

Devoir surveillé n°4

Samedi 13 janvier 2024

Épreuve d'analyse de documents de biologie

durée : 1 heure 30

Hémoglobine et hypoxie

L'hypoxie correspond à une pression partielle de dioxygène (pO_2) dans l'air plus faible que celle normalement rencontrée au niveau de la mer. On vous propose d'étudier les conséquences de cette diminution de pO_2 sur le transport du dioxygène dans le sang de divers vertébrés.

PARTIE 1 – Conséquences physiologiques de l'hypoxie

Par la suite, on supposera que la pO_2 dans les alvéoles pulmonaires est égale à la pO_2 du sang artériel (c'est-à-dire que la diffusion du dioxygène à travers la paroi alvéolaire n'est pas limitante). La valeur de pO_2 pour laquelle 50 % des sites de liaison de l'hémoglobine sont occupés sera notée $p_{50}O_2$. On considèrera trois valeurs de la pO_2 artérielle : normale, hypoxie modérée, hypoxie sévère.

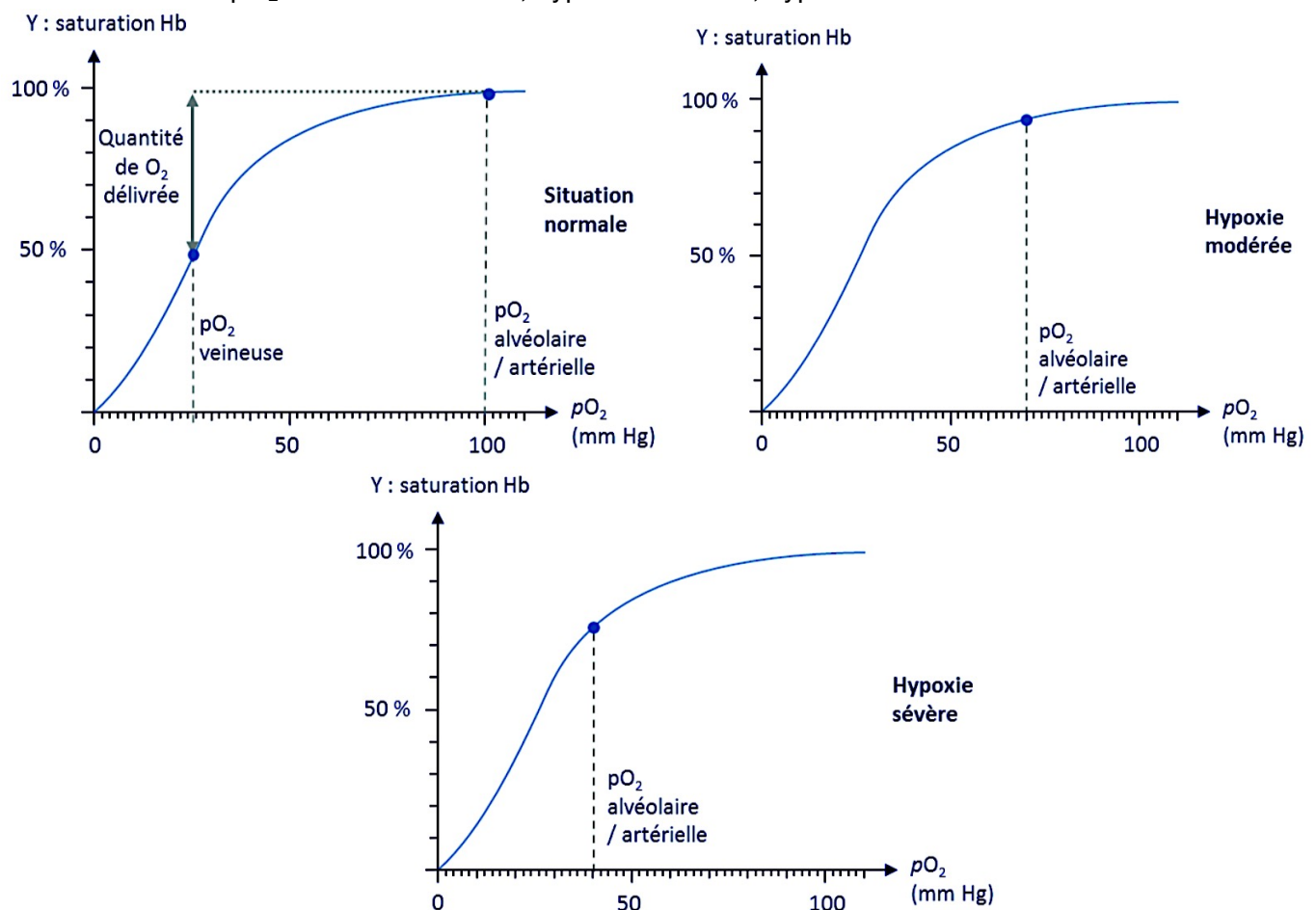


FIGURE 1 – Courbes de saturation de l'hémoglobine humaine en fonction des 3 situations

