



OBJECTIFS GÉNÉRAUX MODULE A

Unités :

- De la molécule à la cellule
- De la cellule aux organes

Introduction

D. Belin

- La cellule
- Hérité
- Gènes et enzymes
- Dogme central: ADN, ARN, protéines
- Clonage et génétique inverse
- Expression des gènes : l'opéron
- Génomes

Microbiologie

P. Linder

- Microorganismes cellulaires
- Croissance
- Antibiotiques
- Génomes
- Virus

Physique générale

M. Decroux

Mécanique

- Mouvement rectiligne : vitesse et accélération
- Mouvement circulaire : vitesse angulaire et accélération angulaire
- Lois de Newton
- Notion d'impulsion
- Forces de frottements
- Energie et travail
- Puissance
- Mouvement de rotation
- Centre de masse, moment d'inertie, moment cinétique et énergie cinétique de rotation
- Conditions d'équilibre

Propriétés thermiques de la matière, chaleur et température

- Les trois états de la matière
- Température
- Gaz parfaits
- Transition de phase et chaleur latente
- Le diagramme de phase de l'eau
- Conduction, convection, rayonnement
- Capacité calorifique massique et molaire
- Energie interne, chaleur et température d'un système

Thermodynamique

- Premier principe et transformations simples
- Entropie
- Transformations isothermes, isobares, isochores et adiabatiques

Electricité

- La charge électrique
- Loi de Coulomb
- Champ électrique, énergie potentielle électrique, potentiel électrique
- Champ électrique
- Dipôle électrique, énergie d'un dipôle dans un champ électrique
- Conducteurs et isolants
- Capacité
- Energie du champ électrique
- Courant électrique
- Loi d'Ohm, résistance et résistivité électriques
- Energie et puissance électriques
- Lois de Kirchhoff
- Circuits RC simples et avec fuite
- Champ magnétique, lignes de champ
- Force de Lorentz, force de Laplace
- Cyclotron
- Moments magnétiques, énergie d'un moment magnétique dans un champ magnétique
- Induction magnétique, loi de Faraday
- Energie du champ magnétique
- Courants et tensions alternatives
- Transformateurs

Ondes électromagnétique

- Ondes transversales, ondes longitudinales, ondes électromagnétiques
- Vitesse de la lumière
- Intensité d'une onde électromagnétique
- Spectre des ondes électromagnétiques
- Le photon, effet photoélectrique
- Principe du scanner à résonance magnétique nucléaire

Chimie générale

C. Piguet

Chimie et médecine, un lien étroit

- Relations spatio-temporelles entre monde macroscopique du vivant (médecine) et les origines microscopiques (chimie) de son fonctionnement
- La cellule comme usine chimique
- Les conditions chimiques de la vie
- L'importance des processus chimiques dans le corps (cycle de la respiration et sa rationalisation chimique, métabolisme du fer, alcalose-acidose, stockage d'énergie)
- Origines chimiques de certains dysfonctionnements du vivant (phénylcétonurie et crise de goutte)

Propriété de la matière

- Etats de la matière et composition des systèmes vivants (macroscopique)
- Unité de base de la matière (microscopique): la théorie atomique selon Bohr: nucléons (protons + neutrons) et électrons (numéro atomique, nombre de masse, isotopes)
- L'hypothèse d'Avogadro reliant les atomes (microscopiques) aux objets macroscopiques (masse atomique, masse moléculaire, atome-gramme, moles, formules brutes, développées et structurales)
- Mélanges et concentrations en milieux condensés (composition des solutions)
- Mélanges gazeux et pressions partielles (composition des gaz)
- Applications aux effets de concentration en physiologie et aux échanges gazeux dans le corps humain
- Notions de liaisons chimiques covalentes et ioniques
- Structures chimiques des molécules d'intérêt biologique (notion des différentes liaisons chimiques responsables de la formation des composés moléculaires, molécules géantes, solides ioniques, et macromolécules (protéines, acides nucléiques, polysaccharides))

Transformation de la matière

- La réaction chimique : relation entre transformations microscopiques et macroscopiques
- L'équation chimique: la stœchiométrie (microscopique) et le bilan de masse (macroscopique)
- Notions de chemins réactionnels et de mécanismes des réactions chimiques

