



LE CYCLE CELLULAIRE



Dans cette fiche nous allons voir comment la cellule régule et effectue sa division. La fiche reprend une bonne partie du cours, si vous savez déjà ça, c'est top ! Vous aurez la suite après la TTR (je suis sûre que vous avez trop hâte). Ce cours peut paraître impressionnant mais il est grave intéressant et vous servira pour la suite de la biocell. Bon courage !!! ☺

Coucou, alors les annotations bleues, c'est moi mais après vous avoir fait cours en amphi (j'ai une énorme migraine j'en peux plus des cellules mais grâce à la force infinie de Gigi, je reviens sur ce cours). En gros, ça va juste être des petites annotations sur les mnémotechniques, les explications que j'ai fait à l'oral, et les points difficiles (les questions sur Socrative / à l'oral). Allez c'est parti (restez jusqu'à la fin pour un message cute🐾)

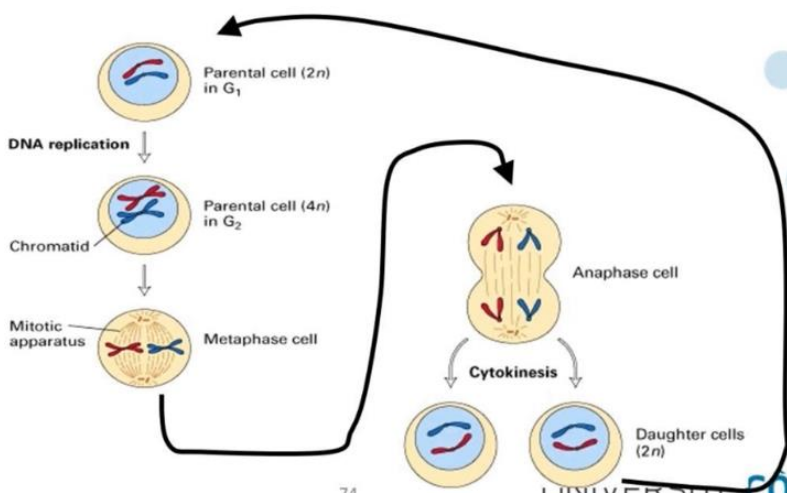
I) Régulation du cycle cellulaire :

« Le rêve d'une bactérie est de devenir deux bactéries »

a dit François Jacob (prix Nobel français en biologie moléculaire).

- ➔ Cette phrase s'applique pour les **procaryotes** (bactérie) = vont devenir 2 bactéries par défaut.
- ➔ Moins vraie pour les **eucaryotes** (cellule de notre corps par exemple) = recevoir un ordre pour devenir 2 cellules.

Ces événements qui sont associés à cette division cellulaire s'appelle : le **cycle cellulaire**. Le but est qu'une cellule parentale donne deux cellules filles identiques. 🧬🧬



Il faut voir n comme une quantité d'ADN donc $2n$ en G_1 parce que c'est cellule diploïde (=1 paire de chromosomes) avec un seul chromatide (=un bras) -> 2 quantités d'ADN. Et donc $4n$ parce que cellule diploïde (1 paire) avec des chromosomes à deux chromatides (=deux bras) -> 4 quantités d'ADN.

1. On a une cellule eucaryote diploïde en phase **G₁** = nombre double de chromosomes dit **2n**. (1 paire de chaque chromosome à une chromatide).
2. La phase **S** (*synthèse*) = phase de réplication.
3. Elle donne des cellules en phase **G₂** qui ont **4n** chromosomes. (1 paire de chaque chromosome à deux chromatides).
4. Phase de division avec séparation des chromosomes en deux cellules filles dans un processus appelé **l'anaphase** (*mitose*).
5. Séparation des cellules filles (avec les myosines de type II) qui contiennent maintenant **2n** chromosomes, aboutissant à la cytokinèse.

 Le cycle cellulaire est :

- ✓ Une **séquence ordonnée d'évènements**
- ✓ Les chromosomes sont **dupliqués**
- ✓ Une **copie** de chaque chromosome est **ségréguée** dans chaque **cellule fille**.



C'est donc un processus **complexe** dont il est essentiel de connaître les mécanismes, pour comprendre son fonctionnement et ses dysfonctionnements dans les pathologies.

A. Identification des mutants de progressions du cycle cellulaire :

On cherche des **mutations conditionnelles** = mutations dont l'**effet délétère** sur le cycle cellulaire ne s'exprime que dans **certaines conditions**.

Dans des conditions favorables, elles poussent normalement. Dans des conditions moins favorables, on peut étudier leur phénotype (lors du blocage cellulaire).

Mutations THERMOSENSIBLES	Mutations CRYOSENSIBLES
Mutations ts : sensibles aux hautes températures	Mutations cs : sensibles aux basses températures

- ➔ On dit que la température est **permissive** : la mutation n'est pas exprimée = phénotype **sauvage** (normal) 
- ➔ La température est **non permissive** : mutation s'exprime = phénotype **muté**. 