Question 1 - Pour une quantité de dioxygène délivrée aux tissus **identique** à celle de la situation normale, indiquez pour les 2 cas d'hypoxie la valeur de la pO_2 veineuse (après distribution du O_2 aux tissus). Utilisez la figure 1 en annexe, à rendre avec la copie.

Pour mimer la diminution de pression partielle en dioxygène avec l'altitude, on utilise un mélange de gaz contenant des proportions de dioxygène plus faibles que la proportion normale. Cette atmosphère contrôlée est appliquée à des rats pendant 24 h et leur taux de 2,3-BPG est dosé dans le sang (Figure 2).

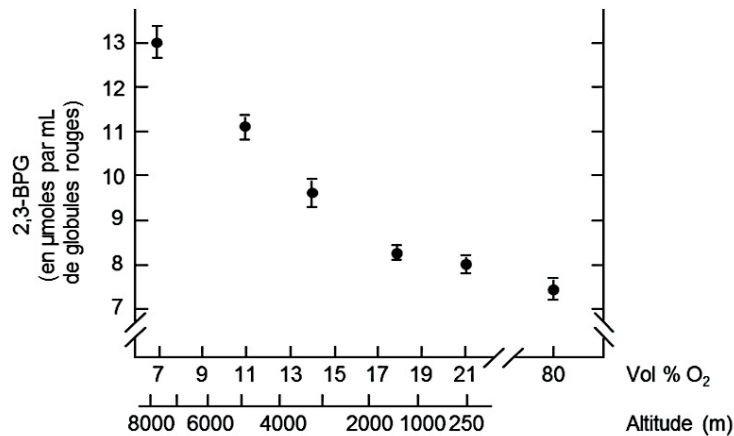


Figure 2 – Concentration de 2,3-BPG dans les hématies chez des rats exposés pendant 24 h à des conditions hypoxiques (les altitudes correspondant aux concentrations en O₂ utilisées sont précisées).

Question 2 – Analysez l'effet d'un transport de la plaine vers l'altitude sur la concentration en 2,3-BPG.

