LE COMPLEXE PYRUVATE DÉSHYDROGÉNASE (PDH)

Bonjour à tous , on entame la partie mitochondriale qui contient 4 cours successifs. Voici le 1er cours. À la fin vous avez un schéma qui peut vous aidez donc n'hésitez pas à le regarder en même temps que le cours ! Je vous invite également à refaire vos propres schémas, ça vous permettra non seulement d'apprendre mais aussi de comprendre ! C'est la base de la Bioch ...



La pyruvate déshydrogénase est un complexe enzymatique mitochondrial clé qui convertit le pyruvate en acétyl-CoA, assurant ainsi le lien fondamental entre la glycolyse (coucou valactine) et le cycle de Krebs !

SOMMAIRE

I) Introduction

A)La structure de la mitochondrie
B) Entrée du pyruvate dans la mitochondrie
C) L'origine de l'Acétyl-CoA

II) Digestion et absorption des aliments

A) Le devenir de l'Acétyl - CoA
B) Fonctionnement de la PDH
C) Régulation de la PDH

Annexe : schéma PDH

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

I) Introduction

A) Structure de la mitochondrie

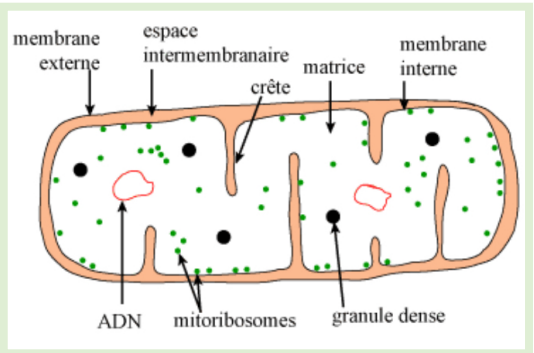
Le complexe PDH et le Cycle de Krebs se déroule au niveau de la mitochondrie.

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

Structure : (de l'intérieur vers l'extérieur)

- **La matrice mitochondriale** *(en blanc sur le schéma)*

- Pyruvate déshydrogénase
- Enzymes du CK (sauf 1 : **succinate DH** ++)
- Enzymes de la Bêta oxydation (sauf 1 : **l'acyl COA DH**++)
- Enzymes du métabolisme des AA



- **Une membrane interne mitochondriale (MIM) : imperméable** et **très sélective** ++

-Protéines de transport (car la MIM est imperméable)
-Éléments de la CRM
- ATP synthase
-Crêtes

La MIM possède des crêtes qui vont augmenter sa surface de contact.
=> Ratio protéines/ lipides le + élevé !

- **Un espace inter membranaire (EIM)**

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

- **Une membrane externe mitochondriale (MEM) : perméable et peu sélective**

B) Entrée du pyruvate dans la mitochondrie

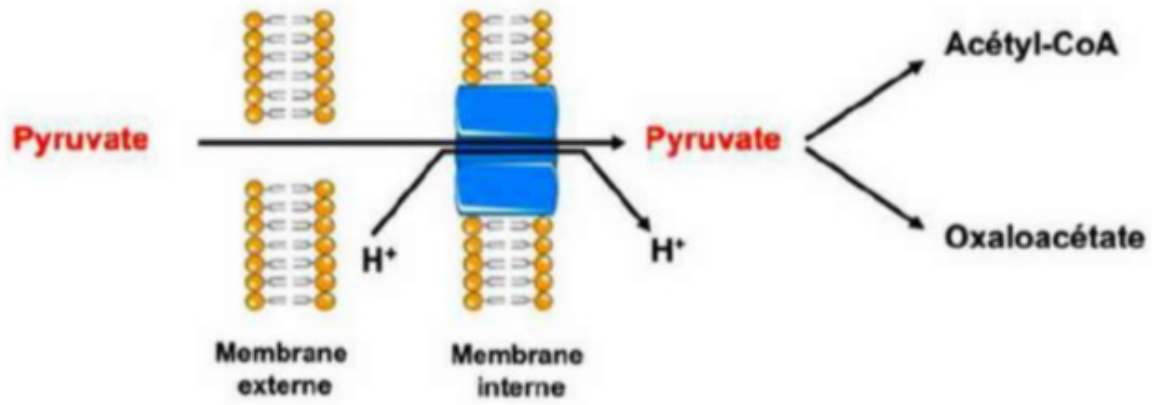
Le métabolisme mitochondriale commence par le passage du **pyruvate** du cytoplasme vers la mitochondrie.

