

UE2 : Biologie cellulaire

Chapitre 1 : **Les membranes biologiques : structures et fonctions**

Docteur Walid RACHIDI

Année universitaire 2010/2011

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Objectifs du cours

- Décrire la structure et la composition des membranes biologiques des eucaryotes
- Décrire la structure et la propriété des principaux constituants des membranes (Phospholipides, cholestérol, protéines)
- Décrire les principales fonctions physiologiques des membranes

Les membranes cellulaires

- **Les membranes sont indispensables à la vie**
- **Frontière l'intérieur et l'extérieur de la cellule**
- **Elles permettent aux cellules de maintenir un milieu interne différent du milieu extracellulaire**
- **Elles possèdent une perméabilité très sélective**
- **Les constituants principales sont les lipides et les protéines**

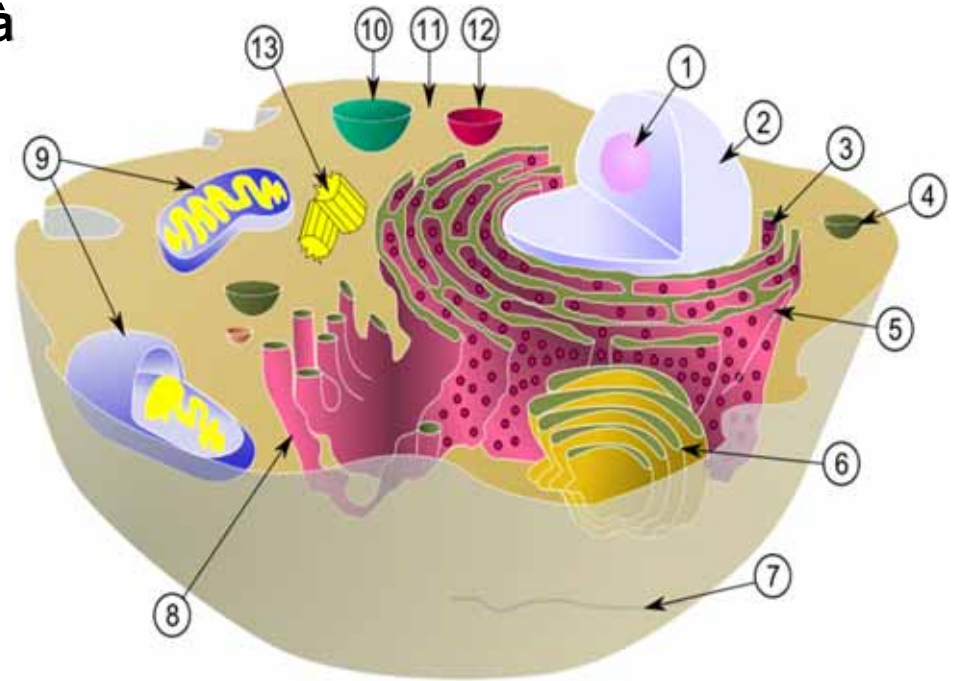


Schéma d'une cellule et de ses membranes

2. Membrane nucléaire; 4. Vésicule; 5. Réticulum endoplasmique rugueux; 6. Appareil de Golgi; 8. Réticulum endoplasmique lisse; 9. Mitochondrie; 10. Vacuole; 11. Cytoplasme; 12. Lysosome

Cellules eucaryotes / cellules procaryotes

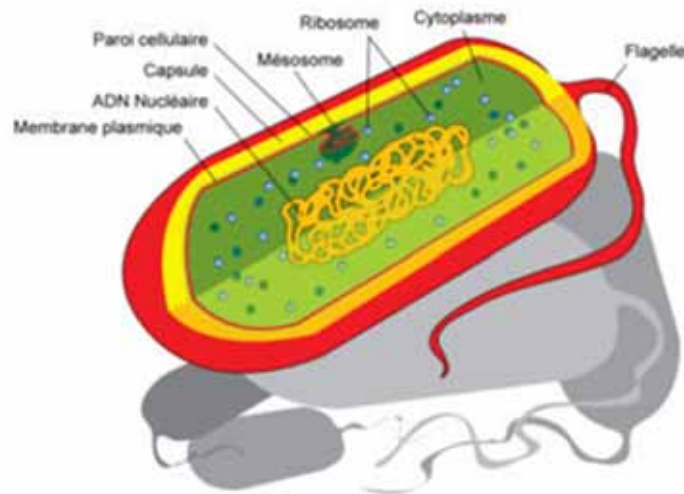


Schéma d'une cellule procaryote et sa membrane plasmique

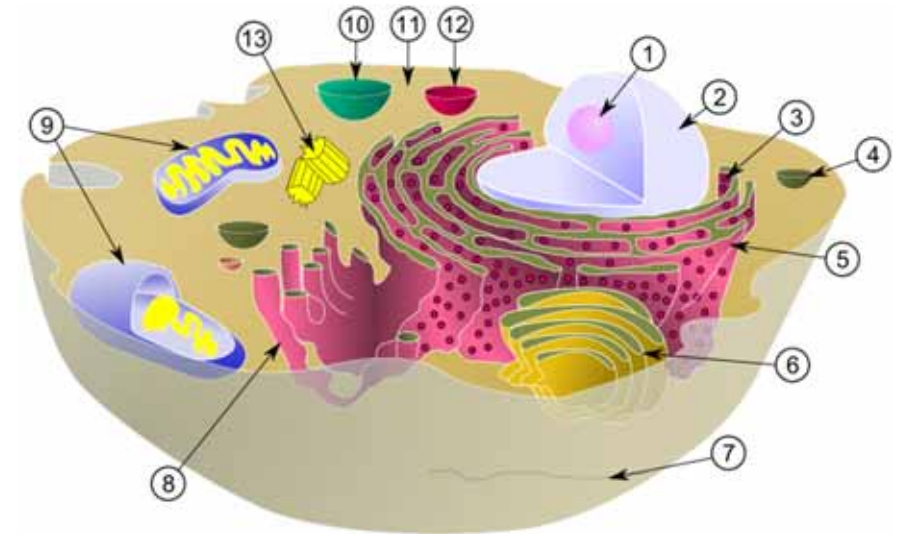
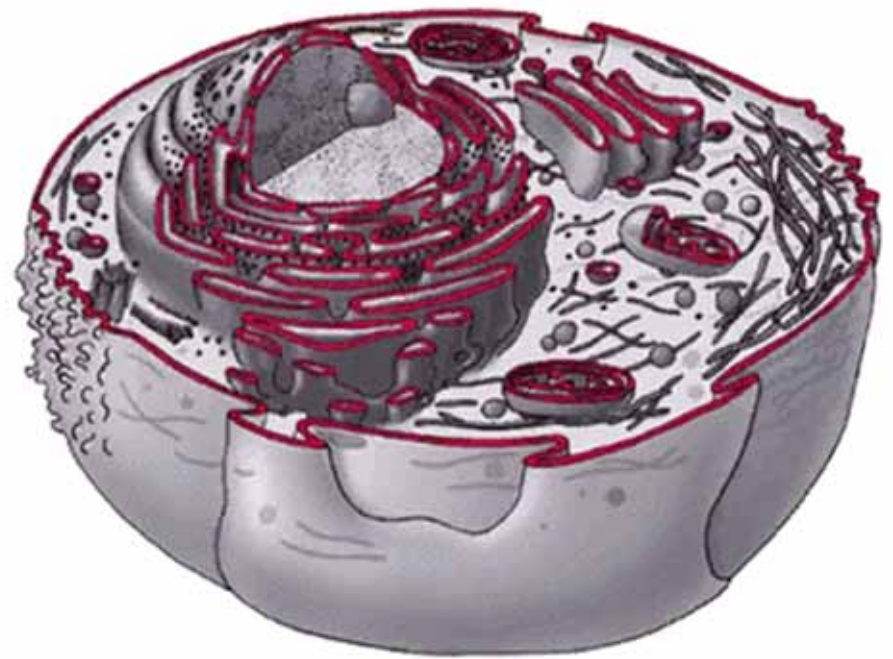


Schéma d'une cellule eucaryote et de ses membranes 2. Membrane nucléaire; 4. Vésicule; 5. Réticulum endoplasmique rugueux; 6. Appareil de Golgi; 8. Réticulum endoplasmique lisse; 9. Mitochondrie; 10. Vacuole; 11. Cytoplasme; 12. Lysosome

Dans les cellules eucaryotes, les membranes séparent aussi le cytoplasme en différents compartiments appelés organites subcellulaires.

Surface membranaire

- Les membranes internes des organites possèdent une surface plus importante que la membrane plasmique
- Membrane plasmique 700 μm^2
- **Membranes internes 7000 μm^2**

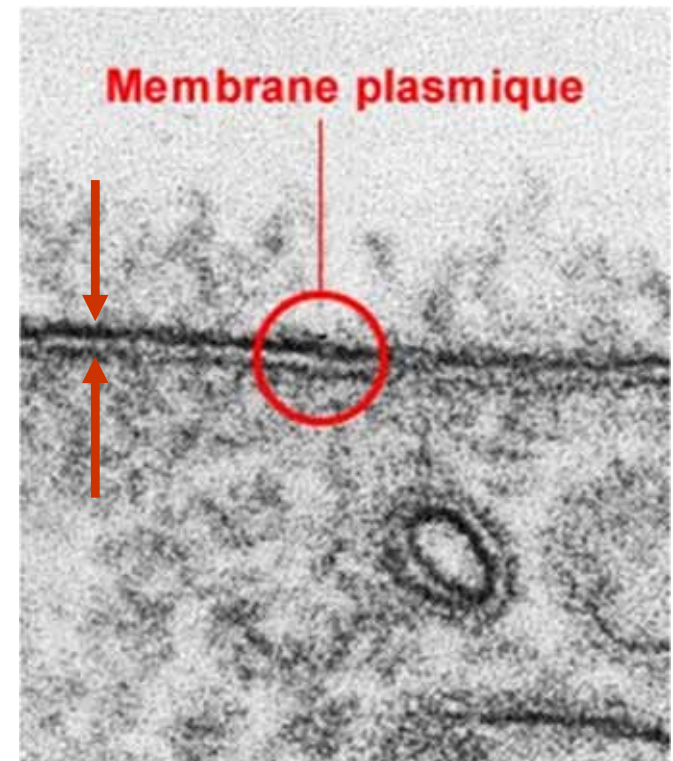


Fonctions des membranes biologiques

- La compartimentation (séparation de l'extérieur et l'intérieur de la cellule).
- Les échanges d'information avec d'autres cellules (récepteurs hormonaux, jonctions gap).
- La régulation du transport des ions, protéines, sucres graisses, etc..
- Les mouvements cellulaires (pseudopodes, endocytose-exocytose).
- Les phénomènes de reconnaissance (antigène de surface)
- La régulation du métabolisme (transduction intracellulaire des signaux extracellulaires)
- Procure un site pour les réactions chimiques ne pouvant pas se produire dans un environnement aqueux

Structure de la membrane plasmique

- Épaisseur : 7 à 8 nm
- Deux feuilletés visibles au microscope électronique

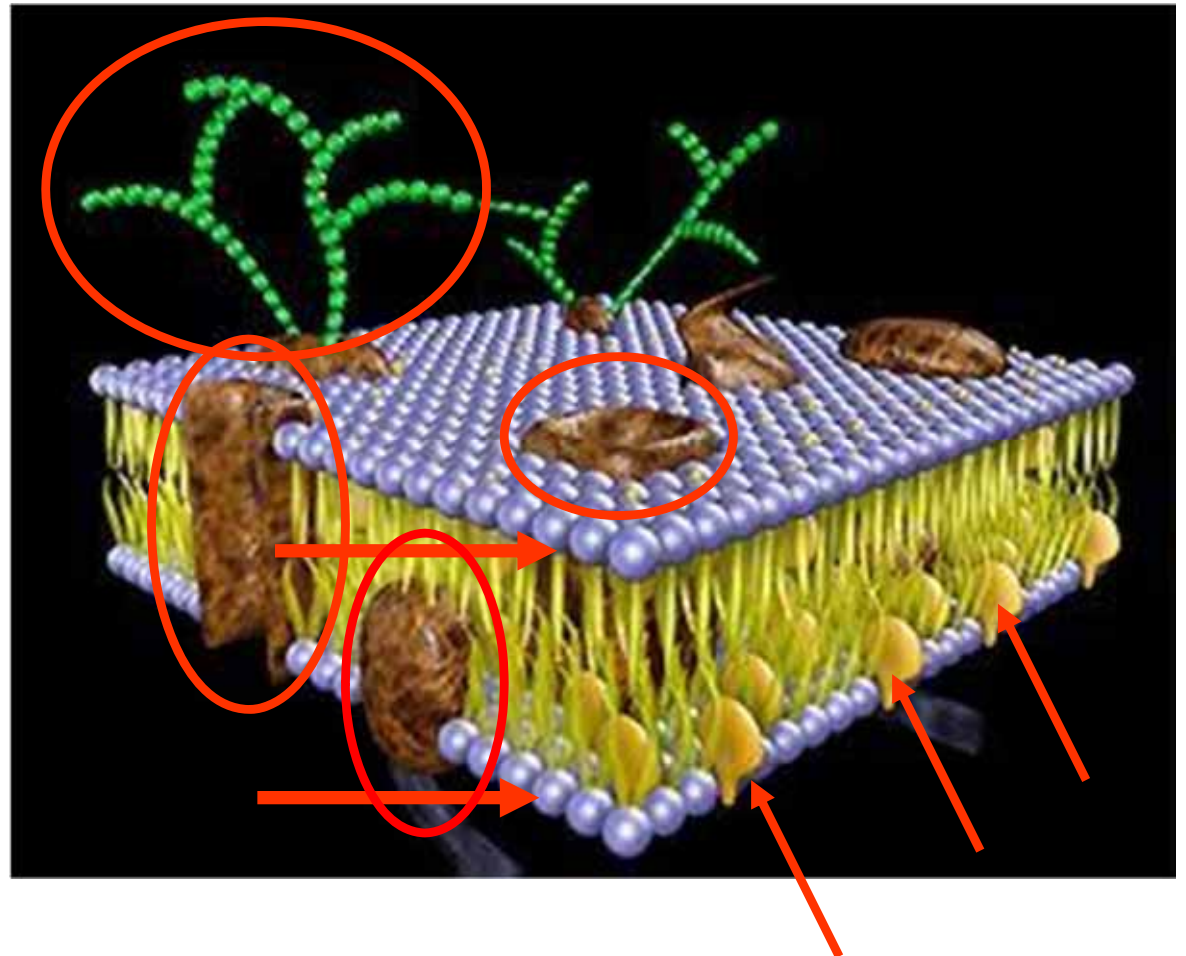


Composition des membranes

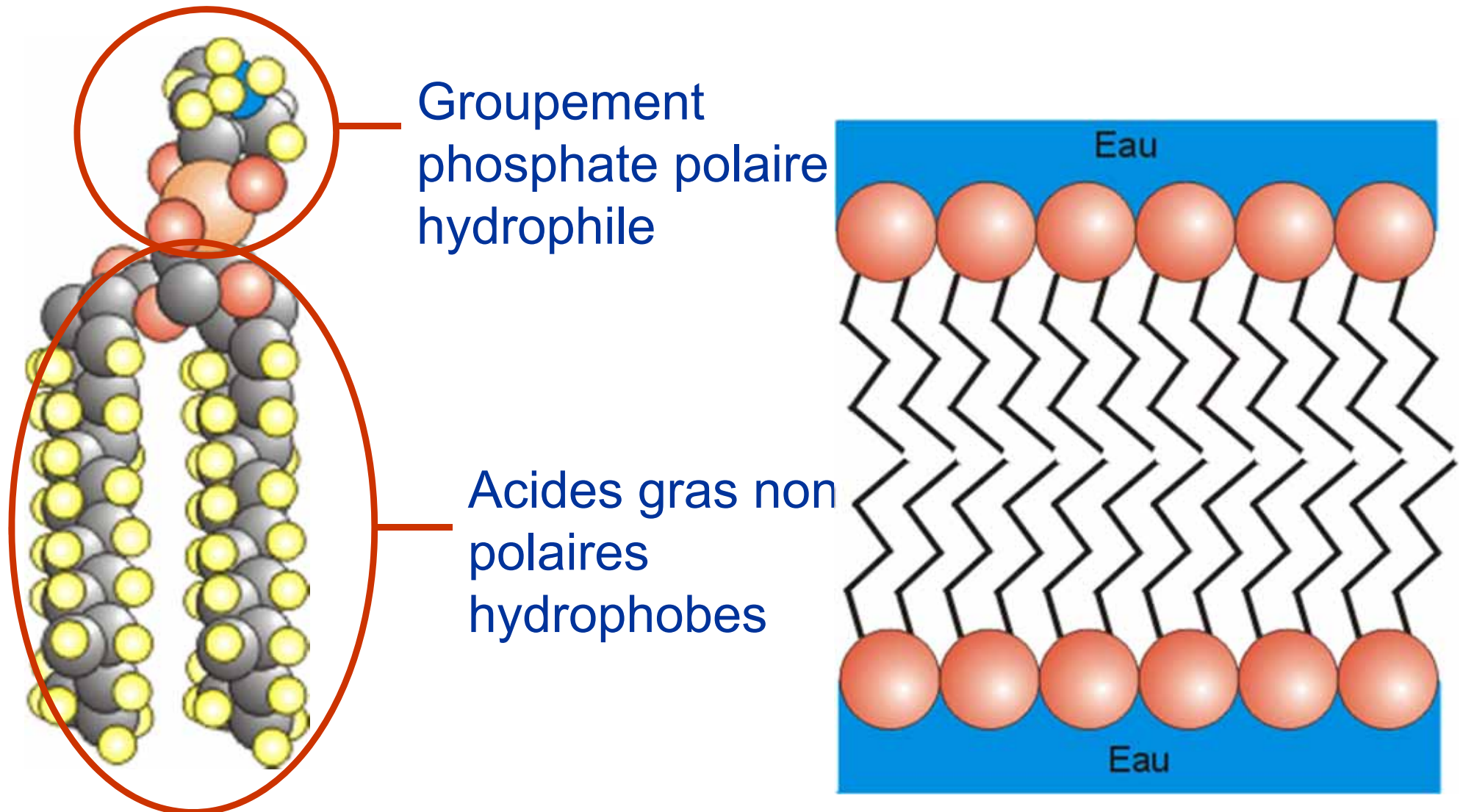
- Lipides (Phospholipides et cholestérol) (~49%)
 - Forment le squelette des membrane
- Protéines (récepteurs, transporteurs, enzymes) (~43%)
 - Attachées plus au moins aux phospholipides
- Glucides (glycophospholipides et glycoprotéines) (~8%)

Modèle de la mosaïque fluide modèle de « Singer et Nicholson »(1970)

- Deux couches de phospholipides
- Protéines à la surface et à travers
- Polysaccharides attachés aux lipides ou aux protéines
- Cholestérol entre les phospholipides