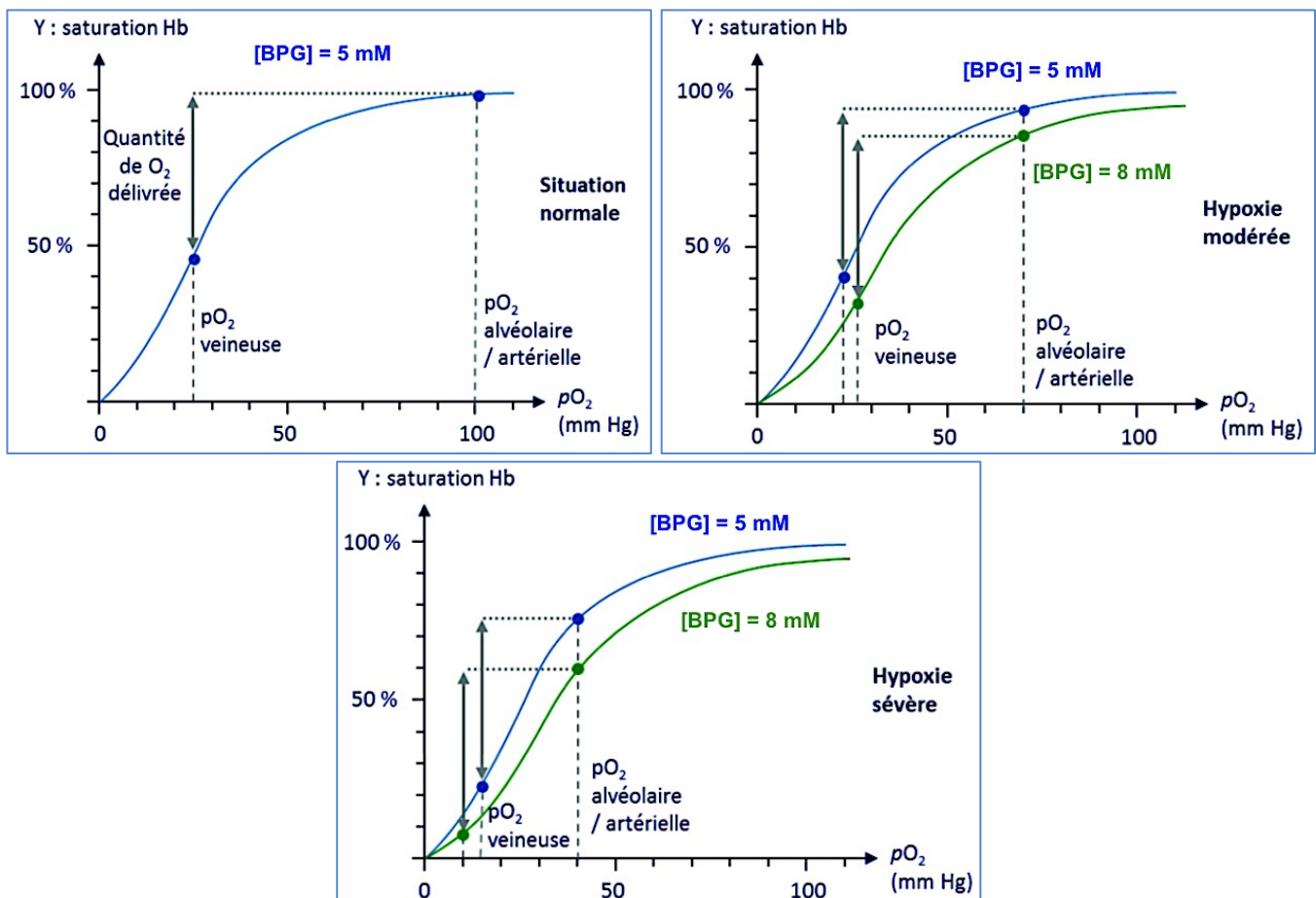


Figure 3 – Effet théorique du déplacement de la courbe de saturation de l'hémoglobine humaine sur la pO₂ veineuse, pour deux situations d'hypoxie. On prédit la pO₂ veineuse pour une même distribution de O₂ aux organes (10 mL O₂/100 mL de sang) et une même capacité totale de O₂ (20 mL O₂/100 mL de sang).

Question 3 – Analysez l'effet du 2,3-BPG sur l'affinité de l'hémoglobine pour le O₂.

Question 4 – À partir de la figure 3, pour une même distribution de O₂ dans les tissus et une même pO₂ artérielle, indiquez l'effet d'une baisse d'affinité sur la pO₂ veineuse dans les cas d'hypoxie modérée et sévère.

On supposera qu'il est avantageux d'avoir une pO_2 tissulaire / veineuse la plus élevée possible.

