

## Devoir surveillé n°4

### Hémoglobine et hypoxie

Question 1 - Pour une quantité de dioxygène (noté  $O_2$ ) 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.

*On obtient 24 mm Hg en hypoxie modérée et 16 mm Hg en hypoxie sévère.*

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

*Le taux de 2,3-BPG augmente en parallèle de l'altitude : l'effet semble **proportionnel** à partir de 1 500 m.*

*1 500 m  $\Rightarrow$  [2,3-BPG] = 8,3  $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$  ;                      3 000 m  $\Rightarrow$  [2,3-BPG] = 9,7  $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$  ;*

*5 000 m  $\Rightarrow$  [2,3-BPG] = 11  $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$  ;                      8 000 m  $\Rightarrow$  [2,3-BPG] = 13  $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ .*

*Il existe donc une **corrélation** entre volume de dioxygène et quantité de 2,3-BPG dans les hématies. La seule variable est le volume d' $O_2$  disponible, qui apparaît donc comme le facteur régulant la présence du 2,3-BPG dans les hématies. L'hypoxie due à l'altitude semble favoriser la production de 2,3-BPG dans les hématies, ou alors son transfert vers les hématies.*

Question 3 – Analysez l'effet du 2,3-BPG sur l'affinité de l'hémoglobine pour le  $O_2$ .

*Le 2,3-BPG diminue l'affinité de l'hémoglobine pour le dioxygène car la  $p_{50O_2}$  augmente, de 25 à 33 mm Hg entre 5 et 8 mM de BPG.*

Question 4 – À partir de la figure 3, pour une même distribution de  $O_2$  dans les tissus et une même  $pO_2$  artérielle, indiquez l'effet d'une baisse d'affinité sur la  $pO_2$  veineuse dans les cas d'hypoxie modérée et sévère.

*Dans le cas d'une hypoxie modérée : le sang veineux a une  $P_{O_2}$  plus élevée lors de la baisse d'affinité.*

*Forte affinité : [2,3-BPG] = 5 mM  $\Rightarrow P_{O_2}$  = 23 mm Hg et saturation du sang à 40 %*

*Faible affinité : [2,3-BPG] = 8 mM  $\Rightarrow P_{O_2}$  = 26 mm Hg et saturation du sang à 30 %*

*C'est l'inverse en cas d'hypoxie sévère : le sang veineux a une  $P_{O_2}$  moins élevée lors de la baisse d'affinité.*

*Forte affinité : [2,3-BPG] = 5 mM  $\Rightarrow P_{O_2}$  = 15 mm Hg et saturation du sang à 20 %*

*Faible affinité : [2,3-BPG] = 8 mM  $\Rightarrow P_{O_2}$  = 10 mm Hg et saturation du sang à 8 %*

*En hypoxie sévère, l'organisme favorise donc la libération de dioxygène aux organes.*

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

*$CO_2$  se combine à  $H_2O$  grâce à la catalyse par une anhydrase carbonique.*

*$H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+ \rightleftharpoons CO_3^{2-} + 2 H^+$  La libération de protons  $H^+$  acidifie alors le milieu.*

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

*L'hyperventilation permet d'évacuer le maximum de  $CO_2$  et donc de diminuer le taux de  $CO_2$  : cela déplace alors l'équilibre vers la gauche donc limite le nombre de protons : le pH remonte.*

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.

*Plusieurs étapes sont sous le contrôle des protons  $H^+$  et notamment :*

- l'enzyme BPGS qui transforme le 1,3-BPG en 2,3-BPG ;
- la formation de 1,3-BPG en amont par le début de la glycolyse (enzymes HK et PFK).