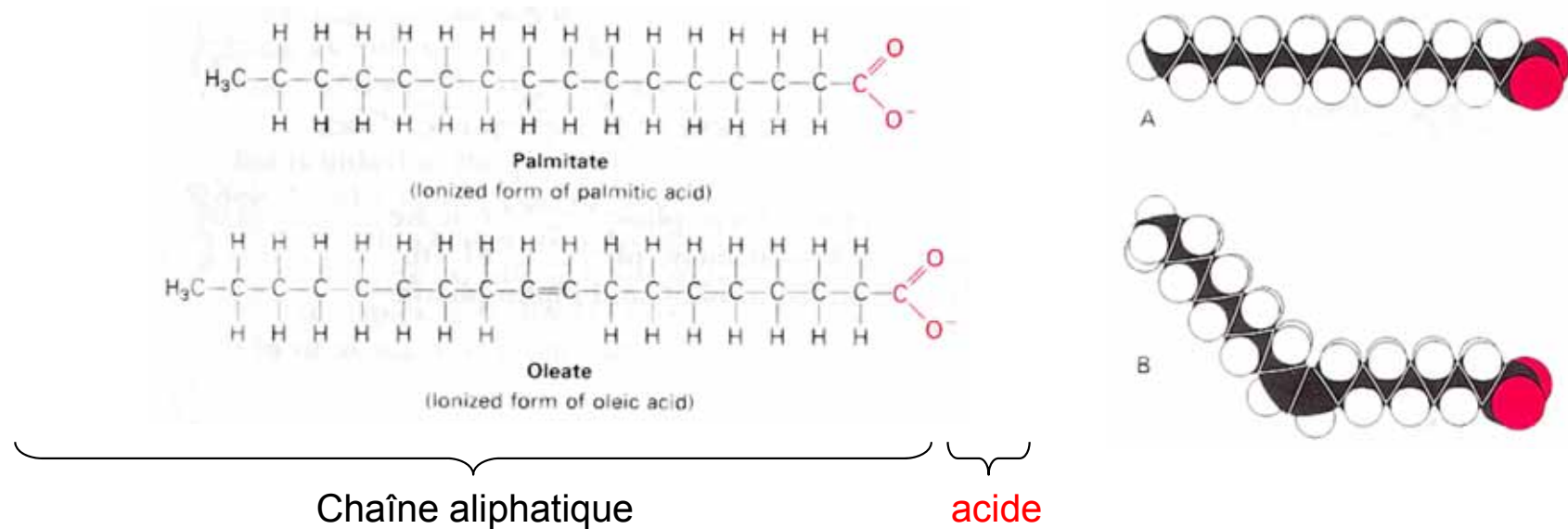


Les lipides membranaires sont des molécules amphipathiques



Les acides gras sont les constituants clefs des lipides

Les acides gras sont des acides carboxyliques caractérisés par une répétition de groupements méthylène $\text{-CH}_2\text{-}$ formant une chaîne carbonée



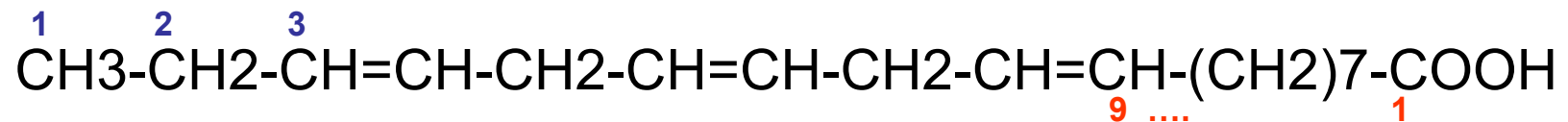
- Les acides gras naturels possèdent un nombre pair de carbones: $\text{C}_{14} \rightarrow \text{C}_{24}$
- Ils peuvent être saturés ou insaturés.
- Les acides gras saturés sont linéaires
- Les acides gras insaturés créent un coude dans la structure

Exemple de la nomenclature des acides gras saturés

Symbole	Nom commun	Nom Systématique	Formule	Point de fusion (°C)
2 : 0	acide acétique	acide n-éthanoïque	$\text{CH}_3 - \text{COOH}$	
3 : 0	acide propionique	acide n-propanoïque	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$	
4 : 0	acide butyrique	acide n-butanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_2 - \text{COOH}$	- 8
5 : 0	acide valérique	acide n-pentanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_3 - \text{COOH}$	
6 : 0	acide caproïque	acide n-hexanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{COOH}$	
8 : 0	acide caprylique	acide n-octanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{COOH}$	+ 16,7
9 : 0	acide pelargonique	acide n-nonanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$	+ 12,5
10 : 0	acide caprique	acide n-décanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{COOH}$	+ 31,2
11 : 0	acide undécylique	acide n-undécanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_9 - \text{COOH}$	+ 28
12 : 0	acide laurique	acide n-dodécanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{COOH}$	+ 44
14 : 0	acide myristique	acide n-tétradécanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{COOH}$	+ 53,9
15 : 0		acide n-pentadécanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{13} - \text{COOH}$	+ 52,3
16 : 0	acide palmitique	acide n-hexadécanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{COOH}$	+ 63
18 : 0	acide stéarique	acide n-octadécanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{COOH}$	+ 69,6
20 : 0	acide arachidique	acide n-eicosanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{COOH}$	+ 76,5
24 : 0	acide lignocérique	acide n-tétracosanoïque	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{22} - \text{COOH}$	+ 86

- Le nom commun rappelle l'origine
- Le nom systématique rappelle la structure (nb carbones, d'insaturation)
- À partir de C10 ils sont insolubles dans l'eau et solides à température ambiante

Exemple de la nomenclature des acides gras insaturés



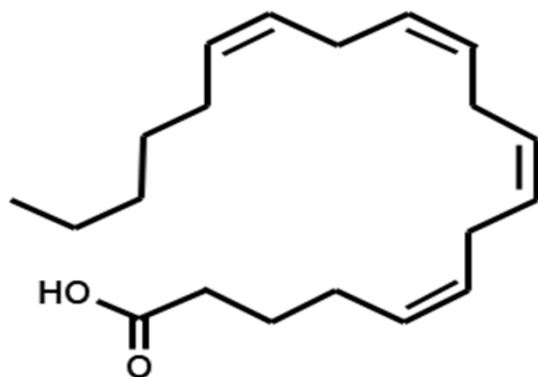
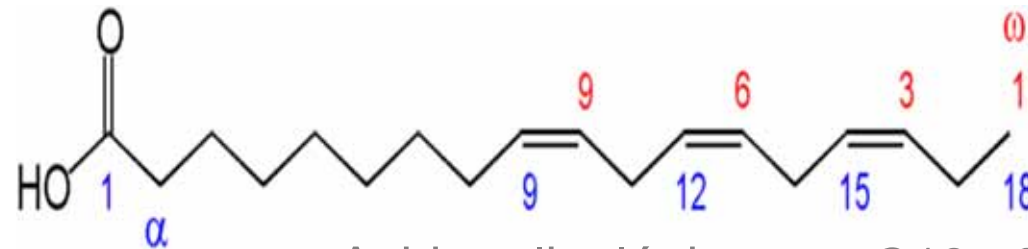
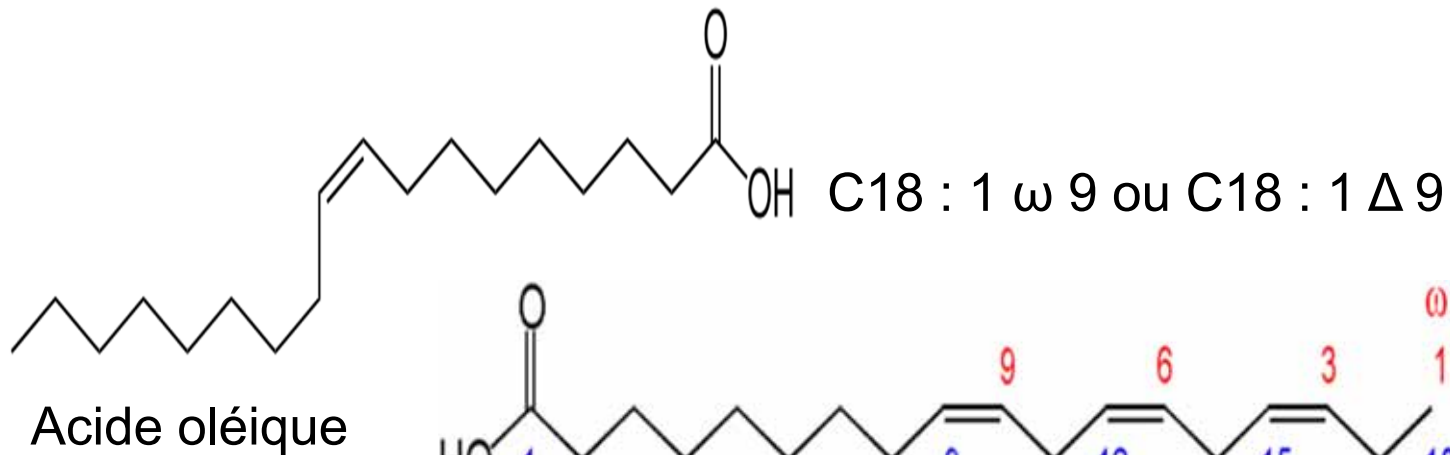
L'acide α linolénique : abréviation C18 : 3 ω 3 ou C18 : 3 Δ 9

Traduire 18 atomes de carbone (C18)

3 doubles liaisons (:3)

Première double liaison sur le 3^{ème} carbone (ω 3) (par rapport à l'extrémité méthyle) ou première double liaison sur le 9^{ème} carbone (Δ 9) (par rapport à l'extrémité carboxyle)

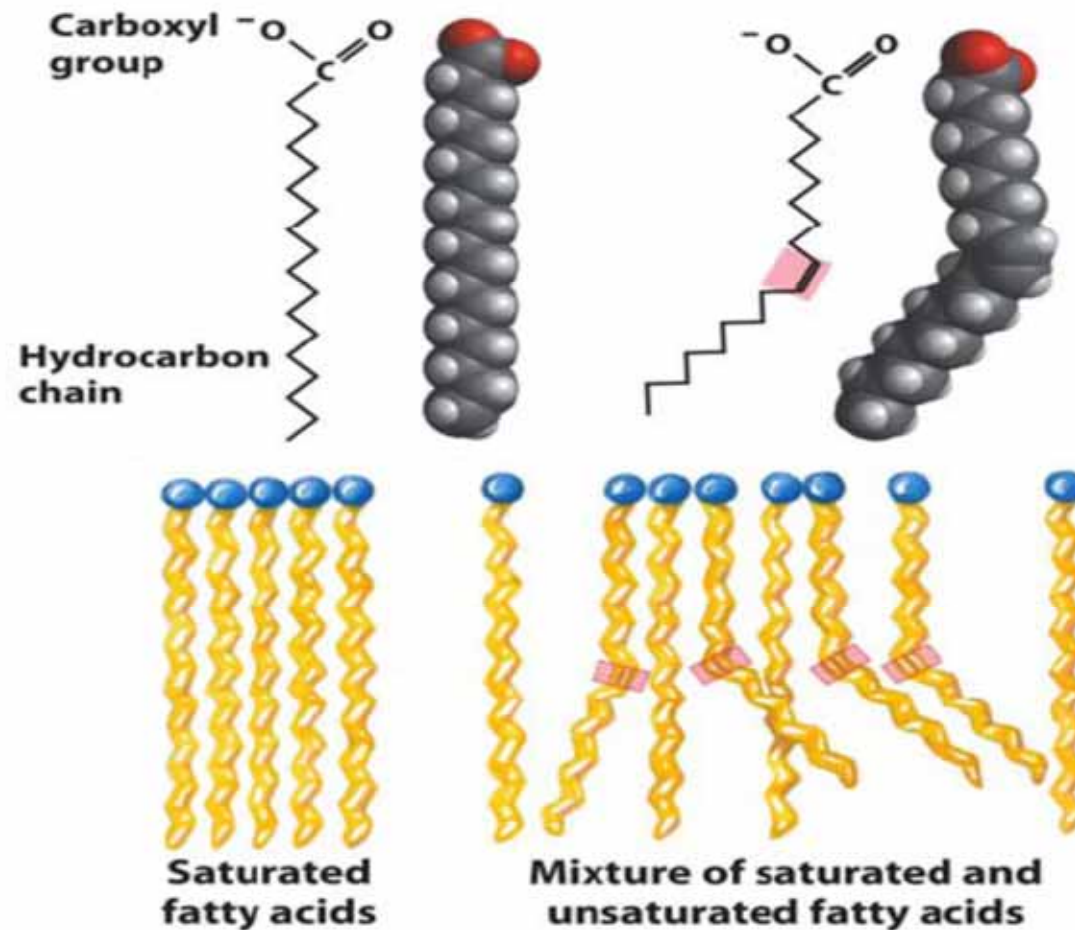
...Quiz de nomenclature



C20 : 4 ω 6 ou C20 : 4 Δ 5

Acide arachidonique

La présence d'une double liaison est importante pour le comportement macroscopique des acides gras



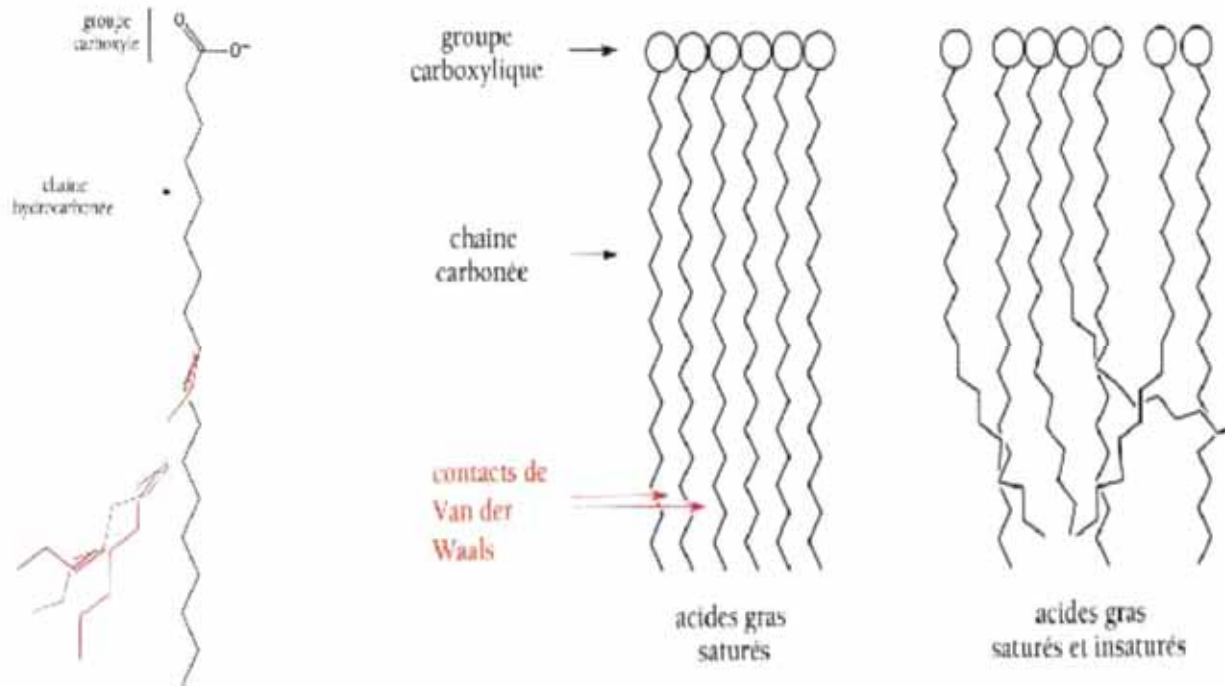
Cohésion des phospholipides membranaires

- La cohésion des phospholipides membranaires est due
 - Liaison de Van Der Waals entre les acides gras



- ✓ La forces de Van der Waals s'exercent lorsque 2 atomes adjacents sont suffisamment **proches** l'un de l'autre
 - ✓ Contact partiel entre les nuages d'électrons qui entourent les atomes
 - ✓ Les interactions de Van Der Waals sont dues à des interactions entre des **moments polaires instantanés**.
- Interaction hydrophobe entre les acides gras
 -

Incidence sur la cohésion entre les chaînes



- Les doubles liaisons contribuent à affaiblir les interactions entre les chaînes voisines
- La membrane devient plus fluide

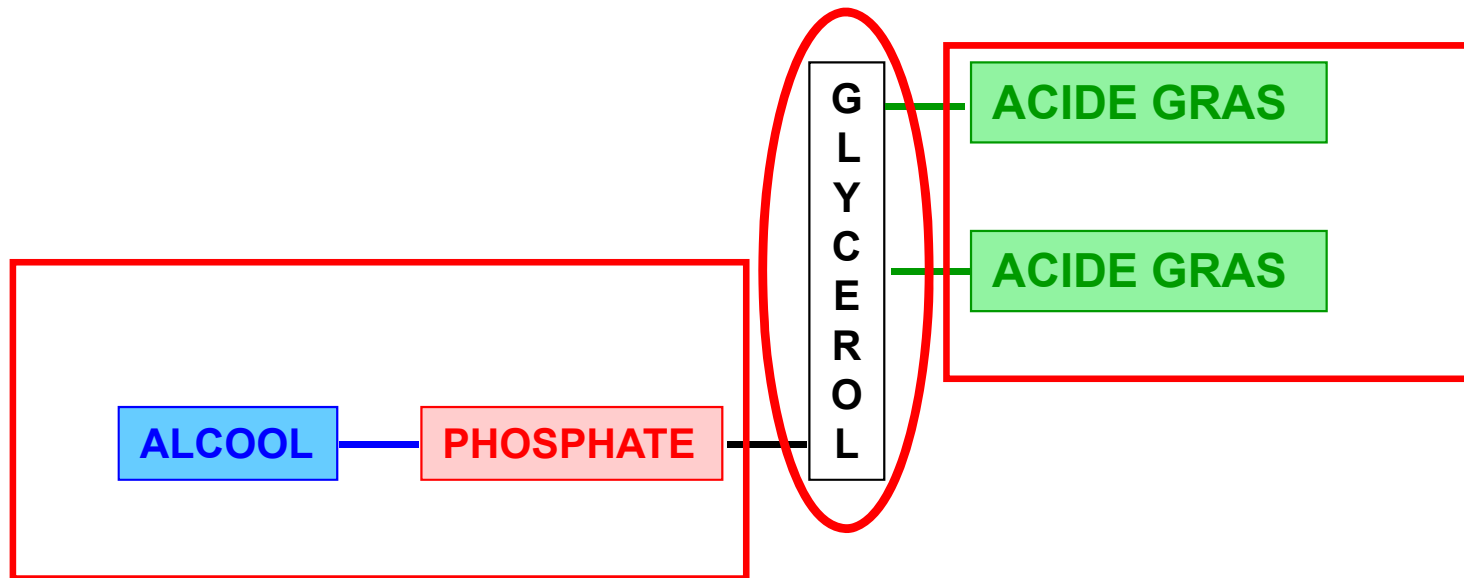
Les membranes biologiques
contiennent 3 classes de lipides

