

Le complexe Pyruvate déshydrogénase



C'est parti pour le premier des 4 cours qui portent sur le métabolisme mitochondrial, la partie "fabrication cellulaire de l'ATP" dans les vidéos. Cette partie est composée de : **complexe PDH** (ce cours), **Cycle de Krebs**, **chaîne respiratoire mitochondriale** (CRM) et **ATP synthase**. Ces cours vont expliquer dans l'ordre comment on va fabriquer de l'ATP avec nos mitochondries (the powerhouse of the cell). Donc suivez bien l'ordre des cours et lisez ça comme une histoire, car on a vraiment toutes les étapes dans l'ordre. Courage à tous !

🔊 **LA VIDÉOOOOOO (faut cliquer bg)** 🔊

Introduction

A) Structure de la mitochondrie



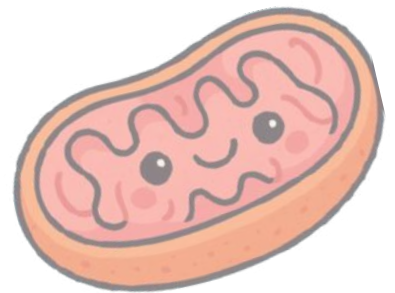
Le complexe **PDH** et le **CK** se déroule au niveau de la **mitochondrie**

La mitochondrie = organe 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 ++) vous verrez
- > 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** (pour faire passer les molécules car MIM imperméable)
- > éléments de la **CRM**
- > synthèse d'**ATP**
- > **Crêtes**

Un Espace Inter-membranaires (EIM)

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

La **MIM** 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

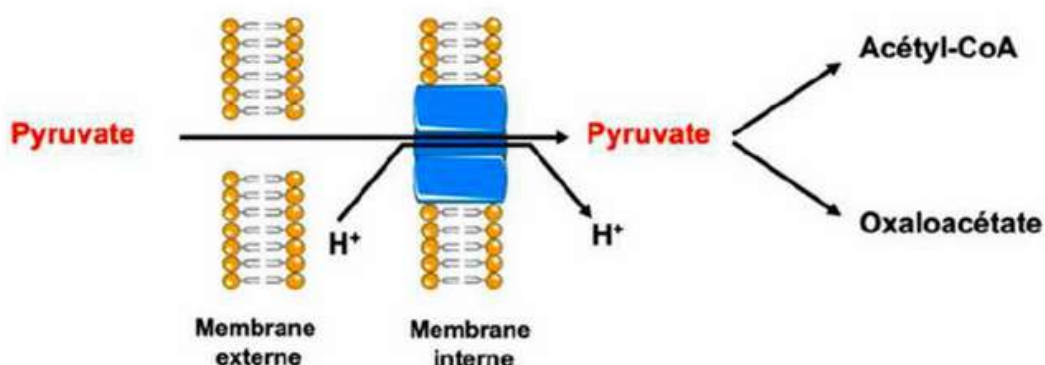
Le métabolisme mitochondrial commence par le passage du **pyruvate** du **cytoplasme** vers la **mitochondrie**.

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 H⁺** 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.



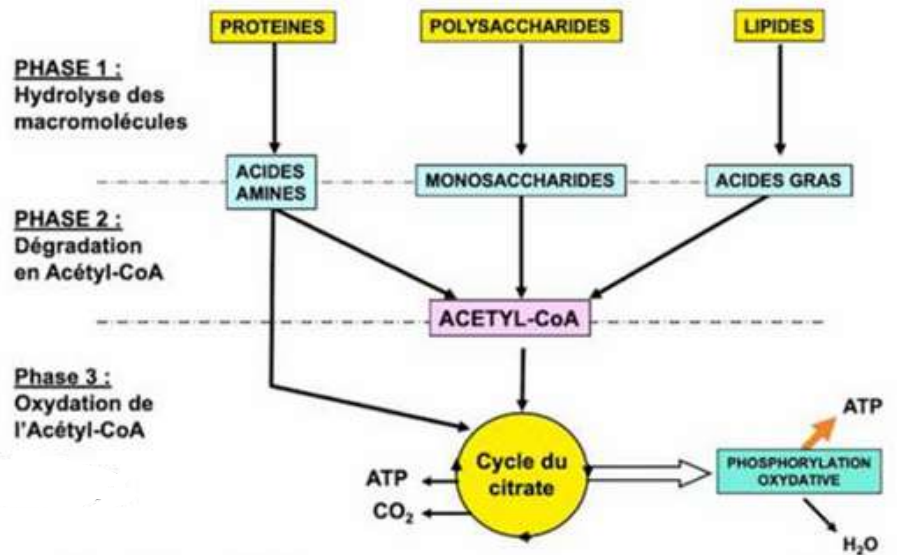
Dans la mitochondrie, le pyruvate peut être converti :

-> 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**

LE COMPLEXE PYRUVATE DÉSHYDROGÉNASE (PDH)

A) Le devenir de l'actétyl-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 (pyruvate déshydrogénase)**



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.

