

## DESTINEE DU PYRUVATE EN AEROBIOSE ET ANAEROBIOSE

### I/ INTRODUCTION:

Le pyruvate est un acide  $\alpha$  cétonique produit de dégradation commun à tous les glucides. Il marque le terme de la voie de la glycolyse. C'est également le produit de dégradation de plusieurs acides aminés.

Le pyruvate formé par la glycolyse a deux possibilités de transformation :

- la dégradation aérobie en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  dans la mitochondrie.
- la transformation anaérobie en lactate dans le cytoplasme (GR, muscle à l'effort....)

Le choix de la voie métabolique dépend de la présence de mitochondries (les érythrocytes n'en ont pas) et de la quantité d'oxygène disponible.

Dans nos cellules, diverses réactions utilisent le  $\text{NAD}^+$ , mais seulement deux réactions en produisent de façon significative :

- l'oxydation du  $\text{NADH}$ ,  $\text{H}^+$  en  $\text{NAD}^+$  dans la mitochondrie au cours de la chaîne respiratoire.
- la réduction du pyruvate en lactate dans le cytoplasme, couplée avec une oxydation du  $\text{NADH}$ ,  $\text{H}^+$  en  $\text{NAD}^+$ .

### II/ CATABOLISME AEROBIE :

S'il y a suffisamment d'oxygène disponible, le  $\text{NAD}^+$  est régénéré dans la chaîne respiratoire. Le pyruvate pénètre dans la mitochondrie et est dégradé complètement en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ . La première étape de cette voie est l'oxydation du pyruvate en acétyl-CoA grâce à la pyruvate déshydrogénase. Grâce au cycle de l'acide citrique dans lequel s'engage l'acétyl-CoA formé et grâce à la chaîne respiratoire, de grandes quantités d'ATP sont formées.

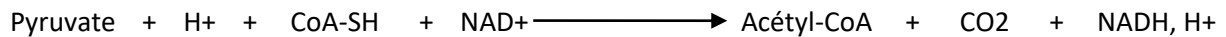
#### 1/ Transport du pyruvate dans les mitochondries :

L'acétyl CoA n'est produit dans les cellules que dans les mitochondries et la pyruvate déshydrogénase est aussi localisée dans les mitochondries. Pour cela le pyruvate doit être transporté du cytoplasme vers la mitochondrie grâce à un transporteur spécifique « symport » qui apporte non seulement le pyruvate mais aussi des ions  $\text{H}^+$ .

#### 2/ Oxydation du pyruvate :

Dans la mitochondrie, le pyruvate est transformé en acétyl-CoA par décarboxylation oxydative. Cette réaction compliquée est catalysée par plusieurs enzymes différentes agissant dans un complexe multienzymatique associé à la membrane mitochondriale interne : c'est le complexe de la pyruvate déshydrogénase qui est composé de trois enzymes et de cinq coenzymes dont quatre sont les formes actives de vitamines du groupe B (pyruvate déshydrogénase, dihydrolipoyl acétyltransférase, dihydrolipoyl déshydrogénase, TPP, acide lipoiq, CoA, FAD, NAD). La réaction est irréversible.

L'acétyl CoA produit est un composé riche en énergie ; c'est l'élément de base pour la synthèse des acides gras et le principal substrat du cycle de Krebs



COMPLEXE MULTIENZYMATIQUE

### **3/ Régulation de la pyruvate déshydrogénase:**

La régulation de la pyruvate déshydrogénase a lieu sur la première enzyme du complexe, c'est-à-dire la pyruvate déshydrogénase proprement dite. Celle-ci subit aussi bien une régulation allostérique qu'une régulation par phosphorylation.

**a/ Régulation allostérique :** l'ADP, le NAD<sup>+</sup> et le CoA activent la pyruvate déshydrogénase (ils témoignent d'un déficit énergétique dans la cellule). Par contre l'ATP, le NADH, H<sup>+</sup> et l'acétyl CoA inhibent cette enzyme (ils témoignent d'une bonne réserve énergétique).