Une des principales réactions à l'hypoxie lors du passage en altitude est l'hyperventilation (augmentation de la fréquence respiratoire et du volume courant). Cette hyperventilation entraîne une augmentation du pH sanguin (alcalose). Le pH sanguin est notamment régulé par les équilibres acido-basiques liés à la présence du CO_2 .

Question 5 – Rappeler les réactions mettant en jeu le CO_2 et expliquant l'acidification d'un milieu en présence de CO_2 .

Question 6 – Expliquez comment l'hyperventilation conduit à l'alcalose.

Pour comprendre le mécanisme de l'augmentation de la concentration en 2,3-BPG lors d'un épisode hypoxique, on considère sa synthèse dans la glycolyse. Le 2,3-BPG est synthétisé à partir du 1,3-bisphosphoglycérate (1,3-BPG) par une enzyme présente seulement dans les globules rouges et le placenta, la bisphosphoglycérate synthase (BPGS). Il est dégradé par la bisphosphoglycérate phosphatase (BPGP) en 3-phosphoglycérate (3-PG).

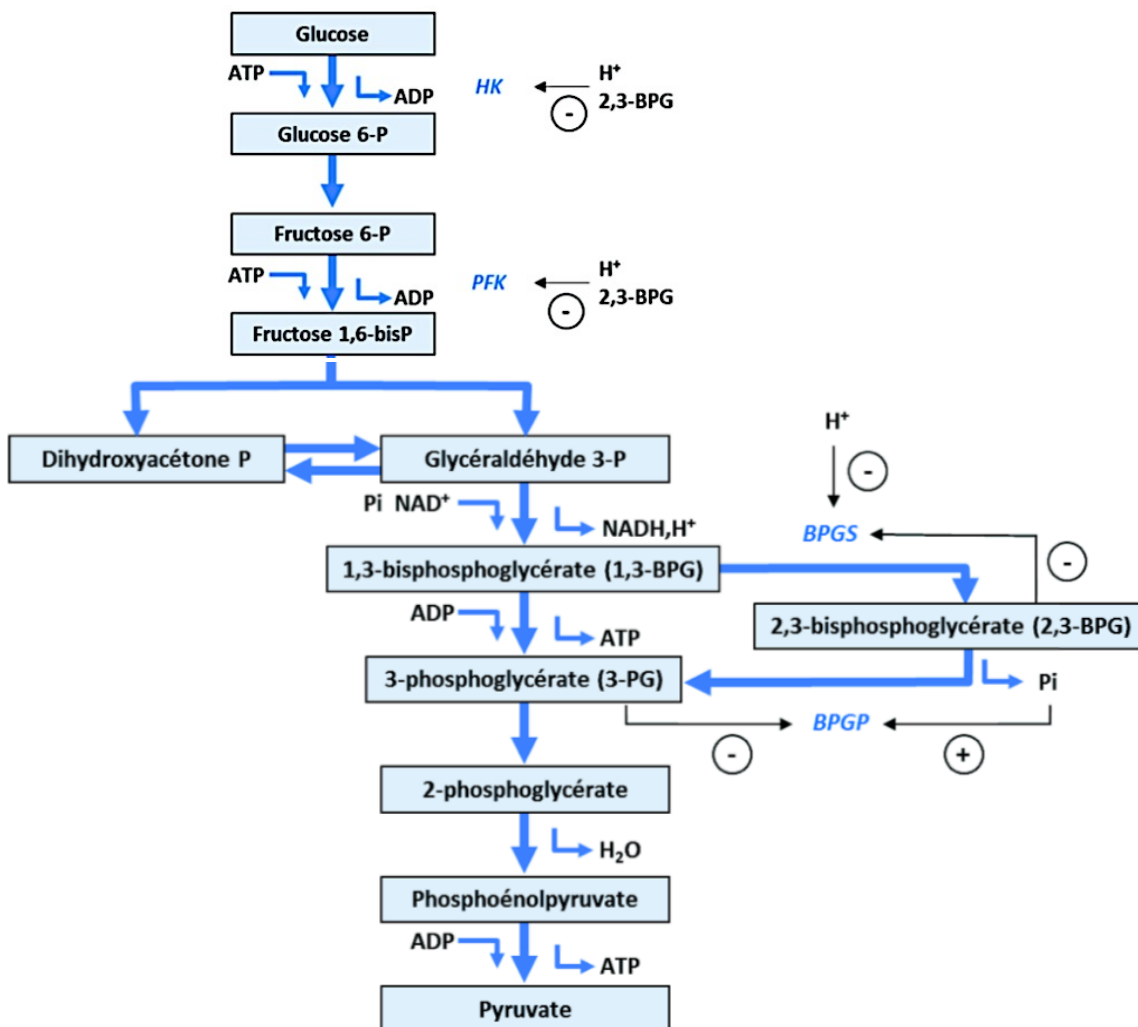