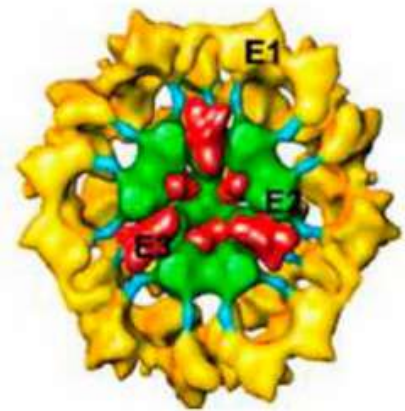
Chez les humains...

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

- **E1** = La **pyruvate déshydrogénase** => **CoE1** = **Thiamine pyrophosphate (TPP)**
- **E2** = La **dihydrolipoyl transférase** => **CoE2** et **CoE3** = **Acide lipoiique + 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.

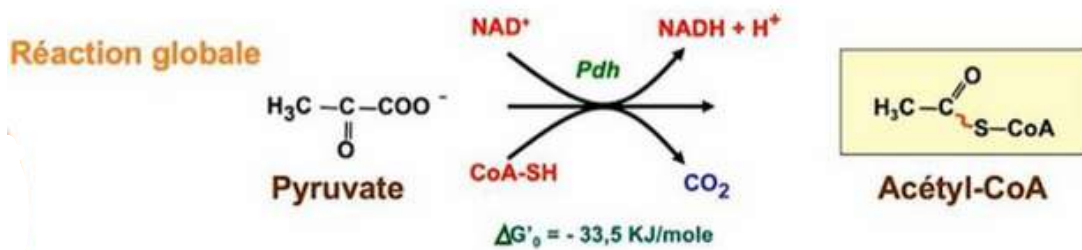
-> A l'issue de cette réaction le **pyruvate** est transformé en **acétyl-CoA**

-> 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** +++
- **$\Delta G'0 = -33,5 \text{ KJ/mole}$** , 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 : $\text{NAD}^{+} \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^{+}$



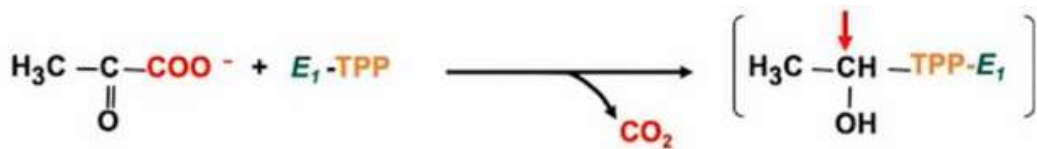
1. Décarboxylation

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**)

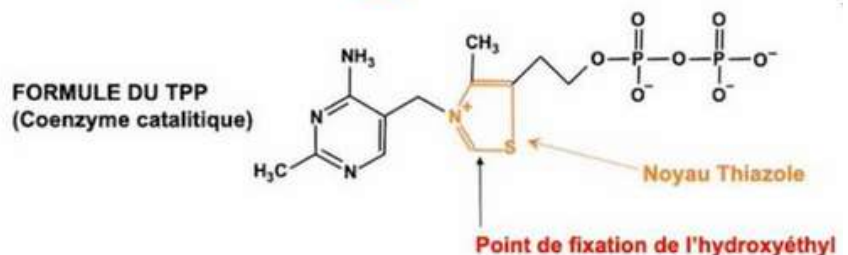
-> 1ère étape

-> 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)**.