Le pyruvate rentre dans la mitochondrie en deux étapes :

1) Passage de la **MEM** (perméable au pyruvate) par **diffusion passive ++** via une porine.

2) 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).

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



Dans la mitochondrie, le pyruvate peut être converti :

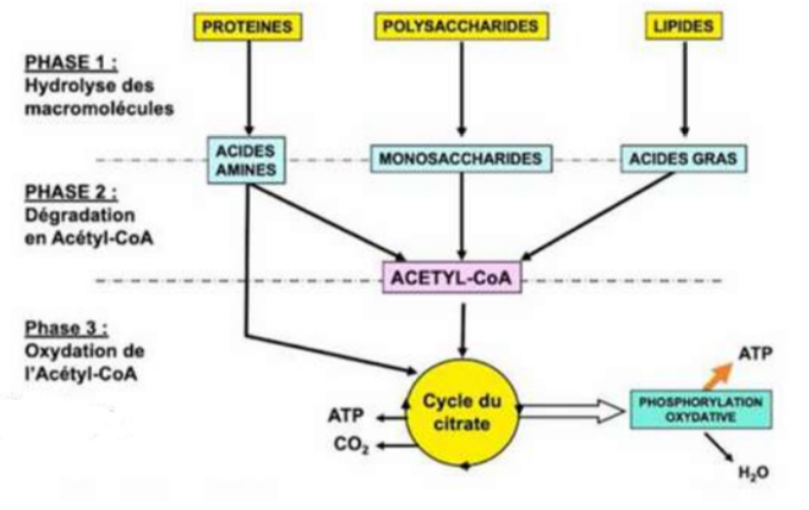
Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

• **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** (oxaloacétate)
==> **NGG** : la cellule va **stocker** ce potentiel énergétique

C) Origine de l'acetyl-COA

L'acétyl-CoA représente le point de convergence des catabolismes des glucides, des lipides et des protéines (comme vu dans le cours sur l'introduction) (rappel du cours d'intro !)



L'Acétyl-CoA peut provenir :

- De l'oxydation, des acides gras lors de la bêta oxydation
- De la cétolyse
- De la dégradation oxydative des acides gras cétogènes
- De la décarboxylation oxydative du pyruvate catalysée par la PDH

II) Le complexe pyruvate déshydrogénase (PDH)

A) Le devenir de l'Acetyl-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 du potentiel énergétique fort ne pourrait pas être géré par une seule enzyme.

Ainsi :

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

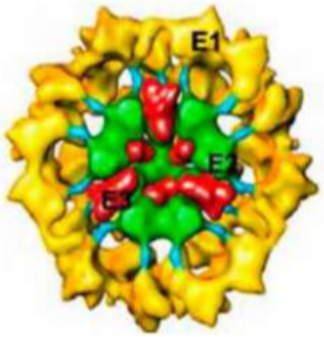
PDH = complexe mutienzymatique +++
10 millions Da
Accroché à la face interne de la MIM.

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

Chez les humains :
—> Le 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** => **CoE 2** et **CoE 3** = **Acide lipoïque + CoA-SH**
E3 : la **dihydrolipoyl déshydrogénase** => **CoE 4** et **CoE 5** = **NAD+ / NADH+H+ et FAD/FADH2**

Modélisation :



En périphérie : **E1**
Plus au centre : **E2** et son domaine lipoyl (au contact direct de 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 électrons de 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 :

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

=> 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 <u>augmentation de la vitesse de réaction</u> + une meilleure <u>coordination</u> de la région.

B) Fonctionnement de la PDH (voir schéma à la fin du cours si ça vous aide !)