Figure 4 – Étapes de la glycolyse dans les globules rouges et le placenta, incluant la synthèse du 2,3- BPG par la 2,3-bisphosphoglycérate synthase (BPGS) et sa dégradation par la 2,3-bisphosphoglycérate phosphatase (BPGP). Deux enzymes clés de la glycolyse, l'hexokinase (HK) et la phosphofructokinase (PFK) sont également indiquées. La régulation de ces enzymes par différents ions et molécules (H^+ , 2,3-BPG, 3-PG, P_i) est également indiquée.

Question 7 – À partir de la figure 4, montrez que l'alcalose est responsable de l'augmentation de la concentration en 2,3-BPG lors d'un épisode hypoxique.

On soumet des rats à des conditions hypoxiques (passage de 21 % à 11 % de O_2) pendant 24 heures puis on les ramène à la situation normale (21 % de O_2). On mesure la concentration en 2,3-BPG dans les globules rouges au début et à la fin de l'épisode hypoxique, puis 24 heures après le retour à la normale. À gauche, la concentration sanguine en CO_2 est libre d'évoluer. À droite, la concentration sanguine en CO_2 est maintenue à un niveau très élevé pendant l'épisode hypoxique par un air à 5 % de CO_2 (contre 0,04 % dans l'atmosphère normale).