La réaction chimique et l'énergie

- Energie interne d'un système
- Premier principe de la thermodynamique : conservation de l'énergie et ses transformations. Conversion de l'énergie interne des systèmes lors d'une réaction chimique en énergie utilisable par les systèmes vivants (chaleur, travail, etc.)
- Transfert de chaleur à volume constant
- Transfert de chaleur à pression constante (corps humain). Enthalpie

- Les réactions à pression constante : enthalpies standards, loi de Hess, application à l'oxydation aérobie du glucose, aux ressources enthalpiques de l'univers et à celles des aliments
- Second principe de la thermodynamique. Ordre, désordre, symétrie et entropie.
- Spontanéité des réactions chimiques : énergie libre. Application aux réactions vitales (ATP/ADP; oxydation du glucose, etc.)

La fin de la réaction chimique

- L'entropie de mélange et la fin de la réaction chimique : état d'équilibre (constante d'équilibre, loi de Van't Hoff et loi d'action de masse)
- Composition des systèmes à l'équilibre (calculs des concentrations à l'équilibre)
- Déplacement de la position d'équilibre (Effets externes et principe de Le Châtelier)

Application des équilibres chimiques aux phénomènes vitaux : réaction de transfert de protons

- Réaction de transfert de protons: le pH, les acides et les bases (notions de degré de dissociation et de forces des acides et des bases)
- Solutions tampons et tampons physiologiques (application au sang, au milieu cellulaire interne, phénomènes d'alcalose et d'acidose)
- Distribution des espèces en fonction du pH (application aux indicateurs colorés et à l'hémoglobine)

Application des équilibres chimiques aux phénomènes vitaux : réactions de transfert d'électrons

- Définitions. Etats d'oxydation des éléments dans les molécules
- Réactions d'oxydoréduction (stœchiométrie, bilan de masse et de charge)
- Potentiels électrochimiques standards des couples redox et série électrochimique
- Relation entre potentiel électrochimique et énergie libre
- Conditions non-standards: loi de Nernst. Pile Daniell. Electrolyse

Application des équilibres chimiques aux phénomènes vitaux : réaction de transfert de substrat

- Interactions récepteurs-substrats : équilibre de fixation d'un ligand sur un récepteur
- Déplacement de l'équilibre récepteurs-substrat: agonistes et antagonistes
- Application à la précipitation et aux solides ioniques: biominéralisation, calculs rénaux et traitement par utilisation d'antagonistes spécifiques

Evolution temporelle des réactions chimiques : cinétique

- Vitesses de réactions et théorie des collisions
- Réactions élémentaires et lois de vitesse
- Réactions non-élémentaires et état stationnaire
- Effet de la température : énergie d'activation
- Catalyse et application aux enzymes

Séances d'exercices et répertoires (facultatif)

- Interactions intermoléculaires :
 - . Les interactions électrostatiques entre les molécules, reconnaissance de messagers par les sites actifs et solubilité des composés chimiques dans l'eau et dans les membranes : absorption des médicaments
 - . Liaisons hydrogènes, structures et géométries des glucides, des peptides et des acides nucléiques
- Propriétés colligatives :
 - . Interface, osmose et pression osmotique en solutions idéales
 - . Applications aux systèmes vivants : solutions non-idéales, cellules, dialyse, gradients de protons
- Stoechiométrie, transformation et transferts d'énergie
- Equilibre chimiques

Chimie organique

S. Matile/D. Jeannerat

Généralités

- Chimie organique et médecine : molécules, groupes fonctionnels, formules moléculaires, atomes, le tableau périodique
- Molécules en médecine : produits naturels, pénicilline, vancomycin (antibiotiques et résistance) ; protéines, peptides et acides aminés ; top pharmaceuticals A-V (aspirine-viagra)
- Atomes et molécules : Structure atomique, configuration électronique, couches de valence ; liaisons covalentes, règle de l'octet, hybridation du carbone, électronégativité, dipôle électrique