La réaction catalysée par la PDH :

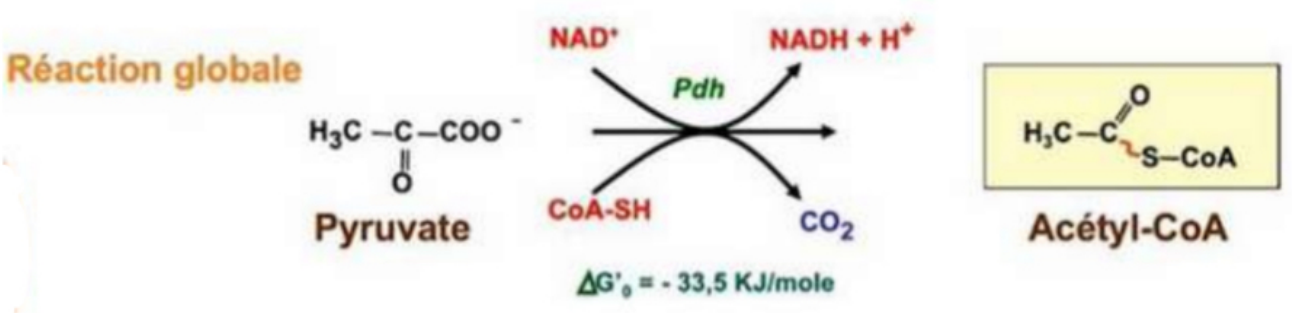
• Décarboxylation oxydative du pyruvate, elle n'a lieu qu'en condition <u>aérobie</u> *(car on est dans la mitochondrie)* ++

• À l'issue de cette réaction le pyruvate est transformé en Acétyl-CoA.

• Libération d'un CO2.

<u>Plusieurs caractéristiques :</u>

- Elle fait intervenir la coenzyme NAD+ réduit en NADH+H+
- Réaction **irréversible** ++++
- À 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 <u>inerte</u> à une molécule avec un fort potentiel énergétique (liaison thioester de l'Acetyl-CoA)



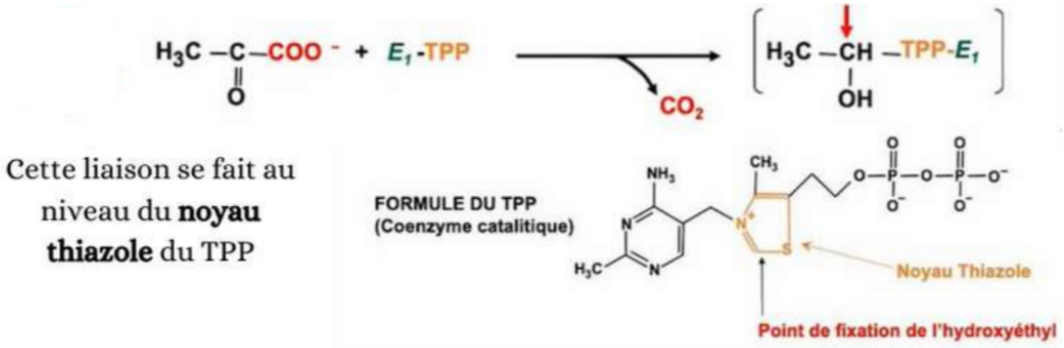
Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

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

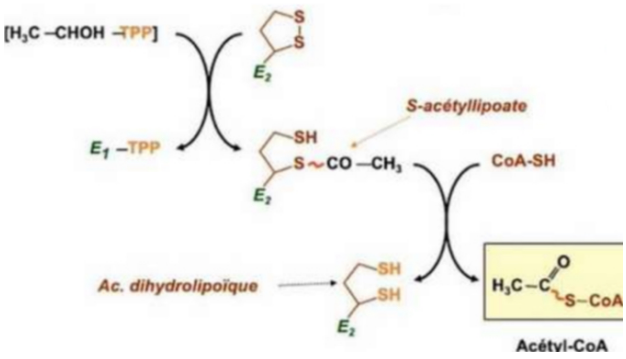
-> C'est donc **l'étape limitante** de l'ensemble de la réaction ++



2) OXYDATION

Cette réaction est catalysée par la dihydrolipoyl transférase (E2).
=> L'oxydation + transfert de l'hydroxyéthyl sur l'acide lipoïque via une liaison thioesther
-> Puis le groupe acétyl est donné à la CoA-SH => formation d'acétyl-CoA
De plus :
-> formation d'un acide lipoïque sous forme réduite, c'est à dire un acide **di**hydrolipoïque lié à l'E2
Intermédiaire utilisé par la réaction = S-acétyllipolate