1. Glycérophospholipides

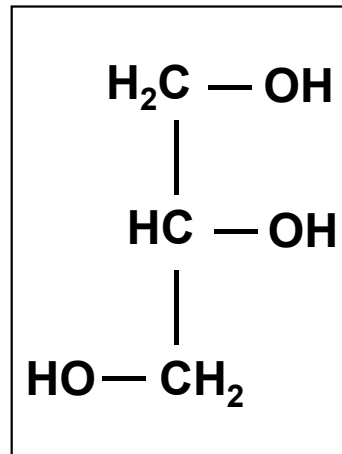
2. Sphingolipides

3. Stéroïdes

Glycérophospholipides

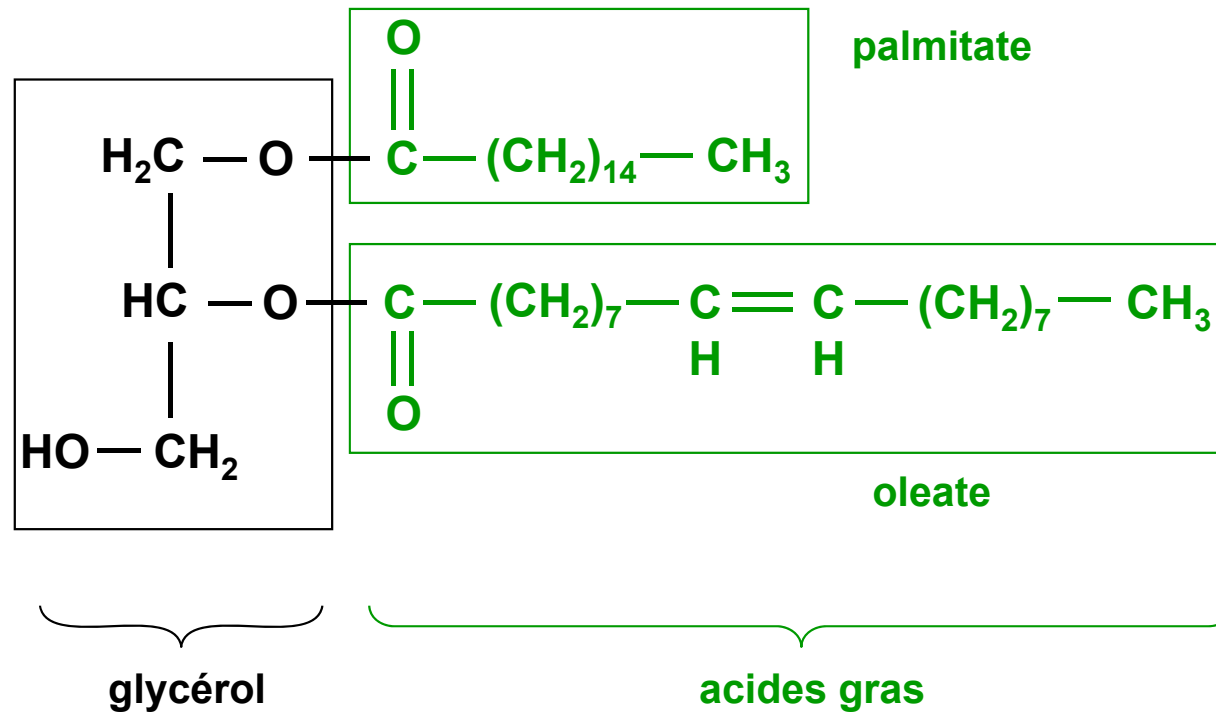


...sont constitués d'un glycérol

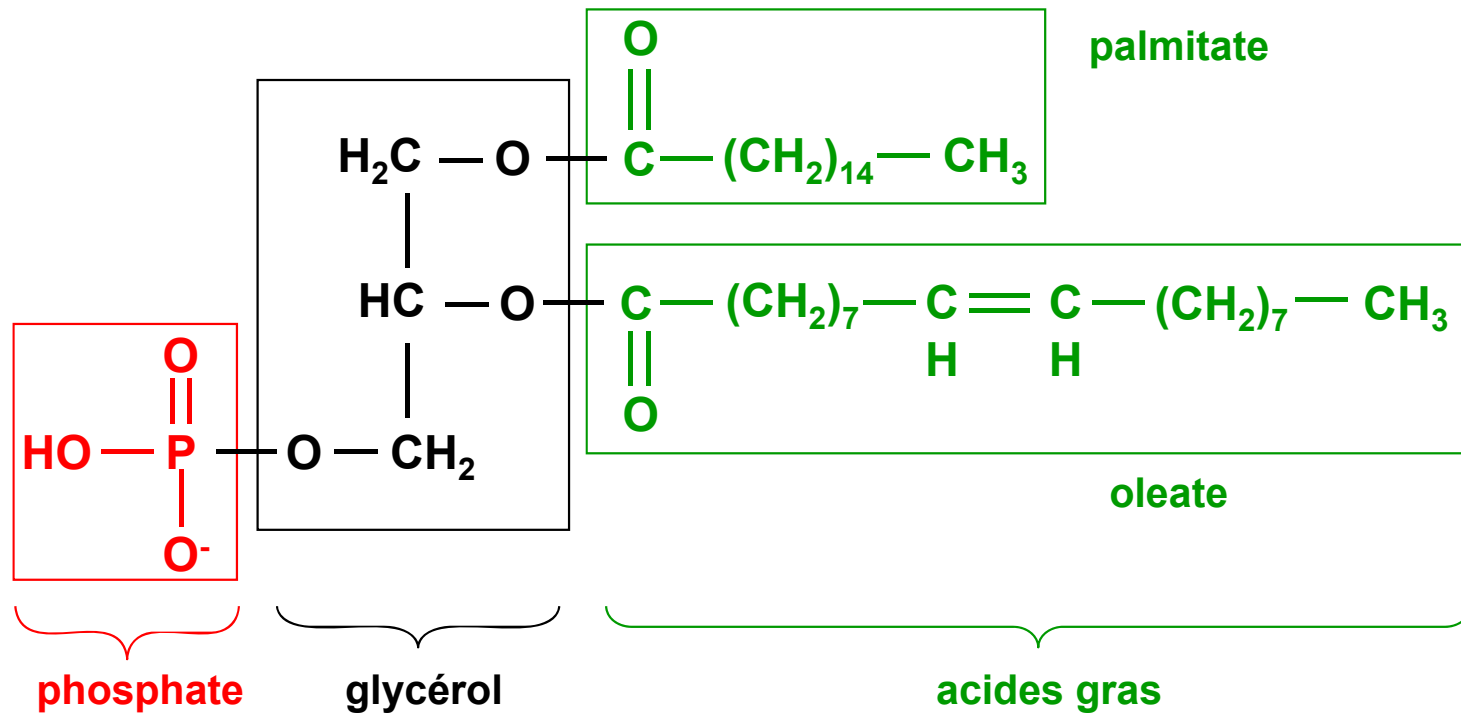



glycérol

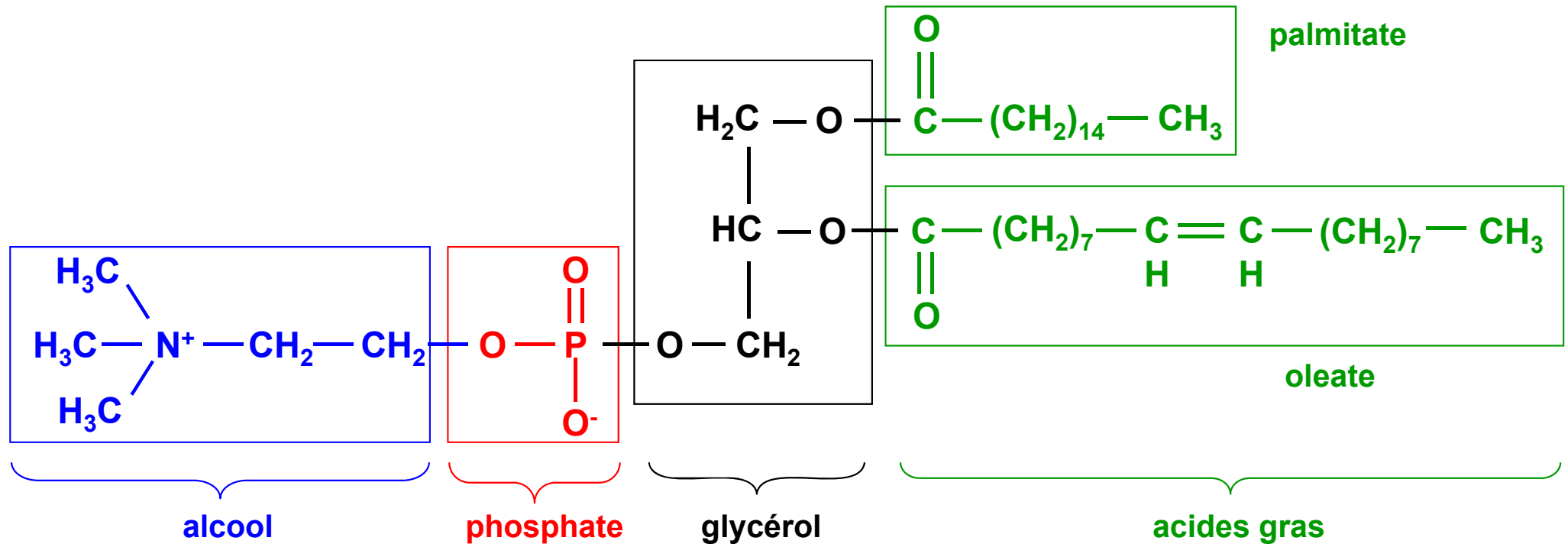
...de deux acides gras



...d'un phosphate



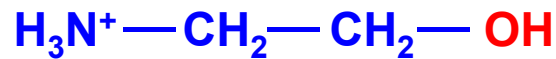
...et d'un alcool



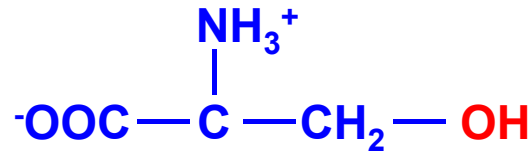
Les glycérophospholipides portent le nom des groupements alcooliques

➤ *la phosphatidylcholine*

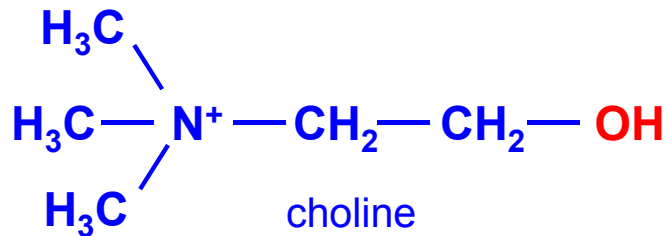
La diversité des glycérophospholipides



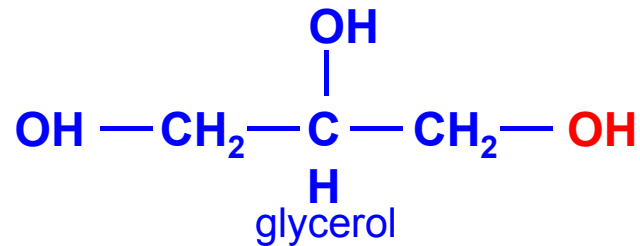
ethanolamine



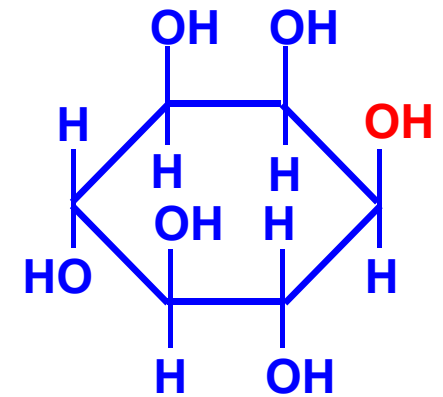
serine



choline



glycerol



inositol

Phosphatidylethanolamine (PE) pour l'éthanoamine

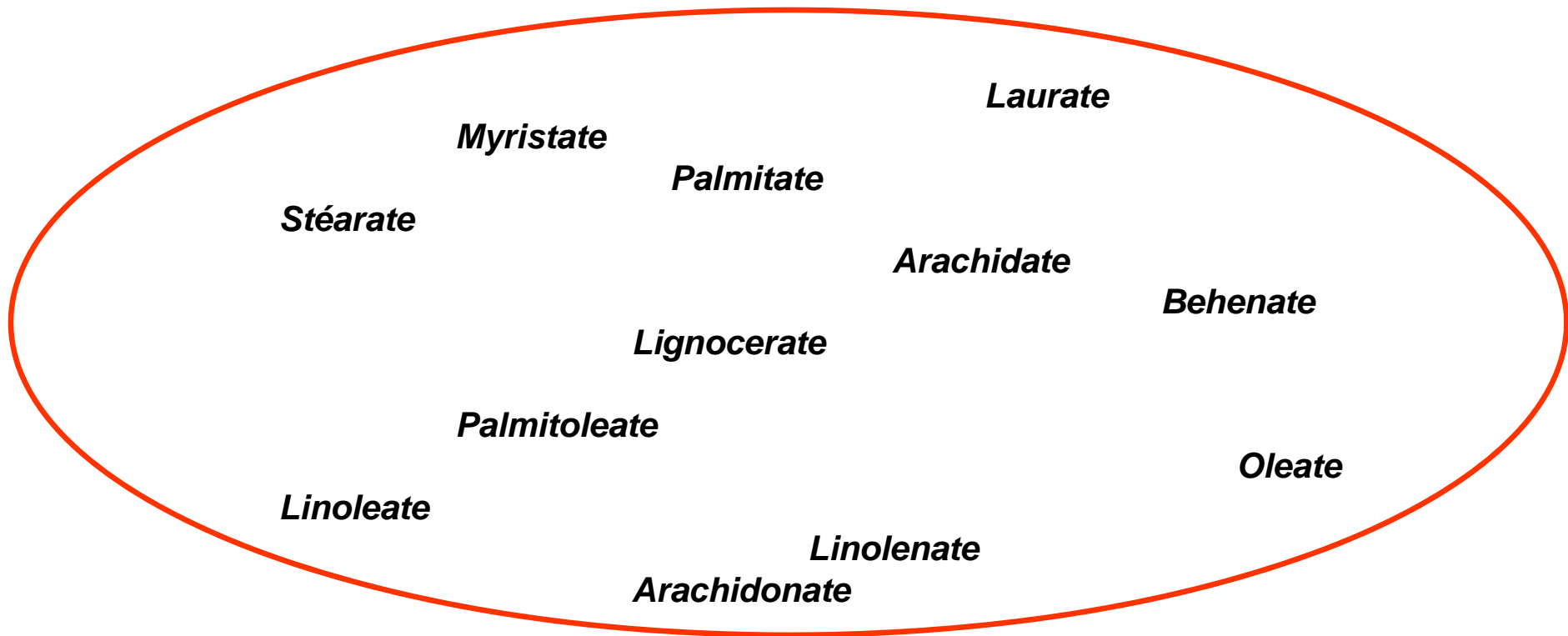
Phosphatidylserine (PS) pour la serine

Phosphatidylcholine (PC) pour la choline

Phosphatidylinositol (PI) pour l'inositol

Phosphatidylglycérol (PG) pour le glycérol

...avec des acides gras différents



Les acides gras formant les queues hydrophobes sont nombreux. On en a caractérisé plus de **900** à l'heure actuelle

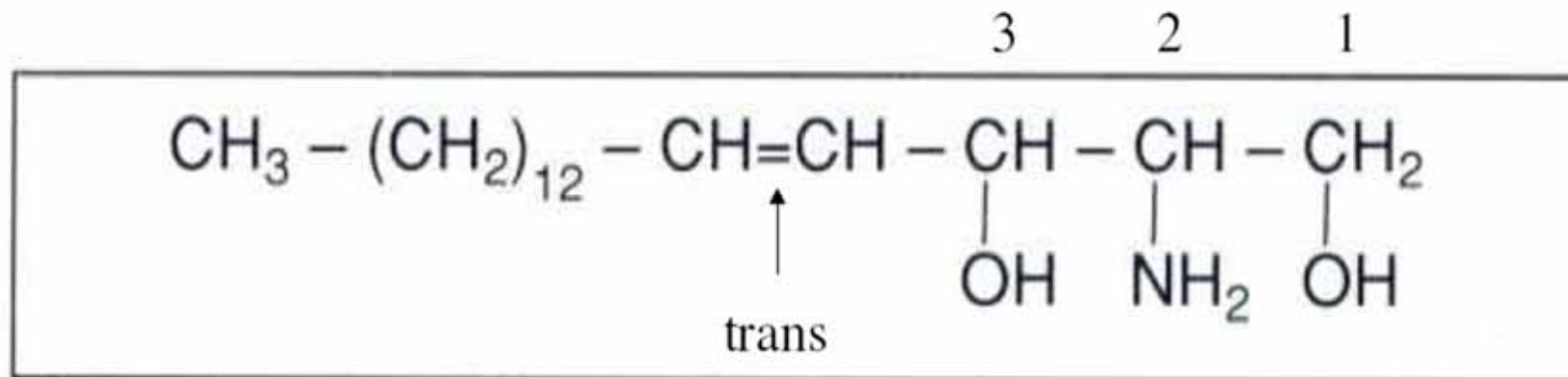
➤ *des centaines de phospholipides différents*

Nature des lipides membranaires

1. Glycérophospholipides
- 2. Sphingolipides**
3. Stéroïdes

Les sphingolipides

- Les sphingolipides constituent une deuxième classe des lipides membranaires
- Les sphingolipides se trouvent à côté des glycérophospholipides
- Le constituant de base est le sphingosine (un dialcool aminé) + chaîne hydrocarbonée (CH₂)₁₂



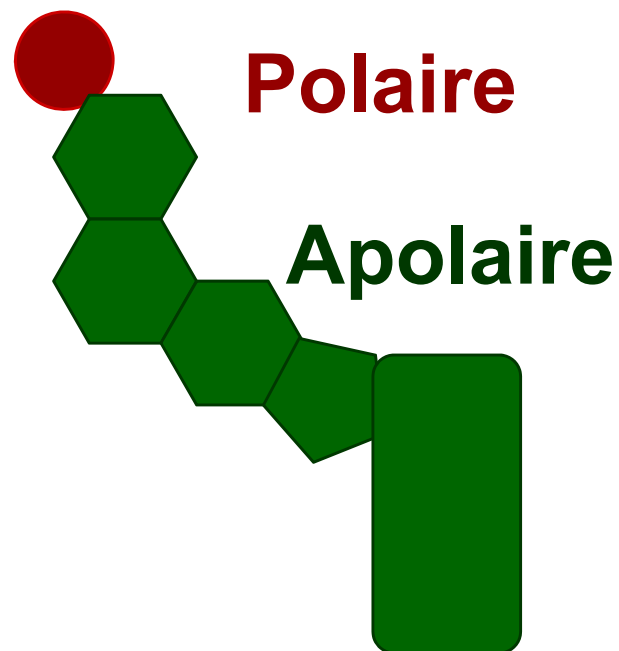
sphingosine

Nature des lipides membranaires

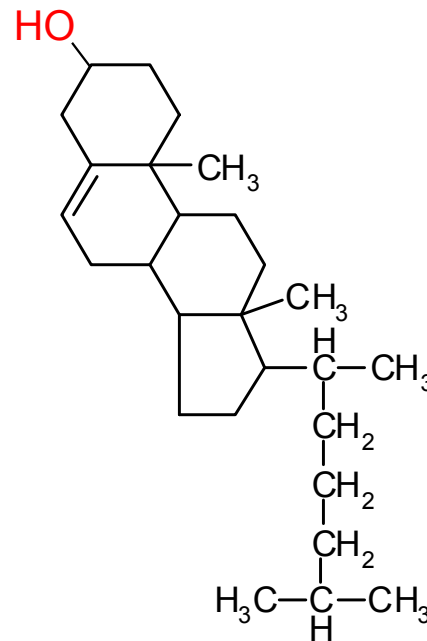
1. Phospholipides
2. Sphingolipides
- 3. Stéroïdes**