Du coup on se rappelle

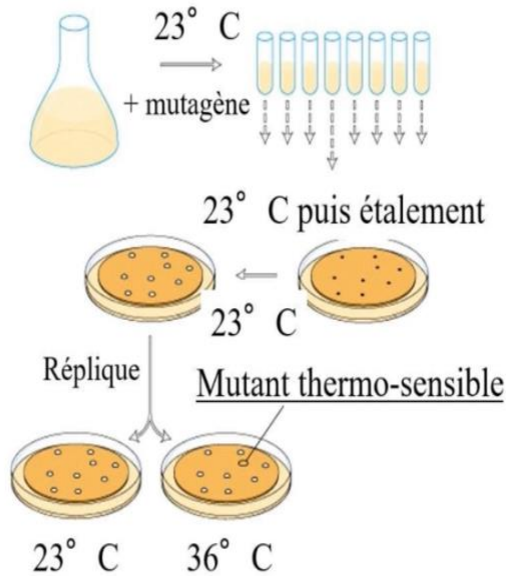
Température permissive, tout va bien, les cellules normales et mutées se multiplient tranquillement = température qui permet de se diviser

Température non permissive = les cellules mutantes NE peuvent PAS se diviser, les conditions ne sont pas favorables. Le phénotype muté s'exprime = elles bloquent leurs cycles cellulaires = PAS NORMAL +++

Partant de ce principe, ces **mutations** ont été identifiées et étudiées par un chercheur dans des cellules de levures (cellules **eucaryotes** unicellulaire, qui ressemblent dans leur fonctionnement de base à nos cellules à nous).

La partie de la colonie exprimant la **mutation thermosensible** est incapable de se **diviser** lorsque la température s'élève : ce sont des **mutants thermosensibles**.

Un crible de mutants thermo-sensibles de levure pour identifier des mutants du cycle cellulaire (L. Hartwell, 1974)



Ce chercheur a isolé toute une série de gènes (d'abord génétiquement, puis fonctionnellement). Il les a appelés de manière globale : **les gènes CDC** (Cell Division Cycle).

Recoucou, les colonies absentes sur la boîte de pétri sont celles qui sont porteuses de la mutation thermosensible. Les cellules normales font leurs colonies aussi bien à 23°C qu'à 36°C.

Et la mutation a bien été INDUITE VOLONTAIREMENT par le MUTAGÈNE. La température c'est juste une variable (une condition, un environnement en gros...) qui est là pour mettre en évidence la mutation mais ce n'est PAS ELLE qui fait muter les cellules.



Expérience de Li Hartwell :

- Il a fait pousser des levures à 23 degrés en présence d'un **mutagène** pour augmenter le nombre de mutations.
- Il les a étalées pour avoir des colonies à 23°C (température permissive)
- Il a fait des répliques de la boîte à 23°C sur une autre boîte, cette fois à 36°C, par un geste très simple.

En temps normal, les cellules poussent et forment des colonies aussi bien à 23°C qu'à 36°C.

Cependant, ce qu'il a observé c'est que certaines des colonies poussent à 23°C mais sont absentes à 36°C !

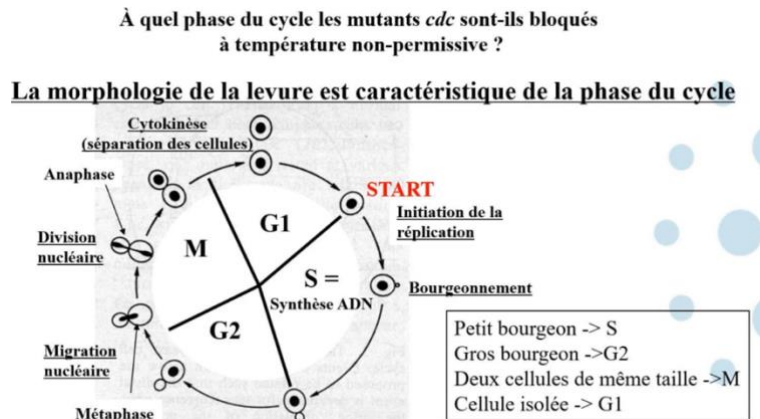
- ➔ Cela est dû aux **mutants thermosensibles**, c'est à dire un mutant qui est **incapable de se diviser** lorsque la température augmente.

B. Isolement des souches mutantes dans 32 gènes essentiels pour la progression de la division cellulaire = gène CDC.

A quelle phase du cycle les mutants cdc sont-ils bloqués, lorsqu'ils sont transférés à température non permissive ?

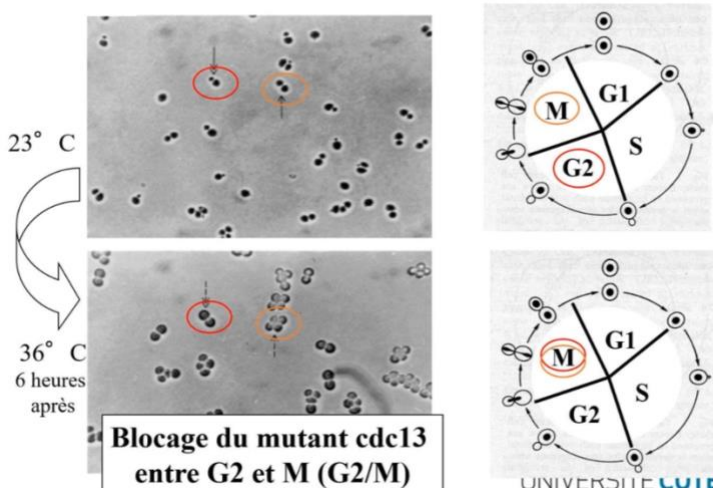
L'utilisation de la levure de boulanger (=levure à bourgeon) et ici particulièrement utile, puisque c'est un organisme cellulaire qui se divise de manière asymétrique. Par l'inspection en microscopie de ces cellules, on peut savoir dans quelle phase du cycle cellulaire elle se trouve :

PHASE G1	La cellule fille isolée va progressivement émerger.
PHASE S	Progression de ce petit bourgeonnement pour arriver à la fin de la phase S à un petit bourgeon
PHASE G2	Gros bourgeon.
PHASE M	Au début de la mitose, le bourgeon grandit pour donner deux cellules filles de même taille (environ.)