Alcanes, alcènes et composés aromatiques

- Isomères de constitution
- Isomères conformationnels (conformères) : décalé/éclipsé, anti/gauche (acides gras saturés, structure secondaire des protéines, Alzheimer)
- Propriétés physiques et biologiques (hydrophobe/hydrophile, biomembranes)
- Cycloalcanes : tension du cycle, conformation chaise, contrainte stérique (stéroïdes, hormones, monosaccharides)
- Alcènes : isomérisation *cis/trans* (chimie de la vision, acides gras insaturés)
- Composés aromatiques : conjugaison, résonance, stabilité (nucléosides, amides et structure secondaire des protéines)

Stéréochimie, glucides

- Activité optique, chiralité
- Configuration absolue, R/S
- Énantiomères, diastéréoisomères, méso, mélanges racémiques
- Glucides (projections de Fischer et Haworth, L/D), aldoses, cétooses

Alcools, éthers, phénols

- Structure et propriétés (liaison hydrogène)
- Acides et bases (Brønsted), acidité et résonance
- Oxydation et réduction
- Thiols, disulfures

Aldéhydes, cétones, glucides

- Structure et propriétés (structure électronique du groupement carbonyle)
- Addition et substitution nucléophile sur le groupe carbonyle, catalyse, états de transition, intermédiaires réactionnels, groupes partants
- Hémiacétals (monosaccharides cycliques)
- Acétals (glycosides, di- et polysaccharides, ADN, ARN)
- Imines, hydrazones, réduction, transamination

Acides carboxyliques et dérivés, lipides, protéines

- Structure et propriétés (acidité)
- Réactivité des acides carboxyliques (estérification)
- Réactivité des esters (saponification, graisse, lipides)
- Réactivité des amides (synthèse peptidique, biosynthèse des protéines)
- Esters et phosphates (phosphorylation, biosynthèse ARN/ADN)
- Tautomérie céto-énolique
- Aldolisation, condensation de Claisen (biosynthèse des produits naturels)

Amines et dérivés, acides nucléiques

- Structure et propriétés (basicité, alkylamines, ions ammonium, arylamines, vitamines, alcaloïdes)
- Substitution nucléophile bimoléculaire (adrénaline, cigarettes et cancer)
- Amines hétérocycliques (aromaticité, tautomères et mésomères, imidazole, indole, acides nucléiques, ADN)

De l'ADN à la protéine

Deoxyribonucléotides et ADN

P. Linder

- Le dogme central: de l'ADN à la protéine
- L'ADN comme matériel génétique, sa découverte
- Où trouve-t-on l'ADN ?
- Structure des nucléotides
- Pyrimidines, purines
- Structure de l'ADN, double hélice
- brins antiparallèles, polarité, complémentarité
- Les bases du génie génétique (restriction, ligation, clonage, hybridation)

Réplication de l'ADN

P. Linder

- Réplication semi-conservatrice
- La direction de la réplication est 5' -> 3'
- L'initiation: besoin d'une amorce
- Le "end-replication problem" (réplication des télomères)
- L'élongation, brin précoce et brin tardif
- L'enzymologie de base de la réplication
- Les outils du génie génétique : séquençage, PCR

Recombinaison de l'ADN

P. Linder

- Recombinaison homologue
- Échange de matériel génétique entre organismes
- Recombinaison site spécifique
- Recombinaison illégitime

Réparation de l'ADN

P. Linder

- Erreurs dans la réplication, système de lecture sur épreuves
- Les différents types de mutations
- Les agents mutagènes
- Les différents systèmes de réparation

Structure et contenu des génomes

M. Strubin

- Taille, contenu et évolution des génomes: gènes, régions intergéniques, séquences répétées
- Structure des gènes: exons et introns, séquences régulatrices (promoteurs, enhancers)

La chromatine

M. Strubin

- Composition: ADN, histones (H3, H4, H2A, H2B, H1)
- Structure du nucléosome, fibre de 30nm
- Empaquetage de l'ADN en chromatine: hétérochromatine (condensée), euchromatine (non condensée), régions actives et inactives
- Remodelage et dynamique de la chromatine