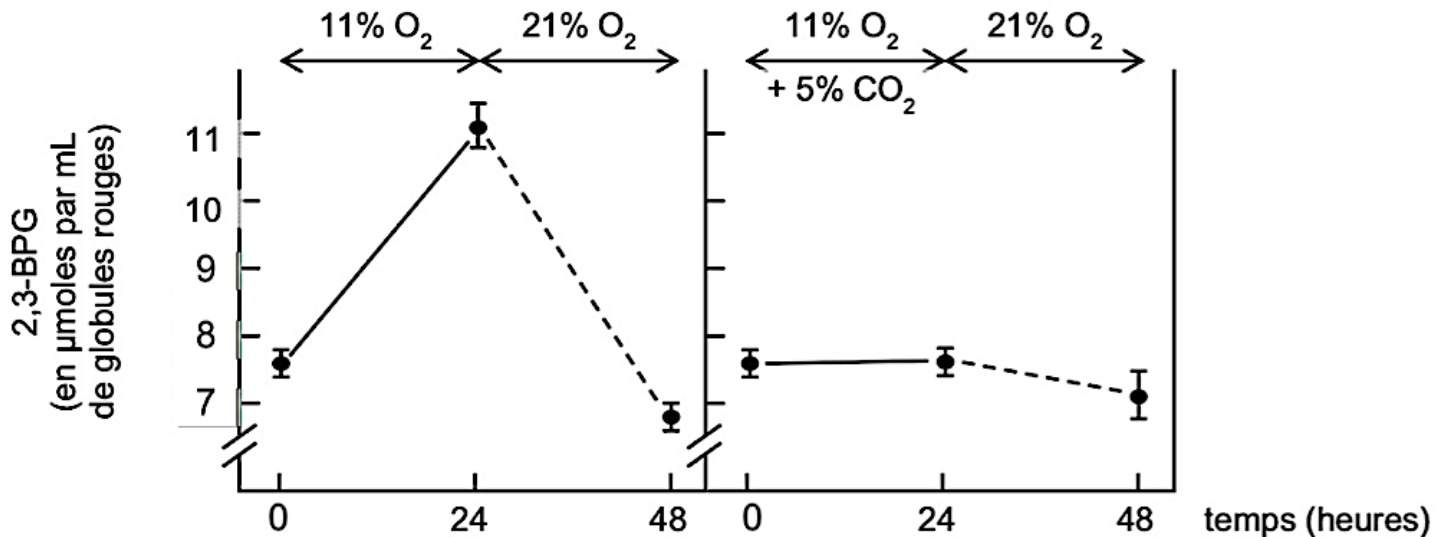


Figure 5 – Effet du CO_2 sur l'accumulation de 2,3-BPG lors d'une hypoxie.

Question 8 – Analysez la figure 5 afin de dégager l'effet du CO_2 sur la production de 2,3-BPG.

PARTIE 2 – La vie en altitude : exemple d'adaptation chez les mammifères

Les camélidés sud-américains (lama, alpaga, vigogne et guanaco) vivent en altitude. Par rapport au dromadaire, leur parent vivant près du niveau de la mer, et à la plupart des autres mammifères, ils partagent une même substitution sur la chaîne β de l'hémoglobine : l'histidine en position 2 est remplacée par l'asparagine ($His2\beta \rightarrow Asn$). Les globules rouges du lama et du dromadaire ont des concentrations comparables en 2,3-BPG.



Photographies de Lamas (*Lama glama*) et Dromadaire (*Camelus dromedarius*)

Espèce	Résidu 2 de la chaîne β	Résidu 143 de la chaîne β	$P_{50}O_2$ (mm Hg) sans 2,3-BPG	$P_{50}O_2$ (mm Hg) + 5 mM 2,3-BPG
Lama	Asn	His	14,8	20,3
Dromadaire	His	His	12,0	21,5

Tableau 1 – Différences de séquence dans la chaîne β et valeurs de $P_{50}O_2$ en présence et en absence de 2,3-BPG pour les hémoglobines du lama et du dromadaire. Toutes les mesures sont faites à 37 °C et pH 7,2. Les valeurs statistiques indiquent une valeur de $p < 0,05$.

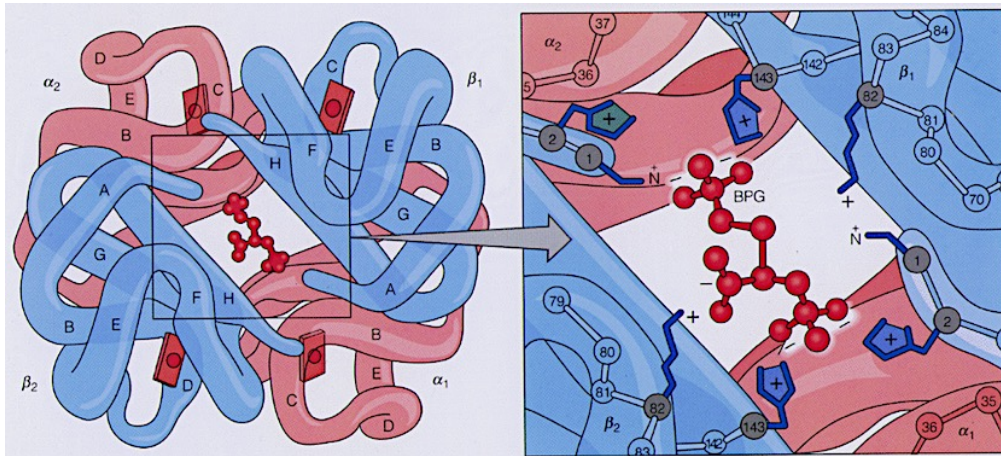


Figure 6 – Modèles d'interaction entre le 2,3-BPG et la sous-unité β de l'hémoglobine

Question 9 – Comparez l'effet du 2,3-BPG sur les hémoglobines du Lama et du Dromadaire et expliquez les différences constatées.