C. Détermination microscopique de différentes phases du cycle cellulaire : exemple du mutant ***cdc13*** :

Exemple du mutant *cdc13*



À TEMPÉRATURE PERMISSIVE :

Les cellules se divisent (*chacune dans des phases différentes du cycle*).

À TEMPÉRATURE NON PERMISSIVE (présence des mutations) :

☺ La cellule en phase M (*cellule entourée en orange*) est capable de compléter le cycle cellulaire (*résultat = 4 cellules*)

☹ La cellule en phase G2 (*cellule entourée en rouge*) a un peu progressé mais elle reste **bloquée**. Elle ne peut pas faire le cycle cellulaire. La mutation *cdc13* est bloquée quelque part entre **G2 et M**

⇒ Le moment du cycle cellulaire qui nécessite le produit du gène *cdc13* est : la transition G2/M

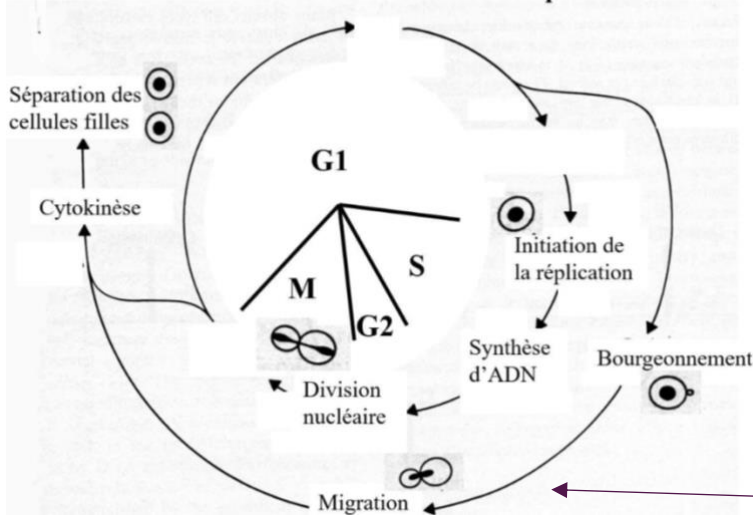
⇒ **Le gène *CDC13* intervient dans la transition G2/M ++**

⇒

(« *c'est juste un exemple* » pour montrer comment les chercheurs ont progressé dans la compréhension des gènes essentiels pour le cycle cellulaire.)

Donc ici on avait pris l'image du pont ! Imaginez la transition G2/M comme un pont. On a muté *cdc13* donc il est inactif (=pont qui s'effondre) alors les cellules qui ont déjà passé la transition continuent leur cycle (=elles ont passé le pont et elles peuvent continuer leurs chemins) TANDIS QUE les cellules en G2 N'ont PAS encore passées la transition donc elles restent bloquées en G2 (=elles restent coincées sur la rive vu qu'il n'y a plus de pont, elles ne peuvent pas continuer leurs chemins donc elles restent comme elles sont)

Les mutants *cdc* montrent qu'il existe des suites d'événements dépendants les uns des autres et des suites d'événements indépendants



Par des analyses génétiques qui se sont complexifiées (en combinant différents mutants), ils ont montré qu'il existe toute une série d'événements qui dépendent des uns et des autres. Par exemple :

♡ La **mitose** implique que la **synthèse de l'ADN** a été complètement **effectuée**.

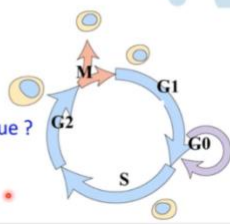
♡ La **synthèse de l'ADN** implique que l'initiation de la **réplication** a été **faite**.

→ Il y a une **série d'événements qui dépend des uns des autres**. Certains événements peuvent être **découplés** les uns des autres, passant par exemple de la phase G1 directement à la migration cellulaire. (Voir la partie sur les checkpoints.)

II) Les points de contrôles (checkpoint) :

checkpoints: mécanismes de surveillance qui assurent l'ordre des phases du cycle cellulaire

- Division ?
 - nourriture, signalisation ou espace ?
- Passer à la prochaine étape ?
 - Étape précédente terminée ?
 - Endommagement du matériel génétique ?



Les checkpoints vérifient que les étapes sont bien terminées. Ce sont des contrôles de qualité. (En gros, ils s'assurent que tout va bien avant de passer à l'étape suivante.)

