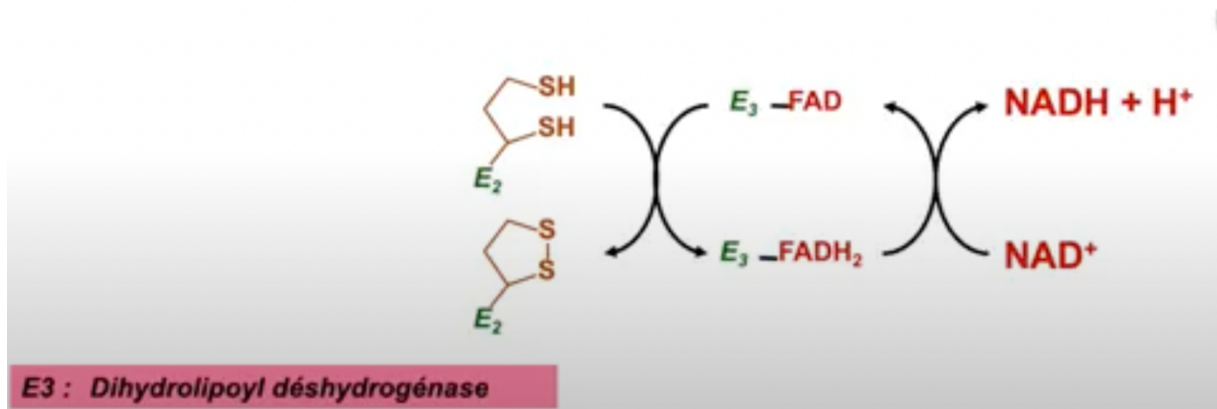
- La dihydrolipoyl transférase (E2) permet la transformation de l'hydroxyacétyl en acide dihydrolipoïque, en passant par le S-acétyllipoate, et en utilisant l'acide lipoïque (lié à l'E2) et la CoA-SH comme coenzymes, permettant in fine la production d'acétyl-CoA



L'hydroxyéthyl (H₃C-CHOH) se lie à l'acide lipoïque via une liaison thioester

3. Réoxydation

- La dihydrolipoyl déshydrogénase (E3) permet la réoxydation de l'acide lipoïque (retrouvant ces liaisons disulfures), avec utilisation de coenzymes comme FAD/FADH₂ (liée à l'E3) et de NAD⁺/NADH, H⁺



Je vous sortirais une fiche récap avec un petit schéma récap autre que les réactions du cours qui peuvent être difficiles à comprendre au début

IV. Régulation de la PDH

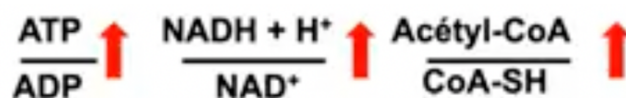
Régulation covalente +++ :

- E1 phosphorylé = inhibée
- E1 déphosphorylé = activé

Au repos :

Pas de production d'énergie nécessaire, donc pas besoin d'activer le complexe PDH, on va donc l'inhiber puisque sinon il va produire de l'acétyl-CoA qui va permettre de produire de l'énergie avec le cycle de Krebs.

Ainsi : les ratios élevés d'ATP, de NADH et d'acétyl-CoA vont venir stimuler l'activité de la PDH kinase, qui phosphoryle le résidu Ser de l'E1 (donc inactivation du complexe grâce à une régulation allostérique)



Ces ratios élevés stimulent l'activité de la **PDH kinase**

En activité :

On a besoin de produire de l'énergie, donc le complexe PDH doit être actif, on va donc l'activer (puisque'il produit de l'acétyl-CoA, qui va essentiellement servir à la production d'énergie, via le cycle de Krebs)

Une augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire lors de la concentration musculaire (uniquement pour le muscle ici) va venir stimuler l'activité de la PDH-phosphatase. Cette enzyme va déphosphoryler le résidu Ser de l'E1 et dès lors que E1 est **déphosphorylé**, elle va rentrer dans une **conformation active** donc : le complexe sera actif

Situations activation/désactivation de la PDH :**ACTIVE**

- [glucose] élevée / après un repas
- insuline
- **Demande importante en ATP**
- Déficit en substrat énergétique de remplacement (AG, CC)
- Lipogenèse

INACTIVE

- Déficit en glucose / jeûne
- Faible demande en ATP
- Excédent en substrats énergétiques alternatifs (AG, CC)

Régulation allostérique :

- L'acétyl-CoA va **inhiber l'E2**
- Le NADH⁺, H⁺ va **inhiber l'E3**

Allostérique = régulation par les produits de la réaction

QCM de la prof donc +++++++ :

QCM 1 : Concernant le complexe enzymatique de la pyruvate déshydrogénase (PDH), indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) L'étape de décarboxylation du pyruvate catalysée par la sous-unité E1 est l'étape limitante de la réaction de conversion du pyruvate en acétyl-CoA
- B) La PDH est active dans sa forme phosphorylée
- C) L'acide lipoïque est associé à la sous-unité E3
- D) Un rapport acétyl-CoA / CoA-SH cytosolique élevé inhibe la PDH kinase
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 2 : Concernant les régulations du complexe enzymatique de la pyruvate déshydrogénase (PDH), indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) La PDH est active après un repas
- B) L'acétyl-CoA inhibe la sous-unité E3 de la PDH
- C) Le pyruvate inhibe la PDH phosphatase
- D) Dans le muscle, le calcium active la PDH phosphatase
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Dédicaces :

- **Bryan** encore oui qui m'a fait aimer les cours sur la bioch mitochondriale et avec qui j'ai passé une super P1 en doublant (les parrains officiels >>>)
- **Mathys Village-François** mon **bibou** avec qui j'ai passé ma vie au co et avec qui je passe ma vie maintenant en pause devant la bu...
- **62° 13' 37.2" N, 001° 40' 11.7" W** n'allez pas par là c'est nul y'a trop de brume c'est ultra chiant
- **Mattéo** ce giga chad de la pétanque avec qui on aurait pu tout gagner s'il ne s'était pas mis à pleuvoir
- **Ceux qui bossent tôt le matin** vous êtes incroyable

Correction :

QCM 1 : A

QCM 2 : AD