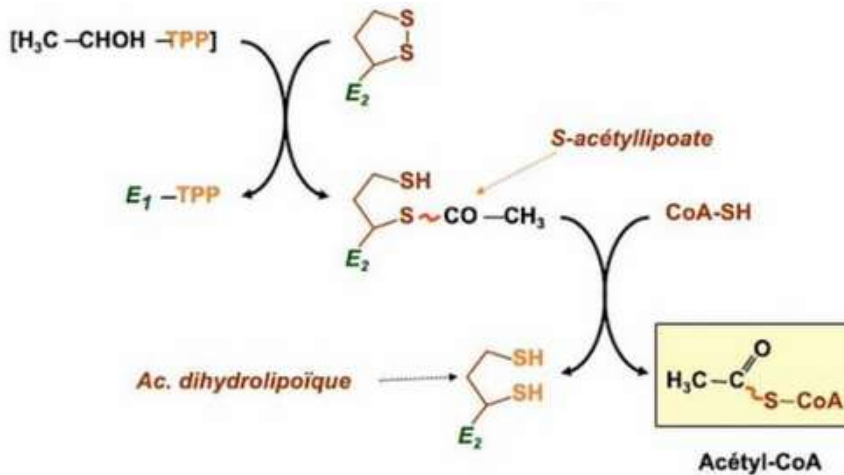
=> L'oxydation + transfert de l'hydroxyéthyl sur l'**acide lipoïque** via une liaison thioester

-> 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 dihydroxyliipoïque

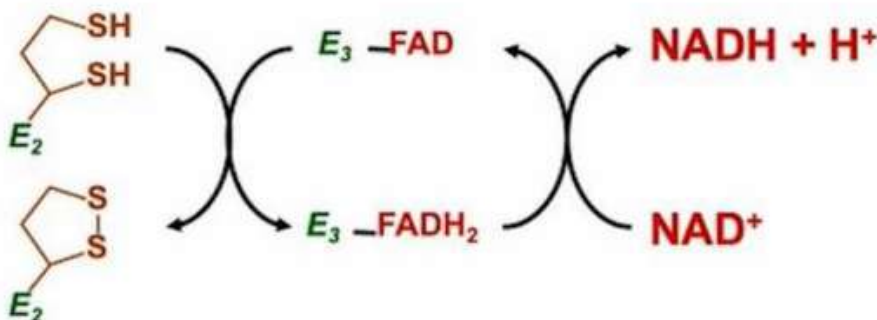
3. Réoxydation

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 FAD grâce au couplage de la réduction du **NAD en NADH+H⁺**

La réoxydation en NADH+H⁺ en NAD⁺ aura, elle, lieu grâce au système de transport de la CRM.



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 varient 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 car on se repose => 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

La PDH est active sous forme NON phosphorylée

!! Alerte partie importante !! (pas dans le cours)

On a dit dans l'intro au métabolisme que phosphoryler n'était pas = à activer, et on est en plein dedans. Ici, la PDH Kinase va phosphoryler la PDH (comme son nom l'indique (kinase=phosphoryle)), donc la PDH sera phosphorylée, ce qui va induire son **inhibition**. Donc reprenez bien qu'il n'y a pas de règle universelle, en ce qui concerne phosphorylation et activation/inhibition c'est au cas par cas.

• **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** (Ca²⁺) **active** la **PDH phosphatase** (=déphosphorylation de la PDH) = l'augmentation intracellulaire de calcium est spécifique au muscle (lors de la contraction musculaire)

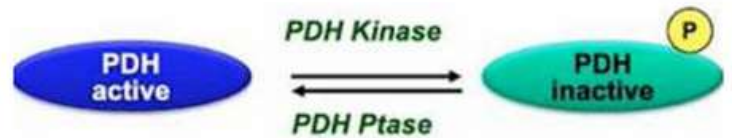
→ La **PDH phosphatase** activée va déphosphoryler le résidu sérine sur l'**E1** de la PDH

=> Conséquence : **augmentation** de l'activité de la **PDH**

→ **Activation** du complexe PDH

++ON RECAPITULE++

- => E1 phosphorylée = PDH **inhibé**
- => E1 déphosphorylée = PDH **activée**



Régulation allostérique

(= régulation par les produits de la réaction)

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

=> L'acétyl-CoA -> inhibe l'**E2**

=> Le NADH+H⁺ -> inhibe l'**E3**

| 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"> • <u>Déficit</u> en glucose (jeûne) • <u>Faible demande</u> en ATP • Excédent en substrats énergétiques • alternatifs (AG, CC) |