Les stéroïdes

3^{ème} classe majeure des lipides membranaires

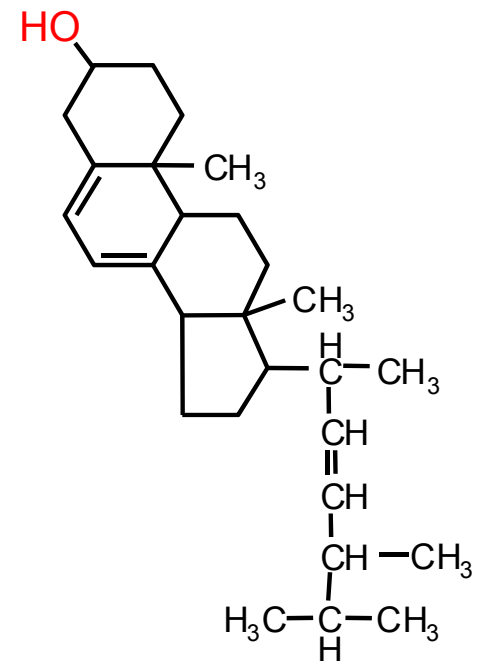


La fonction alcool constitue la tête polaire



cholestérol

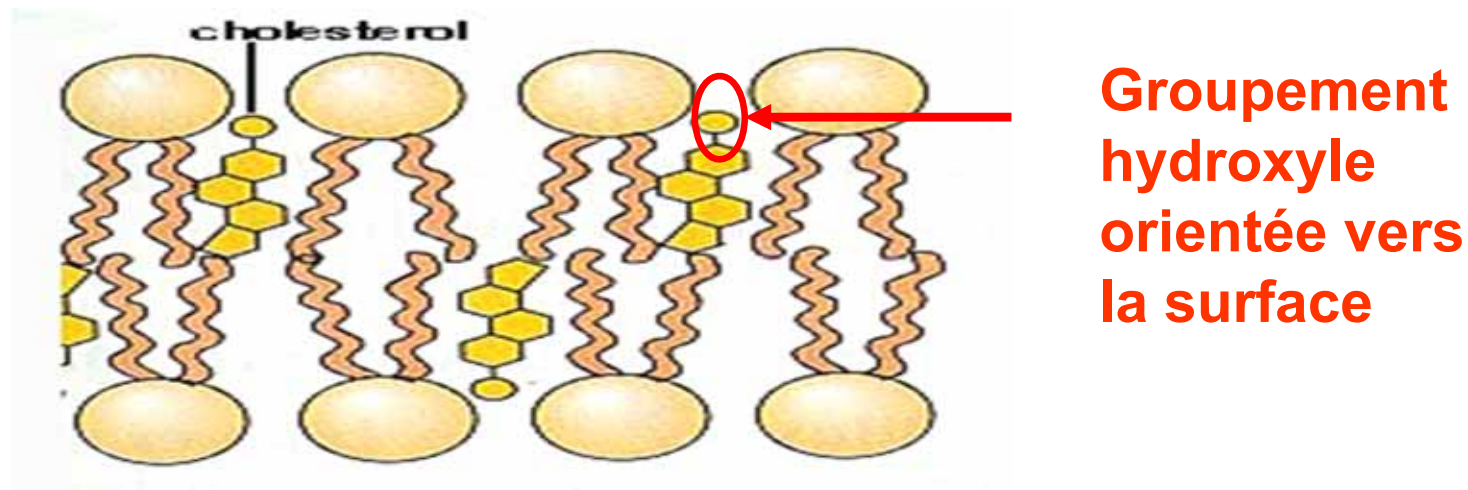
cellules animales



ergostérol

cellules végétales

Rôle du cholestérol membranaire



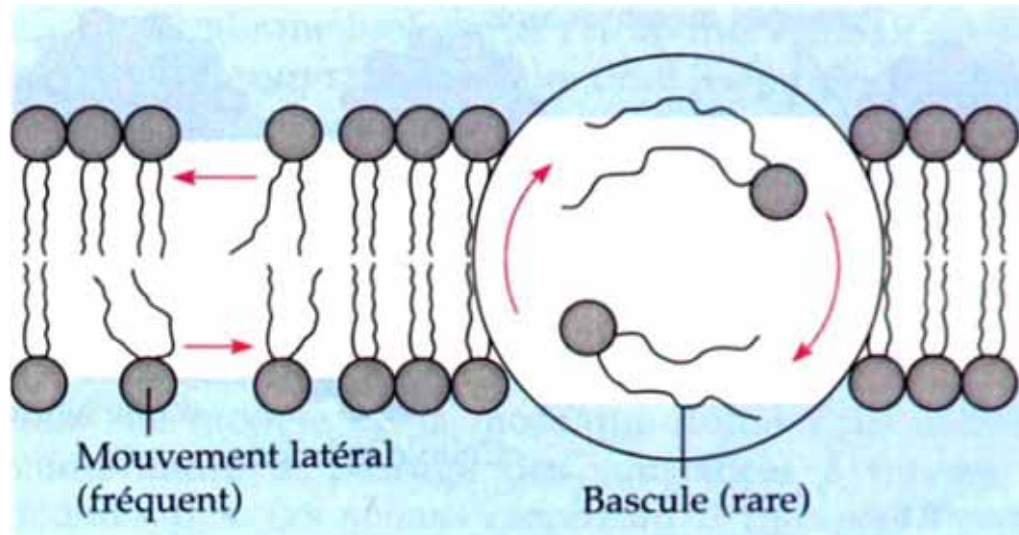
- En s'intercalant entre les molécules de phospholipides il stabilise les membranes en évitant une excessive fluidité

Structure physique de la bicouche membranaire fluide

- 1. Fluidité des membranes

- Déplacement latéral des lipides (+rapide)

$V=2\mu\text{m/s}$



Conséquence de cette fluidité

Peut se réparer d'elle-même

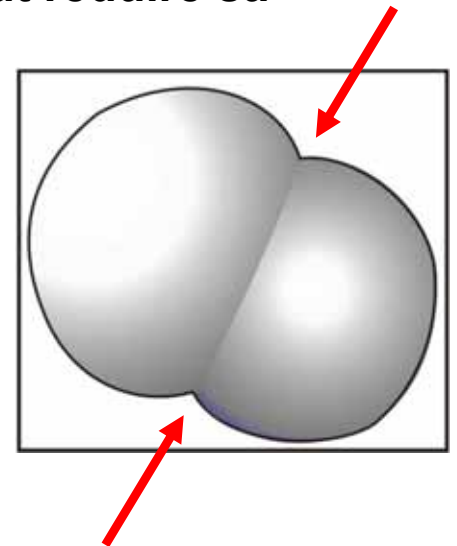
Si la membrane est percée ou déchirée, les molécules de phospholipides qui s'étaient écartées les unes des autres peuvent à nouveau se rapprocher et fermer l'ouverture.

Peut varier facilement sa taille

Si on ajoute des molécules de phospholipides, celles-ci se joignent aux autres et la membrane s'agrandit. Inversement, elle peut réduire sa taille si on enlève des molécules.

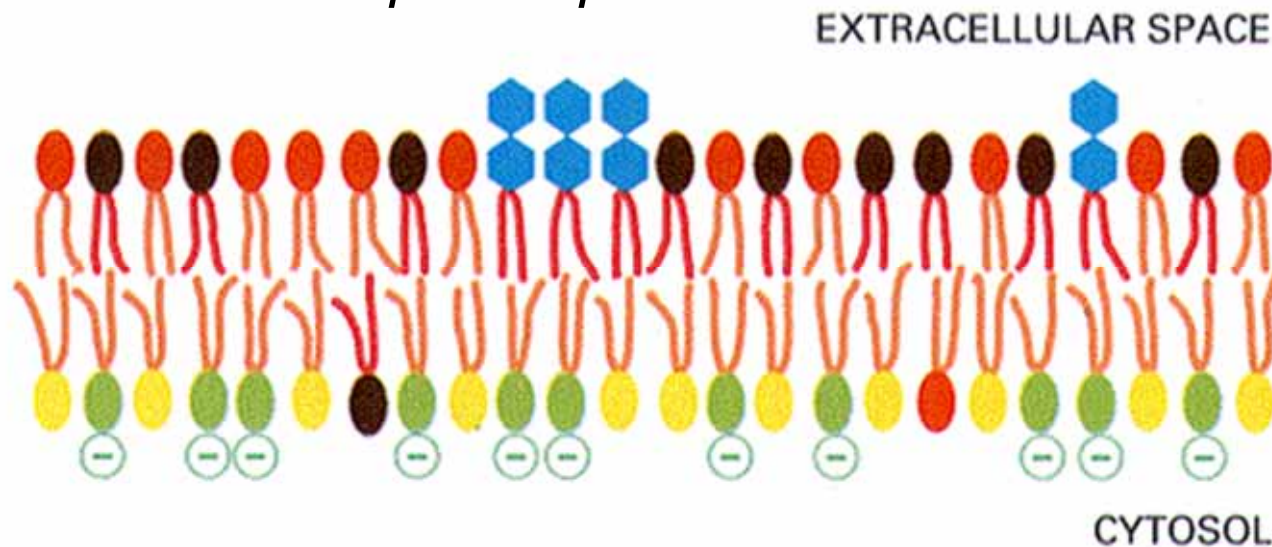
Permet à une sphère de se diviser

Il suffit de resserrer l'équateur d'une sphère pour obtenir deux sphères.



2. La distribution des lipides est asymétrique au sein de la même membrane

exemple de la membrane plasmique



	<i>extérieur</i>	<i>intérieur</i>
Phosphatidylserine	0	100
Phosphatidylethanolamine	10	90
Phosphatidylcholine	90	10
Glycolipides	100	0
Cholestérol	75	25

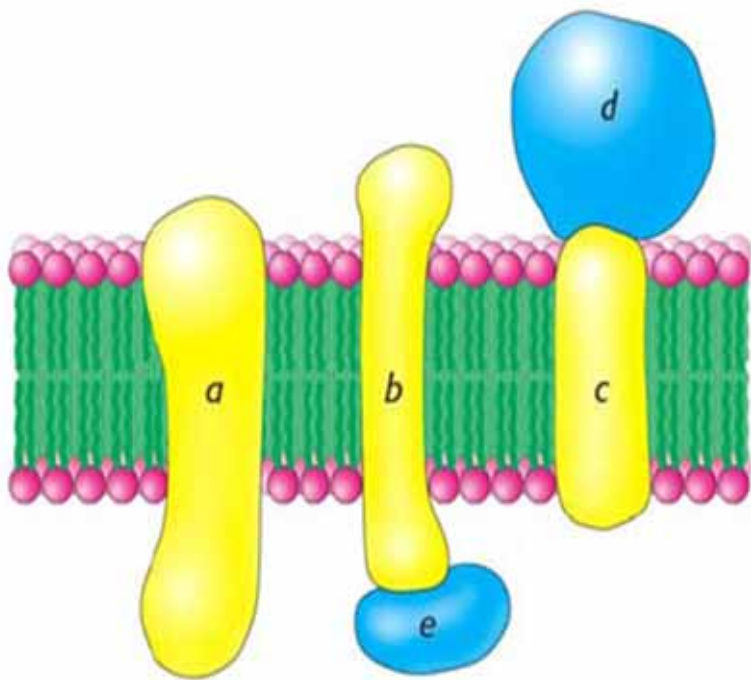
3. La composition lipidiques des membranes

proportion en %	Membrane plasmique	Mitochondrie (memb. Externe)	Réticulum endoplasmique
<i>Phosphatidylethanolamine</i>	16	23	16
<i>Phosphatidylserine</i>	6	2	3
<i>Phosphatidylcholine</i>	17	50	55
<i>Phosphatidylinositol</i>	< 1	0	0
<i>Sphingomyéline</i>	17	5	3
<i>Glycolipides</i>	2	0	0
<i>Cholestérol</i>	45	<5	6

Composants lipidiques des membranes
cellulaires

Les protéines membranaires

50 % des membranes plasmiques sont faites, en poids, de protéines
On distingue des protéines

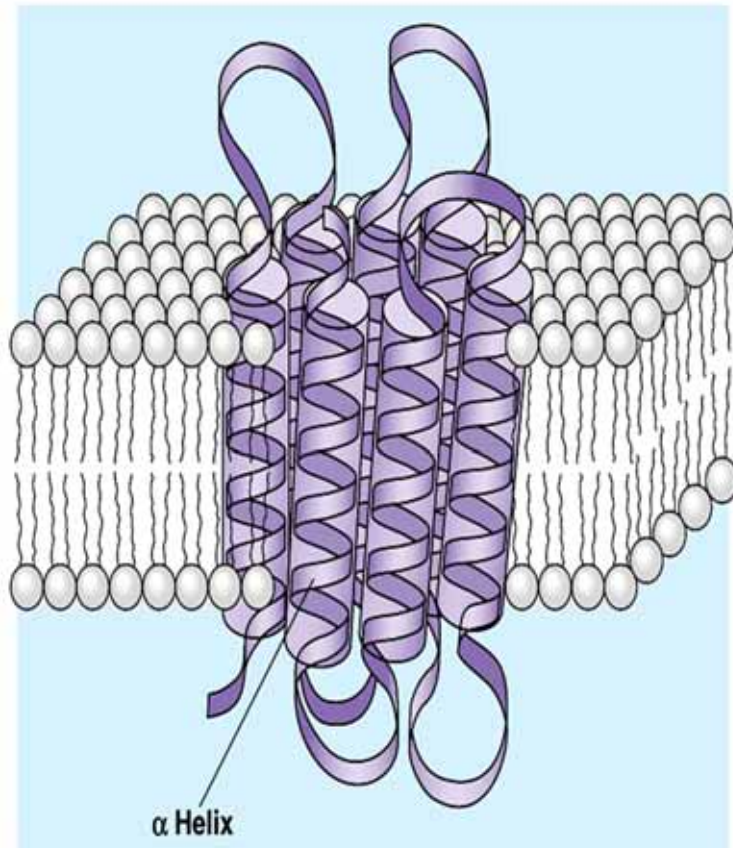


-Périphérique ou extrinsèque (d, e)

-Intégrales ou intrinsèques (a, b et c)
Dont certaines sont transmembranaires et en interaction avec des protéines de cytosol (b)

(Ce dernier type de protéine est impliqué dans la transmission de signal (hormone..))

Protéines membranaires intrinsèques

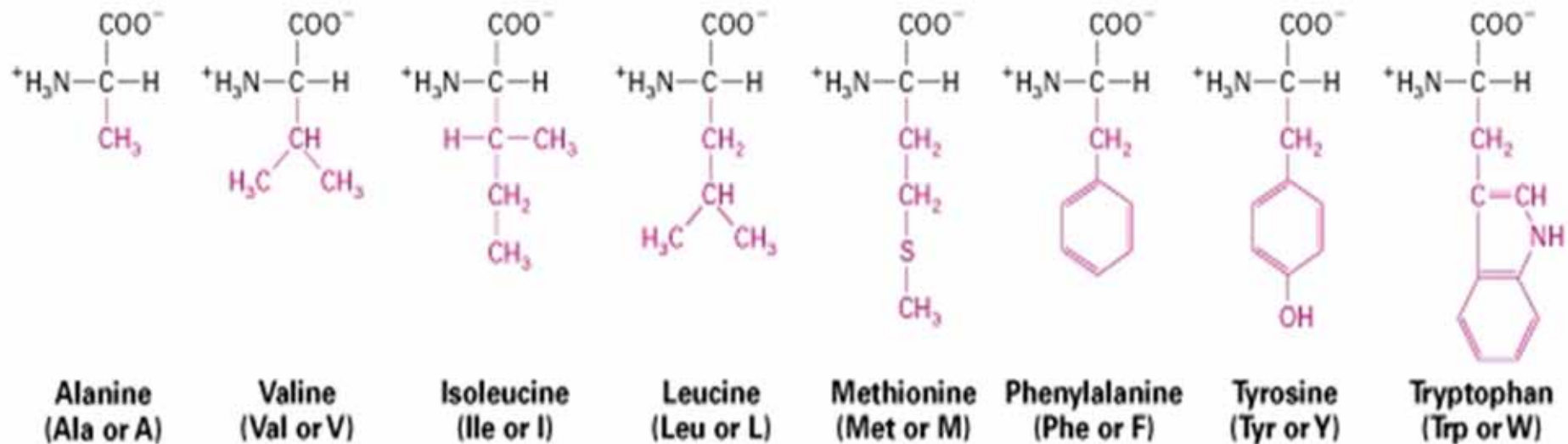


Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings

- La portion transmembranaire d'une protéine transmembranaire est formée de 20 à 25 résidus d'acides aminés hydrophobes
- Elle a une structure en hélice alpha
- Une protéine transmembranaire peut traverser la membrane une ou plusieurs fois