**b/ Régulation par phosphorylation /déphosphorylation:** dans le complexe multienzymatique on trouve à côté des trois enzymes et des cinq coenzymes, deux autres enzymes qui servent exclusivement à la régulation du complexe multienzymatique.

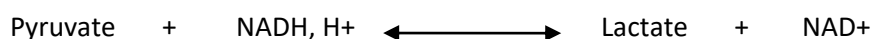
- L'insuline, en activant une **PDH phosphatase**, conduit à la forme déphosphorylée active
- Le glucagon et les rapports élevés d'acétyl CoA/CoA, ATP/ADP, NADH, H<sup>+</sup>/NAD<sup>+</sup>, en activant une **PDH kinase**, conduisent à la forme phosphorylée inactive.

### **III/ CATABOLISME ANAEROBIE :**

La glycolyse anaérobie concerne divers types cellulaires :

- Les cellules ne possédant pas de mitochondries telles que les GR
- les cellules faiblement vascularisées telles que les cellules de la médullo-rénale, de la rétine ou de la muqueuse intestinale.
- le muscle squelettique durant l'effort intense lorsque l'approvisionnement en oxygène ne couvre pas les besoins.

En condition d'anaérobie, il se manifeste rapidement un déficit en NAD<sup>+</sup> dans le cytoplasme car la chaîne respiratoire ne peut plus réoxyder le NADH, H<sup>+</sup>. Cela a pour conséquence un arrêt de la glycolyse et la mort de la cellule. Pour que la glycolyse ne s'épuise pas, le NADH, H<sup>+</sup> peut être régénéré en NAD<sup>+</sup> grâce à la lactate déshydrogénase (LDH) dans le cytoplasme avec formation de lactate.



LDH

Les principaux producteurs de lactate sont :

- Les érythrocytes qui ne possèdent pas de mitochondries : la glycolyse anaérobie est leur seule possibilité de produire de l'énergie (2 ATP).
- Les cellules musculaires : en cas d'une forte activité musculaire il s'établit rapidement un déficit en oxygène dans les muscles, car il n'y en a plus assez dans le sang pour répondre aux besoins des muscles. La chaîne respiratoire et le cycle du citrate ne fonctionnent plus de façon maximale, ce qui pousse la cellule musculaire à convertir le pyruvate en lactate pour avoir suffisamment de NAD<sup>+</sup>.

Les deux types de cellules libèrent l'acide lactique dans la circulation sanguine. Certains organes, surtout le foie et le cœur sont en mesure de réoxyder le lactate en pyruvate sous l'action de la LDH lorsque l'équilibre de la réaction se trouve du côté du pyruvate.

Il existe cinq isoenzymes de la LDH. L'isoenzyme du muscle, la LDH 5, catalyse la réduction rapide du pyruvate en lactate, même à faible concentration du pyruvate.

Le foie utilise le lactate pour le transformer en pyruvate grâce à la LDH 5 (isoenzyme prédominante). Celui-ci suit la voie de la néoglucogénèse.

L'isoenzyme du cœur, la LDH 1, est spécialisée dans l'oxydation rapide du lactate en pyruvate grâce à l'excellent approvisionnement du cœur en oxygène. Le pyruvate est ensuite utilisé dans le métabolisme aérobie.

La réoxydation rapide du NADH, H<sup>+</sup> en NAD<sup>+</sup> explique la grande vitesse de la glycolyse anaérobie. La production d'ATP est faible mais rapide, immédiatement disponible (2 ATP par molécule de glucose). Cette production directe d'ATP, qui ne fait pas intervenir l'oxygène représente environ 10 % de l'ATP total synthétisé par l'organisme.

#### **IV/ ANOMALIES DE L'OXYDATION MITOCHONDRIALE DU PYRUVATE :**

Toute entrave à l'oxydation du pyruvate en acétyl CoA aboutit à l'accumulation du pyruvate et donc du lactate entraînant une hyperlactacidémie qui peut être d'origine secondaire ou primaire.

- L'hyperlactacidémie secondaire à l'anoxie ou à la carence en thiamine
- L'hyperlactacidémie primaire par déficit en PDH, responsable d'une acidose lactique congénitale très grave.