RECAAAAP

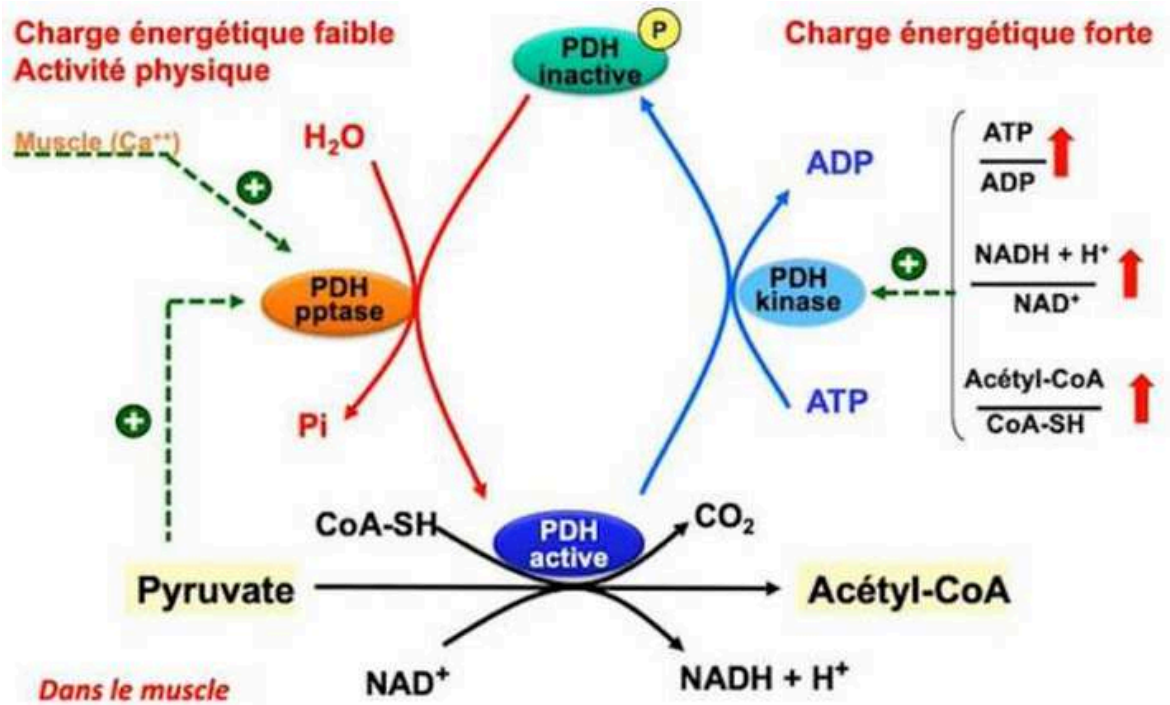
En cas de contraction musculaire :

-> augmentation de la concentration de **Ca²⁺** => active la PDH phosphatase
=> déphosphoryle 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 => phosphoryle 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 Ca²⁺. L'augmentation du Ca²⁺ cytosolique lors de l'activation de la contraction musculaire se traduit par une augmentation de la concentration du Ca²⁺ mitochondrial Cette augmentation du Ca²⁺ mitochondrial va activer la PDH phosphatase L'activation de la PDH phosphatase va déphosphoryler l'E1 et active la 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

To Be Continued 

Voilà c'est tout pour la partie PDH, notre pyruvate s'est transformé en acétyl coa, il va maintenant pouvoir rentrer dans le **cycle de Krebs** pour produire de l'ATP par la suite. Restez branchés ça arrive fort

Les DÉDIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIS

ça va être une page de dédi full tut parce que j'ai juste fait des rencontres de fou en fait ce mois ci :

Dédi au tuteur le plus beau drôle et intelligent aka Opiacédric notre avatar à tous

Dédi au tuteur le plus beau aka Nicolasthme

Dédi au tuteur le plus belle aka Sandrotule

Dédi à Matteo, l'italien le plus soigné de la promo qui est tut dans mon coeur

Dédi à Codéines jsp quoi dire sur elle mais juste retenez que c'est la goat et vous aurez l'essentiel de sa personne

Dédi à Lucascide qui est mon phare dans la nuit et qui en plus d'être très beau est un tuteur super impliqué, et c'est le futur CT préféré de ton CT préféré (technique ça)

Dédi à Janna qui est trop cool en fait et à notre course d'handicapés avec Laurie et maxencéphale

Dédi à Kenza ma futur piou (ou la futur piou de Laure hein j'ai pas le seum haha ^^)

dédi à cindy vortex

dédi à wass qui a donné de la force

Dédi à Emilien rends moi mon t shirt stp

Dédi à ça fait un mois tu le gatekeep RENDS MAINTENANT

Dédi à JVAIS T'ENVOYER UNE ÉQUIPE EMILIEN RENDS

Moi en train de pirater la webcam de nicolas pour le voir tout nu :



hop la

Et parce que jojo c'est la vie :

