

Devoir n°1 – SVT

Eléments de correction

I. Synthèse

La respiration chez les mammifères

Introduction

(*situation problème*) Un des moyens les plus manifestes de connaître si un mammifère inconscient est en vie est de vérifier s'il a des mouvements respiratoires, c'est-à-dire une entrée et une sortie d'air par les narines ou la bouche. S'il est privé d'air pendant une durée supérieure à quelques minutes, sa mort survient inévitablement. La respiration est donc un processus aussi général qu'indispensable à la physiologie des mammifères.

(*problématique*) On peut donc légitimement se poser la question de savoir ce qui fait que ce prélèvement et ce rejet d'air par les voies respiratoires est indispensable à la survie des mammifères.

(*démarche*) On va commencer par aborder le métabolisme des cellules des mammifères, qui utilise certaines gaz, dits respiratoires ; on verra par la suite que le système circulatoire transporte de façon efficace ces gaz respiratoires et distribue l'O₂ dans tout l'organisme, de la même façon qu'il draine le CO₂ depuis l'ensemble des cellules de l'organisme vers le poumon ; enfin, nous verrons en quoi le poumon, associé aux muscles respiratoires, permet les échanges de gaz respiratoires entre l'extérieur et le sang.

I. Le métabolisme hétérotrophe des cellules animales consomme de l'O₂ et libère du CO₂

1. La respiration cellulaire : une réaction d'oxydoréduction impliquant des gaz

Donner la demi-équation redox de l'oxydation du glucose en CO₂, et de la réduction de l'O₂ en H₂O ; en déduire la réaction d'oxydation du glucose en CO₂ par l'O₂. Insister sur le fait que l'O₂ est un **réactif**, et que le CO₂ est un produit : nécessité d'approvisionner en O₂ (ressource) et d'éliminer le CO₂ (déchet).

2. La respiration cellulaire est la principale source d'énergie pour les cellules hétérotrophes

ATP hydrolysé en ADP + Pi, libération de -30,5 kJ.mol⁻¹. La respiration cellulaire libère de l'énergie, stockée sous forme d'ATP.

Cette partie (qui peut aussi être placée avant le 1.) permet de justifier que la respiration cellulaire est un processus métabolique fondamental, puisqu'elle permet la production d'énergie utilisable pour la cellule.

II. Le sang transporte les gaz respiratoires entre le poumon et les organes

1. L'hématie, une cellule spécialisée dans le transport des gaz respiratoires

Hématie = cellule sanguine énucléé ; hémoglobine (tétramère $\alpha_2\beta_2$), hème, atome de Fe²⁺, transport de l'O₂. On n'attend pas de détails sur le transport du CO₂ par le sang, qui n'a pas été vu en détail.

2. L'architecture du système circulatoire permet le transport des gaz respiratoire entre les poumons et les autres organes

Schéma de la double circulation en série, permettant de justifier la dernière partie (le poumon est un échangeur à gaz respiratoires).

III. Le poumon échange les gaz respiratoires

1. Des mouvements respiratoires contrôlés par des muscles permettent inspiration et expiration

Cette partie reprend essentiellement des connaissances de TP. Diaphragme et muscles intercostaux, par leur contraction,

permettent l'ouverture de la cage thoracique et l'augmentation du volume pulmonaire ; l'expiration est passive. Les voies respiratoires externes (pharynx, larynx, trachée, bronches, bronchioles) conduisent l'air dans un sens (expiration) et dans l'autre (expiration).

2. L'alvéole pulmonaire : une structure spécialisée dans les échanges de CO₂ et d'O₂

Schéma de l'alvéole, en lien avec la circulation et les mouvements respiratoires. Gradients et flux de CO₂ et d'O₂. Loi de Fick, valeurs d'épaisseur et de surface de l'échangeur.

Conclusion

(bilan) Le métabolisme hétérotrophe des cellules animales produit du CO₂ et consomme de l'O₂, ce qui permet la production d'énergie sous forme d'ATP. Le sang transporte, grâce aux hématies, l'O₂ et le CO₂ entre les poumons et les autres organes, grâce à la double pompe cardiaque. Le poumon prélève de l'air riche en O₂ et rejette de l'air riche en CO₂, grâce à des mouvements respiratoires permis par des muscles. L'alvéole pulmonaire échange ces gaz entre le sang et l'air, et cet échange est optimisé, comme le montre la loi de Fick, grâce à une importante surface associée à une épaisseur fine.

(ouverture 1 / généralisation à l'ensemble des animaux) Les principaux concepts développés dans ce devoir sont généralisables à l'ensemble des animaux, avec des spécificités selon les espèces. Les modalités des échanges entre l'organisme et le milieu extérieur, notamment, varient considérablement selon le milieu ; on trouvera des systèmes pulmonaires divers, mais également des systèmes branchiaux. Dans tous les cas, on a toujours un échange passif de gaz respiratoires à travers un épithélium entre l'intérieur et l'extérieur de l'organisme.

(ouverture 2 / discussion sur la notion de respiration, si cela n'a pas déjà été fait dans le reste du devoir) La notion de respiration même est un concept qu'il faut prendre avec précaution, car elle désigne à la fois la respiration physiologique (mouvement d'inspiration et d'expiration) et la respiration cellulaire (réaction redox permettant la production d'ATP par les cellules). Elles sont différentes facettes, à plusieurs échelles différentes, d'un même concept, de la même façon que la digestion peut désigner le prélèvement et la transformation macroscopique des aliments, comme l'absorption (à l'échelle cellulaire et moléculaire) des nutriments.

(ouverture 3 / lien entre respiration et oxygénation de la Terre par les être vivants autotrophes/photosynthétiques) La principale ressource de la respiration chez les animaux est le dioxygène. Cette molécule est présente sur Terre par l'activité exclusive d'organismes dits photosynthétiques, dont elle constitue un déchet. On sait qu'au cours de l'évolution, les organismes photosynthétiques sont apparus bien avant les organismes hétérotrophes, comme les animaux. Les métabolismes respiratoires correspondent donc à une exploitation secondaire d'un déchet produit par les premiers êtres vivants présents sur Terre, et les métabolismes respiratoires sont tellement répandus actuellement dans la biosphère, que le dioxygène est parfois perçu comme étant une condition nécessaire à la vie, alors que les formes de vie n'utilisant pas le dioxygène étaient présentes avant les autres et existent toujours.

II. Etude de documents

Partie 1 : l'importance de CD36 dans l'utilisation des lipides par les entérocytes

CD36 est une **protéine** de la **membrane plasmique** des **entérocytes**. On cherche à identifier son rôle dans l'absorption des lipides. On a engendré une lignée de souris possédant une mutation du gène codant la protéine CD36 ; chez ces souris, notées « CD36 KO » ou « CD36-null », le gène codant CD36 n'est plus fonctionnel, et la protéine CD36 n'est donc pas produite.

1. A l'aide du document 1, montrez que CD36 n'a pas d'influence sur l'absorption des graisses par l'organisme.

Document 1

Analyse du protocole : on compare ici un mutant pour le gène CD36 avec un témoin, qui est le sauvage (non muté). Le paramètre variant est donc le génotype. On mesure le prélèvement de lipides, en comparant ce qui a été introduit dans le tube digestif à ce qui reste après digestion : le différentiel a été absorbé par l'organisme. On cherche de cette façon à **identifier l'influence de CD36 sur l'absorption**.

Observation : on constate que, pour chacun des deux génotypes, l'absorption des lipides est la même : environ 85 % des

lipides ingérés sont absorbés par le tube digestif. De très faibles différences existent, mais qui sont largement dépassées par les barres d'erreur.

Interprétation : on en déduit que CD36 n'a pas d'influence sur l'absorption par l'organisme des lipides.

2. Documents 2 et 3 : montrez que CD36 est responsable de la sécrétion des lipides dans la lymphe par les entérocytes.

Document 2

Analyse du protocole : on compare le flux de lipides dans les vaisseaux lymphatiques de souris sauvages ou mutantes (même mutation que précédemment), de façon à connaître **l'influence de CD36 sur le transport des lipides par la lymphe**. On s'attend à ce que les lipides soient transportés de façon identique dans les deux phénotypes, puisqu'on a vu précédemment que CD36 n'avait pas d'influence sur l'absorption des lipides : en théorie, si les lipides sont absorbés de façon identiques, ils devraient aussi être transportés par la lymphe normalement.

Observation : on constate chez le sauvage que le flux de lipides augmente de façon irrégulière, avec une grande distribution autour de la moyenne (matérialisée par des barres d'erreur importante). Le transport de lipides passe de 0,7 à 2,5 mg de lipide par heure environ. On constate chez le mutant une augmentation également, qui reste cependant en deçà des valeurs observées chez le témoin et ce, de façon significative ; le transport passe de 0,4 à 1,3 mg de lipides par heure environ.

Interprétation : on peut donc dire que **CD36 est impliquée le transport des graisses par la lymphe**, bien que les modalités de ce transport soient inconnues pour le moment.

Hypothèses : on peut, à ce stade, faire diverses hypothèses sur le rôle précis de CD36, qui peut être impliqué dans :

- la synthèse des lipoprotéines par l'épithélium intestinal
- l'ouverture ou la fermeture des vaisseaux lymphatiques
- le passage des lipoprotéines depuis l'extérieur vers l'intérieur des vaisseaux lymphatiques
- toute autre hypothèse pertinente est bonne à prendre !

Document 3

Analyse du protocole : on compare ici les villosités intestinales de souris sauvage ou mutantes CD36. On colore les lipides grâce au rouge soudan pour les détecter. On cherche ainsi à savoir si le mutant ou le sauvage possède plus ou moins de lipides dans les villosités. Le document 1 montrait que les lipides étaient absorbés de la même façon par le mutant et le témoin, mais que les lipides étaient moins transportés par la lymphe chez le mutant que chez le témoin ; les lipides absorbés sont donc *a priori* séquestrés entre le moment de leur absorption et le moment de leur sécrétion dans les vaisseaux lymphatiques. On peut donc prévoir que ces lipides s'accumulent chez le mutant *quelque part* dans les villosités. L'observation va permettre de déterminer où exactement.

Observation : chez le témoin, on n'observe aucune gouttelette rouge. Chez le mutant, on observe des gouttelettes rouges dans une zone correspondant à l'épithélium, c'est-à-dire aux entérocytes, mais aucune gouttelette dans la lumière du tube digestif, ni dans le milieu interne de la villosité ; les lipides s'accumulent donc dans les entérocytes.

Interprétation : on en déduit donc que **CD36 provoque la libération par l'entérocyte, au niveau de sa face basale, des lipides absorbés au niveau de la face apicale** par une autre protéine que CD36.

Partie 2 : l'importance du facteur de signalisation VEGF dans la sécrétion des chylomicrons

3. Par une analyse détaillée du document 4, proposez des hypothèses sur le rôle de Nrp1.

Document 4

Analyse du protocole : on étudie le phénotype de souris mutantes pour le gène Nrp1, que l'on compare au témoin sauvage. Les paramètres phénotypiques étudiés sont l'aspect extérieur de l'organisme (A), la masse au cours du temps (B) ou le gain de masse en 16 semaines avec régime hyperlipidique (C) ou normal (C). On cherche donc à connaître l'influence du gène Nrp1 sur chacun de ces trois paramètres dans des conditions de régime hyperlipidique, ou pour le gain de masse dans le cas d'un régime normal.

Observation : les souris témoin ont une largeur du tronc de 4,7 cm de moyenne, contre 2,9 cm de moyenne pour les souris sauvages, soit un rapport mutant/sauvage de 1,6 (A). Sur une période de 16 semaines, les souris des deux génotypes augmentent leur masse corporelle, mais la masse des souris témoin est toujours très supérieure à celle des souris mutantes, avec une remarquable homogénéité des résultats (B). Le gain de masse n'est que de 8 g environ chez les souris mutantes, contre 24 g chez les souris sauvages, soit un rapport de 3 : les souris mutantes grossissent trois fois moins vite que les souris sauvages.

Interprétation : donc, le gène Nrp1 est responsable d'une augmentation importante de la masse en réponse à un régime hyperlipidique.

Hypothèse : on peut imaginer que ce gène a un rôle similaire à celui de CD36, et qu'il permet une bonne sécrétion des lipides depuis les entérocytes vers les vaisseaux lymphatiques.

Observation : dans le cas d'un régime non-hyperlipidique (D), on observe que les deux lots de souris ont un gain de masse très proche, de l'ordre de 5,5 g. Les différences, de l'ordre de 0,25 g seulement, ne sont pas significatives et sont donc dues au hasard.

Interprétation : Nrp1 a donc une influence sur le phénotype seulement dans le cas d'un régime hyperlipidique, et est donc impliqué dans l'absorption des lipides exclusivement.

4. a. Par une analyse détaillée des documents 5a, 5b et 5c montrez que Nrp1 a une influence sur la structure des jonctions entre les cellules des vaisseaux lymphatiques et sur la sécrétion des chylomicrons.

Document 5a

Analyse du protocole : on détecte ici, chez un témoin sauvage et chez le mutant Nrp1, la présence de certaines protéines dans la paroi des vaisseaux lymphatiques. Ces protéines sont la **cadhérine**, une protéine des **desmosomes**, et **l'occludine**, une protéine des **jonctions serrées**. On cherche donc à savoir si Nrp1 a une influence sur la présence ou l'abondance de ces deux types de jonctions dans les vaisseaux lymphatiques.

Observation : chez le sauvage, on observe que le marquage cadhérine comme le marquage occludine correspondent à une localisation identique, qui est membranaire, par comparaison avec le schéma interprétatif de droite. Cependant, une grande partie des membranes de chaque cellule n'est pas marquée, donc une grande partie des membranes de chaque cellule n'est impliquée ni dans des jonctions serrées ni dans des desmosomes. Chez le mutant, on observe que les marquages cadhérine et occludine correspondent à une localisation identique et membranaire, mais dans ce cas, elle est **continue** : l'intégralité de la membrane de chaque cellule est impliquée dans des jonctions serrées et des desmosomes.

Interprétation : la présence de Nrp1 empêche la formation de jonctions continues entre les cellules des vaisseaux lymphatiques. Les cellules sont donc séparées par des lacunes, qui pourraient permettre aux chylomicrons de traverser la paroi des vaisseaux et rejoindre la lymphe.

Document 5b et 5c

Analyse du protocole : dans le document 5b, chez le témoin et chez le mutant, on quantifie le nombre de vaisseaux lymphatiques contenant des chylomicrons et le nombre de jonction de type zipper (jonctions continues mises en évidence chez le mutant dans le document 5a). On cherche ainsi à connaître l'influence de Nrp1 sur présence de chylomicrons dans la lymphe, et sur les jonctions zipper. Dans le document 5c, on cherche à observer la présence de chylomicrons dans les deux situations, de façon à identifier l'influence de Nrp1 sur l'abondance des chylomicrons dans les vaisseaux lymphatiques. On peut, d'ores et déjà, faire les deux hypothèses suivantes :

- les jonctions zipper, conformément à l'observation du document 5a, seront probablement plus abondantes chez le mutant que chez le témoin
- les chylomicrons seront probablement plus abondants chez le mutant que chez le témoin, conformément à l'interprétation du document 5b, mais également à celle du document 4 (les souris mutantes prennent beaucoup moins de poids que les sauvages lors d'un régime riche en lipides).

Observation : chez le témoin, 6 vaisseaux lymphatiques sur 10 contiennent des chylomicrons, contre 1,8 chez le mutant, et 25 % des jonctions sont de type zipper, contre environ 55 % chez le mutant. De plus, on observe dans le document 5c de nombreuses petites sphères, d'un diamètre de quelques dizaines à quelques centaines de nm, qui emplissent la totalité de la lumière du tube chez le témoin, alors que ces sphères sont absentes chez le mutant, mais présentes dans le cytoplasme des cellules constituant la paroi du tube ; ces sphères sont identifiées comme étant des chylomicrons.

Interprétation : donc Nrp1 provoque l'augmentation du nombre de vaisseaux lymphatiques contenant des chylomicrons, et provoque la diminution du nombre de jonctions zipper, comme on l'a vu dans le document 5a (mais avec quantification ici). Le document 5c montre que Nrp1 provoque la sécrétion des chylomicrons dans la lumière de vaisseaux lymphatiques.

b. Concluez quant au rôle de VEGF dans l'absorption des lipides.

VEGF, qui est la molécule de signalisation dont Nrp1 est le récepteur, permet donc une sécrétion efficace des chylomicrons dans la lumière des vaisseaux lymphatiques par ouverture de lacunes correspondant à des zones non jonctionnelles entre les cellules constituant la paroi des vaisseaux lymphatiques.

Pour aller plus loin : on peut donc envisager une utilisation de VEGF, et notamment une inhibition de cette molécule de signalisation, pour un traitement contre l'obésité : l'inhibition du VEGF doit avoir le même effet que l'inactivation (génétique ici) de Nrp1, c'est-à-dire une formation de jonctions zipper (= continues) rendant imperméable aux chylomicrons la paroi des vaisseaux lymphatiques.

NB : on ne sait pas si un tel traitement pourrait avoir des effets secondaires indésirables éventuels. Il faut donc l'envisager avec beaucoup de précautions... mais c'est une autre histoire !