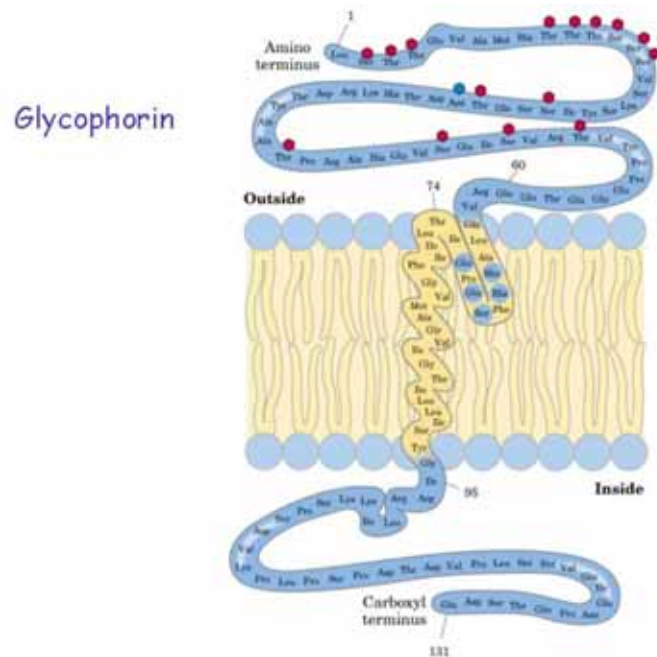
Acides aminés hydrophobes

HYDROPHOBIC AMINO ACIDS

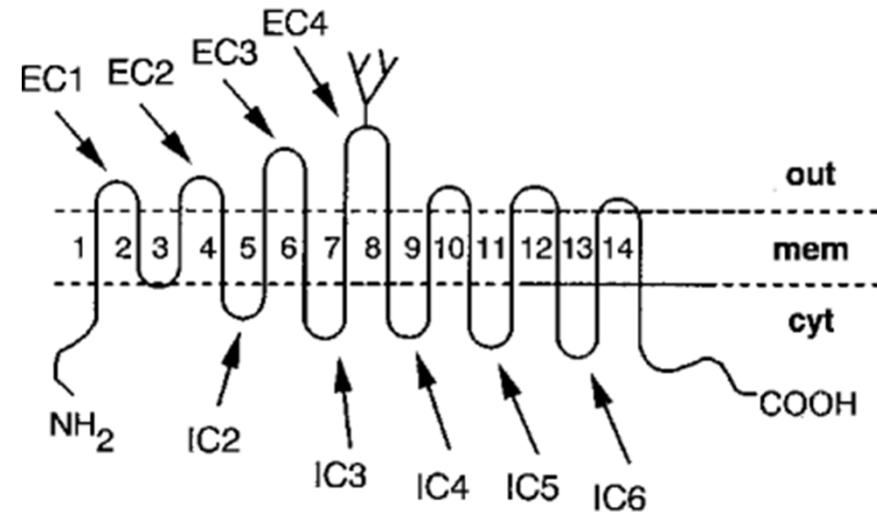


On peut prédire la présence d'une portion transmembranaire d'une protéine par la présence d'une série de 20 à 25 acides aminés hydrophobes

Exemples de 2 protéines intrinsèques de l'érythrocyte



La glycophorine ne comporte qu'une seule hélice α transmembranaire

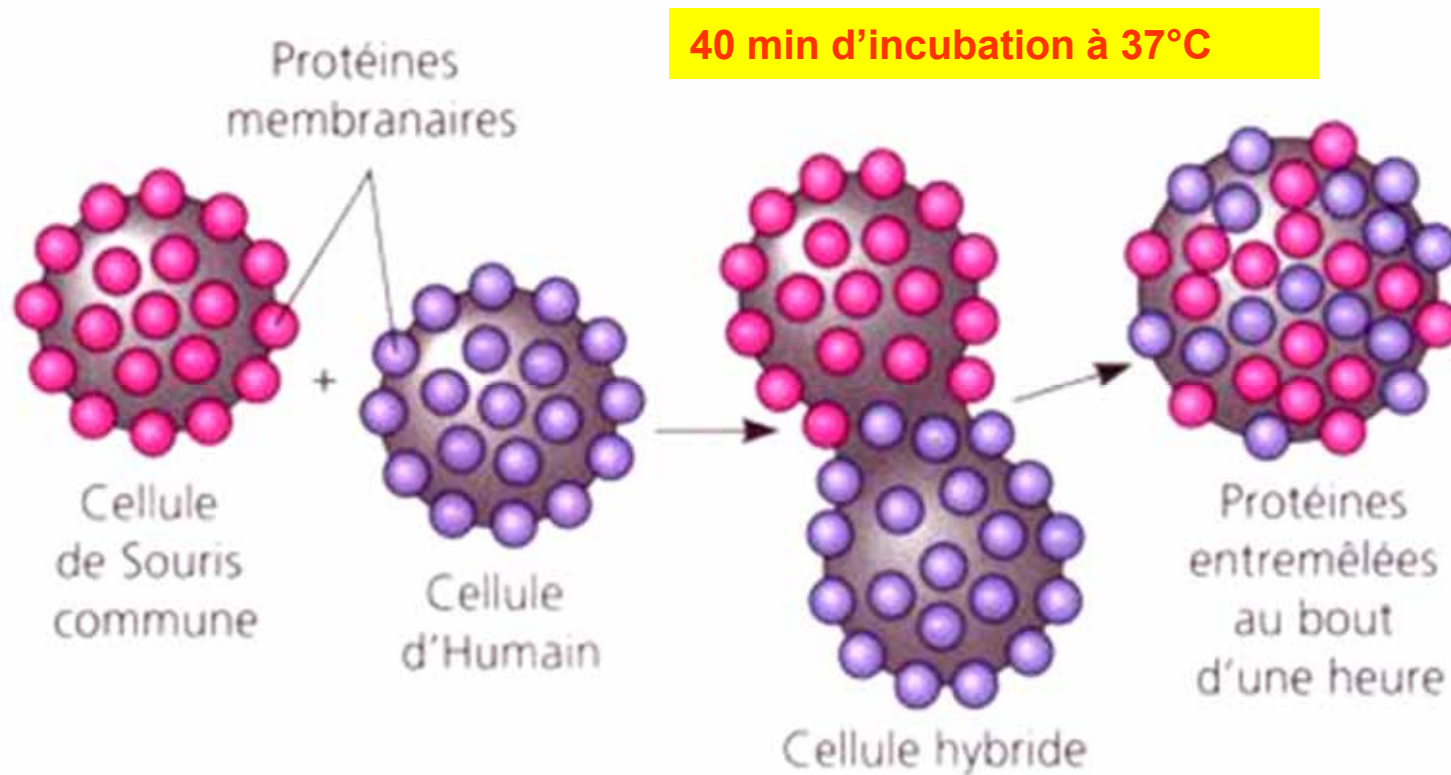


La protéine de la bande 3 comporte 14 hélice α transmembranaire

Comment les protéines extrinsèques sont-elles associées à la membrane ?

- Les protéines périphériques ou extrinsèques sont accolées à la membrane
 - Par des interactions électrostatiques
 - Par 3 types d'ancrages :
 - Prénylation
 - Acylation
 - Ancre GPI ()

Mobilité des protéines membranaires



Expérience démontrant la mobilité des protéines membraneire

Les glucides membranaires

- Liés aux lipides et aux protéines membranaires
- Exposés à l'extérieur de la cellule

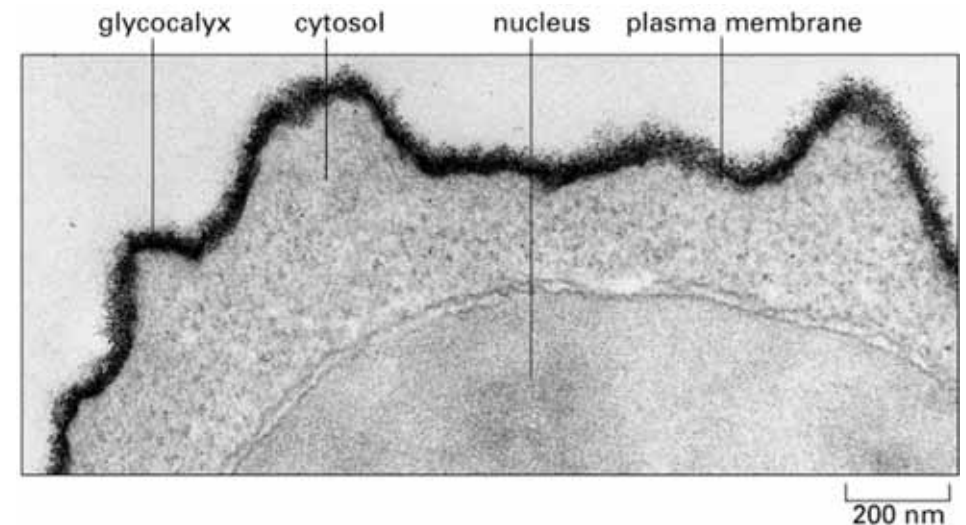
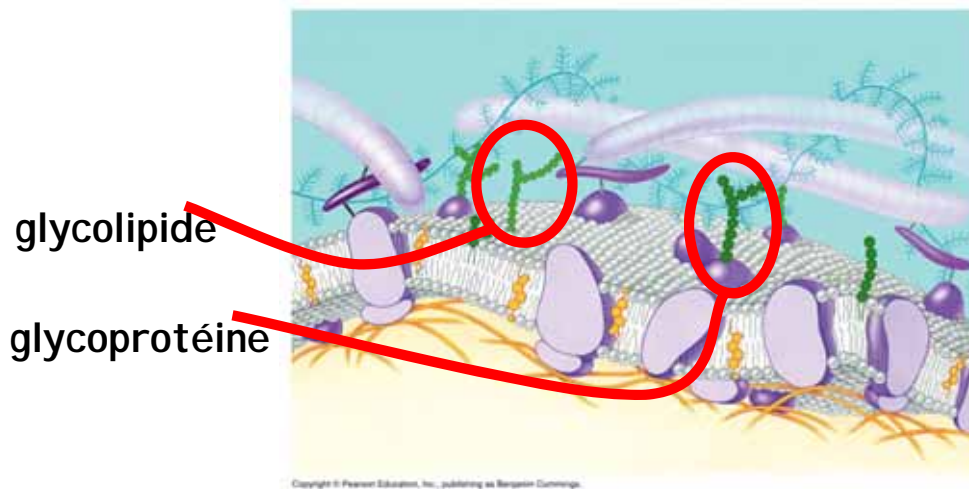
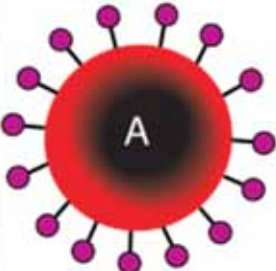
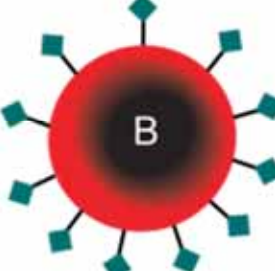
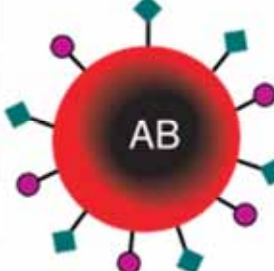
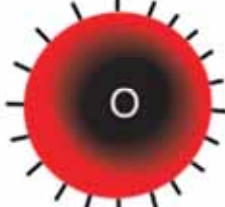








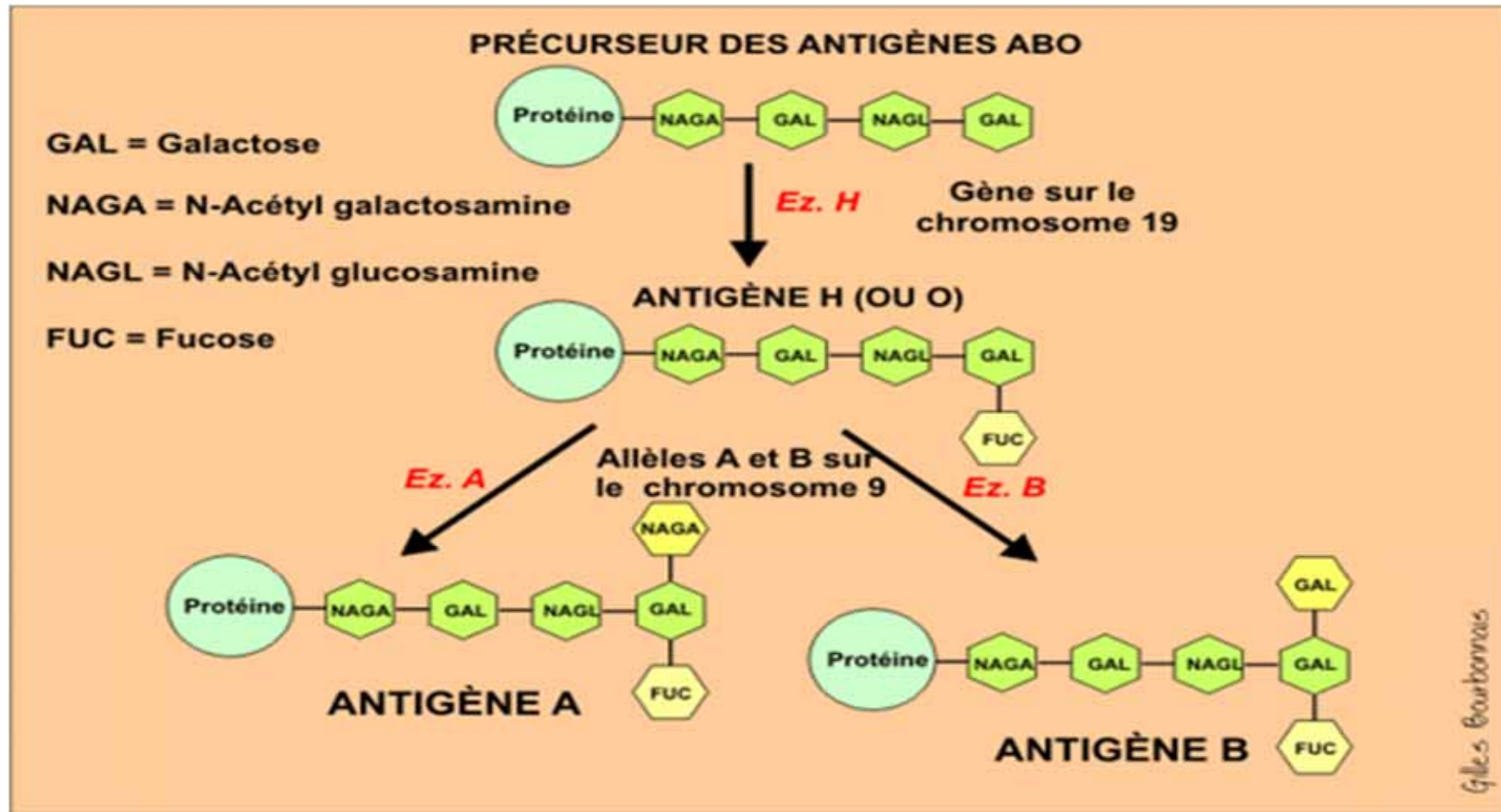
Figure 10-44. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

La glycocalyx vue en microscopie électronique

Glucides membranaires et groupe sanguin A, B et O

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	 Anti-B	 Anti-A	Aucun	 Anti-A et Anti-B
Antigène	 Antigène A	 Antigène B	 Antigène A et B	Pas d'antigène

Les antigènes des groupes sanguins humains diffèrent par la nature de leurs glucides membranaires



Le transport membranaire

Les bicouches lipidiques constituent une barrière à la diffusion des ions et des molécules polaires dont la masse moléculaire est supérieur à 150 D



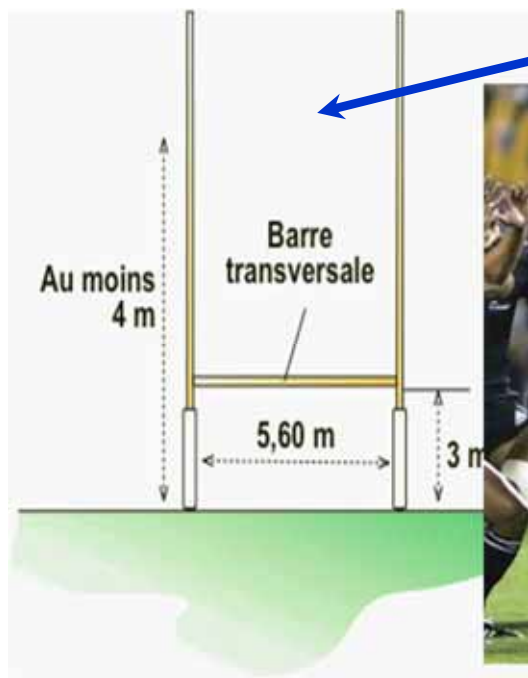
Passage de substances à travers la membrane peut se faire:

I-Par transport passif (sans dépense d'énergie)

II-Par transport actif (avec dépense d'énergie)

Transport actif / Transport passif

Cytoplasme



Bicouche lipidique

Molécule



Transport actif



Transport passif

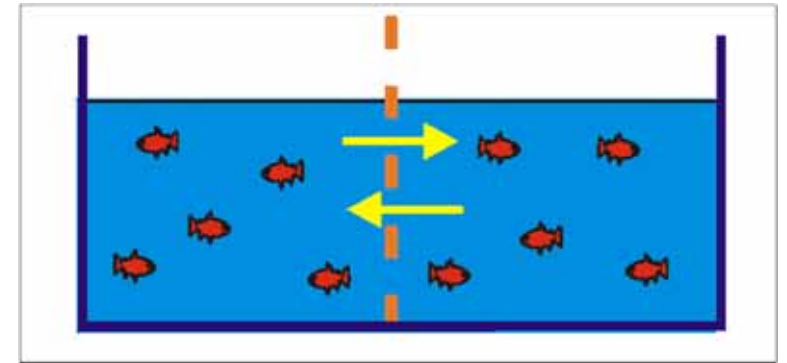
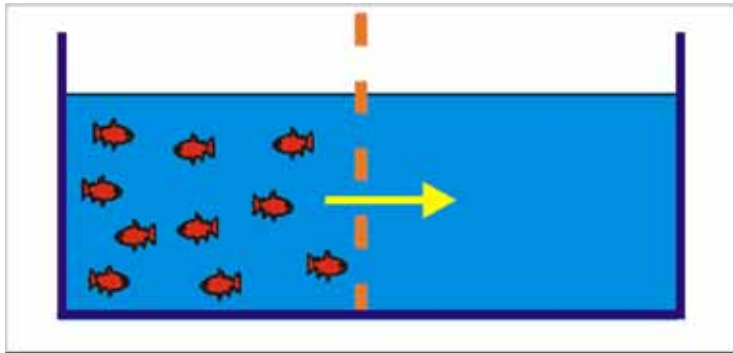
Transport passif

I-1. Diffusion simple

I-2. Diffusion facilitée

I-3. Osmose

I-1. Diffusion simple



Une substance diffuse suivant son **gradient de concentration** : de la zone la plus concentrée à la zone qui l'est moins.

Gradient = différence

Le gradient de concentration entre deux milieux c'est la **différence de concentration** entre les deux milieux.

