

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

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

*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 CO₂ diminue la production de 2,3-BPG.

BILAN : l'hypoxie pourrait provoquer une augmentation du rythme ventilatoire (hyperventilation) diminuant la teneur en CO₂ 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'O₂ 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.