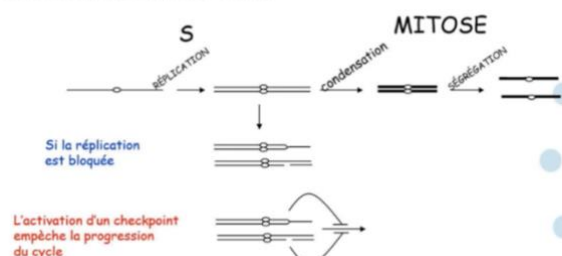
Checkpoints = points de contrôle.

Exemples : alignement des chromosomes sur la plaque équatoriale, surveillance de la quantité de nourriture présente, interaction avec les molécules de signalisation...

A. Universalité des checkpoints :

Ce mécanisme de surveillance peut être étudié génétiquement : exemple des différentes phases du cycle cellulaire.

Checkpoints: MÉCANISMES DE SURVEILLANCE QUI ASSURENT L'ORDRE DES PHASES DU CYCLE CELLULAIRE



Maintenant, imaginez qu'il y ait un accident pendant la réplication (oups). Ça pourrait être un blocage de la réplication, manque de polymérase, ADN endommagé... Immédiatement, une cellule normale réagit : elle va **activer** un checkpoint (ici **checkpoint 113**) qui va **bloquer la progression de la réplication**. (=limiter les erreurs.)

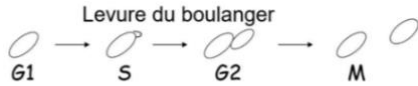
« Pour donner un ordre de grandeur du nombre de lésions : »

- 4000 lésions de bases
- 200 coupures simple brin
- 40 coupures double brin

Cellule humaine exposée à des radiations ionisantes (RI)

	Lésion/Gy	Lésion/2Gy (radiothérapie)
Lésion des bases	2000	4000
Coupure simple-brin	100	200
Coupure double-brin	20	40

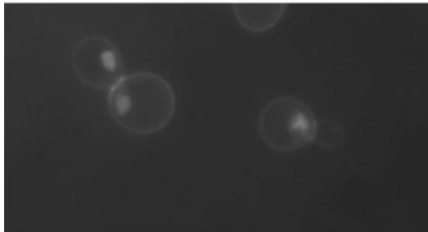
Dans les endommagements de l'ADN, les plus dangereux sont les **coupures doubles brins** : elles sont minoritaires mais les plus **dangereuses** (ce sont les plus difficiles à réparer sans créer d'autres dommages).



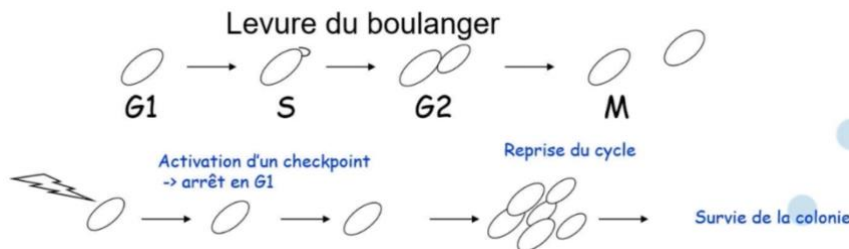
Différentes observations au microscope :

Expérimentalement, si on prend une levure (exemple : levure de boulanger à petit bourgeon avec une division asymétrique), on peut distinguer :

- ♥ Les cellules en phase S
- ♥ Les cellules en G2
- ♥ Les cellules en phase M

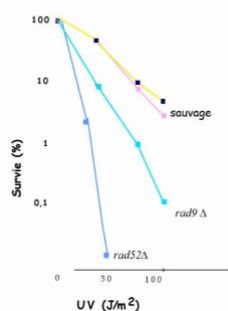


Irradiation d'une cellule normale sauvage :



On irradie les cellules en G1, et on va voir que la cellule ne va pas pouvoir répliquer son ADN parce qu'elle a plein de **dommages**. **La réplication ne peut pas se faire**. Si l'irradiation n'est pas trop importante, au bout d'un certain temps la cellule va **reprendre** le cycle et des **colonies** vont **survivre**.

Les mutants **rad** sont hypersensibles aux radiations



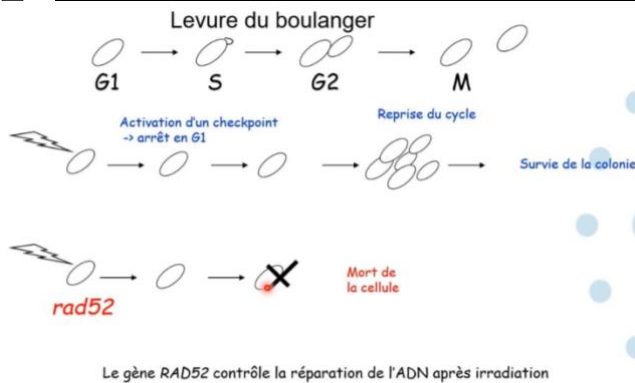
Rappel : pour étudier un phénomène cellulaire on fait souvent appel à la génétique. Ici, cela a été fait avec un autre type de mutants.

Les mutations vont rendre ces levures **hypersensibles** aux radiations : c'est ce qu'on appelle les **mutations rad**.

Le graphique montre la survie des cellules en fonction de la dose d'irradiation :

- Les cellules irradiées ne **reprennent pas**
- Les mutants (exemple : rad52, rad9) : les cellules vont être **encore plus sensibles aux radiations**.