...mais il n'y a que quelques molécules qui traversent les membranes par simple diffusion

La membrane est perméable aux :

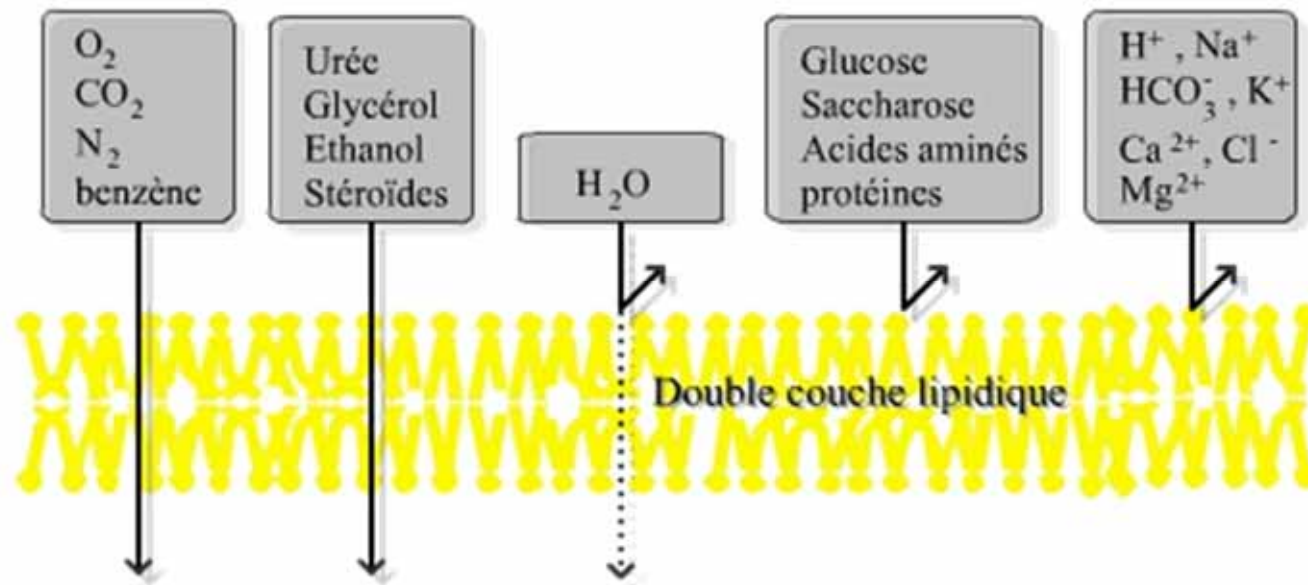
- Petites molécules
- Molécules hydrophobes (liposolubles)

La vitesse de diffusion d'une molécule est proportionnelle

- Gradient
- Hydrophobicité

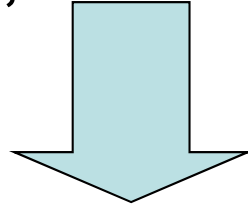
La vitesse de diffusion d'une molécule est inversement proportionnelle à sa

Taille



I-2. Diffusion facilitée

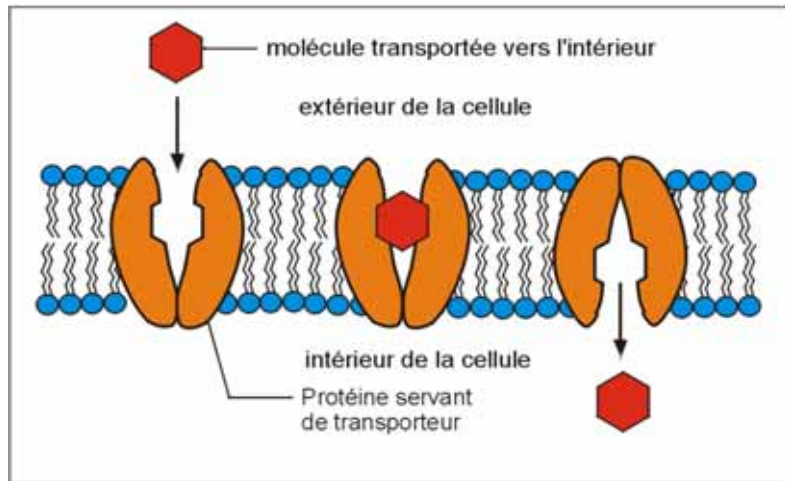
- Condition de la molécule
 - Grosse taille
 - Non liposoluble
 - Ex: Les sucres, les ions (Na^+ , K^+ ..),...



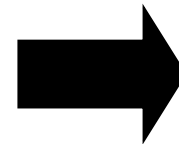
Des protéines de la membrane permettent le passage de ces molécules à travers les lipides

- Les protéines porteuses ou perméases
- Les protéines tunnels ou conductines

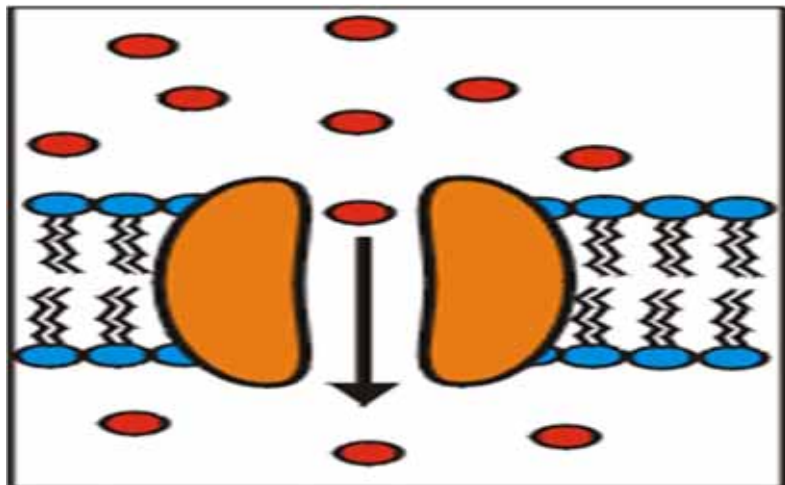
Protéines de la diffusion facilitée



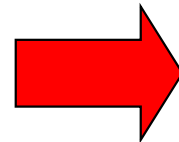
Protéines porteuses (transporteurs)



- s'associent aux molécules à transporter et les déplacent dans la membrane

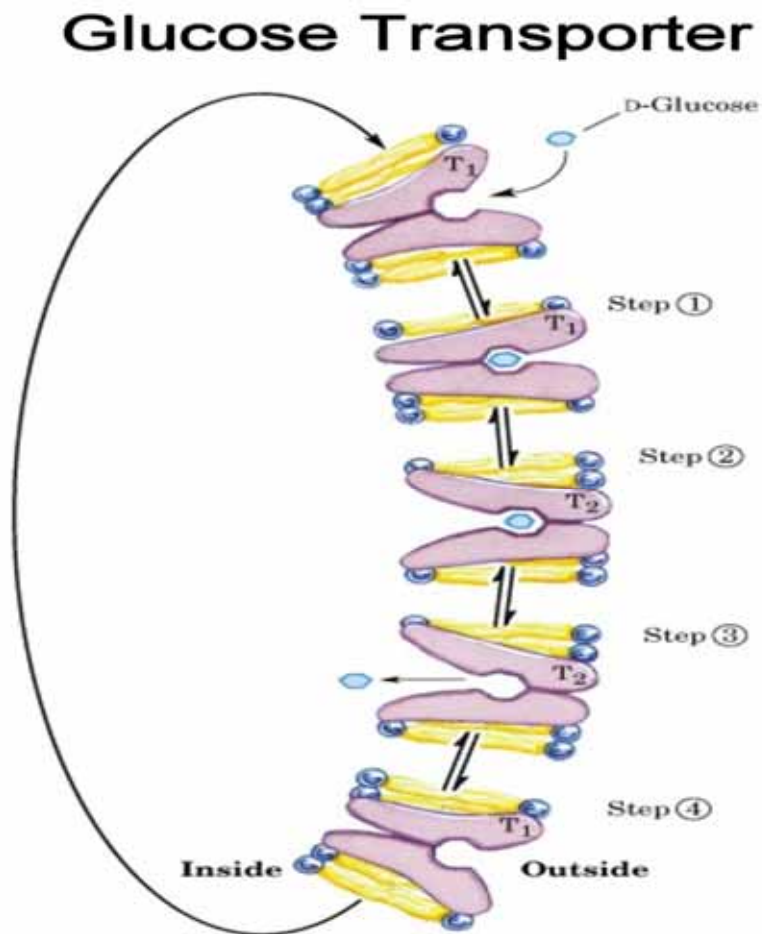


Protéines tunnels (canaux)



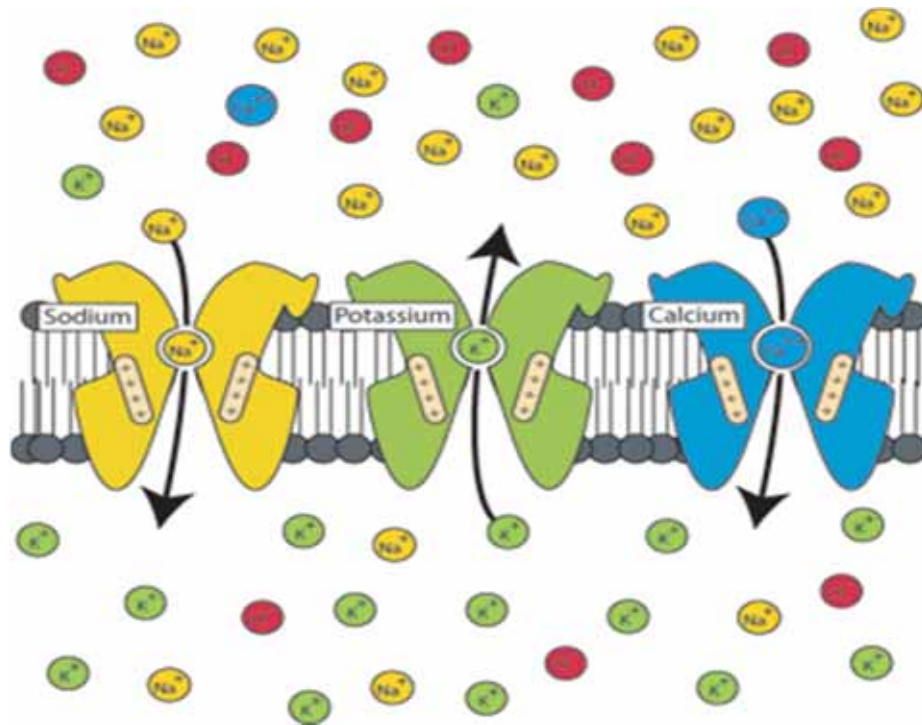
- Forment des pores à travers la membrane

Exemple d'une protéine porteuse: la perméase au glucose (GLUT-1)



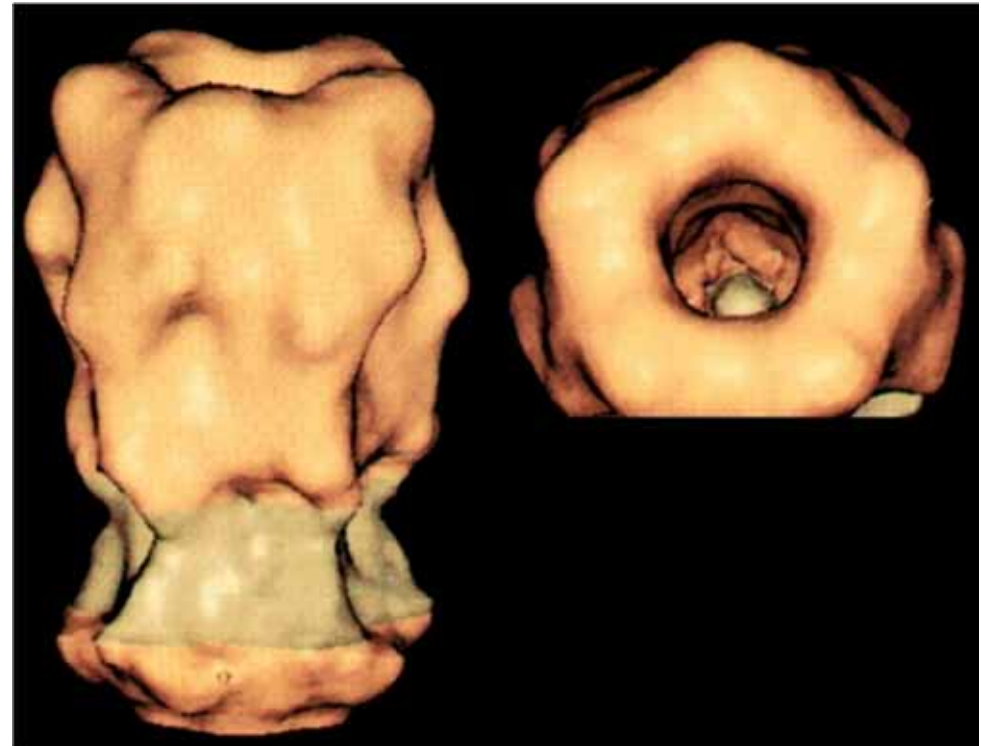
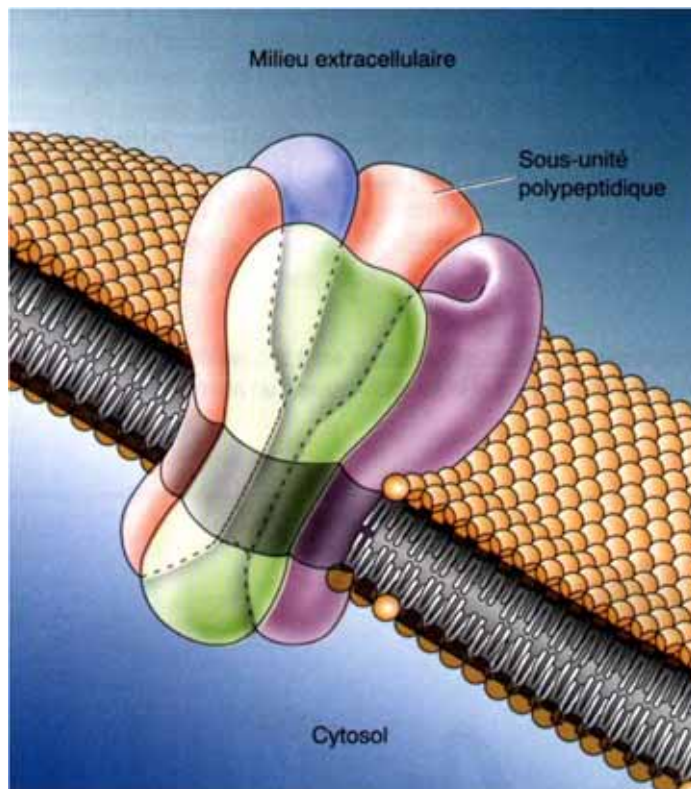
- Assure la diffusion facilitée du glucose
- C'est un uniporteur : transporte une seule substance
- (1+2) La fixation d'une molécule de glucose sur la site extérieur entraîne un changement de conformation
- (3) Le glucose est libéré dans le cytosol
- (4) Le transporteur retourne à sa conformation de départ

Exemple d'une protéine tunnel : un canal ionique



- Le passage des ions est très rapide: 10^6 ions/s
- Les canaux sont très sélectifs
- Passage sans dépense d'énergie
- Le passage est dictée par un gradient électrochimique de l'ion
- Les canaux sont des transporteurs uniport :
 - Un sens, une molécule

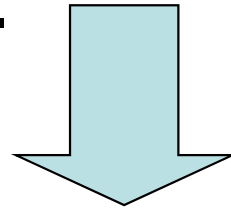
Structure des canaux membranaires



Les canaux de la membrane sont souvent formés de plusieurs sous-unités :

Canalopathie

- Définition : Les **canalopathies** sont l'ensemble des maladies en rapport avec un dysfonctionnement (mutations de gènes) des canaux ioniques membranaires.



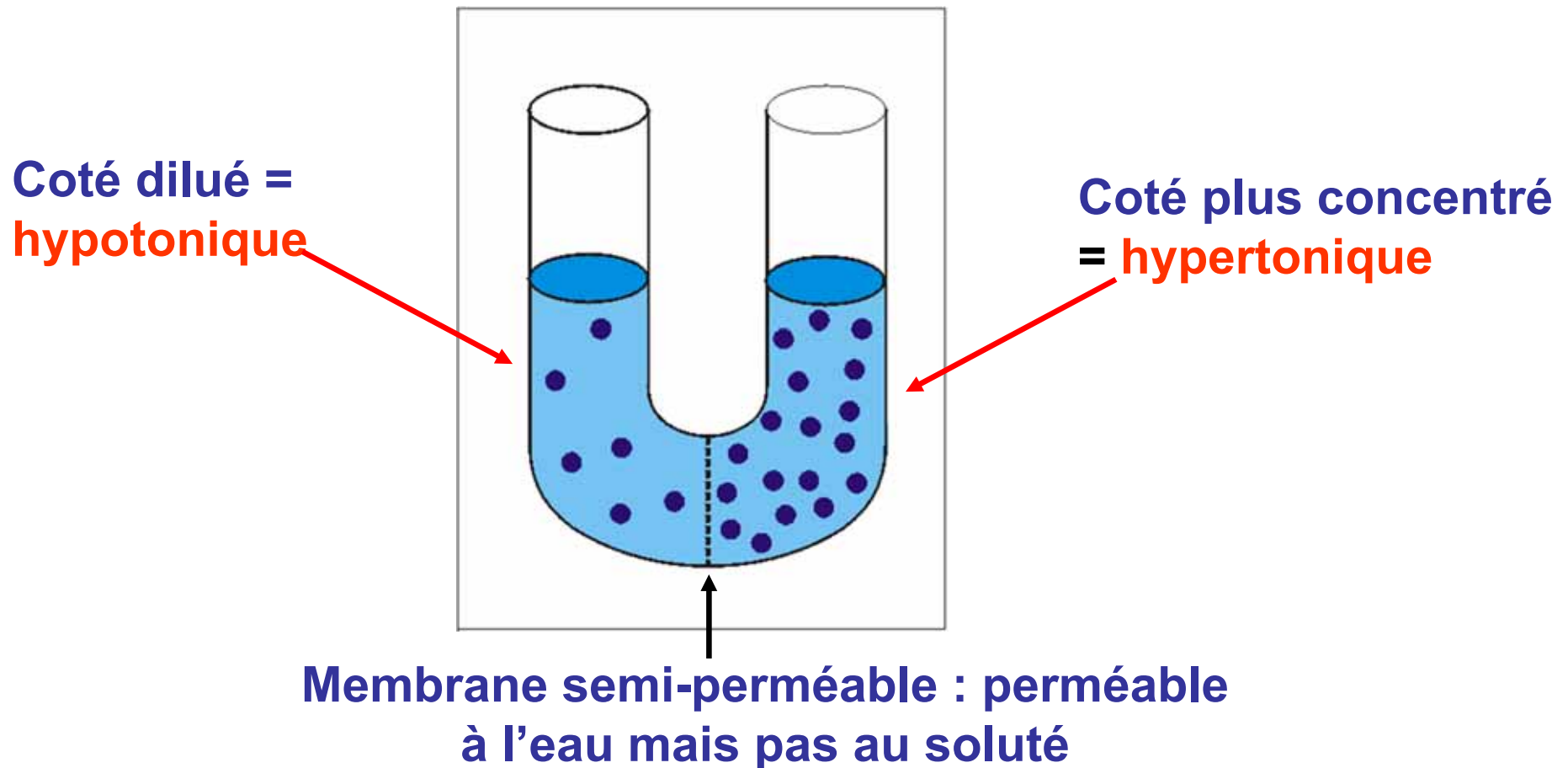
- Canalopathie musculaire
- Canalopathie cardiaque
- Canalopathie cérébrale

Diffusion passif vs diffusion facilitée

	Diffusion passif	Diffusion facilitée
Nécessite une protéine spécifique	-	+
Vitesse de diffusion	+/-	+/+
Influence de l'hydrophobicité	+	-
Spécificité	-	+
Exemples des molécules transportées	O ₂ , CO ₂ , hormones stéroïdes, substances chimiques	Glucose et acides aminés; ions et eau

Mais qu'est ce qui est commun entre les 2 ?

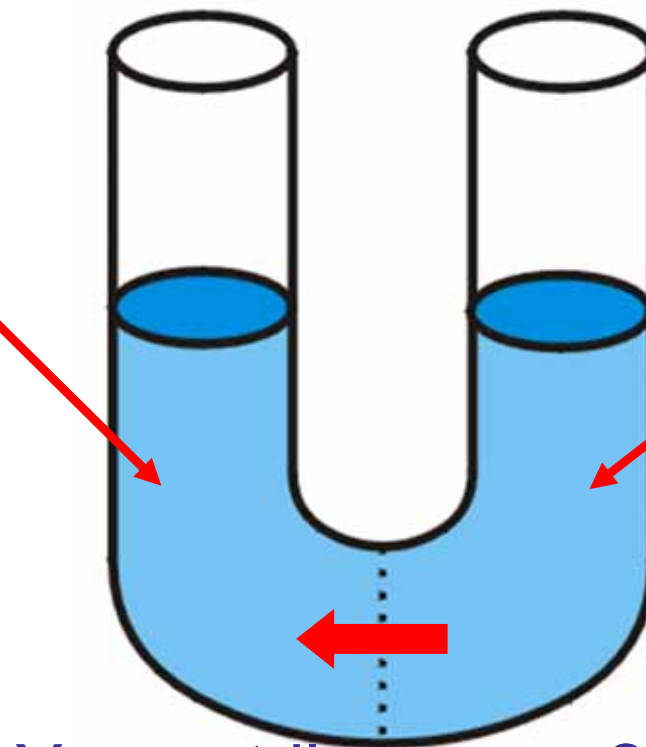
I-3. Osmose (Passage de l'eau)



Quiz...

On place, à gauche, 1 Mole de NaCl

On place, à droite, 1 Mole de glucose



Y aura-t-il osmose ?

L'eau va se déplacer de droite à gauche. Pourquoi?

1 Mole NaCl

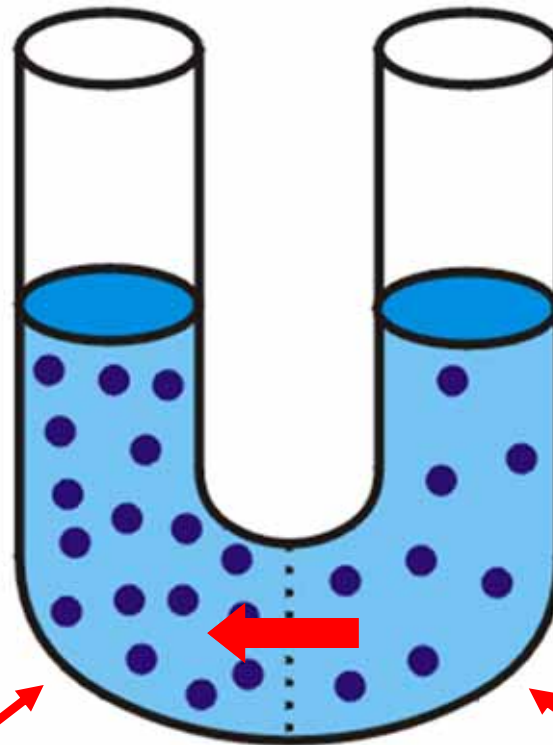


1 Mole Na^+
+
1 Mole Cl^-

1 Mole glucose



1 Mole glucose



2 Moles de soluté

1 Mole de soluté

Les électrolytes ont un pouvoir osmotique
(c'est ce qu'on appelle **l'osmolarité**) plus grand
que les non électrolytes

Comment l'eau traverse la membrane des cellules

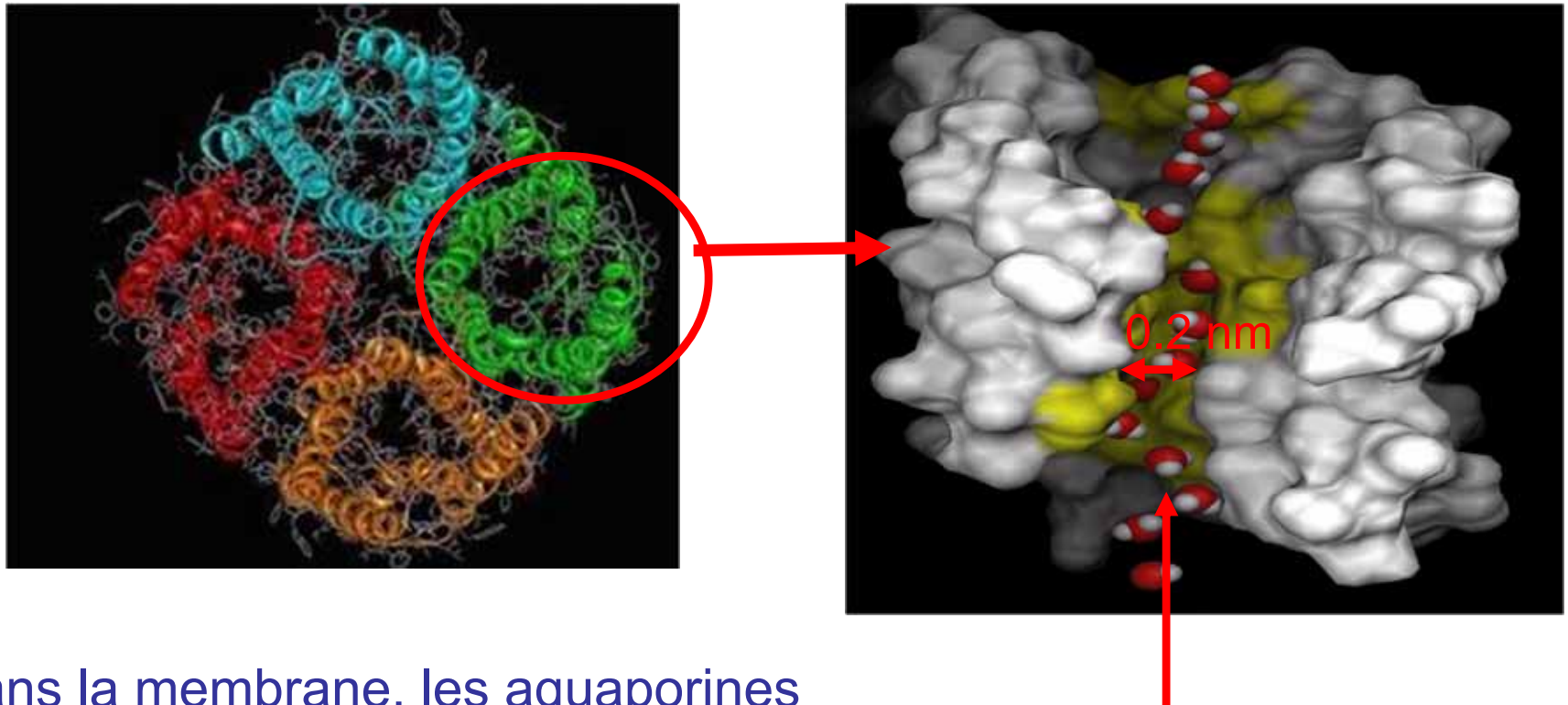
- Passage lent à travers les phospholipides membranaires
- Passage rapide à travers des canaux membranaires spécifiques aux molécules d'eau, les **aquaporines**

Les aquaporines (on en connaît plus de 200 sortes différentes dans la règne végétale qu'animale) permettent le passage de l'eau de part et d'autre de la membrane tout en empêchant les ions de pénétrer dans la cellule



Peter Agre s'est mérité le Nobel de chimie 2003 pour sa découverte des aquaporines en 1988

Structure de l'aquaporine



Dans la membrane, les aquaporines sont des tétramère constitué de 4 sous unités identiques

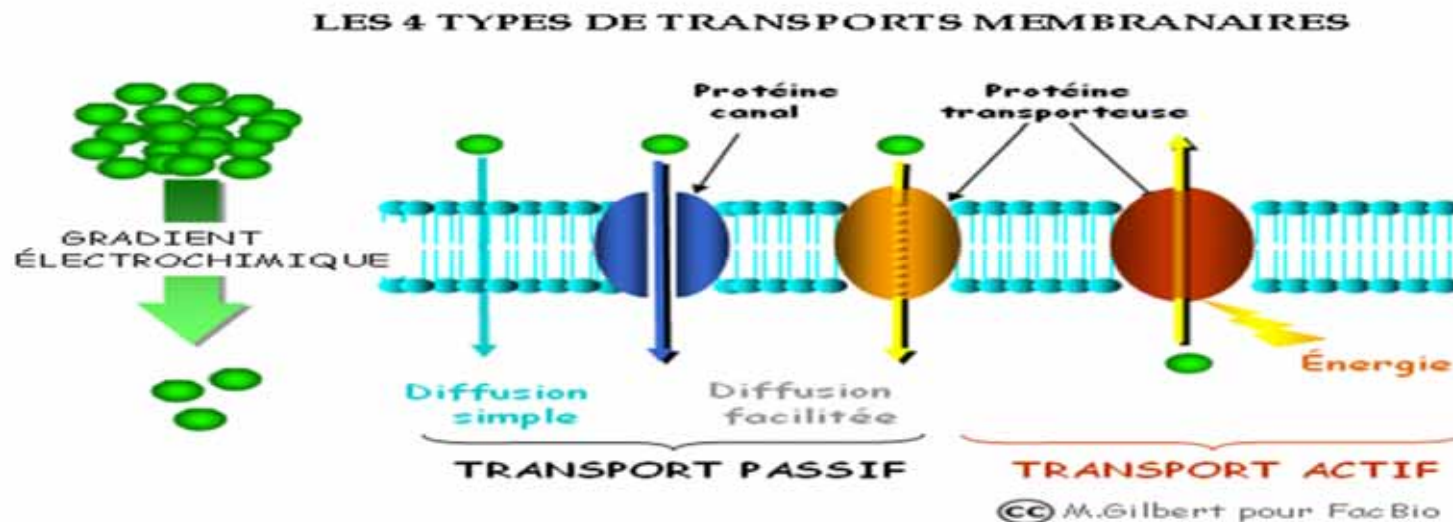
molécules d'eau

Mutation de l'aquaporine

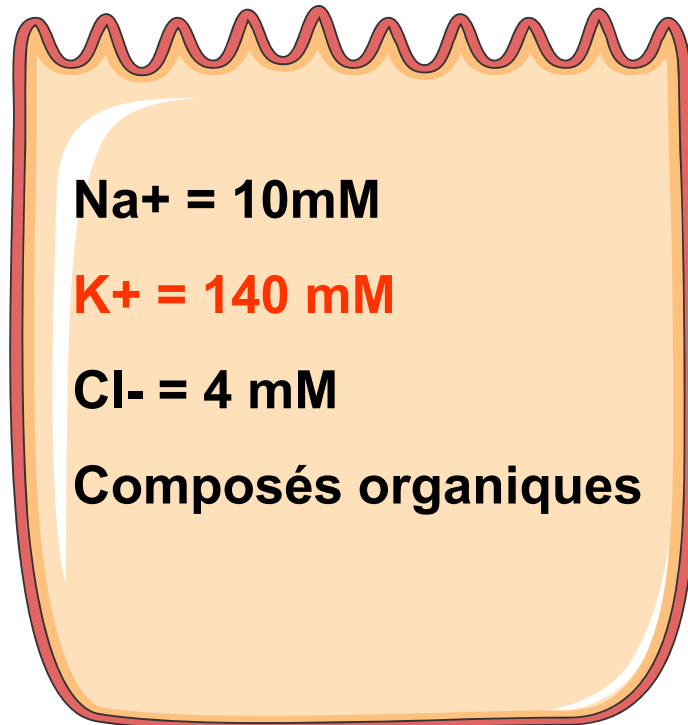
- Les mutations de 2 allèles de l'aquaporine 2 (qui est abondamment exprimée dans les cellules de l'épithélium rénal) est responsable du diabète insipide, une maladie caractérisée par l'excrétion de volumes importants d'urine très diluée 8l-10l/jour...

II-Transport actif

- Ressemble à la diffusion facilitée (nécessite la présence d'un **transporteur** membranaire) mais
 - Transport à l'encontre du gradient de concentration (du milieu moins concentré vers le milieu le plus concentré)
 - ... donc besoin d'une source d'énergie (par exemple, la scission de l'ATP, la lumière, les réactions d'oxydo-réductions) qui entraîne le transport des molécules dans le sens défavorable au point de vue thermodynamique



A quoi sert ça sert le transport actif



$\text{Na}^+ = 145\text{ mM}$

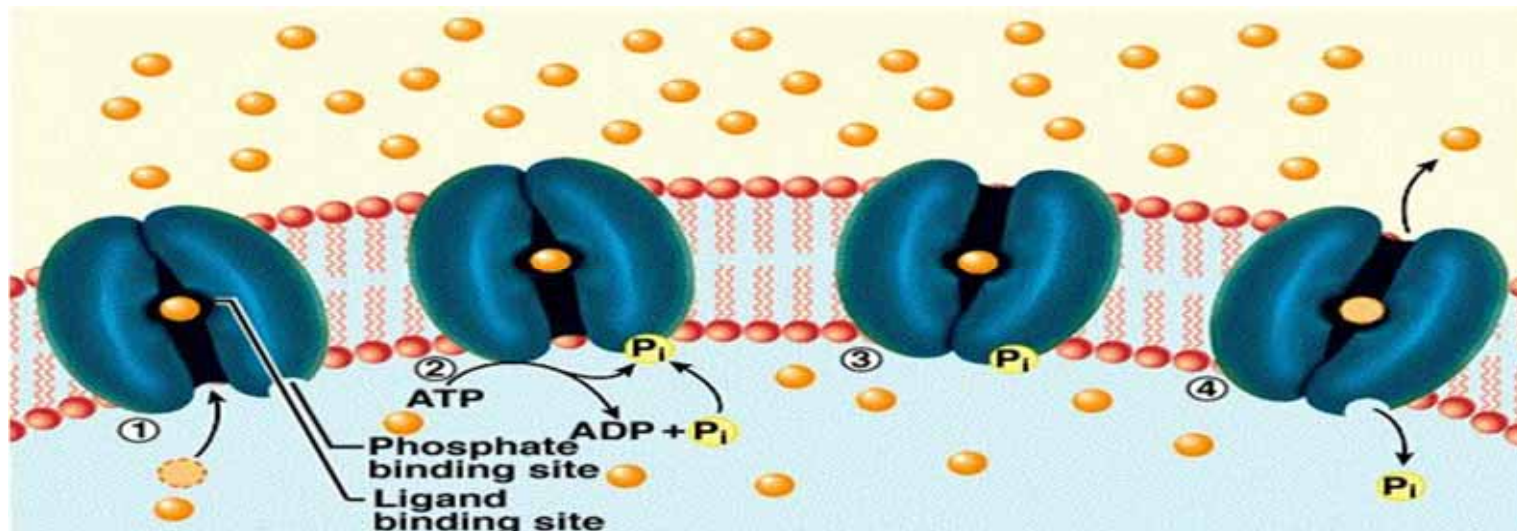
$\text{K}^+ = 5\text{ mM}$

$\text{Cl}^- = 110\text{ mM}$

Transport actif
permet aux cellules
de conserver un
milieu intérieur
différent du milieu
extérieur:

Transport actif entraîné par l'énergie de l'ATP

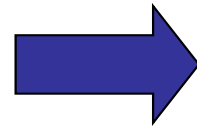
- Protéines transmembranaires
- Possèdent un ou plusieurs sites de liaison pour l'ATP
- (Situées sur la face cytosolique de la membrane)
- Sont communément appelées des ATPases
- Utilisent l'énergie d'hydrolyse de l'ATP pour transporter des molécules contre leur gradient



Exemple 1 : le pompe à $\text{Na}^+\text{-K}^+$

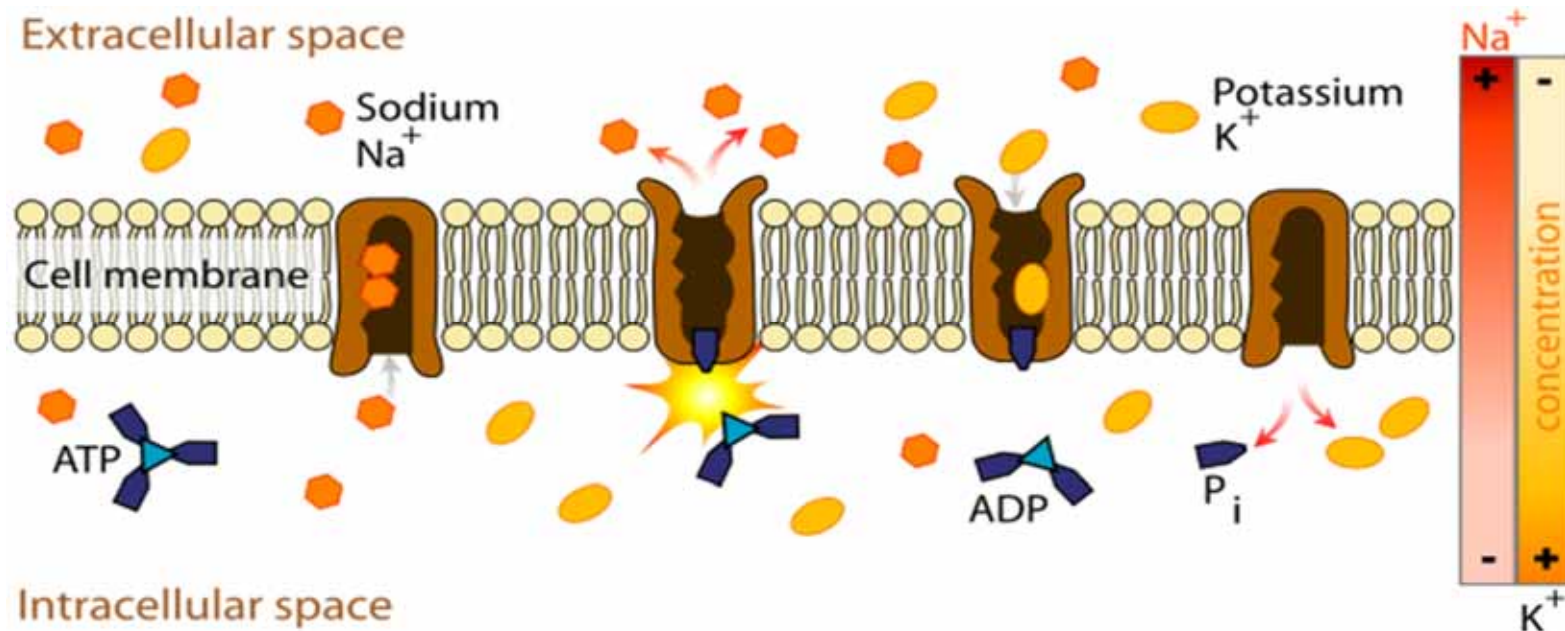
$[\text{Na}^+]_{\text{ext}} = 15$ $[\text{Na}^+]_{\text{cyto}}$