*Une diminution de la concentration en protons va donc diminuer l'effet inhibiteur : la production de 2,3-BPG va alors augmenter.*

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

*D'après la figure 5, l'épisode hypoxique fait augmenter la quantité de 2,3-BPG de 50 % (ou valeur x 1,5).*

*Cette augmentation de la quantité de 2,3-BPG n'a pas lieu si la teneur en  $CO_2$  est maintenue à 5 %.*

*Cette très forte teneur en  $CO_2$  compense la diminution de la  $pCO_2$  entraînée par l'hyperventilation due à l'hypoxie (question 5) et doit empêcher le développement de l'alcalose.*

La synthèse de 2,3-BPG est déclenchée par l'augmentation du pH sanguin.  
Le CO<sub>2</sub> diminue la production de 2,3-BPG.

**BILAN** : l'hypoxie pourrait provoquer une augmentation du rythme ventilatoire (hyperventilation) diminuant la teneur en CO<sub>2</sub> dans le sang et donc provoquant une hausse du pH sanguin à l'origine d'une production de 2,3-BPG. Cette molécule va alors diminuer l'affinité de l'hémoglobine.

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

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

*En absence de 2,3-BPG, la p50 est plus élevée chez le lama que chez le dromadaire. Par contre l'addition de 2,3-BPG augmente plus faiblement la p50 du lama que celle du dromadaire. Comme la concentration en 2,3-BPG est la même, celui-ci diminue moins l'affinité de l'hémoglobine du lama que celle du dromadaire. Dans l'hémoglobine du dromadaire, le 2,3-BPG se fixe au centre du tétramère en se liant à des résidus histidine (2 et 143) des chaînes β.*

*L'effet de cette liaison est de diminuer l'affinité de l'hémoglobine pour le dioxygène en stabilisant la forme tendue T de l'hémoglobine.*

*L'histidine en position 2 est remplacée par une asparagine chez le lama, ce qui affaiblit la liaison avec le 2,3-BPG et limite la diminution d'affinité en présence de 2,3-BPG.*

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

*En absence de 2,3-BPG, l'affinité de l'hémoglobine du lama est inférieure à celle du dromadaire. Cependant, il y a toujours un peu de 2,3-BPG dans le sang des animaux, notamment en cas d'hypoxie, donc en altitude.*

*La p50 passe de 14,8 à 20,3 mm Hg chez le lama alors qu'elle passe de 12 à 21 mmHg chez le dromadaire en présence de 2,3-BPG. La substitution His à Asn dans la chaîne β des camélidés d'altitude limite l'augmentation de la p50, et donc la diminution d'affinité en présence de 2,3-BPG.*

*Les globules rouges du lama et du dromadaire ayant des concentrations comparables en 2,3-BPG in vivo, l'hémoglobine du lama est adaptée à la vie en altitude : elle est moins sujette à la baisse d'affinité liée au 2,3-BPG, donc globalement plus affine pour le Lama dans des conditions normales (avec 2,3-BPG).*

*Valeur adaptative = meilleure fixation du dioxygène pour le Lama, en lien avec la faible disponibilité d'O<sub>2</sub> en altitude.*

## PARTIE 3 – Les Oiseaux migrateurs et l'altitude

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 deux espèces d'oiseaux adaptées à l'altitude, oie à tête barrée et ouette des Andes, présentent des substitutions différentes d'acides aminés.*

*Dans les deux cas, la substitution conduit à une p50 plus faible que l'espèce de plaine à laquelle elles sont apparentées : leur affinité est, dans les deux cas, plus grande que leur parent de plaine.*

*On peut donc supposer que l'adaptation à l'altitude par modification de la séquence s'est produite de façon indépendante dans les deux lignées et a conduit à une même réponse : une meilleure affinité d'Hb.*

*Il s'agit bien d'une convergence évolutive, ici moléculaire.*

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.

*Que soit pendant l'inspiration ou l'expiration, l'air parcourt les poumons des oiseaux, tubulaires, dans le même sens au sein des parabronches.*

*En parallèle, le sang circule en opposition à l'air : ceci constitue **un contre-courant**.*

*Le contre-courant est un phénomène qui augmente la différence de pression le long de l'échangeur et maximise la valeur de ΔP dans la loi de diffusion de Fick.*