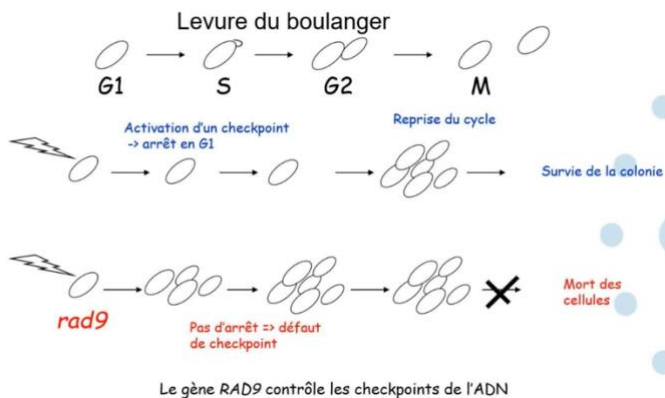
Irradiation d'une cellule qui porte une mutation de sensibilité de radiation au rad52



La cellule s'arrête : on voit au microscope qu'elle va **mourir**. Donc son checkpoint est **actif**. Ce qui signifie que le produit du rad52 n'est pas impliqué dans le checkpoint. En revanche, comme la cellule meurt, elle est **incapable de réparer les dommages**.

⇒ Donc, le rad52 contrôle une protéine impliquée dans la **réparation de l'ADN** après radiation et non dans le checkpoint.

Irradiation d'une cellule qui porte une mutation de sensibilité de radiation au rad9 :



On fait la même expérience en irradiant en G1. Ce qu'on voit est totalement différent. On s'aperçoit que la cellule commence à **se diviser tout de suite** et elle continue à se diviser même en présence de **dommages**.

→ Elle fait donc une **microcolonie** (à la différence de rad52). La cellule va se diviser en présence de dommages et entraîner encore **plus de défauts de l'ADN**. Cela devient insupportable pour la cellule, qui va **mourir par excès de dommages**. Ainsi, il y a une mutation rad9 qui intervient dans le checkpoint.

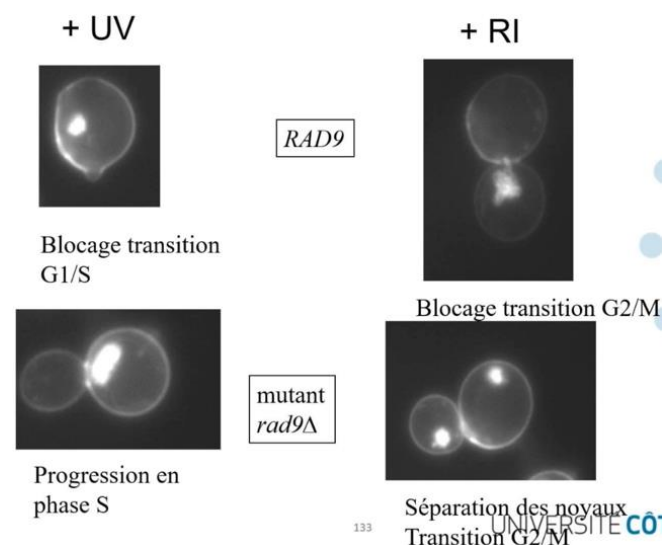
Ces découvertes ont permis de faire toute une série d'expériences et de :

- ❖ Variation du type de dommages
- ❖ Regarder si ces mutants sont :
 - Mutants **généraux** pour différents types de dommages.
 - Mutants **spécialisés** dans un certain type de dommages.

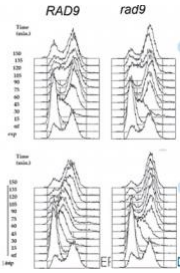
Par exemple : en comparant des radiations UV et des radiations ionisantes.

On s'aperçoit que quelque soit le « donneur de dommages », le même gène **rad9** (checkpoint) est capable d'induire :

- Un **bloquage de la transition G1/S**
- Un **bloquage de la transition G2/M**



Traitement d'une cellule qui porte des agents chimiques de MMF :



+ MMS
agent alkylant qui bloque
la progression de la fourche
de réplication

On peut varier la source de dommages : par des agents chimiques qui vont endommager l'ADN. Notamment des agents alkylants : comme le **MMF** (*méthyl méthane sulfonate*) qui lui-même va bloquer la progression de la fourche.

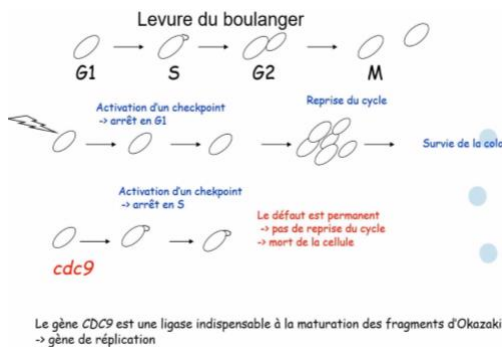
On va suivre le destin de cellules qui ont été traitées au MMF dans :

- ♥ Une cellule de levure sauvage
- ♥ Une cellule mutée pour rad9

Résultat de la cyrtométrie de flux pour analyser le cycle cellulaire des cellules traitées au MMF :

- Cellules sauvages : très fortement **bloquées** en **G1**, puis le temps de se réparer elles vont progressivement **repartir** dans le cycle. On dit qu'elles sont **synchronisées** : c'est-à-dire qu'elles **repartent toutes en même temps**.
- Mutants rad9 : la cellule **ne va pas être bloquée en G1**. Elle va traverser le cycle et mourir après.

