# LE CYCLE CELLULAIRE

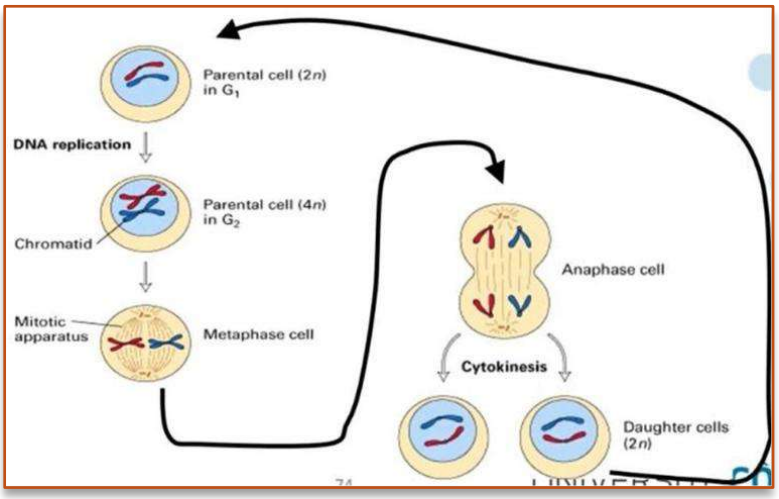
## I. Régulation du cycle cellulaire

> *« Le rêve d'une bactérie est de devenir deux bactéries »*
> *-François Jacob*

Cette phrase s'applique bien aux organismes **procaryotes** qui se divisent en deux par **défaut** *(tant qu'ils ont de quoi se nourrir évidemment).*

En revanche cela s'applique moins aux cellules **eucaryotes** qui, pour se diviser, ont besoin d'un **ordre**.

Ces évènements qui sont associés à cette division cellulaire s'appellent le **CYCLE CELLULAIRE**. Le but est qu'une **cellule parentale** donne **deux cellules filles identiques ++**




**1.** En phase **G1** on a une cellule eucaryote diploïde contenant un nombre double de chromosomes => **2n chromosomes** (cad 1 paire de k à une seule chromatide).
**2.** En phase **S** (synthèse) on a la **réplication**.
**3.** En phase **G2** on obtient une cellule à **4n chromosomes** (cad 1 paire de k à deux chromatides)
**4.** Lors de la division on fait face à la séparation des chromosomes en 2 cellules filles dans un processus appelé **l'anaphase** (étape de la **mitose**)
**5.** Enfin, la **cytokinèse**, assurée par les myosines de type II, sépare les deux cellules filles, chacune contenant **2n chromosomes**.

**Ainsi, 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.**

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

## a) Identification des mutants de progression du cycle cellulaire

On cherche des **mutations conditionnelles**, c'est-à-dire des mutations dont l'effet délétère sur le cycle cellulaire ne s'expriment que dans certaines conditions. On retrouve des **conditions favorables** dans laquelle les cellules poussent **normalement**, mais également des conditions **moins favorables** permettant l'étude de leur **phénotype** lors du blocage cellulaire.

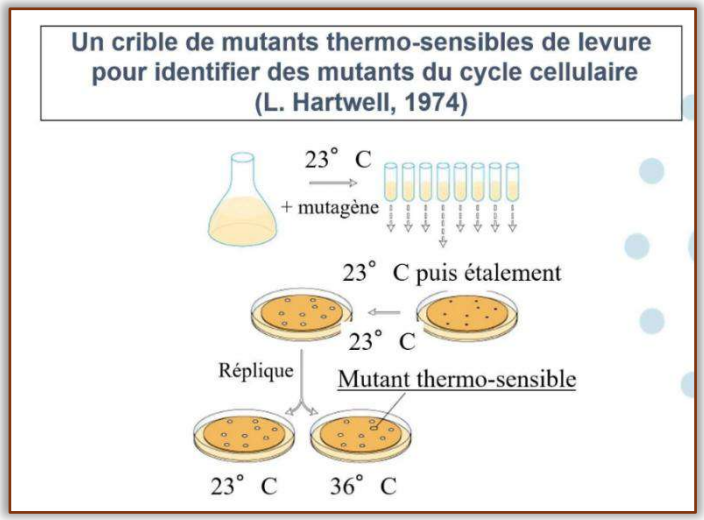
| MUTATIONS THERMOSENSIBLES | MUTATIONS CRYOSENSIBLES |
|---|---|
| Sensibles aux hautes températures | Sensibles aux basses températures |

→ La température est dite **permissive** lorsque la **mutation n'est pas exprimée** : on fait face au **PHENOTYPE SAUVAGE** (normal)

→ La température est dite **non permissive** lorsque la **mutation est exprimée** : on fait face au **PHENOTYPE MUTE**

Partant de ce principe, ces mutations ont été identifiées et étudiées par un chercheur dans des cellules de levures (cellules eucaryotes unicellulaires) dont leurs mécanismes sont semblables aux nôtres. La partie de la colonie exprimant la **mutation thermosensible** est **incapable de se diviser** lorsque la température s'élève : ce sont des **mutants thermosensibles**.

- **Expérience de Li Hartwell**
  1. Il a fait pousser des levures à 23°C en présence d'un **mutagène** pour augmenter le nombre de mutations
  2. Il les a étalées pour avoir des colonies à 23°C (=température permissive)
  3. Il a fait des répliques de la boite à 23°C sur une autre boite, cette fois à 36°C.




En temps normal, les cellules poussent et forment des colonies aussi bien à 23°C qu'à 36°C. Or il a constaté qu'en présence du mutagène certaines des colonies poussent à 23°C mais sont absentes à 36°C.

→ Ainsi cette incapacité de division lors de hautes températures est due aux **MUTANTS THERMOSENSIBLES !**

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

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

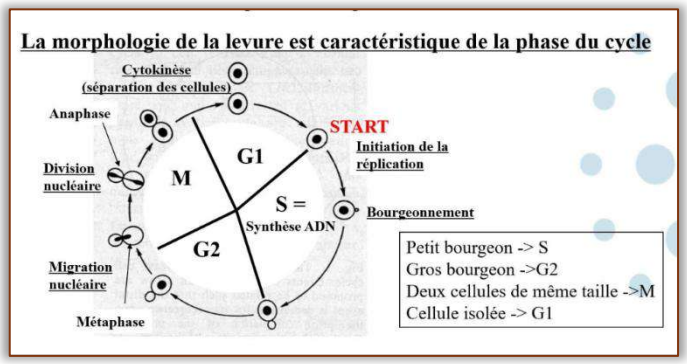
## b) Isolement des souches mutantes dans 32 gènes essentiels pour la progression de la division cellulaire = gène CDC

▪ *A quelle phase du cycle les mutants CDC sont-ils bloqués 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.