Question 10 – Indiquez la valeur adaptative de la substitution His→Asn dans la chaîne β chez les camélidés d'altitude.

PARTIE 3 – Les Oiseaux migrateurs et l'altitude

L'oie à tête barrée (*Anser indicus*) niche au centre de l'Asie et migre en Inde en hiver. Lors de sa migration au-dessus de l'Himalaya, elle peut voler à plus de 9 000 mètres d'altitude.

Cette oie est étroitement apparentée à **l'oie cendrée** (*Anser anser*) qu'elle peut côtoyer en plaine. L'oie cendrée n'est pas capable de voler aussi haut que l'oie à tête barrée.

On a comparé les séquences des chaînes α et β de la principale forme d'hémoglobine de ces deux oies (tableau 2, ci-dessous) et pointé une des différences de séquence.

L'ouette des Andes (*Chloephaga melanoptera*), qui vit dans la cordillère des Andes (Amérique du Sud), vole à plus de 6 000 m et descend rarement en dessous de 2 000 m. Cet oiseau est proche parent du **canard musqué** (*Cairina moschata*), qui vit en plaine en Amérique du Sud. Dans l'hémoglobine de l'ouette, par rapport à celle du canard, on a trouvé une substitution à la position 55 de la chaîne β (Leu→Ser).

Espèce	Habitat	Résidu		$P_{50}O_2$ (mm Hg)
		Chaîne α	Chaîne β	
Oie cendrée	Plaine	Proline 119	Leucine 55	39,5
Oie à tête barrée	Altitude	Alanine 119	Leucine 55	29,7
Ouette des Andes	Altitude	Proline 119	Sérine 55	33,9
Canard musqué	Plaine	Proline 119	Leucine 55	41,7

Tableau 2 – Différences de séquence entre les sous-unités des hémoglobines de l'oie cendrée, de l'oie à tête barrée, du canard musqué et de l'ouette des Andes et valeurs de $p_{50}O_2$ pour le sang des 4 oiseaux

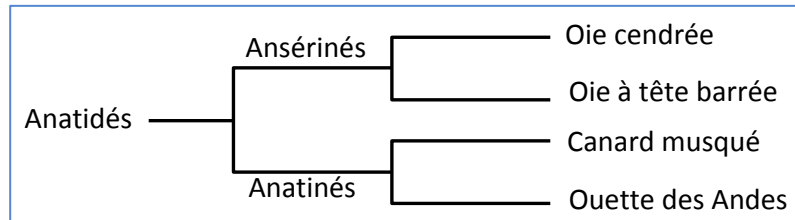


Figure 7 – Relations phylogénétiques entre les 4 anatidés

Question 11 - À l'aide du tableau 2 et de la figure 7, expliquez en quoi les substitutions chez l'oie à tête barrée et l'ouette des Andes constituent un exemple remarquable de convergence.

Les poumons des Oiseaux présentent des particularités anatomiques. Ils ont été analysés par diverses techniques d'observation (JN Maina, Ostrich, 2008).

Question 12 – Décrivez la particularité de l'appareil pulmonaire des Oiseaux par rapport aux Mammifères et discutez de son effet sur la loi de diffusion.

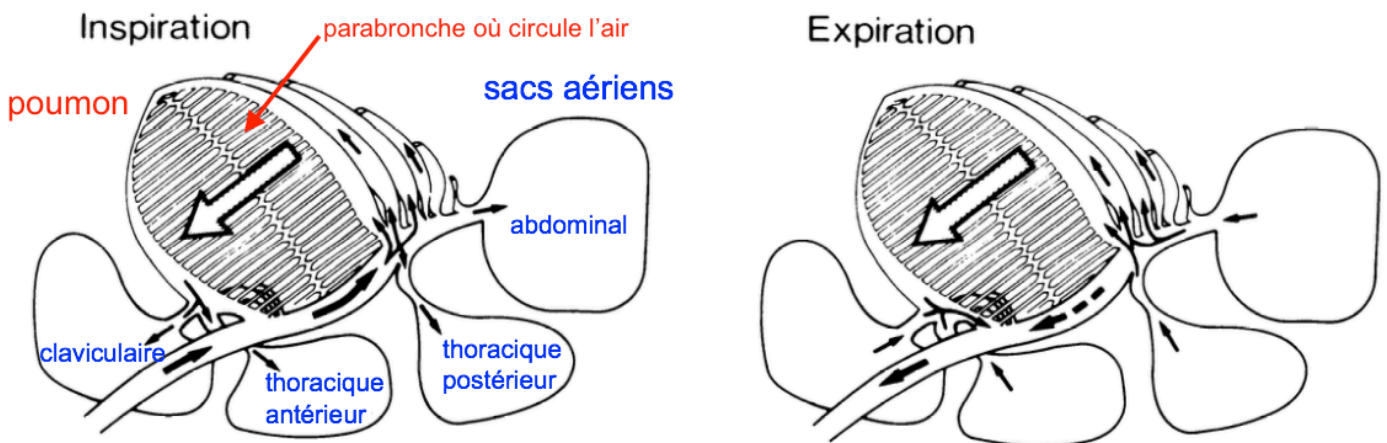


Figure 8 – Appareil respiratoire de Poulet montrant la circulation d'air au cours des cycles de ventilation

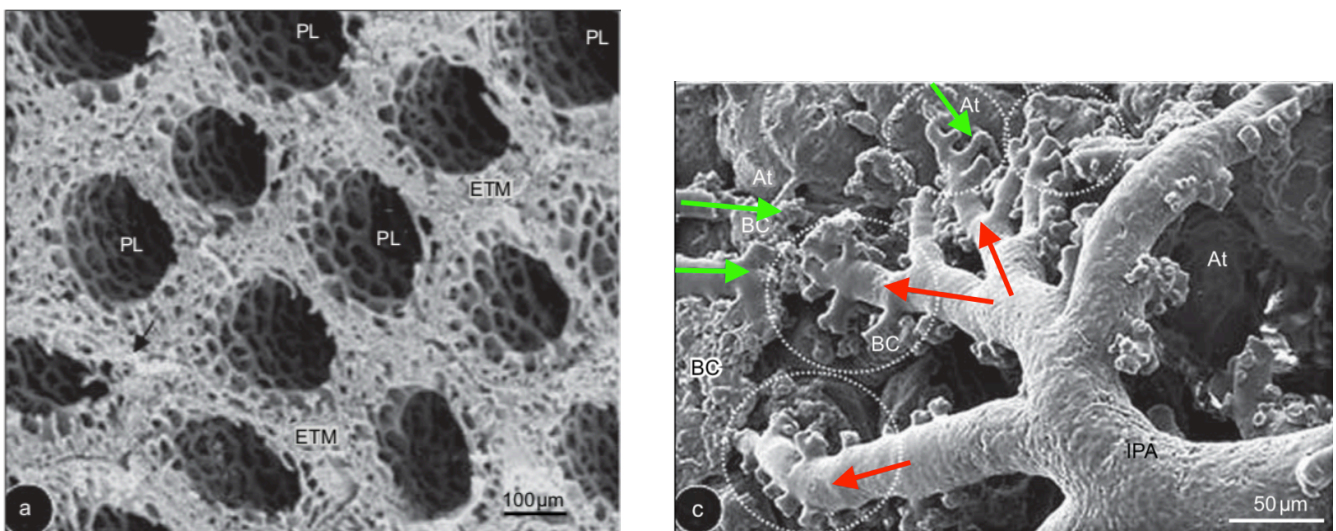


Figure 9 – Micrographies de poumon de Poulet montrant en (a) la structure pulmonaire (PL = parabranches et ETM = lieu d'échanges gazeux entre l'air et le sang) en (c) un détail de la zone ETM mettant en évidence le flux d'air (flèches vertes) et le flux de sang (flèches rouges).

ANNEXE

NOM, prénom