Ribonucléotides et ARN

M. Strubin

- Structure des 4 ribonucléotides
- Structure primaire et secondaire des ARNs: ARNt, ARNm, ARNr, petits ARNs

Transcription, maturation et transport des ARNm

M. Strubin

- Etapes de la transcription: formation d'un complexe de transcription, démarrage de la transcription, élongation, terminaison
- La machinerie de transcription: ARN polymérase I, II et III, facteurs de transcription généraux
- Régulateurs de la transcription: activateurs, coactivateurs
- Modification de la chromatine, acétylation des histones (histone acétylases), positionnement et déplacement des nucléosomes (enzymes de remodelage)
- Maturation des transcrits: adjonction de coiffe, épissage, polyadénylation
- Transport des ARNs
- Stabilité des ARNs
- Régulation post-transcriptionnelle
- Maladies de la régulation de l'expression des gènes

Acides aminés, peptides, protéines

J. Curran

- Règle un gène - une protéine, une mutation - un acide aminé, anémie falciforme
- Structure et propriétés des acides aminés: les 20 acides aminés standards, les acides aminés modifiés, par exemple OH-proline (collagène)
- Structure primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire des protéines ; colinéarité : direction 5'-3' & direction amino (N) terminale - carboxy (C) terminale, liaison peptidique, liaisons non-covalentes, hélices α , feuillet β , domaines

Synthèse des protéines

J. Curran

- Structure des ribosomes
- Structure des ARNm: régions non-codantes, région codante, monocistronique et polycistronique

- ARNt, synthétases
- Code génétique, cadre de lecture, code non chevauchant, code dégénéré
- Traduction: initiation, élongation, terminaison
- Facteurs d'initiation de la traduction
- Régulations de l'initiation
- RNAi: interférence

Maturation et fonctions des protéines

J. Curran

- Repliement, chaperones & dégradation
- Lieux de synthèse des protéines: cytoplasme, réticulum endoplasmique, sécrétion et intégration dans la membrane
- Fonction des protéines : sites de liaison, enzymes, allostérie,
- Signalisation : cycle des GTPases, phosphorylation/dephosphorylation

Génétique générale et médicale

Structure du génome

S. Antonarakis

Principes de la ségrégation génétique

S. Dahoun

- Mitose, méiose
- Recombinaison

Génétique chromosomique

S. Dahoun

- Caryotype normal et types d'anomalies (numériques, structurelles, équilibrées vs déséquilibrées)
- Caryotype moléculaire (FISH et arrays CGH) et désordres génomiques (syndrome des gènes contigus, microduplications, microdélétions)
- Indications

Polymorphisme et variabilité génétique

S. Antonarakis/M. Morris

- Individualité génétique
- Distinction entre mutation pathogénique et polymorphisme
- Déséquilibre de liaison
- Séquençage du génome

Mutations pathogéniques

S. Antonarakis

- Types de mutation: délétions, insertions, ponctuelles, non-sens, faux-sens, amplifications de séquences répétées
- Régions codantes, signaux d'épissage, régions régulatrices (beta-thalassémie)
- Perte de fonction, gain de fonction
- Phénotype récessif (mucoviscidose), dominant (Chorée de Huntington)
- Pénétrance

Maladies génétiques et hérédité mendélienne

M. Morris/S. Fokstuen

- Héréditaires vs acquises
- Autosomiques, liées au sexe (Hémophilie)
- Monogéniques (Chorée de Huntington, mucoviscidose, Hémophilie)
- Polygéniques (maladies autoimmunes, diabète)
- Empreinte génétique (syndrome de Prader-Willi)

- Complexes, phénotypes communs avec prédisposition génétique
- Composantes génétiques et environnementales (phénylcétonurie, diabète)
- Aspects génétiques du développement (maladies du développement)
- Mitochondriales, structure et transmission de l'ADN mitochondrial

Services génétiques et société

S. Fokstuen/P. Chappuis

- Conseil génétique
- Diagnostic prénatal, fœtal
- Génétique des cancers: mutations monogéniques (cancer du sein)

Génétique forensique

C. Gehrig

- Polymorphisme de l'ADN et son application comme moyen d'identification d'un individu
- Analyse ADN dans le cadre de procédures judiciaires
- Analyse ADN dans le cadre des tests en paternité
- Système national fondé sur les profils ADN (fichier ADN), intérêt, utilisation, réglementation