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

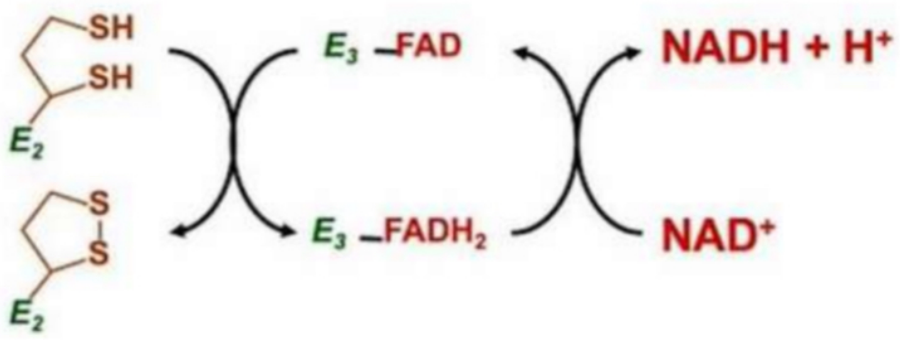


Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

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, tous les coenzymes associées aux différentes sous-unités enzymatiques du complexe de la PDH, auront retrouvé leur forme d' origine.

RECAP :

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)

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

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 il y a + de molécules à fort potentiel énergétiques puisqu'elles ne sont pas consommées car on se repose => beaucoup d'ATP, NADH+H+ et Acétyl-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 ++++

💡*Explication 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 retenez bien qu'il n'y a pas de règle universelle, en ce qui concerne phosphorylation et activation/inhibition c'est au cas par cas.

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

• <u>En activité</u>

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

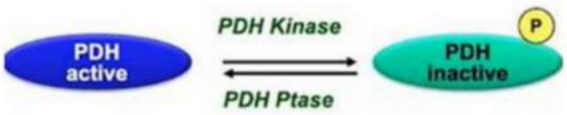
→ Une forte concentration en calcium (Ca2+) active la PDH phosphatase (=déphosphorylation de la PDH) = l'augmentation intracellulaire de calcium est spécifique au muscle (lors de la contraction musculaire)

→ 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

<u>ON RÉCAPITULE :</u>

E1 phosphorylée par la PDH Kinase = PDH inhibé
E1 déphosphorylée par la PDH phosphatase = PDH activée



<u>=> RÉGULATION ALLOSTÉRIQUE (régulation par les produits de la réaction)</u>

- Acétyl-CoA **inhibe** E2
- NADH+H+ **inhibe** E3

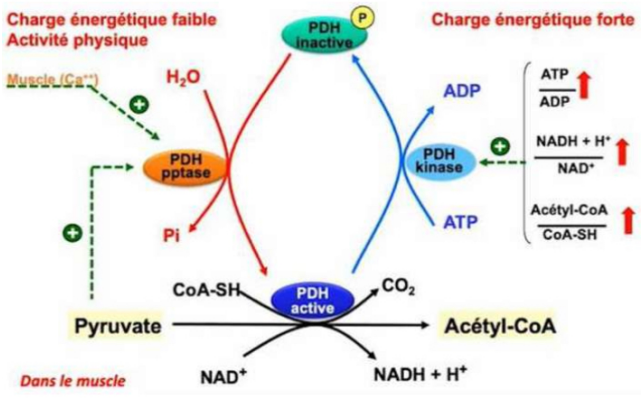
Ici on a une liste de toutes les situations où la PDH est active ou inactive

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

ACTIVE (besoin nrj)	INACTIVE
• 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	• Déficit en glucose (jeûne) • Faible demande en ATP • Excédent en substrats énergétiques •alternatifs (AG, CC)

RÉCAPITULATIF :

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 commencer.
En situation de charge énergétique forte :
=> activation de la PDH kinase => phosphoryle l'E1 => le complexe inactif



Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

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 déphosphorylé 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.

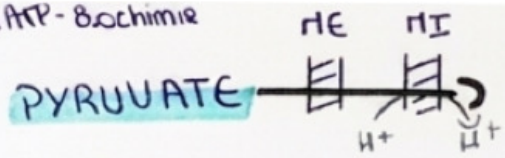
➔ Lors d'un exercice, le métabolisme mitochondrial musculaire peut être stimulé