Température non permissive d'une cellule qui porte une mutation **cdc9** :



Les chercheurs ont pris des mutants du cycle cellulaire (exemple : **cdc9**) sans irradier les cellules, en passant le mutant **cdc9** à **température non permissive**.

Un **mutant cdc9** va **arrêter** la cellule en **phase S** car le **produit gène CDC9** (*ligase*) est un mutant qui est **indispensable** à la **réplication** et notamment à la maturation des **fragments d'Okazaki**. C'est un **gène de réplication**. Cette fois-ci il n'y a pas d'irradiation **exogène** mais un phénomène **endogène** : une réplication imparfaite qui **va activer un checkpoint**.

Est-ce que c'est le même qu'avec les radiations cdc9 ?

Pour cela, les chercheurs ont fait une étude d'**épistasie** : ils ont couplé les 2 mutations ensemble (*dans la même cellule*) = **cdc9 + rad9**. Afin de voir si rad9 est aussi un **checkpoint d'un défaut mitotique** créé par une mutation endogène.

La réponse est **OUI** : la cellule ne reconnaît pas le dommage. Plutôt que de s'arrêter en phase S, la cellule va **proliférer**, faire une microcolonie et mourir.

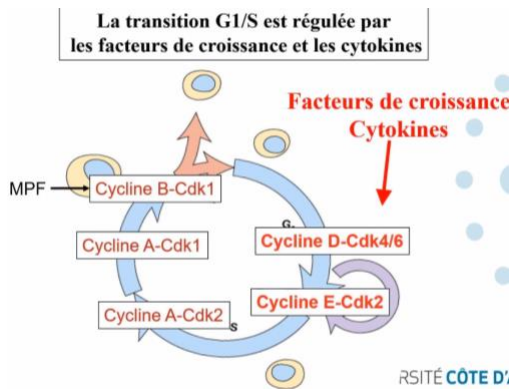
- ♥ Ces mécanismes de **checkpoint** (par exemple **cdc9**) sont **universels**, quel que soit le type de dommage ou de type de transition. « C'est vraiment le cœur de la fonction des cellules. »

Alors, pour la série d'expériences on avait vu que puisque Rad52 mourrait directement et la cellule mourrait seule ☹, son checkpoint n'était pas touché, mais c'était son système de réparation de l'ADN qui était muté. Rad9 en revanche ne frêne pas la multiplication des cellules mutées = checkpoints touchés. Cdc9 est là pour prouver que les phénomènes endogènes peut aussi avoir un impact et activer le checkpoint. Et cdc9 + rad9 sert à s'assurer que ce soit des phénomènes endogènes ou exogènes, le même checkpoint (à défaut mitotique) est activé. ON RETIENT CHECKPOINTS = UNIVERSELS ++++++

B. Les différents points de contrôle du cycle : (on les verra en détails plus tard 😊)

- ♥ Checkpoint G1/S
- ♥ Checkpoint intra-S
- ♥ Checkpoint G2/M
- ♥ Checkpoint mitotique

III) Transition G1/S



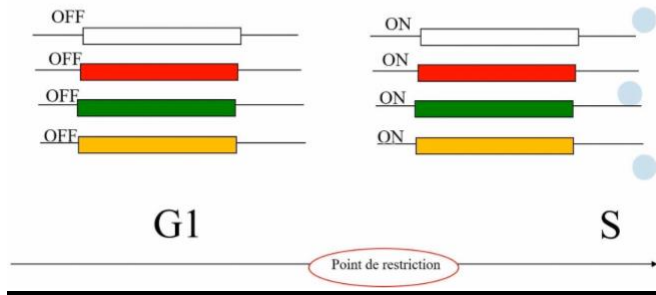
D'un point de vue fonctionnel dans nos cellules eucaryotes, c'est probablement la transition **la plus IMPORTANTE.** Car la transition **G1/S** va déterminer si la cellule va se diviser ou pas.

C'est là où se passent les « grandes décisions », qui sont **dépendantes de la présence d'ordres** que reçoit la cellule à travers des **molécules de signalisation** (*facteurs de croissance, cytokines...*) qui vont activer toute une **cascade d'évènements** et qui vont permettre à la cellule de prendre la décision de franchir cette transition G1/S.

Pour rentrer en phase S, il faut activer la transcription des gènes qui sont indispensables à la réplication.

(Il y a un grand espace blanc parce que les annotations ont tout décalé dans la mise en page que j'avais fait soigneusement donc faites genre qu'il n'est pas là parce que trop la flemme de tout retoucher MERCI!!! <3)

La transition G1-S nécessite la transcription de nombreux gènes

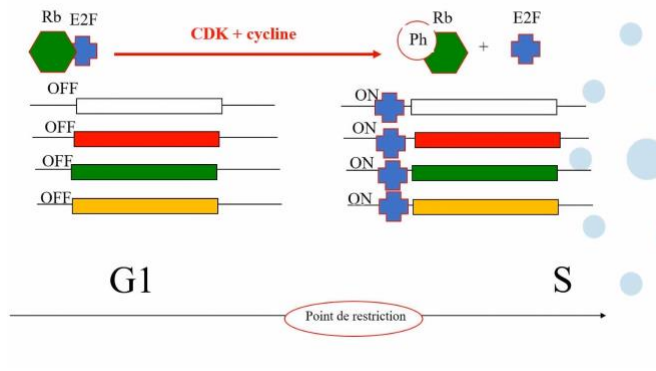


Régulation de la transcription :

L'expression de ces gènes (*polymérase, ligases, hélicases, etc*) est **réprimée** pendant la **phase G1**, et le fait qu'ils soient activés « **ON** » en début de **phase S** va faire que la cellule peut **se répliquer**.