Biochimie et métabolisme

Bioénergétique

P. Maechler

- Introduction (conservation, catabolisme/anabolisme, réactions biochimiques (réversibles, K_{eq})
- Voies métaboliques, besoins énergétiques
- Variation d'énergie libre, énergie libre d'activation, état de transition
- Potentiel Red Ox
- L'ATP, une monnaie d'échange énergétique

Les enzymes

P. Maechler

- Introduction (définitions et propriétés)
- La cinétique enzymatique
- Régulation de la réaction enzymatique
- Régulation métabolique
- Les coenzymes
- Les inhibiteurs

Energétique cellulaire

P. Maechler

- Glycolyse
- Aérobiose/anaérobiose
- Le cycle de l'acide citrique
- La chaîne de transport des électrons
- Formation d'ATP et bilan bioénergétique
- L'adaptation métabolique

Adaptation métabolique

P. Maechler

- Corps cétoniques: principes généraux
- Adaptation métabolique (métabolisme tissulaire, entrepôts, distribution énergétique)
- Adaptation métabolique (postprandial, jeûne court et long)

Construction d'une cellule

Etude de la cellule

P. Cosson

- Microscopie
- Immunolocalisation

Membrane lipidique

P. Cosson

- Lipides membranaires, propriétés des bicouches lipidiques
- Protéines membranaires

Transport membranaire

N. Demaurex/M. Frieden

- Membrane plasmique et liquides corporels
- Diffusion simple, électrodifusion et diffusion facilitée
- Potentiels d'équilibre et potentiel de membrane
- Transport passif : canaux ioniques
- Structure, sélectivité, et mode d'activation des canaux ioniques
- Courants ioniques, potentiel de repos, et potentiel d'action
- Transport primairement actif : pompes P, F, V, et transporteurs ABC
- Transport secondairement actif : symports et antiports
- Transport d'eau et aquaporines
- Homéostasie ionique des compartiments cellulaires
- Transport de métabolites (sucres, acides aminés, nucléotides, acides gras)

Trafic intracellulaire

P. Cosson

- Les compartiments
- Synthèse des protéines
- La voie de sécrétion
- La voie d'endocytose
- Le triage dans la voie de sécrétion

Cytosquelette

P. Cosson

- Les composants
- Structure dynamique du cytosquelette

Cycle cellulaire

P. Cosson

- La mitose
- Contrôle du cycle cellulaire et cancer

Communication intercellulaire

Mécanisme de signalisation

A. Carleton

- Mécanismes de signalisation dépendant de messagers
- Potentiel de membrane et signalisation par canaux ioniques

Récepteurs et messagers secondaires

A. Carleton

- Récepteurs ionotropiques, métabotropiques, à activité enzymatique, intracellulaires
- Protéines G et seconds messagers (calcium, calmoduline, kinases)

Molécules d'adhésion

P. Meda

- Structure et topographie des cadhérines
- Autres familles de CAMs (sélectines, N-CAM)
- Liaison au cytosquelette
- Adhésion et reconnaissance intercellulaires ; signalisation intracellulaire (systèmes beta caténine-Wnt)

Jonctions intercellulaires P. Meda

- Structure et fonctions des jonctions adhérentes, desmosomes, jonctions serrées, jonctions gap
- Structure et topographie des claudines, occludine, connexines
- Liaison au cytosquelette
- Polarité cellulaire, passage trans- et para-cellulaire
- Migration, adhésion et couplage intercellulaire (couplage électrique et métabolique) ; signalisation intracellulaire

Jonctions cellules- matrice

P. Meda

- Structure et topographie des intégrines
- Liaison au cytosquelette
- Structure et fonction des hémidesmosomes
- Adhésion cellule-substrat; signalisation intracellulaire
- Les composants et fonctions de la lame basale