$[\text{K}^+]_{\text{cyto}} = 30$ $[\text{K}^+]_{\text{ext}}$



Pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$, ATPase

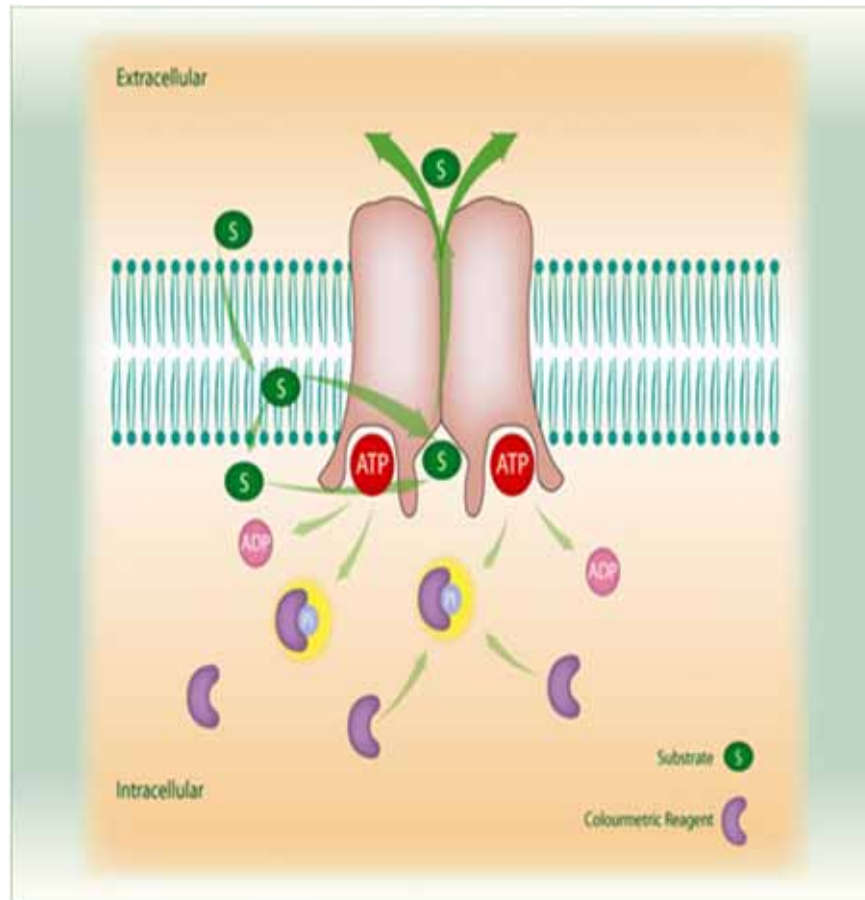
Maintient les concentration cytosoliques faible de Na^+
et élevée de K^+



Rôles de la pompe Na^+-K^+

- o La pompe Na^+-K^+ consomme à elle seule 25 % de l'ATP cellulaire!!!
- o Le maintien des gradients Na^+-K^+
 - o Propagation des signaux électriques dans le nerf et le muscle
 - o Transport actif d'autres molécules
 - o Ajustement de l'équilibre osmotique (équilibre entre les molécules organiques et le gradient ionique)

Exemple 2 : Les transporteurs ABC



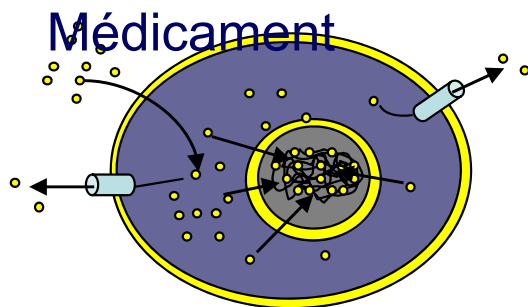
- La plus vaste famille de transporteur membranaire (50)
- 2 domaines hydrophobes : site de reconnaissance de substrat
- 2 domaines de liaisons avec l'ATP
- Import et export d'une grande variété de substrat : ions, xénobiotiques...
- Ils sont abondamment exprimés dans le foie, les intestins et les reins

Pourquoi s'intéresse-t-on à cette famille de transporteur ?

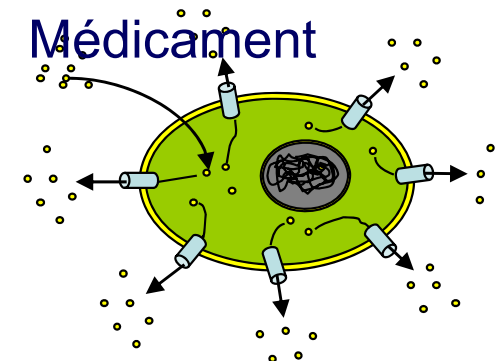
- o Plusieurs maladies sont associées à une altération des transporteurs ABC



La chimiorésistance de certaines tumeurs sont due à une surexpression d'un transporteur de la famille ABC (MDR1) qui excrète les xénobiotiques (médicaments)

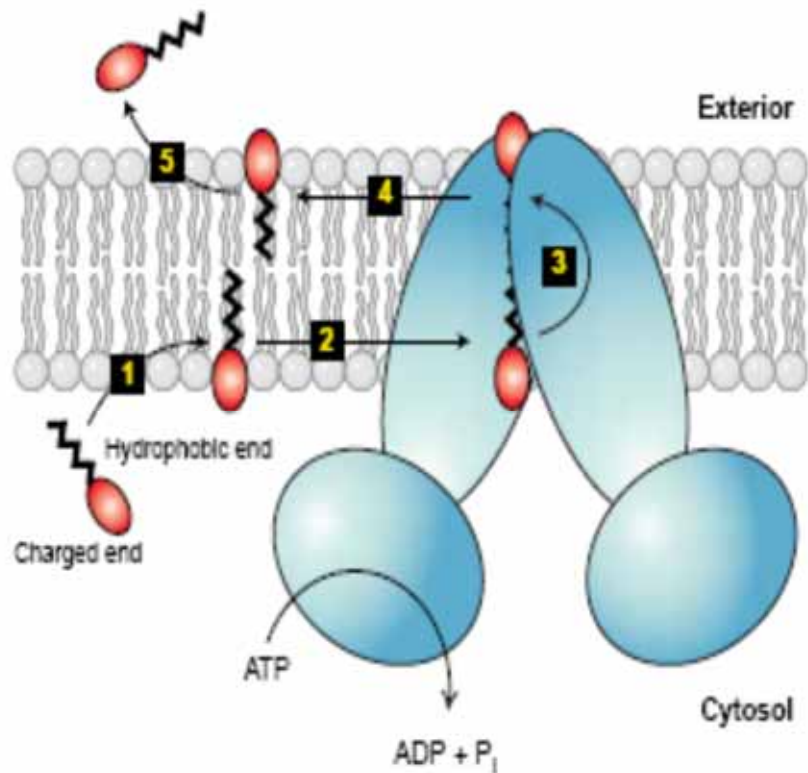


accumulation
→ cellules tumorales
sensibles



excrétion
→ cellules tumorales
résistantes

Modèle de transport par MDR1

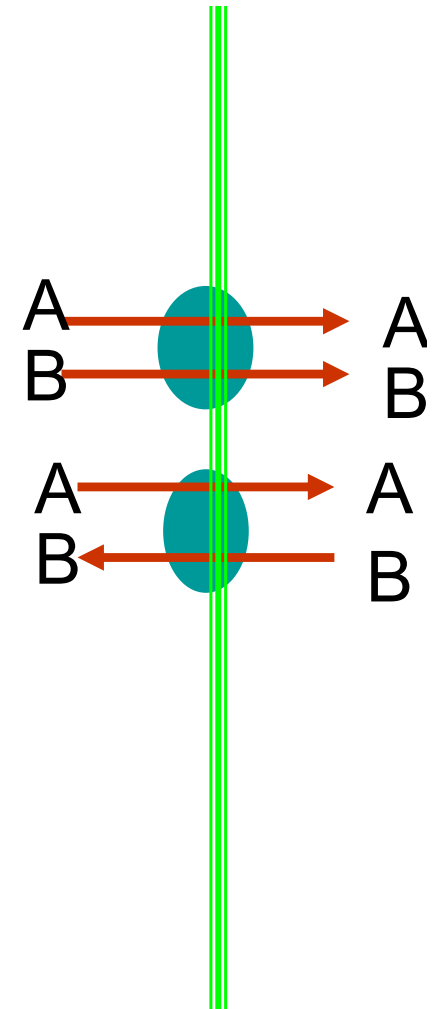


1. Fixation
2. Déplacement latéral
3. « Basculement » (hydrolyse de l'ATP)
4. Déplacement
5. Libération à l'extérieur de la cellule

Transport actif secondaire

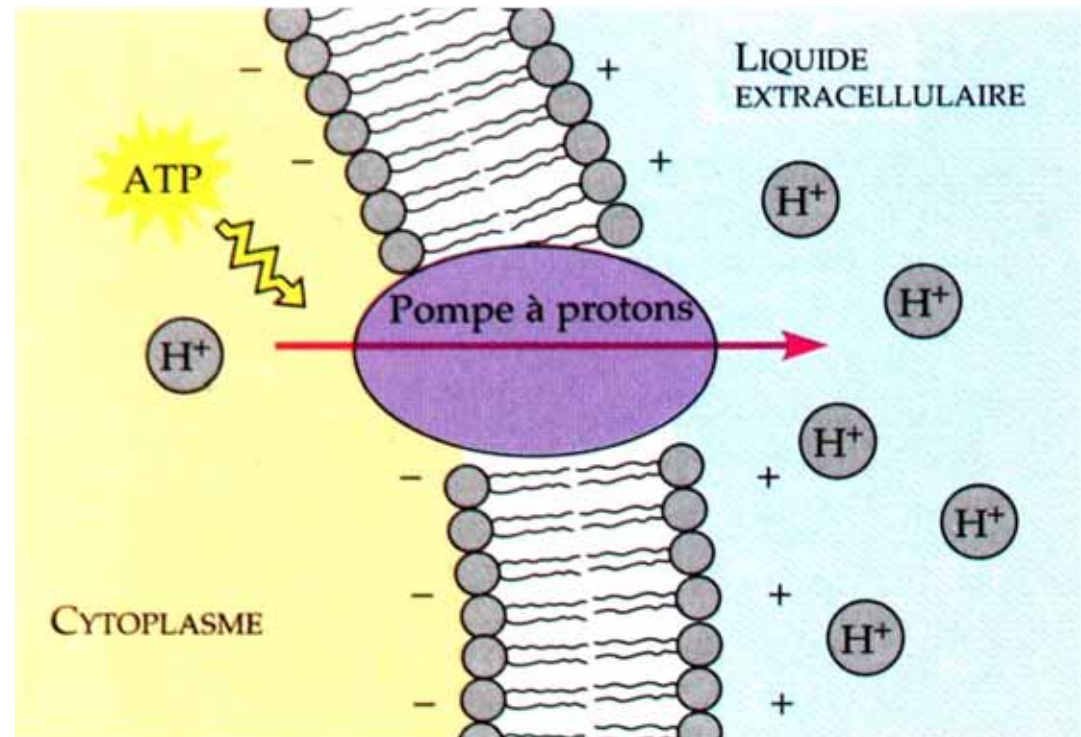
Transport actif mû par un gradient d'ions : les Co-transporteurs

- Correspond au transport de 2 solutés différents de manière simultanée soit
 - Dans la même direction : c'est le symport
 - Dans des directions opposées c'est l'antiport
- Le transport de B (énergétiquement défavorable) utilise l'énergie de transport d'une autre molécule (A) (énergétiquement favorable)



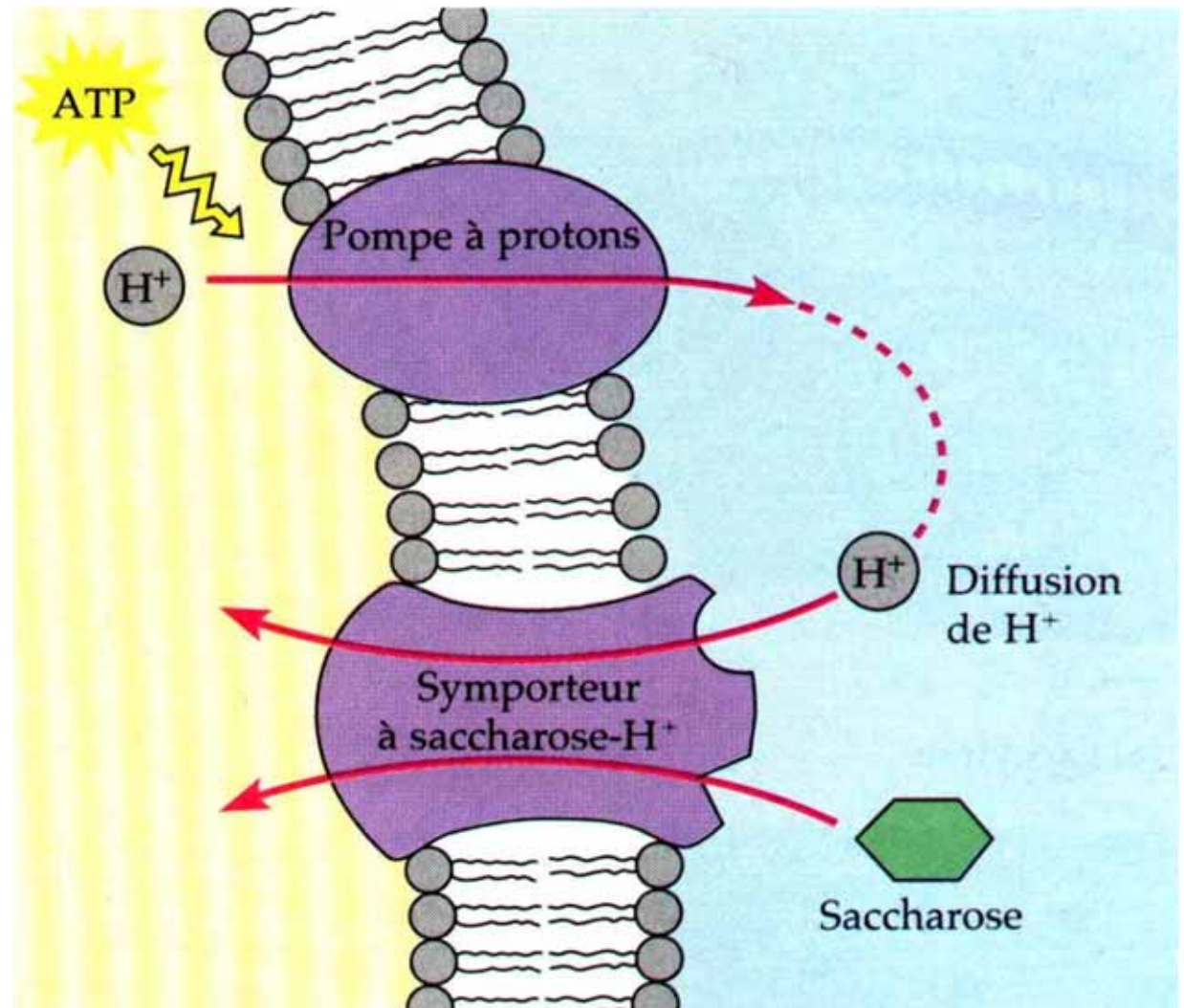
Exemple 1 : le co-transport du H^+ /saccharose

1. Transport actif de H^+ par la pompe à proton
2. Formation d'un **gradient** (différence) **de concentration** et d'un **gradient électrique** de part et d'autre de la membrane



Exemple 1 : le co-transport du H^+ /saccharose

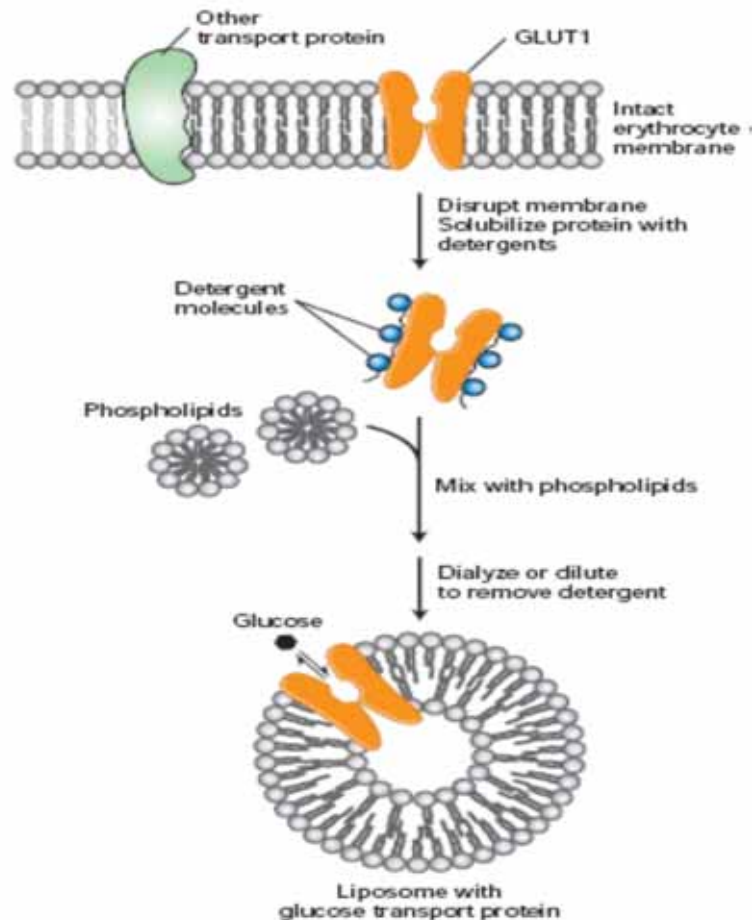
3- Diffusion des ions H^+ avec le saccharose (symport)



Transport actif vs co-transport

	Transport actif	Co-transport
Nécessite une protéine spécifique	Oui	Oui
Soluté transporté contre son gradient	Oui	Oui
Couplé à une hydrolyse d'ATP	Oui	Non
Permis par le déplacement d'un ion co-transporté dans le sens de son gradient	Non	Oui
Exemples des molécules transportées	Ions, petites molécules hydrophiles, lipides	Glucose, acides aminés et saccharose

Comment on étudie la fonctionnalité des protéines de transport ?



1. Solubilisation des protéines intrinsèques
2. Purification de la protéine de transport (GLUT-1)
3. Incorporation de la protéine de transport dans des liposomes

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier de Grenoble.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits en 1^{ère} année de Médecine ou de Pharmacie de l'Université Joseph Fourier de Grenoble, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.