⇒ Le contrôle de l'expression de ces gènes est la cible de ces mécanismes de **régulation** de la **transition G1/S**

La protéine Rb inhibe les facteurs E2F



Facteurs de transcription : **famille E2F**

La famille E2F sont des **facteurs de transcription** qui sont spécialisés pour **activer les gènes de la réplication**.

Quand les gènes E2F sont « on », E2F peut se fixer **sur le promoteur** et **activer la transcription** de ces gènes.

Dans la phase G1, le E2F existe dans la cellule mais ne peut pas se fixer. Il est **séquestré** par une protéine du rétinoblastome = la **protéine Rb** qui **l'empêche de se fixer**.

CDK + cycline va **phosphoryler Rb**, ce qui libère **E2F** et **l'activer**.

Petite explication :

Avant la réplication, E2F est inactif, car il est séquestré par Rb. (Vous voyez sur le schéma ils sont liés et E2F ne peut donc pas se fixer)

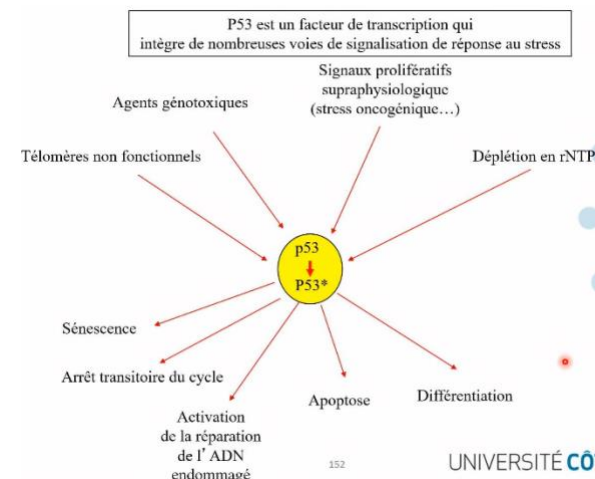
Ce qui va permettre la cellule de passer en phase S, c'est la phosphorylation de Rb. Rb va donc lâcher E2F et E2F va pouvoir faire son boulot et se fixer au promoteur.

IV) P53 et cancers

1. **P53**, une protéine « célèbre »

L'**activation** de p53 va être sous la dépendance d'un certain **nombre de signaux** :

- Endommagements à l'ADN par des **agents génotoxiques**
 - **Télomères non fonctionnels**
 - **Signaux proliférations supra physiologiques** résultent généralement de **l'activation d'oncogènes**
 - Facteurs métaboliques comme **des dépressions en nucléotides**
- ⇒ Autant de situation où la cellule n'a pas envie de se diviser. P53 est activé de différentes façons. Il y a pleins de mécanismes moléculaires qui aboutissent à l'activation de P53.



En fonction du contexte différent de chaque cellule, p53 va activer des gènes qui vont activer :

- La **sénescence cellulaire** : vieillissement cellulaire (*vous verrez le vieillissement cellulaire avec mon co-tut*)
- **Arrêt transitoire du cycle** = le temps de réparer les dommages puis de repartir.
- **Réparation de l'ADN** s'il y a endommagement
- **Activation des gènes pro-apoptotiques** = suicide cellulaire (*on reverra ça dans la leçon sur les morts cellulaires don't worry*)
- **Différenciation et un arrêt du cycle.**

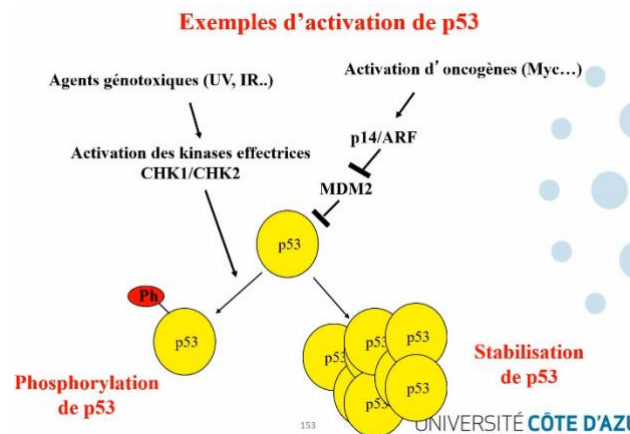
IL EXISTE DEUX VOIES D'ACTIVATION DE P53 :

♥ Par modification post-traductionnelle de P53

1. Des **agents génotoxiques** (UV, RX...) activent à travers une cascade d'événements 2 couples de **kinases effectrices** : **chk1/chk2**
2. Les kinases effectrices vont **phosphoryler** p53 par des cascades de phosphorylation
3. P53 **activée** joue un rôle de facteur de transcription.

♥ Par modification de la quantité de p53

1. Activation par les **oncogènes** (sur-activation / supra physiologique) de p14
2. **P14 est une pédale de frein** capable d'inhiber l'inhibiteur de p53 (= MDM2)
3. **MDM2 est inhibé** (*on a inhibé l'inhibiteur de p53 donc on a activé p53 indirectement*)
4. **Stabilisation** de la quantité p53 (*le but ici est d'augmenter la quantité de p53*).



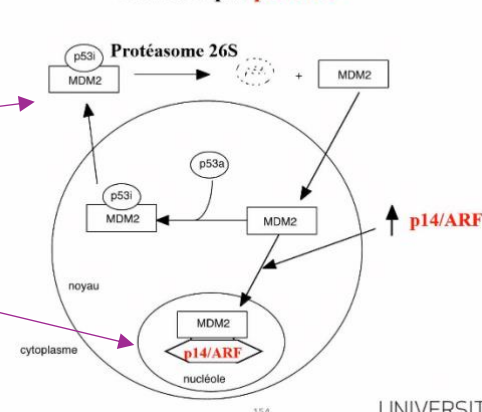
COMMENT AGISSENT MDM2 & p14 ?

MDM2 = protéine qui **inhibe** p53, elle joue un rôle de **navette** entre noyau et cytoplasme.

Elle interagit avec p53 qui est localisée dans le **noyau**. Une fois qu'on a un **complexe MDM2/p53** qui est formé dans le nucléoplasme, il est exporté dans le **cytosol** où il va être pris en charge par le **protéasome 26S** et **dégradé**. P53 peut être synthétisée mais elle présente très peu de quantité parce qu'elle **est rapidement dégradée**.

En cas de signal **oncogénique**, **p14/ARF** est activé. P14/ARF va interagir avec MDM2 pour **l'empêcher d'aller dégrader p53**. P14/ARF va **séquestrer MDM2** dans le nucléole donc P53 ne sera pas dégradé. P53 devient **stabilisé**, il peut agir comme facteur de transcription et rentrer en sénescence, apoptose, etc...

L'inhibition de p53 par MDM2 est abolie par p14/ARF



L'image de moins par moins ça fait + // Inhiber MDM2 revient à augmenter la quantité de p53 // l'image de la voiture, si on lève le pied de la pédale de frein -> la voiture va plus vite // protéasome = dégrader des protéines



St Gigi

ECUE1 : Biologie cellulaire

Lilapoptose

P53 est tellement important dans l'homéostasie cellulaire qu'il est inactivé dans environ la MOITIÉ de tous les cancers.

Pour avoir un cancer :

- On suractive les oncogènes (=gène qui permettent le développement et la multiplication normale des cellules, donc une suractivation entraîne une multiplication trop importante.)
- On désactive les gènes suppresseurs de tumeur (=gène qui permettent d'arrêter une cellule qui se multiplierait trop, si on les désactive le cancer progresse facilement.)

Néanmoins, si l'une des deux conditions est déjà remplie le risque de cancer est accru.

Message cute : Je voulais vous remercier de m'avoir écouté (surtout l'amphi 1 qui m'a eu 2h en dernier cours les pauvres) mais globalement vous êtes tous supers. Vous restez dynamiques jusqu'à la fin. On était tous fatigués par le cycle cellulaire, vous, mes co-tuts et moi, mais malgré ça j'ai kiffé vous faire cours. Continuez comme ça !!

QCM MMMM

A propos du cycle cellulaire, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Les oncogènes sont des gènes dangereux même exprimés normalement
- B) Les gènes suppresseurs de tumeur empêchent le cancer de se développer
- C) L'inactivation de P53 est présente dans de nombreux cancers
- D) MDM2 est séquestré dans le nucléole par la protéine p14/ARF
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Correction après les dédiiiiis

C'est la fin de cette première approche du cycle cellulaire, c'est le moment des dédiiiiiiiis :

Dédi à TOI qui révise cette fiche et qui a le courage de suivre la tut' rentrée malgré le beau soleil dehors. Tes efforts seront récompensés BRAVOOO.

Dédi au tutorat qui est toujours au top

Dédi à mes parents ♡ qui m'ont soutenu pendant mes DEUX P1 (oupsssi), merci pour les appels tous les soirs et les bons repas quand je rentrai le week-end

Dédi à Sara, Lucile, Suzanne, Antonin, Kellyan, Alex et Loyann que j'ai pas vu beaucoup pendant l'année mais qui m'ont pas oublié

Dédi spéciale à Simon, courage pour ta las2 à Rouen, je sais que tu vas y arriver et tu vas ramener le sud en Normandie 🐾

Dédi coquette à Ophélie et Camilia, vous avez rendu ma las2 tellement plus agréable, merci pour les TPs, les révisions la veille des partiels, les sorties et les craquages nerveux tournés à la rigolade

Dédi à Yacine, Houcine, Elly, JP qui ont rendu notre las2 plus facile et qui sont devenus des copains

Et de nouveau dédi à Sara parce qu'elle le mérite et que c'est la plus forte. Tu vas tout réussir !!!!!

A : faux -> les oncogènes ne sont dangereux uniquement s'ils sont surexprimés. Exprimé normalement ils sont même nécessaires au développement normal des cellules ; B vraie ; C vraie ; D vraie