Organisation des tissus

Tissu épithélial

P. Meda

- Principes généraux, hiérarchie des interactions, les 4 types de tissus
- Organisation générale
- Types
- Fonctions spécifiques
- Histogenèse, différenciation
- Polarisation
- Renouvellement et réparation
- Lames basales
- Muqueuses, séreuses
- Cellules souches, cellules en amplification
- Vascularisation
- Migration
- Concept de métaplasie, dysplasie (carcinome *in situ*), carcinome invasif

Tissu conjonctif

P. Meda

- Organisation générale
- Types
- Fonctions spécifiques
- Fibroblastes, myofibroblastes
- Synthèse de collagène et d'élastine
- Contractilité
- Composition (GAGs, protéoglycans, glycoprotéines) et fonction de la matrice extracellulaire

- Renouvellement et réparation
- Fonctions mécaniques (résistance, élasticité, compressibilité)
- Cellules mésenchymateuses
- Histogenèse
- Transitions épithélio-mésenchymateuses

Tissu nerveux

D. Jabaudon

- Organisation générale et types cellulaires
- Cellules gliales : morphologie et fonctions
- Microglie
- Unité neurovasculaire, concept de barrière hématoencéphalique
- Le neurone : structure, morphologie, neurochimie
- Histogenèse, migration neuronale, croissance axonale

Tissu musculaire

S. König

- Organisation morphologique du muscle, types
- Interactions actine-myosine
- Contraction du muscle strié
- Contraction du muscle lisse
- Plaque motrice et fonction musculaire
- Arc réflexe

Introduction au corps humain

J. Fasel

Introduction

- Différents types d'anatomie
- Plans anatomiques et radiologiques de référence
- La norme anatomique et ses variations

Ostéologie générale

- Composition chimique des os
- Classification des os
- Subdivision clinique des os longs
- Fonction des os
- Base du développement osseux avec corrélations radiologiques

Arthrologie générale

- Classification des unions osseuses
- Synarthroses, diarthroses
- Ligaments, synovie

Myologie générale

- Types de musculature
- Insertions, vascularisation et innervation
- Fonction des muscles striés
- Bourses synoviales, gaines tendineuses

Angiologie générale

- Classification des vaisseaux
- Anastomoses vasculaires

- Artères terminales
- Explorations radiologiques des vaisseaux

Splanchnologie générale

- Principes de l'anatomie stratigraphique
- Types de fascias
- Classification des séreuses et des cavités séreuses
- Définition et fonction des mésos
- Localisation des organes relative aux cavités séreuses

Mécanismes du développement

P. Herrera

Biologie du développement

- Modèles
- Approches expérimentales

Fécondation

- Gamètes
- Fusion des gamètes
- Contributions génétiques maternelle et paternelle

Première semaine

- Clivages
- Compaction
- Blastocyste
- Trophoblaste
- Implantation

Deuxième semaine

- Amnios et cavité amniotique
- Mésoderme extra embryonnaire
- Coelome extra embryonnaire
- Sac vitellin

Troisième semaine

- Ligne primitive et nœud de Hensen
- Gastrulation
- Mésoderme intra embryonnaire
- Endoderme
- Ectoderme
- Formation du tube et de la crête neurale
- Dérivés du mésoderme intra embryonnaire
- Segmentation longitudinale

Quatrième semaine

- Courbures longitudinales et transversales
- Cordon ombilical
- Fermeture du tube neural

Deuxième mois

- Acquisition de la forme humaine
- Développement des membres

Malformations congénitales

- Incidence
- Types de malformations
- Mécanismes

Travaux dirigés de biochimie et de génétique

- Séparation et détection des macromolécules (électrophorèse)
- Mutagenèse
- Manipulation de données numériques
- Enzymes
- Services génétiques et société

Travaux pratiques d'histologie

- Tissus épithéliaux
- Tissus conjonctifs
- Tissus musculaires
- Tissus nerveux

Travaux pratiques d'anatomie

- Bassin

Activités facultatives

Répétitoires et séances d'exercices

- Chimie générale (travaux dirigés et exercices)
- Chimie organique
- Physique générale (Travaux dirigés et modules)
- Etudes accompagnées de physique
- Biologie moléculaire
- Biochimie
- Biologie cellulaire
- Physiologie
- Interaction cellulaire
- Organes
- Développement