*→asymétrique ici veut dire que l'aspect de la levure change en fct de l'étape du cycle cellulaire (ex : S= petit bourgeon, G2= gros bourgeon etc...)*

| | |
|---|---|
| **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 |




## c) Détermination microscopique de différentes phases du cycle cellulaire : exemple du mutant CDC13

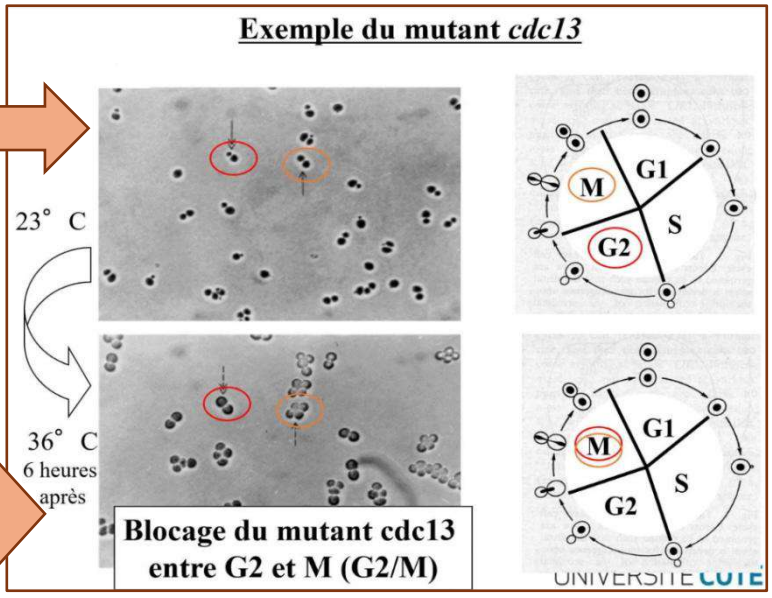
**À TEMPÉRATURE PERMISSIVE**

Les cellules se divisent dans des phases différentes du cycle

**À TEMPÉRATURE NON PERMISSIVE**

La cellule en **phase M** (en orange) est capable de compléter le **cycle cellulaire** (donnant 4 cellules)

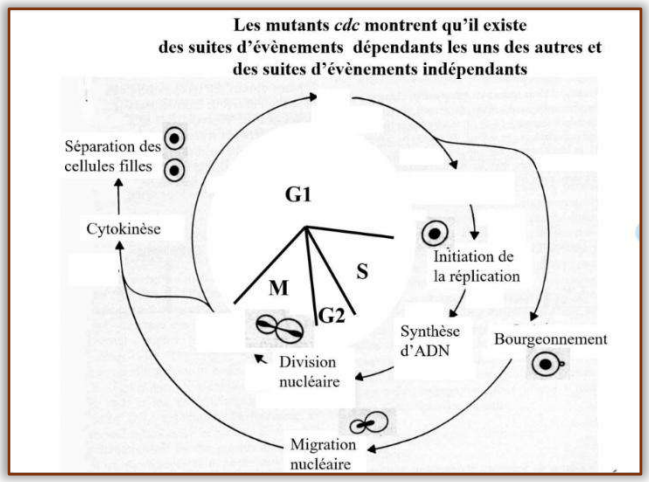
La cellule en **phase G2** (en rouge) s'est peu développé mais elle reste essentiellement **bloquée**. Elle ne peut pas faire le cycle cellulaire. **La mutation CDC13 est bloquée quelque part entre G2 et M.**




Ainsi, on en déduit que 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 !**

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!



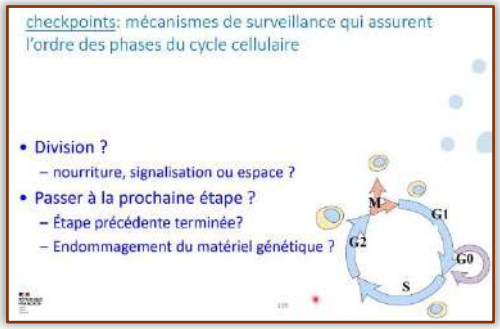

Par des analyses génétiques qui se sont complexifiées en combinant différents mutants, ils ont montré qu'il existe toute une série d'évènements qui dépendent des uns et des autres. Par exemple :

- 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.

Donc il y a une série d'événements qui dépend des uns des autres. En revanche, certains évènements peuvent être découplés les uns des autres, passant par exemple de la phase G1 directement à la migration cellulaire.

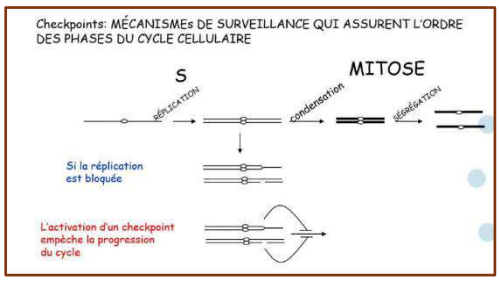
## II. Les points de contrôle : les checkpoints

La succession d'événements au cours du cycle cellulaire implique un contrôle qualité qui vérifie que l'étape précédente est bien terminée. Ces points de contrôle s'appellent **CHECKPOINT++**



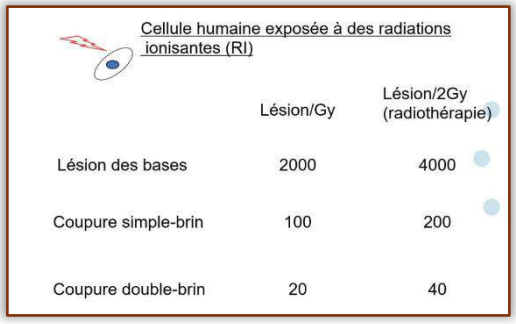

> Exemples : alignement des chromosomes sur la plaque équatoriale, surveillance de la quantité de nourriture présente, interaction avec les molécules de signalisation…

### a) Universalité des checkpoints




Ce mécanisme de surveillance peut être étudié génétiquement, nous allons voir l'exemple des différentes phases du cycle cellulaire.

Imaginez qu'il y ait un accident pendant la réplication. Cela pourrait être un blocage de la réplication, un manque de polymérase, de l'ADN endommagé… Une **cellule normale** réagit immédiatement en activant un **checkpoint** (ici checkpoint 113) qui **bloquera la progression de la réplication** pour limiter les erreurs.




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

Pour avoir un ordre d'idées (par cellule et par jour) :

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

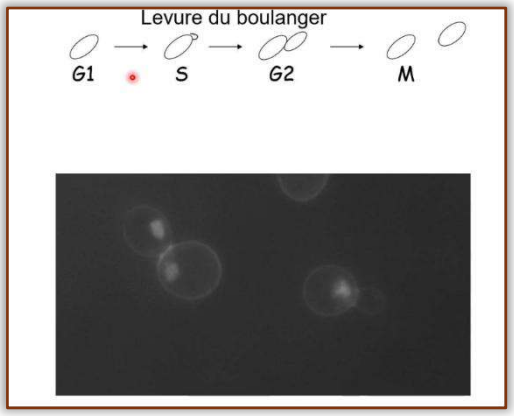
→ Pour **les endommagements de l'ADN**, les plus dangereux sont les **coupures doubles brins** : elles sont minoritaires mais les plus dangereuses car elles sont **difficiles à réparer sans créer d'autres dommages**.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

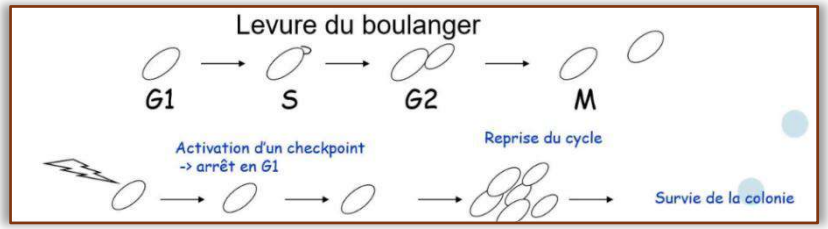
## Différentes observations au microscope :

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**



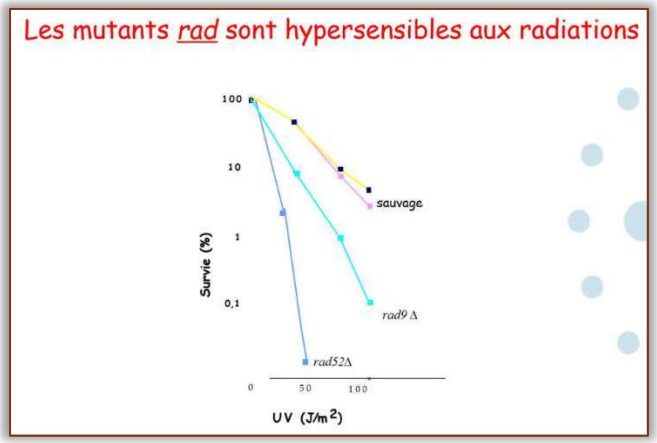

## IRRADIATION D'UNE CELLULE NORMALE SAUVAGE




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

On **irradie** les **cellules en G1**, et on constate 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.

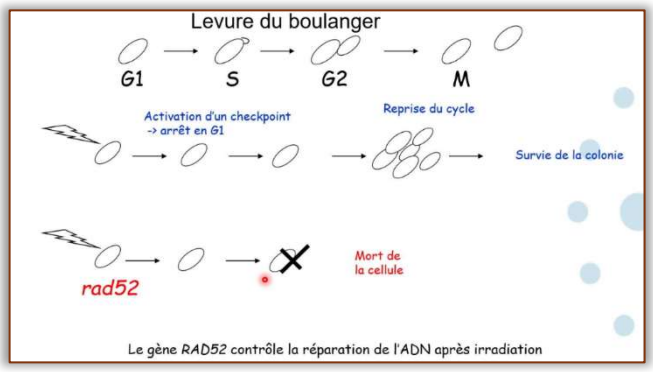



Les mutations vont rendre ces levures hypersensibles aux radiations : c'est ce qu'on appelle les **mutations rad**. Le graphique montre la survie des cellules en fonction de la dose d'irradiation :

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

## IRRADIATION D'UNE CELLULE QUI PORTE UNE MUTATION DE SENSIBILITE DE RADIATION AU RAD52

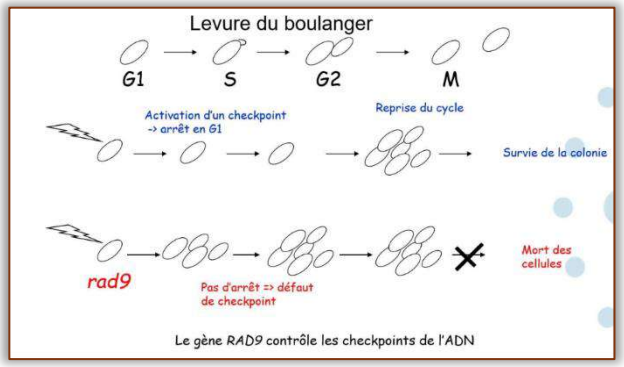
La cellule s'arrête : on voit au microscope qu'elle va mourir → son **checkpoint est actif**. Cela signifie donc que le produit du **rad52** n'est **pas impliqué dans le checkpoint**. En revanche, comme la cellule meurt, elle est **incapable de réparer les dommages**.




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

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

## ⚡ IRRADATION D'UNE CELLULE QUI PORTE UNE MUTATION DE SENSIBILITE DE RADIATION AU RAD9

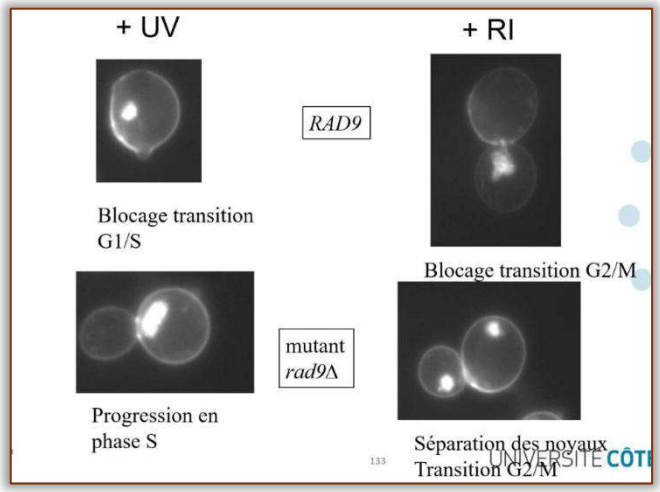



On fait la même expérience en irradiant en **G1**. Ce qu'on voit est totalement différent. On s'aperçoit que la cellule **commence à se diviser** tout de suite et elle continue à se diviser **même en présence de dommages**.

Elle fait donc une micro-colonie *(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 varier le type de dommages et de regarder si ces mutants sont :

- Mutants **GÉNÉRAUX** pour différents types de dommages.
- Mutants **SPÉCIALISÉS** dans un certain type de dommages.

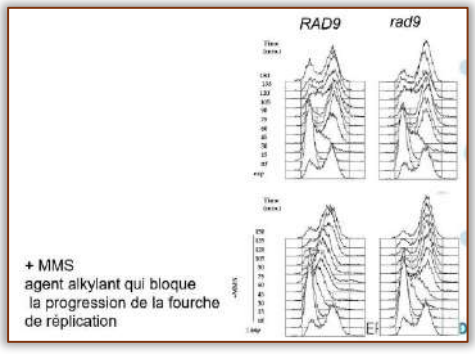



Par exemple : en comparant des radiations UV et des radiations ionisantes, on s'aperçoit que quel que soit le "donneur de dommages", le même gène rad9 (checkpoint) est capable d'induire un **blocage de la transition G1/S** et un **blocage de la transition G2/M**.

## ⚡ TRAITEMENT D'UNE CELLULE QUI PORTE DES AGENTS CHIMIQUES DE MMS

On peut varier la source de dommages en utilisant des agents chimiques qui vont endommager l'ADN, notamment des **agents alkylants comme le MMS** (méthyl méthane sulfonate) qui va bloquer la progression de la fourche. On va suivre le destin de cellules qui ont été traitées au MMS dans :

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



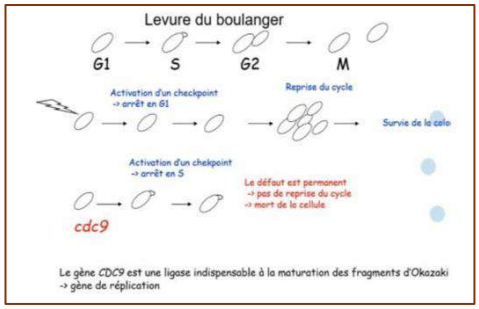

💉 Résultat de la cyrtométrie de flux pour analyser le cycle cellulaire des cellules traitées au MMS

- **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.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

### ⚡ 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.

Chez un mutant **cdc9**, la cellule se bloque en **phase S** car le gène CDC9, qui code une **ligase** essentielle à la réplication, est défectueux. Cette ligase est indispensable pour la maturation des fragments d'Okazaki, donc pour une **réplication correcte**. Ici, l'arrêt ne provient pas d'une irradiation externe mais d'un problème **endogène** : une réplication incomplète qui déclenche l'activation d'un **checkpoint**.

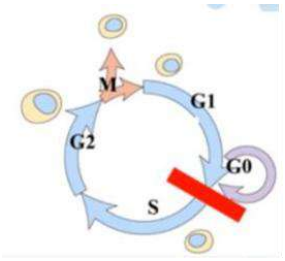
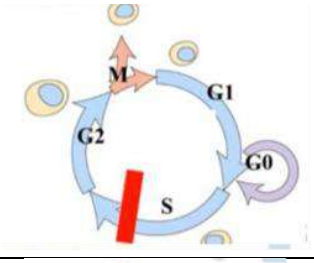
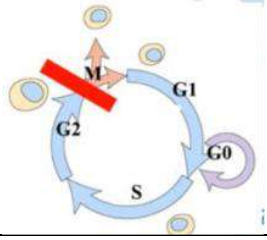
#### ▪ Est-ce que c'est le même qu'avec les radiations cdc9 ?

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 micro-colonie et mourir !

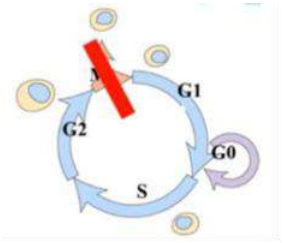
→ Ces mécanismes de **checkpoint** (ex : cdc9) sont **universels**, quel que soit le type de dommage ou de type de transition. 🎗️🎗️ *« C'est vraiment le cœur de la fonction des cellules »*

## b) Les différents points de contrôle du cycle

| | |
|---|---|
| **CHECKPOINT G1/S qui contrôle :**<br>-Taille des cellules<br>-Nourriture<br>-Signalisation<br>-Endommagement de l'ADN |  |
| **CHECKPOINT intra-S qui s'active :**<br>-S'il y a un blocage de la réplication. Ce n'est pas forcément un blocage définitif : s'il n'y a pas trop de dommages, on peut réparer la réplication<br>-Endommagement de l'ADN |  |
| **CHECKPOINT G2/M :**<br>-Activation de MPF<br>-Complétion de la réplication<br>-Taille des cellules<br>-Endommagement de l'ADN |  |

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

**CHECKPOINT MITOTIQUE**
-ACP-CDC20 contrôlé par MAD2
-Attachement des chromosomes au fuseau




**RECAP ++** *(merci à Sandrine pour ce récap vraiment >>>)*

**Gène CDC13 →** transition G2/M

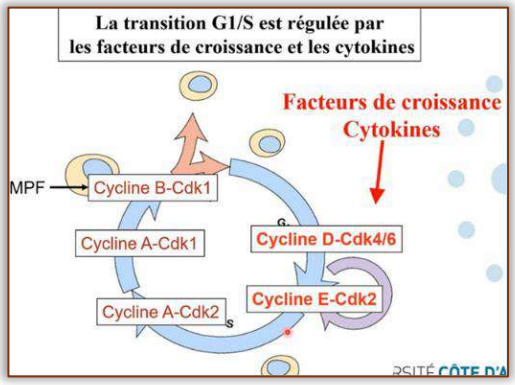
**Checkpoint 113 →** progression de la réplication

**Gène RAD52 →** protéine impliquée dans la réparation de l'ADN

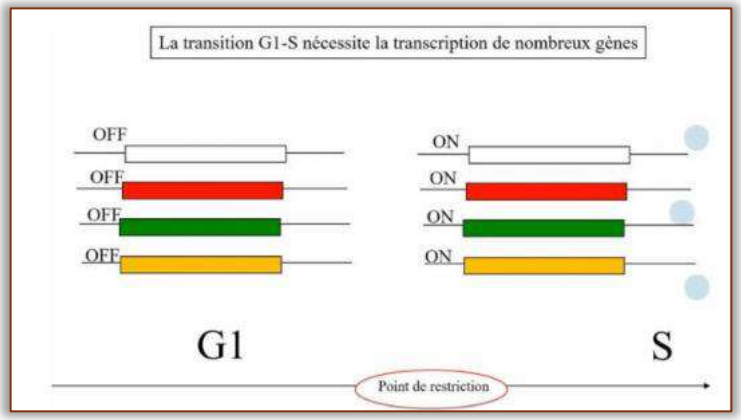
**Gène RAD9 →** checkpoints (blocage transitions G1/S et G2/M) + défaut mitotique

**Gène CDC9 →** protéine pour la réplication (ligase)

## III. Transition G1/S




D'un point de vue fonctionnel, dans nos cellules eucaryotes, la transition la plus importante est la **G1/S** car elle va déterminer si la cellule va se diviser ou pas. C'est à ce moment que les **grandes décisions** sont prises, dépendantes de la **présence d'ordres** que reçoit la cellule à travers des **molécules de signalisation** (facteurs de croissance, cytokines…). Ces mêmes molécules vont activer toute une **cascade d'évènements** permettant à la cellule de prendre la décision de franchir cette transition **G1/S**. Ainsi, pour rentrer en **phase S**, il faut activer la **transcription** des gènes indispensables à la réplication.

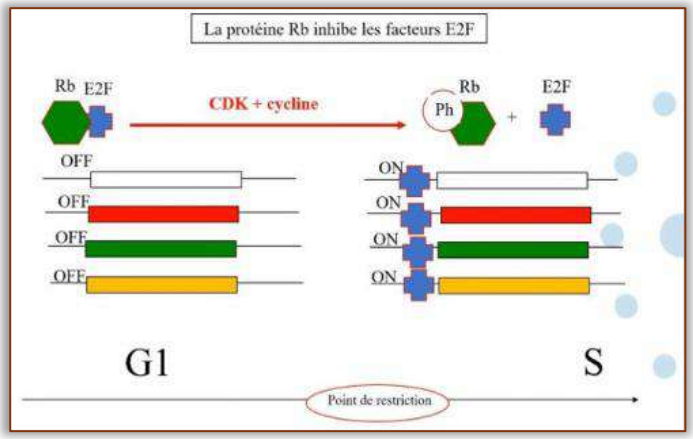



**▪ Régulation de la transcription :**

**L'expression de ces gènes** *(polymérase, ligase, hélicase…)* est **réprimée** pendant la phase **G1**. Puis, en début de **phase S**, ces mêmes gènes vont être **activés "ON"**, ce qui va faire que la cellule peut se répliquer.

Ainsi, le contrôle de l'expression de ces gènes est la cible de ces mécanismes de régulation de la **transition G1/S**.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!




**▪ Facteurs de transcription → famille E2F**

La **famille E2F ++** sont des facteurs de transcription spécialisés pour **activer les gènes de la réplication**. Une fois que les gènes E2F sont **"ON"**, E2F va 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. On dit qu'il est **séquestré** par une protéine du rétinoblastome (= **protéine Rb**) qui l'empêche de la fixer. Pour libérer notre E2F et l'activer, la **phosphorylation de Rb par le complexe CDK + cycline est nécessaire**.

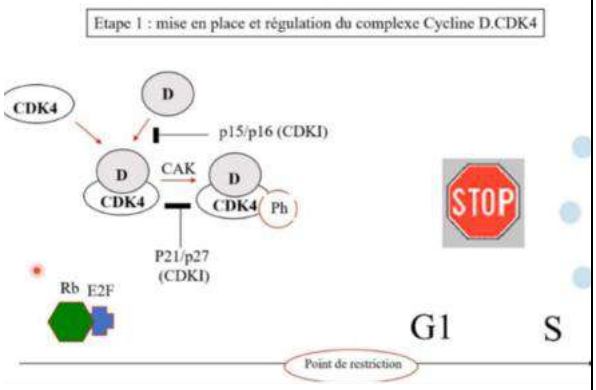
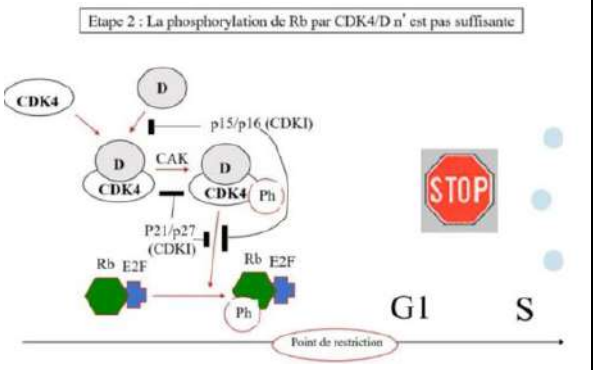
*En gros :*

*-En G1, **E2F est séquestré par Rb** → donc inactif.*

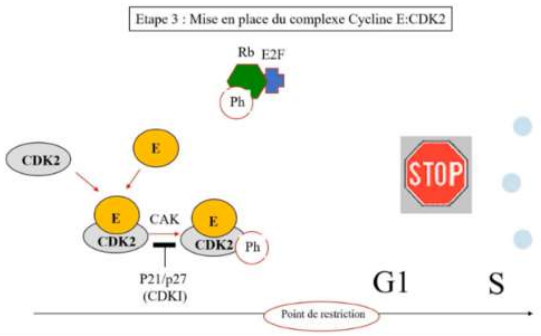
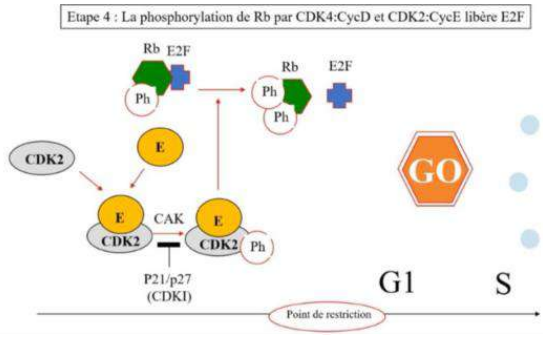
*-Pour entrer en phase S, **Rb est phosphorylé**, ce qui **libère E2F**.*

*-E2F se lie au promoteur et **active la transcription** des gènes de réplication → **entrée en S**.*

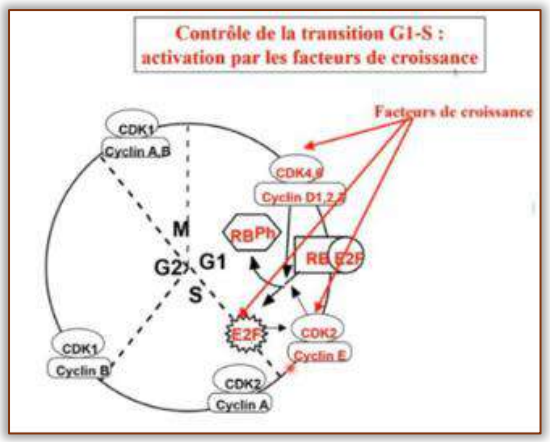
## a) Les étapes de la transition G1/S

| | |
|---|---|
| Étape 1 : **MISE EN PLACE ET RÉGULATION DU COMPLEXE CYCLINE D/CDK4**<br><br>▪ **Début de G1** : la cellule commence à recevoir des ordres pour se diviser qui vont agir sur les complexes **cycline/CDK** (hétérodimère).<br><br>▪ Le premier complexe cycline/CDK à être activé est le complexe **cycline D/CDK4++**<br><br>▪ Pour activer **l'activité kinase** de ce complexe il faut que les **2 protéines soient assemblées** et que la **cycline D** soit **produite** et **interagisse** avec **CDK**. |  |
| Étape 2 : **LA PHOSPHORYLATION DE Rb PAR CDK4/D N'EST PAS SUFFISANTE**<br><br>▪ Une fois que le complexe a interagit, il doit encore être phosphorylé par une autre kinase : la kinase **CAK++**. Elle va **activer** ce complexe **cycline/CDK4**.<br><br>▪ Le complexe **cycline/CDK4** activé va phosphoryler **Rb**.<br><br>▪ Sur le schéma ci-contre on voit plusieurs protéines : p15, p16, p21 (*p correspond à protéine et le numéro à côté de cette dernière au poids moléculaire en kDa donc 16= 16 000).* Ces protéines sont des **CDKI** (I pour inhibiteurs, donc ce sont des inhibiteurs de CDK). Elles agissent comme des |  |

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

| | |
|---|---|
| **pédales de frein**++. En fonction du contexte, on peut avoir besoin de ralentir le cycle cellulaire pour limiter la division, et dans ces cas-là on appuie sur la pédale de frein en exprimant le produit de ces gènes (p15, p16) qui vont inhiber différentes étapes d'activation (formation du complexe cycline D-CDK4, l'activation par CAK, phosphorylation du Rb…). Certains peuvent agir à plusieurs niveaux. | |
| Étape 3 : **MISE EN PLACE DU COMPLEXE E/CDK2**<br><br>▪ La phosphorylation de Rb par cycline D/CDK4 **n'est pas suffisante** puisqu'une deuxième phosphorylation est nécessaire.<br><br>▪ Un autre complexe **cycline E/CDK2** va phosphoryler à son tour Rb. |  |
| Étape 4 : **LA PHOSPHORYLATION DE Rb PAR CDK4-CYCLINE D ET CDK2-CYCLINE E LIBÉRE E2F**<br><br>▪ Deuxième vague de phosphorylation de Rb par le couple cycline E/CDK2 → **HYPERphosphorylation** de Rb = **suffisante et nécessaire**.<br><br>▪ **E2F** est alors **libéré** de sa liaison avec Rb par cette hyperphosphorylation. E2F devient par conséquent capable **d'activer la transcription des gènes de réplication** et donc de passer la **transition G1/S ++** |  |

## b) Schémas récapitulatifs du cycle cellulaire

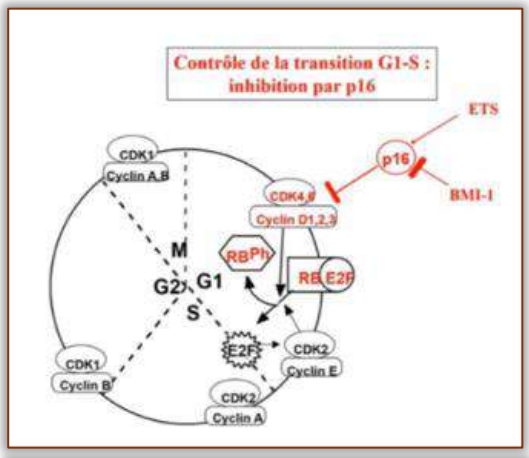


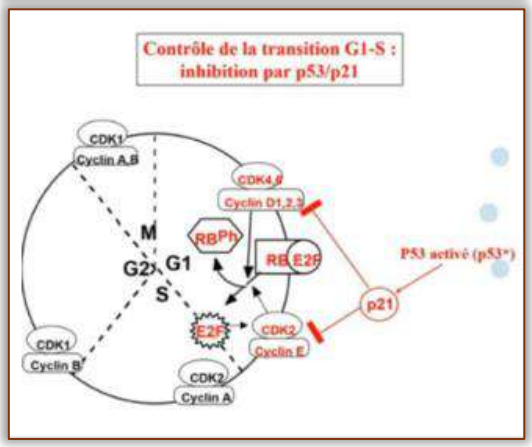

**FACTEURS DE CROISSANCE**

Si on replace ce qu'on a dit dans le cycle cellulaire c'est la reprise exacte de ce qu'on a dit.

L'action successive de ces **2 couples cycline/cdk**, dont l'activation est sous la dépendance de **facteurs de croissance**, a pour but de **libérer E2F** pour la transcription des gènes de la phase S (*c'est ce qu'on a dit tout à l'heure mdr*)

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!




**SIGNALISATIONS**

▪ La **'pédale d'accélération'** : les signaux en amont sont les **facteurs de croissance**, ce sont des signaux activateurs

▪ La **'pédale de frein'** : Elle est activée en amont, avec des **facteurs de transcription** (ETS) ou d'autres inhibiteurs (ex: BMI-I) qui vont réguler. Ce sont donc des facteurs de régulation de l'homéostasie cellulaire parce qu'ils vont décider si la cellule se divise ou pas.

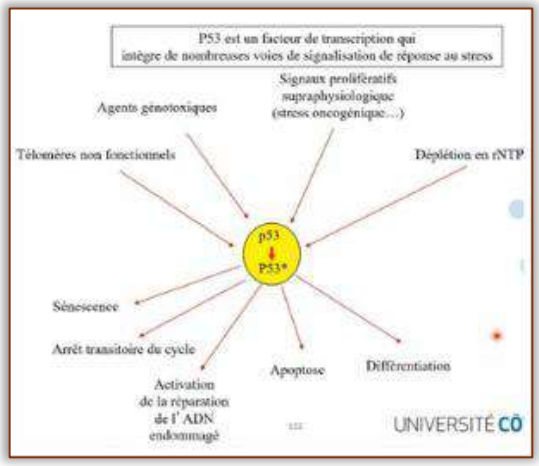
Ils vont eux-mêmes reconnaître un certain nombre de signaux exogènes ou endogènes de la cellule. La cellule va intégrer ces infos pour déterminer si elle se divise ou pas. Ces signaux vont agir sur :

- **p16**

- **p21**, qui est lui-même sous la dépendance d'une protéine **p53** (= grand centre d'intégration de l'information dans la cellule). p53 est un facteur de transcription qui a beaucoup de gènes sous sa dépendance d'expression. p21 est directement activé par p53, donc **p53= pédale de frein**.

# IV. p53 et cancers

## a) 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 de **prolifération supra-physiologiques** résultant 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. Il existe une multitude 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 à leur tour activer :**

- La **sénescence cellulaire** : vieillissement cellulaire

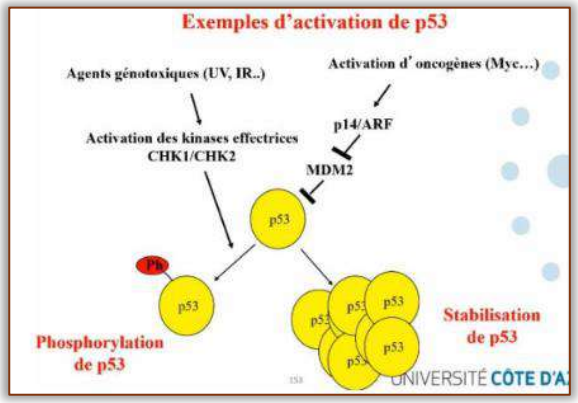
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

- **Arrêt transitoire du cycle** : le temps de réparer les dommages puis de repartir
- **Réparation de l'ADN** si endommagements
- Activation des **gènes pro-apoptotiques** : suicide cellulaire
- **Différenciation et arrêt du cycle**

## + IL EXISTE DEUX VOIES D'ACTIVATION DE P53 +

### a) Par modification post-traductionnelle de p53

1. Des **agents génotoxiques (UV, RX…)** activent à travers une cascade d'évènements 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



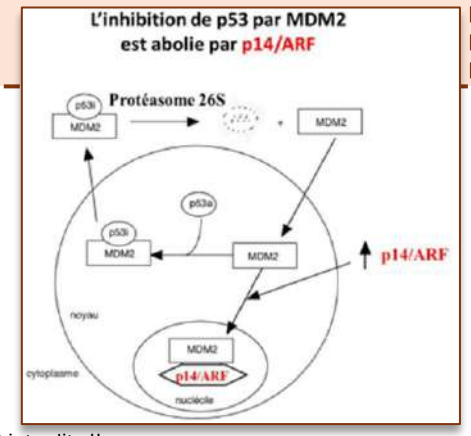

### b) Par modification de la quantité de p53

1. Activation par les **oncogènes** (suractivation supra physiologique) de **p14**
2. p14 est une **pédale de frein** capable d'inhiber **l'inhibiteur de p53 (= MDM2)**
3. **MDM 2 est alors inhibé** *(comme on inhibe l'inhibiteur de p53, on active INDIRECTEMENT p53)*
4. **Stabilisation** de la quantité p53 *(on veut augmenter sa qtité)*

### ZOOM SUR LE MODE DE FONCTIONNEMENT DE MDM2 ET p14

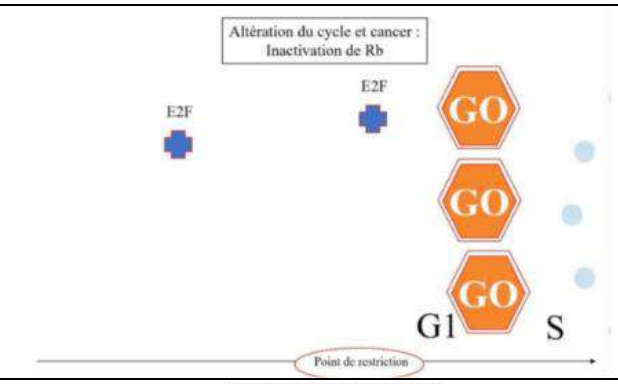
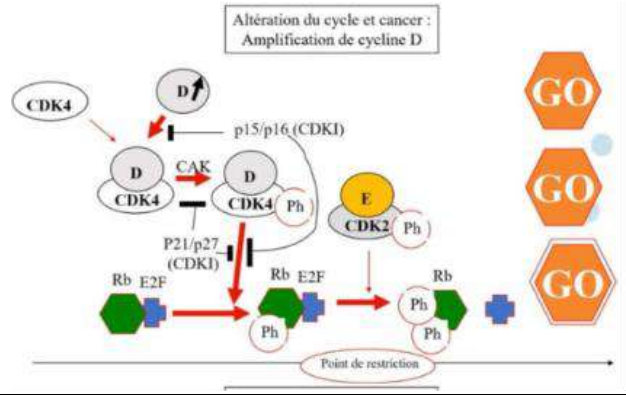
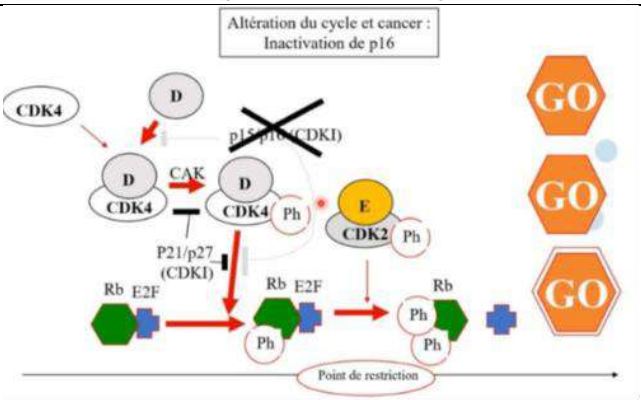
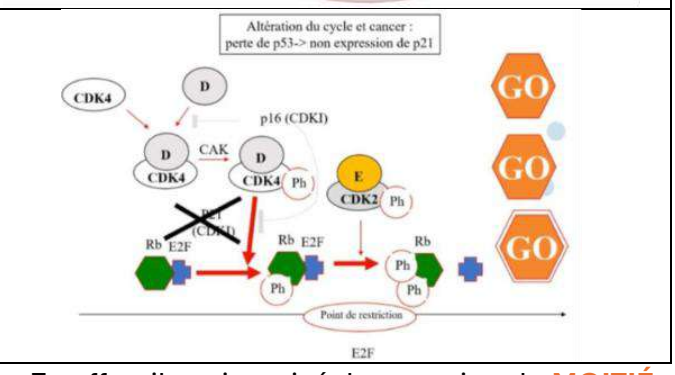
▪ **MDM2** est une protéine qui **inhibe p53** jouant le rôle de **navette** entre le **noyau** et le **cytoplasme**. Elle interagit avec **p53** qui se trouve dans le noyau pour former le **complexe MDM2/p53** dans le nucléoplasme. Ce complexe sera exporté dans le cytosol où il sera pris en charge par le **protéasome 26S** qui va le **dégrader++ p53** peut donc être synthétisée mais elle présente **très peu de quantité** car elle est rapidement dégradée.

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




Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

## b) Exemples d'altération et de pathologies

| | |
|---|---|
| **INACTIVATION DE Rb**<br><br>Un certain nombre de cancers vont **inactiver Rb**. Rb est un « **gène suppresseur de tumeurs** » **++** : cad qu'en son absence, on favorise le cancer. Lorsque Rb est muté, il n'inhibe plus E2F, ce qui provoque une hyperactivation du cycle et E2F s'active de manière inopinée. |  |
| **AMPLIFICATION DE CYCLINE D**<br><br>On retrouve dans le cancer des amplifications du gène de la **cycline D** : s'il y a beaucoup plus de cycline D, on va favoriser cette activation et on va avoir tendance à appuyer de manière trop importante sur la **pédale d'accélération**. |  |
| **INACTIVATION DE p16**<br><br>Dans de nombreux cancers, on peut **inhiber** la **pédale de frein** pour aller plus vite. On peut donc retrouver une inactivation **p16.** |  |
| **NON-EXPRESSION DE p21 OU PERTE DE p53**<br><br>On retrouve une **non-expression de p21**, par une **perte de p53**. |  |

**p53** est très important dans **l'homéostasie cellulaire**. En effet, il est inactivé dans environ la **MOITIÉ** de tous les cancers. Ainsi, pour avoir un cancer :

- On **suractive les oncogènes** (=gènes 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** (=gènes 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.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

# ✨ 🧣 !!!! DEDIIIIIIIISS !!!! 🧣 ✨

-Ma 1ere dédi va à ma grande sœur d'amour ✨ **Asia** ✨ qui a toujours été là pour moi (*depuis ma naissance carrément mdr)*. Merci d'avoir été aussi patiente avec moi quand je te posais 1000 fois les mêmes questions, de m'avoir motivé à travailler, et surtout d'avoir toujours cru en moi !! Tout le monde mérite une Asia dans leur vie 💗 *(mais pas la mienne, trouvez-vous qqn d'autre 🧣)*

-Dédi à Sandrine et Charlotte ces reines qui ont toujours été là pour moi aussi 👑 ❤️

- Dédi à Iris, Roxane et Lucie, les meilleures rencontres de ma LAS1 ❤️

- Dédi au Tutorat sans lequel je n'aurais jamais réussi à passer en P2 !

-Dédi à la LAS2 SV, jamais dans la vie j'aurais cru faire cette dédi mais franchement c'était une année cool (mais pas à refaire 💀)

-Dédi aux LAS2 SV, ce n'est pas facile mais avec du travail et de la persévérance vous pouvez y arriver, il y en a plein qui réussissent tous les ans donc ne vous faites pas démoraliser par la charge de travail!! Surtout n'hésitez pas à utiliser les supports proposés sur le drive *(c'est très important)* et à me poser des questions si jamais vous avez des soucis, on est là pour ça !!

- Dédi à mes co-tuts d'amour ❤️

- Dédi à la TTR ❤️

Et surtout...

## ✨ DEDIS A TOI POUR AVOIR FINI CE PREMIER COURS DE BIOCELL !! ✨

Ce n'est pas un cours facile donc chapeau si tu as réussi à arriver jusqu'au bout ! Prends-toi une petite pause bien méritée !!

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!