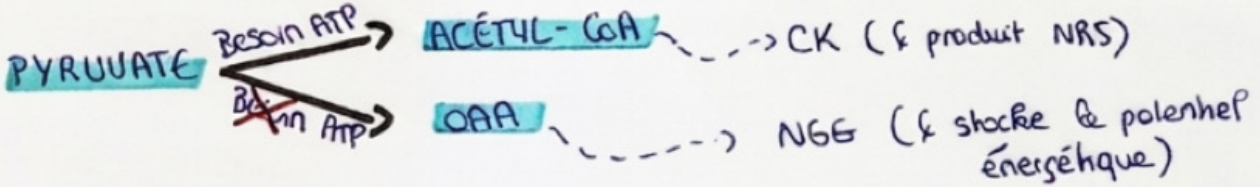
=> Le pyruvate s'est donc transformé en Acétyl-CoA, il va maintenant pouvoir rentrer dans le cycle de Krebs pour produire de l'ATP par la suite ...

Fin du cours et voici le schéma pour la PDH :)

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

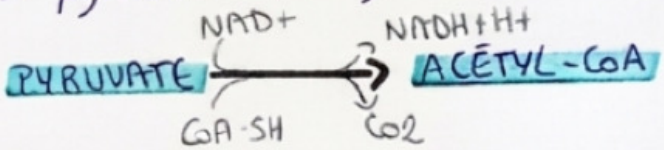
CarlATP - Biochimie

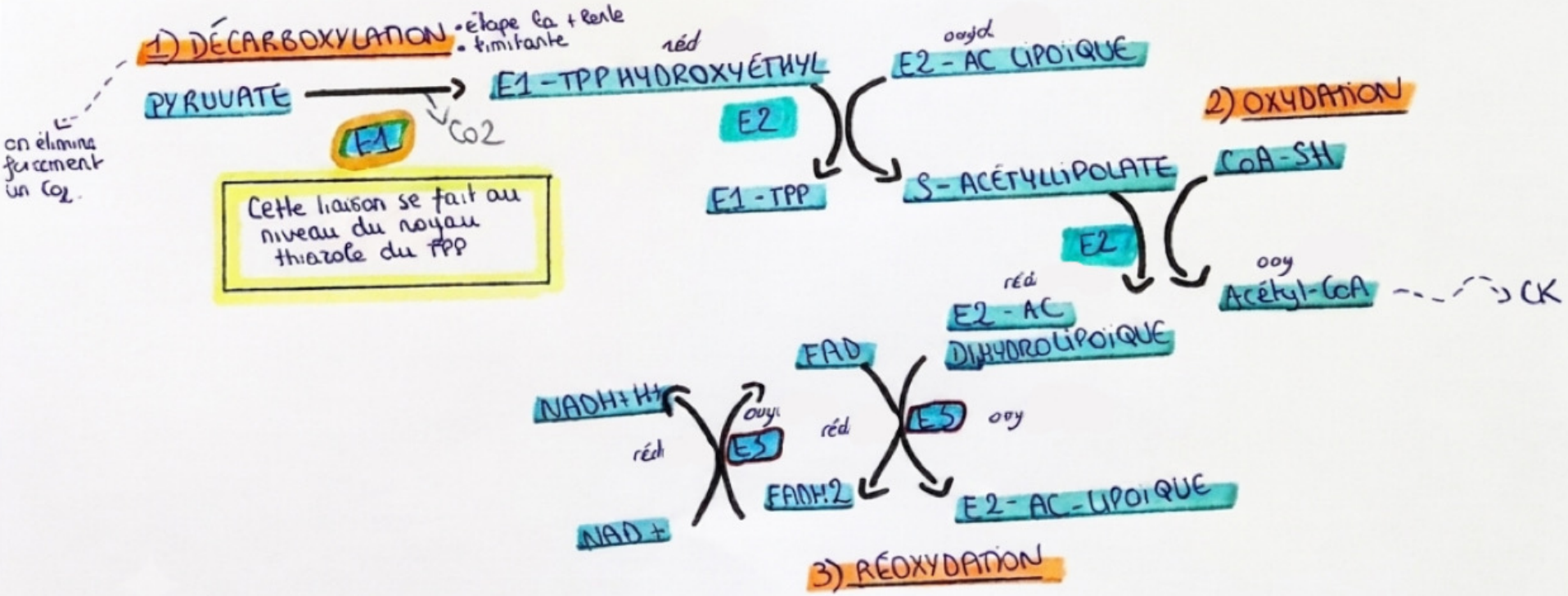




Focus sur la réaction pyruvate → acétyl-CoA

RÉACTION GLOBALE :





Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite