



B 1.2 – 14-15

Ecole de Médecine

Module
Cellule

Gouvernance du module

Responsable de module

Gian-Paolo Dotto paolo.dotto@unil.ch

Département de Biochimie

Enseignants

Cours:

Paola Bezzi	paola.bezzi@unil.ch	Neurosciences fondamentales
Gian-Paolo Dotto	paolo.dotto@unil.ch	Biochimie
Nicolas Fasel	nicolas.fasel@unil.ch	Biochimie
Winship Herr	winship.herr@unil.ch	Centre intégratif de génomique
Andreas Mayer	andreas.mayer@unil.ch	Biochimie
Romano Regazzi	romano.regazzi@unil.ch	Neurosciences fondamentales
Andrea Volterra	andrea.volterra@unil.ch	Neurosciences fondamentales

TP:

Sandor Kasas sandor.kasas@unil.ch

Plateforme de Morphologie

Responsable de 1^{ère} année

Pierre-Yves Zambelli pierre-yves.zambelli@chuv.ch

Hôpital Orthopédique

Table des matières

<i>Gouvernance du module</i>	2
<i>Table des matières</i>	3
<i>1. Descriptif du module</i>	4
<i>2. Prérequis</i>	5
<i>3. Objectifs d'apprentissage</i>	6
<i>3.1. Buts</i>	6
<i>3.2. Objectifs généraux</i>	7
<i>3.3. Objectifs spécifiques</i>	8
<i>3.3.1. La biochimie</i>	8
<i>3.3.2. La biologie cellulaire des tissus</i>	12
<i>3.3.3. La biologie cellulaire et moléculaire</i>	16
<i>4. Déroulement du module</i>	20
<i>4.1. Organisation du calendrier horaire</i>	
<i>4.2. Approches pédagogiques</i>	
<i>4.2.1. Cours</i>	20
<i>4.2.2. Travaux pratiques</i>	21
<i>5. Ressources d'apprentissage (littérature, multimédia)</i>	22

1. Descriptif du module

La cellule est l'unité structurelle et fonctionnelle de base de tous les organismes vivants (organismes unicellulaires ou multicellulaires). Comme telle, la cellule est la plus petite unité qui soit capable de montrer des caractéristiques de vie, comme la croissance et la reproduction, le métabolisme et la réponse à des stimuli externes.

Ce module est conçu pour les études du 1er cycle; il se base sur les connaissances acquises lors des études secondaires et du premier module. L'enseignement de disciplines fondamentales, comme la biochimie, la biologie cellulaire et l'histologie permettra de comprendre, de manière générale, l'organisation et la fonction de la cellule en soi et comme étant intégrée dans un tissu et durant le développement, et aussi les principaux composants biochimiques et processus cellulaires sur lesquels reposent ces fonctions

2. Prérequis

Connaissance des processus chimiques et physiques fondamentaux enseignés au module 1.1.

3. Objectifs d'apprentissage

3.1. Buts

Biochimie:

Le but de cet enseignement est de transmettre la connaissance générale des composantes moléculaires des cellules et de leurs mécanismes d'action, tant au niveau moléculaire que fonctionnel, et de comprendre les principes généraux de leur organisation et fonction intégrée.

Biologie cellulaire des tissus:

Le but de cet enseignement est de transmettre des principes généraux de l'organisation cellulaire et des tissus, en incluant le rapport entre les cellules et l'environnement extracellulaire et de donner les caractéristiques générales des différents types de tissus, qui incluent le tissu épithélial, le tissu musculaire, le tissu osseux et le sang, et le tissu nerveux.

Biologie moléculaire et cellulaire:

Le but de cet enseignement est de fournir les principes généraux (i) du stockage et la maîtrise de l'information génétique, (ii) du cycle cellulaire, et (iii) de la différenciation des cellules germinales avec une appréciation des mécanismes qui s'y rapportent.

3.2. Objectifs généraux

Au terme de ce module, l'étudiant-e doit:

Biochimie:

- D Connaître les composantes de la cellule et des tissus
- D Comprendre les mécanismes moléculaires pour les processus cellulaires essentiels
- D Connaître la synthèse et réplication de l'ADN
- D Connaître la synthèse et maturation des ARN messagers
- D Connaître la structure, fonction et synthèse des protéines
- D Connaître la structure des lipides, glucides et assemblage avec des protéines
- D Connaître les principes de transmission des signaux cellulaires.

Biologie cellulaire des tissus:

- D Connaître les caractéristiques des différents types de tissus qui composent notre corps
- D Comprendre les relations entre cellules et matrice extracellulaire
- D Comprendre la relation entre structure et fonction cellulaire
- D Connaître les mécanismes qui mènent à la formation du tissu épithélial, musculaire, nerveux, osseux et du sang.

Biologie moléculaire et cellulaire:

- D Comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires du cycle cellulaire et de la gamétogenèse.
- D Connaître les mécanismes et structures pour le stockage et la maîtrise de l'information génétique.

3.3. Objectifs spécifiques

3.3.1 Biochimie

INTRODUCTION (2 heures)

- Définition d'une cellule comme unité structurale vivante ayant la capacité de se multiplier et de se reproduire, ayant une activité métabolique et pouvant répondre à des stimuli externes
- L'organisation d'une cellule eucaryote avec sa membrane plasmique, son noyau, son cytoplasme et ses organelles
- Les principales molécules formant les composants cellulaires et les types de liaison formant les polymères biochimiques
- La distinction entre des cellules procaryotes et eucaryotes, ainsi qu'entre des organismes unicellulaires et multicellulaires.

ACIDES NUCLEIQUES ET EXPRESSION GENIQUE (8 heures)

- Stockage et Flux génétique: stockage stable et transitoire de l'information génétique et traduction de cette information sous forme de protéines. Diversité biologique et uniformité biochimique
- Structure et Propriété des Acides Nucléiques: les constituants élémentaires des acides nucléiques, ainsi que la structure secondaire des acides nucléiques et leurs propriétés physico-chimiques
- Le Génome: organisation et composition des génomes des organismes supérieurs
- La Chromatine: organisation et compression de l'ADN dans un noyau cellulaire
- La Réplication: mécanismes essentiels permettant la duplication et le maintien de l'information génétique
- La Transcription et Maturation: mécanismes de base permettant l'expression des gènes sous forme de transcrits primaires et d'ARN messagers
- Le Code Génétique: le code de correspondance entre acides nucléiques et protéines et son décryptage, et altérations de ce code conduisant à des pathologies génétiques
- Contrôle de la régulation des gènes: mécanismes de base permettant l'expression d'un gène dans une cellule eucaryote et l'expression spécifique d'un gène dans un tissu impliquant des éléments *cis* et des facteurs *trans*; régulation par les micro ARNs.

STRUCTURE ET FONCTION DES PROTEINES (2 heures)

- Structure et propriétés des acides aminés
- Structure primaire d'une protéine
- Structures secondaires: hélice α et feuillet β
- Structure tertiaire et motifs de structure, et exemples spécifiques: motifs Hélice-boucle-hélice, motifs à doigt de zinc, motifs en faisceau d'hélices (coiled-coil)
- Structure quaternaire
- Les globines et la liaison coopérative allostérique de l'oxygène
- Structures multimériques et assemblages macromoléculaires.

LES ENZYMES ET LE TRAVAIL CHIMIQUE DES CELLULES (4 heures)

- Spécificité et affinité de la liaison protéine-ligand, constante de dissociation K_d
- *Complémentarité moléculaire* et interaction anticorps-antigène/épitope
- Energie libre et sens de la réaction chimique, hydrolyse de l'ATP
- Enzymes comme catalyseurs: vitesse des réactions chimiques en fonction de l'énergie d'activation
- Fonction catalytique d'une enzyme: notion de “site actif” et de k_{μ}
- Différents modèles de liaison enzyme-substrat
- Cofacteurs et holo-enzymes
- Mécanismes moléculaires pour la catalyse
- Cinétique d'une réaction enzymatique; équation de Michaelis-Menten
- Inhibiteurs d'enzymes, irréversibles, réversibles, compétitifs, et leurs effets sur K_m et/ou V_{max}
- Protéines kinases: structure et fonction communes de toutes les protéines kinases
- Protéases et leur mécanisme d'action; hydrolyse de la liaison peptidique par la chymotrypsine en deux étapes.
- Raisons de la spécificité du substrat de la chymotrypsine, la trypsine, et l'élastase
- Les 4 classes de protéases.

SYNTHESE DES PROTEINES (3 heures)

- Définition de la traduction
- Les ARNs de transfert (ARNt): structure et rôle
- Les Aminoacyl-transfert ARN synthétases, mécanisme de spécificité de reconnaissance de l'acide aminé et de l'ARNt
- Les ribosomes: rôle et structure
- Le cycle du ribosome et les facteurs qui le régulent (protéines liant GTP avec une activité GTPase intrinsèque)
- Pré-initiation et initiation
- Formation de la liaison peptidique
- Translocation
- Terminaison de la traduction
- Les polysomes
- Les chaperones moléculaires
- La stabilité des protéines, comment elle peut être mesurée par immuno-blotting
- Le turnover des protéines à travers les lysosomes et par la voie ubiquitine-protéasome.

LIPIDES ET STRUCTURE DES MEMBRANES (3 heures)

- Acides gras, Phospholipides, Sphingolipides, Glycolipides, Cholestérol
- Fonctions et caractéristiques des membranes cellulaires
- Formation des membranes, micelles et liposomes
- Topologie des protéines membranaires
- Modèle de “mosaïque fluide” des membranes cellulaires
- Les “radeaux lipidiques”
- Topologie et fonction des protéines transmembranaires
- Voie de synthèse et triage de protéines intégrées dans les membranes ou secrétées dans le milieu extracellulaire
- Fonction de la séquence signal des peptides naissants
- Fonction et structure de la particule de reconnaissance du signal (SRP) et du récepteur pour la SRP et le translocon
- Mécanismes de la production des protéines transmembranaires à hélice alpha de Type I et Type II.

**PRINCIPES DE LA TRANSMISSION DU SIGNAL (2 heures)
(Voies de signalisation)**

- Liaison du ligand à un récepteur transmembranaire
- Classes majeures des protéines intermédiaires de la transduction du signal: les protéines kinases, les protéines G, les phospholipases
- Production et fonction des molécules de bas poids moléculaire, de type «second messenger»: DAG, IP3, Ca⁺⁺, AMPc
- Récepteurs couplés à la protéine G
- L'adénylate cyclase et la protéine kinase A en tant qu'effecteurs des récepteurs couplés aux protéines G jusqu'au niveau de la régulation des gènes.

TRANSPORT VÉSICULAIRE (4 heures)

- Les voies de trafic entre les compartiments lors de la sécrétion et de l'absorption de matériel
 - . Les mécanismes moléculaires régissant la formation et la fusion des vésicules
- Comment les protéines sont-elles triées entre les différents compartiments?
- Autres mécanismes de tri des protéines:
 - . Le transport sans liaison directe du cargo
 - . La maturation et la fusion de compartiments en entier
- Des voies de trafics spécifiques:
 - . L'exocytose régulée et constitutive
 - . L'endocytose
 - . La formation de corps multivésiculaires et le trafic vers les lysosomes
 - . La transcytose des anticorps dans les embryons
 - . L'incorporation des virus
 - . La transmission des signaux synaptiques
- Comment mesurer une réaction de trafic ?

LA GLYCOSYLATION (2 heures)

- Hydrates de carbone et glycosylation – définitions et fonctions
- Structure des hydrates de carbone - variabilité et nomenclature
- Biosynthèse des différents types de protéines glycosylées
- Protéines N- et O- glycoconjuguées
- Protéoglycanes
- Lipides glycosylés, ancres GPI
- Conséquences des défauts de glycosylation: maladies.

BIOGENÈSE DES MITOCHONDRIES (2 heures)

- Organisation des mitochondries
- Fonctions
- Système génétique
- Assemblage.

3.3.2. Biologie cellulaire des tissus

1. TISSU EPITHELIAL (6 heures)

1.1 Introduction au tissu épithélial

- Définitions
- Variétés
- Origine embryonnaire (histogenèse) et localisation
- Structures spécifiques
- Fonctions

1.2 Épithélium de revêtement

- Introduction
- La cellule épithéliale de revêtement (la polarité cellulaire)
- Domaine apical (Microvillosités, Cils vibratiles, Stéréocils – Cellules auditives)
- Domaine latéral (Dispositif de jonction : Jonction serrée, Jonction d’ancrage – Desmosome(s), Jonction communicante)
- Domaine basal (Membrane basale, Hemidesmosome)
- Critères pour la classification des épithéliums de revêtement (forme des cellules, nombre de couches cellulaires, spécialisations du pôle apical)
- Épithélium simple pavimenteux (squameux)
- Épithélium pavimenteux stratifié (non kératinisé)
- Épithélium simple cubique
- Épithélium cubique stratifié
- Épithélium simple prismatique
- Épithélium simple prismatique à plateau strié
- Épithélium cilié pseudostratifié
- Épithélium de transition
- Épithélium stratifié pavimenteux kératinisé (L’épiderme)

1.3 Épithélium glandulaire

- Introduction
- Sécrétion
- Histogenèse (glandes exocrines, glandes endocrines, glandes amphicrines)
- Glandes exocrines
- Classification d’après leur localisation (intraépithéliale unicellulaire, intraépithéliale pluricellulaire, extraépithéliale intrapariétale)
- Classification d’après la modalité de sécrétion (merocrine, apocrine, holocrine)
- Classification d’après la nature du produit de sécrétion (glande séreuse, glande muqueuse)
- Classification d’après la forme de l’adénomère (tubulaire, acineuse, alvéolaire)
- Classification d’après la forme du canal excréteur (glande tubuleuse droite simple, glande tubuleuse droite ramifiée, glande tubuleuse contournée simple, glande tubuleuse contournée ramifiée, glande alvéolaire composée)
- Exemples :
- Glande tubuleuse simple (Colon: cryptes de Lieberkühn)
- Glande tubuleuse contournée ramifiée (Glandes de Brunner)
- Glande acineuse simple (Urètre)
- Glande acineuse simple ramifiée (Glandes sébacées)
- Glande acineuse composée (Pancréas exocrine)
- Glande tubulo-acineuse composée (Glande sous-maxillaire)

2. TISSU MUSCULAIRE (6 heures)

2.1 Introduction au tissu musculaire

- Définitions
- Structures spécifiques
- Origine embryonnaire
- Les types de tissu musculaire

2.2 Le tissu musculaire squelettique et les fibres musculaires striées

- Les enveloppes conjonctives du muscle
- Structure de la cellule striée squelettique
- Organisation des myofibrilles– Sarcomère
- Structure moléculaire du filament d'actine
- Structure moléculaire du filament de myosine
- Protéines associées aux myofilaments

2.3 La contraction musculaire

- Les enveloppes conjonctives du muscle
- Structure de la cellule striée squelettique
- Organisation des myofibrilles– Sarcomère
- Structure moléculaire du filament d'actine
- Structure moléculaire du filament de myosine
- Protéines associées aux myofilaments
- Séquence des événements qui produisent le glissement
- Régulation de la contraction
- Innervation des fibres musculaires
- Structure de la jonction neuromusculaire
- Libération du calcium après dépolarisation
- Etapes de la contraction musculaire
- Innervation sensorielle des muscles
- Métabolisme énergétique

2.4. Le tissu musculaire cardiaque

- Morphologie de la cellule musculaire striée cardiaque
- Jonctions entre les cardiomyocytes
- Ultrastructure des stries scalariformes
- Tubules « T » et réticulum sarcoplasmique
- Libération du calcium après dépolarisation dans le muscle cardiaque
- Activité spontanée : les cellules pacemaker

2.5. Les muscles lisses

- Morphologie du muscle lisse
- Fibres contractiles du muscle lisse
- Mécanisme de la contraction musculaire
- Résumé des caractéristiques des cellules musculaires

TISSUS CONJONCTIFS ET DE SOUTIEN (6 heures)

Caractéristiques des tissus conjonctifs:

- Fonctions principales
- Propriétés générales

Eléments structuraux:

- La substance fondamentale
 - ..Les glycosaminoglycanes
 - ..Les protéoglycanes

- Les fibres
 - ..Les fibres de collagène
 - ..Les fibres réticulées
 - ..Les fibres élastiques
- Les cellules

Propriétés des différents types de tissu conjonctif:

- Tissu conjonctif embryonnaire
 - ..Le mésenchyme
 - ..Le tissu conjonctif gélatineux
- Tissu conjonctif fibreux
 - ..Tissu conjonctif fibreux lâche (aréolaire)
 - ..Tissu conjonctif réticulé
 - ..Tissu adipeux
 - .Tissu adipeux blanc
 - .Tissu adipeux brun
 - ..Tissu conjonctif fibreux dense (tendons)

CARTILAGES (2 heures)

- Tissu cartilagineux
 - ..Cartilage hyalin
 - ..Cartilage élastique
 - ..Fibrocartilage

OS ET OSSIFICATION (4 heures)

- Introduction
- Fonctions des os
- Structure macroscopique des os
 - ..Classification des os
- Structure microscopique
- Les Cellules
 - ..Ostéoblastes
 - ..Ostéocytes
 - ..Ostéoclastes
- Ostéons ou système de Havers
- Facteurs qui influencent l'homéostasie osseuse
- Troubles de l'homéostasie osseuse
- Ostéogenèse
 - ..Ossification directe
 - ..Ossification endochondrale
- Croissance en diamètre et en épaisseur
- Consolidation des fractures

SANG ET HEMATOPOÏÈSE (6 heures)

- Introduction
- Fonctions
- Composition
 - ..Plasma
 - ..Eléments figurés
 - .Erythrocytes
 - .Plaquettes
 - Principales étapes de l'hémostase
 - .Leucocytes
 - Diapédèse
 - Granulocytes neutrophiles
 - Granulocytes éosinophiles
 - Granulocytes basophiles

- Lymphocytes
- Monocytes
- .. Hématopoïèse
 - .Erythropoïèse
 - .Mégakaryocytopoïèse
 - .Granulopoïèse
 - .Monocytopoïèse
 - .Lymphopoïèse.

TISSU NERVEUX (8 heures)

- Système nerveux:

- Définitions générales
- Fonctions et organisation du système nerveux
- Différences entre système nerveux périphérique (SNP) et système nerveux central (SNC)
- Types de cellules

- Les neurones :

- Historique
- Propriétés générales et caractéristiques ultrastructurales:
 - ..Le corps cellulaire
 - ..Les dendrites
 - ..L'axone
 - ..La synapse
 - ..Le cytosquelette
- Propriétés fonctionnelles:
 - ..La transmission synaptique
 - ..Le transport axonal
- Classification morphologique et fonctionnelle des neurones.

- Les cellules gliales: types et rôles fonctionnels

- Cellules gliales du SNP
 - ..Les cellules de Schwann
 - ..Les cellules satellites
- Cellules gliales du SNC
 - ..Les oligodendrocytes: similitudes et différences avec les cellules de Schwann dans l'organisation des gaines autour des axones
 - ..Les astrocytes
 - ..La microglie
 - ..Les cellules épendymaires.

- Le tissu nerveux dans le système nerveux périphérique

- Les nerfs périphériques
- Régénération des fibres nerveuses du SNP
- Les ganglions
- Système nerveux périphérique somatique et autonome.

- Le tissu nerveux dans le système nerveux central

- Organisation du cortex cérébral
- Organisation du cortex cérébelleux
- Organisation de la moelle épinière
- Organisation des méninges
- Plexus choroïde
- Liquide céphalo-rachidien.

3.3.3. La biologie moléculaire et cellulaire

1. LE STOCKAGE ET LA MAITRISE DE L'INFORMATION GENETIQUE (5 heures)

1.1 *Information génétique chez les eucaryotes*

- Les cellules eucaryotes étaient peut-être, à l'origine, des prédateurs
- La levure sert de modèle eucaryote minimal
- Le monde des cellules animales est représenté par un ver, une mouche, une souris et l'homme
- Les études sur *Drosophila* ont fourni la clé du développement des vertébrés
- La souris sert de modèle pour les mammifères
- Les humains permettent de décrire leurs propres particularités
- Nous sommes tous différents dans le détail.

1.2 *L'ADN chromosomique et son empaquetage dans la fibre de chromatine*

- Chez les eucaryotes, l'ADN est enfermé dans un noyau cellulaire
- L'ADN eucaryote est empaqueté dans un ensemble de chromosomes
- Les chromosomes se présentent sous différents états au cours de la vie d'une cellule
- Chaque molécule d'ADN qui forme un chromosome linéaire doit contenir un centromère, deux télomères, et des origines de réplication
- Les molécules d'ADN sont très condensées dans les chromosomes
- Les nucléosomes sont les unités de structure de base des chromosomes eucaryotes
- La structure du cœur du nucléosome révèle le mode d'empaquetage de l'ADN
- Les nucléosomes ont une structure dynamique et sont souvent soumis à des modifications catalysées par des complexes de remodelage de la chromatine dépendant de l'ATP
- Les nucléosomes sont généralement compactés en une fibre de chromatine homogène.

1.3 *Régulations de la structure chromatinienne*

- Quelques anciens mystères se rapportant à la structure de la chromatine
- L'hétérochromatine est particulièrement organisée et exceptionnellement résistante à l'expression des gènes
- Les histones du cœur subissent des modifications covalentes sur de nombreux sites différents
- La chromatine acquiert une variété supplémentaire par l'insertion de petites quantités d'histones modifiées sur des sites particuliers
- Les modifications covalentes et les variantes d'histones agissent de concert pour produire un «code des histones», qui aide à déterminer les fonctions biologiques
- Un complexe de protéines de lecture et d'écriture du code peut propager des modifications précises de la chromatine, sur de longues distances, le long d'un chromosome
- La chromatine des centromères révèle comment les histones modifiées peuvent créer des structures particulières.

1.4 *Structure globale des chromosomes*

- Les chromosomes sont repliés en larges boucles de chromatine
- Les chromosomes polytènes sont exceptionnellement utiles pour visualiser la structure de la chromatine
- Les boucles de chromatine se décondensent quand les gènes qu'elles contiennent sont exprimés
- La chromatine peut se déplacer vers des sites particuliers du noyau afin d'altérer l'expression de ses gènes
- Les chromosomes mitotiques sont formés à partir de la chromatine dans son état le plus condensé.

1.5 Les compartiments du noyau

- Le nucléole est une usine qui produit des ribosomes
- Le noyau contient diverses structures sub-nucléaires.

1.6 Transport des molécules entre le noyau et le cytosol

- Les complexes de pores nucléaires (NPC) perforent l'enveloppe nucléaire
- Les signaux de localisation nucléaire dirigent les protéines nucléaires vers le noyau
- Les récepteurs d'importation nucléaire se lient aux signaux de localisation nucléaire et aux protéines des NPC
- L'exportation nucléaire s'effectue comme l'importation, mais en sens inverse
- La GTPase Ran actionne le transport directionnel à travers le NPC
- L'enveloppe nucléaire se désagrège pendant la mitose: les lamines.

2. CYCLE CELLULAIRE (5 heures)

2.1 Vue d'ensemble du cycle cellulaire

- Le cycle cellulaire des eucaryotes est divisé en quatre phases
- Le contrôle du cycle cellulaire est identique pour tous les eucaryotes

2.2 Le système de contrôle du cycle cellulaire

- Le système de contrôle du cycle cellulaire déclenche les événements majeurs du cycle cellulaire
- Le système de contrôle du cycle cellulaire dépend de protéine-kinases dépendantes des cyclines (CdK) qui sont activées cycliquement
- Une phosphorylation inhibitrice et des protéines inhibitrices de CdK (CKI) peuvent supprimer l'activité CdK
- Le système de contrôle du cycle cellulaire dépend d'une protéolyse cyclique
- Le contrôle du cycle cellulaire dépend aussi de la régulation de la transcription
- Le système de contrôle du cycle cellulaire fonctionne comme un réseau d'interrupteurs biochimiques.

2.3 La Phase S

- S-Cdk initie la réplication de l'ADN une fois par cycle
- La duplication des chromosomes nécessite la duplication des structures chromatiniennes
- Les cohésines maintiennent ensemble les deux chromatides sœurs.

2.4 Auto-assemblage et structure dynamique des filaments du cytosquelette

- Les sous-unités de tubuline s'assemblent "tête-à-queue" pour créer des filaments polaires
- Les deux extrémités des microtubules sont différentes et poussent à des vitesses distinctes
- Le treadmilling ou "visage par vis sans fin" et l'instabilité dynamique des filaments sont les conséquences de l'hydrolyse des nucléotides par la tubuline
- Le treadmilling et l'instabilité dynamique participent au réarrangement rapide du cytosquelette.

2.5 La Mitose

- M-Cdk conduit l'entrée en mitose
- La déphosphorylation active M-Cdk au commencement de la mitose
- Les condensines aident à configurer les chromosomes dupliqués pour leur séparation
- Le fuseau mitotique est une machinerie à base de microtubules
- Des protéines motrices dépendantes des microtubules dirigent l'assemblage et le fonctionnement du fuseau mitotique
- Deux mécanismes collaborent à l'assemblage d'un fuseau mitotique bipolaire
- La duplication du centrosome se produit tôt dans le cycle cellulaire
- L'assemblage du fuseau pendant la prophase est initié par M-Cdk
- Dans les cellules animales, l'assemblage du fuseau ne peut s'achever qu'après la rupture de l'enveloppe nucléaire
- L'instabilité des microtubules augmente fortement au cours de la mitose
- Les chromosomes de mitose facilitent l'assemblage d'un fuseau bipolaire
- Les kinétochores attachent les chromatides sœurs au fuseau
- La bi-orientation est effectuée par tâtonnements
- Des forces multiples déplacent les chromosomes sur le fuseau
- Le complexe APC/C déclenche la séparation des chromatides sœurs et l'achèvement de la mitose
- Les chromosomes non attachés bloquent la séparation des chromatides sœurs: le point de contrôle de l'assemblage du fuseau
- Les chromosomes se séparent au cours de l'anaphase A et B
- Les chromosomes séparés sont empaquetés dans le noyau fils à la télophase.

2.6 La cytokinèse

- L'actine et la myosine II de l'anneau contractile produisent l'énergie nécessaire à la cytokinèse
- L'activation locale de RhoA déclenche l'assemblage et la contraction de l'anneau contractile
- Les microtubules du fuseau mitotique déterminent le plan de division de la cellule animale
- La mitose peut avoir lieu sans cytokinèse
- La phase G₁ est un état stable d'inactivité des Cdk.

3. DIFFERENCIATION DES CELLULES GERMINALES: LA MEIOSE ET LA GAMETOGENESE POUR LA REPRODUCTION SEXUEE (4 heures)

3.1 Généralités sur la reproduction sexuée

- Chez les eucaryotes supérieurs, la phase haploïde est brève
- La méiose crée la diversité génétique
- La reproduction sexuée confère un avantage sélectif aux organismes.

3.2 La méiose

- Les gamètes sont produits par deux divisions méiotiques
- Les chromosomes homologues dupliqués (et les chromosomes sexuels) s'apparient au début de la prophase I
- L'appariement des homologues aboutit à la formation du complexe synaptonémal
- La ségrégation des homologues dépend de protéines associées aux kinétochores, spécifiques de la méiose
- Les erreurs sont fréquentes au cours de la méiose

- Les crossing-over intensifient le réassortiment génétique
- Le crossing-over est très régulé
- Chez les mammifères, la régulation de la méiose est différente chez les mâles et chez les femelles.

3.3 Cellules germinales primordiales et détermination de sexe chez les mammifères

- Dans l'embryon de mammifère, des signaux provenant des cellules voisines désignent les cellules germinales primordiales (CGP)
- Les CGP migrent dans les gonades en développement
- Le gène Sry détermine le développement de la gonade des mammifères en testicule.

3.4 Les ovocytes

- Un œuf est une cellule très spécialisée capable d'assurer son développement de façon indépendante
- L'ovogenèse procède par étapes
- La croissance des ovocytes repose sur des mécanismes particuliers
- La plupart des ovocytes humains meurent sans arriver à maturité.

3.5 Les spermatozoïdes

- Les spermatozoïdes sont très adaptés pour transmettre leur ADN à l'ovule
- La spermatogenèse est un phénomène continu dans le testicule des mammifères
- Le spermatozoïde se développe sous forme de syncytium.

4. Déroulement du module

4.1. Organisation du calendrier horaire

Le module 1.2 «Cellule» dure six semaines.

La semaine-type du module est organisée de la manière suivante:

- 4-5 matinées d'enseignement structuré sous forme de cours magistraux (volée entière), quelques cours sont donnés dans l'après-midi
- 1 demi-journée d'enseignement "pratique" sous forme de travaux pratiques (par demi-volée) l'après-midi
- 3-4 demi-journées de travail individuel dans l'après-midi.

A la fin du module, une période est dédiée à une révision permettant l'autoévaluation par l'étudiant de son niveau d'apprentissage. A la fin du semestre, une période est réservée aux réponses des professeurs aux questions déposées par les étudiants en vue de la révision de la matière pour les examens.

4.2. Approches pédagogiques

L'ensemble des activités du module vous aident à atteindre les objectifs formulés sous le chapitre 3 «Objectifs d'apprentissage». Vous trouverez ci-après un descriptif de ces différentes approches pédagogiques.

4.2.1. Cours

Les cours magistraux exposent les principales connaissances pour atteindre les objectifs d'apprentissage du module. Ils n'ont pas pour but de couvrir tous les objectifs.

Certains enseignants mettent à disposition leurs supports de cours (au format PowerPoint ou pdf) avant le cours. Ils sont téléchargeables sur le site de l'école de médecine. Nous vous conseillons fortement de vous préparer avec ce contenu pour mieux profiter de l'enseignement et préparer des questions pour améliorer votre compréhension du sujet. D'autres enseignants distribuent un polycopié lors du premier cours.

4.2.2. Travaux pratiques

Biologie cellulaire des tissus

But: Reconnaître les caractéristiques microscopiques des tissus étudiés dans les cours ex-cathedra et comprendre les relations existantes entre la structure des tissus et leurs fonctions.

Lieu: Salle Micropolis, Bugnon 23

Déroulement: les TP de la biologie cellulaire des tissus se répartissent en 5 séances, avec un dédoublement des séances en demi-volée: deux dédiées aux épithélium et muscles, 2 dédiées au conjonctif et au sang, et 1 dédiée au système nerveux. Les structures étudiées pendant ces séances sont décrites dans les documents pdf qui servent de guide de TP et qui sont mis à disposition sur le site MyUnil. Pendant les séances de travaux pratiques, l'enseignant peut répondre à des questions concernant son sujet de cours et l'ensemble des tuteurs dans la salle aident les étudiants pour l'observation et le diagnostic des préparations histologiques.

Examen: la matière étudiée pendant les travaux pratiques est évaluée en QCM, soit pour la partie théorique qui complète les cours, soit pour la capacité de reconnaissance des types cellulaires.

5. Ressources d'apprentissage (littérature, multimédia)

5.1. Site web

Le site web officiel de l'enseignement à la FBM est:

<http://www.unil.ch/ecoledemedecine/home.html>

Le site de MyUNIL héberge les documents mis en ligne dans le cadre de ce module.

5.2. Biochimie

Livres de référence:

BIOLOGIE MOLECULAIRE DE LA CELLULE
Lodish-Berk-Matusudaira-Kaiser-Kreger-Scott-Zipursky-Darnell
4^{ème} édition- De Boeck & Larcier S.A., et liens Web-unil

BIOCHIMIE, Lubert Stryer, Jeremy Berg, et John L. Tymoczko
Médecine et Sciences, Flammarion 7^{ème} édition

5.3. Biologie cellulaire des tissus

Livres de référence:

HISTOLOGY: A TEXT AND ATLAS » WITH CORRELATED CELL AND MOLECULAR BIOLOGY
Ross, M. H. ; Pawlina,, 6th ed.- Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 978-1-4511-0150-8

BASIC HISTOLOGY
Junqueira, L. ; J. Carneiro ; R. O'Kelly APPLETON & LANGE, Norwalk/CO
Français: ISBN 88-299-1605-6 - Anglais: 13th ed. - New York, N.Y.: McGraw-Hill Education, 2013. 978-0-07-17803-9

5.4. Biologie cellulaire et moléculaire

Livres de référence:

AIDE-MEMOIRE DE BIOCHIMIE ET DE BIOLOGIE MOLECULAIRE
Widmer, F. et Beffa, R. (2000) Editions Lavoisier, 2^{ème} édition, et 3e éd. / avec la collab. de Lucien Bovet - Paris : Editions médicales internationales, 2004. 2-7430-0704-

L'ESSENTIEL DE LA BIOLOGIE CELLULAIRE, INTRODUCTION A LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DE LA CELLULE
Alberts, B., Bray, D, Lewis, J, Raff, M, Roberts, K., Watson, J.D. (2005) 2e éd. - Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2005. 2-257-15123-2.

BIOLOGIE MOLECULAIRE DE LA CELLULE
Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. 5^{ème} éd. - Paris : Lavoisier, 2011. 978-2-257-00096-5.