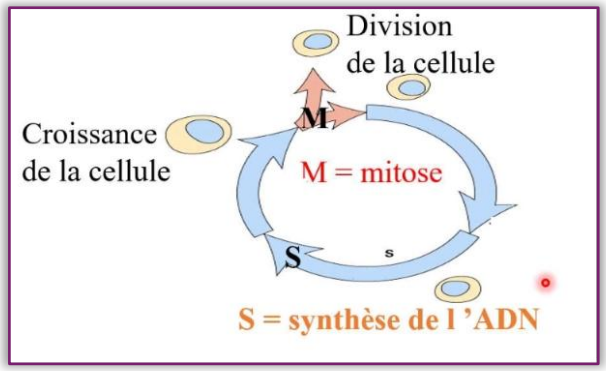
LA MITOSE

INTRODUCTION



La **mitose** (ou **phase M**) se produit quand une cellule, après avoir **dupliqué son ADN**, sépare les deux chromosomes dans **2 cellules filles identiques**. C'est une étape majeure du cycle cellulaire.

→ Qu'est-ce qui déclenche la mitose ?

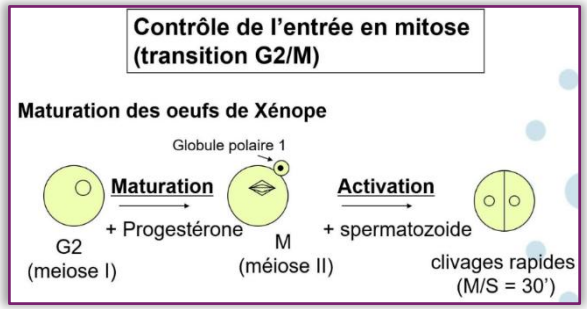
La description des approches expérimentales ayant abouti à la compréhension du mécanisme de cette **transition entre la phase G2 et la mitose**, est une des découvertes en biologie particulièrement fondamentales de ces 50 dernières années. À partir d'études sur des modèles très différents les uns des autres, on converge vers un **mécanisme universel++**

I. Complexe cycline – CDK, différentes "expériences fondamentales"

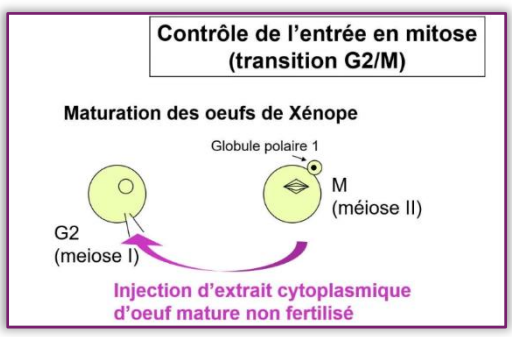
🔬 ETUDE 1 : LES ŒUFS DE CRAPAUD AFRICAIN XENOPE

Les œufs du crapaud de Xénope sont souvent utilisés pour les études du cycle cellulaire et de la méiose car ils sont faciles d'utilisation. Sous l'action de la **progestérone**, l'œuf est activé et finit sa première division méiotique, avec expulsion du **premier globule polaire** : il va entrer en **méiose II** *(deux)* et se bloquer au niveau de la **mitose**.

→OBJECTIF : comprendre les éléments qui sont présents dans l'œuf activé et qui vont permettre de déclencher la mitose



Il suffit d'injecter des extraits d'œuf qui ont été maturés (activés et non fertilisés) dans des œufs bloqués en méiose et de rechercher la substance dans cet extrait qui a été capable d'induire la mitose. Le raisonnement des chercheurs de l'époque était que cette substance devait être un facteur déclenchant la mitose.



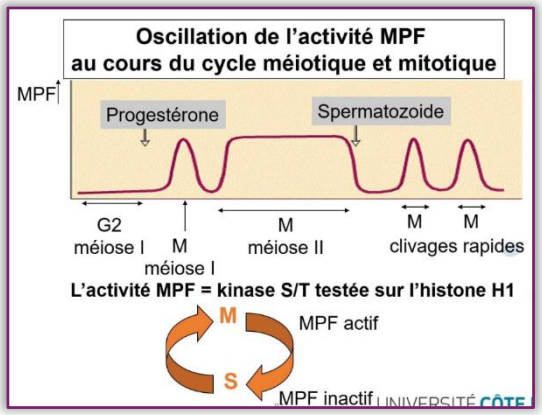
C'est à partir de ce type d'expérience, que les chercheurs ont pu purifier un facteur qu'ils ont appelé : **MPF → Maturation Promoting Factor++**. Il s'agit du facteur promoteur de la **phase M (mitose)**. Ils ont caractérisé biochimiquement ce facteur et ils ont découvert que ce facteur correspondait à une **activité enzymatique**.

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

Cette activité enzymatique est une **activité kinase** (protéines/ARN) qui sont capables de rajouter un résidu phosphate sur des sites accepteurs (protéines, lipides ou ADN). Plus spécifiquement, c'est une **kinase ST (sérine/thréonine)**.

On utilise un test enzymatique qui se sert d'une protéine cible. Cette protéine sert à tester le niveau d'activité (quantité d'enzymes dans l'extrait étudié) :

- En **phase M (mitose)** : **MPF-actif**, il y a une **activité kinase**
- En **phase S** : **MPF-inactif**, l'activité kinase est **perdue**



Les chercheurs ont donc repris les expériences sur les œufs du xénope et ont mesuré l'activité MPF, et ils ont observé :

ACTIVATION PAR LA PROGESTERONE	**Pic de MPF** après l'activation, qui déclenche la mitose et donc la méiose II
MEIOSE I	**MPF reste haut** pendant les divisions méiotiques
MEIOSE II	
FECONDATION PAR UN SPERMATOZOÏDE	Début des **clivages rapides** (= premières divisions de l'œuf)

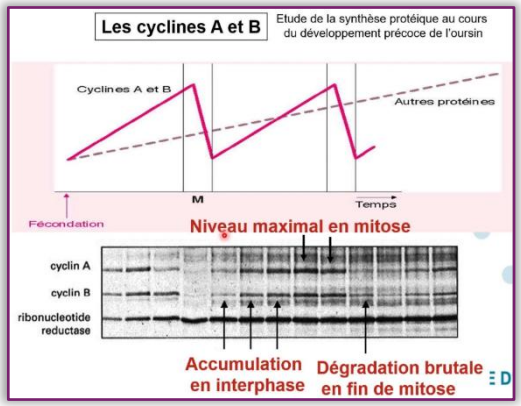
Dans les premières divisons de l'œuf, il y a après chaque première cellule du développement précoce une **oscillation du facteur MPF** : c'est justement cette oscillation qui est nécessaire et à l'origine du déclenchement de la mitose en méiose et de la mitose en mitose.

→CONCLUSION : L'oscillation du facteur MPF est un élément déclencheur de la méiose et de la mitose. Ce facteur a une activité kinase ST qui est active en mitose (et est désactivée en phase S)

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

🔬 ETUDE 2 : LA SYNTHESE PROTEIQUE AU COURS DU DEVELOPPEMENT PRECOCE DE L'OURSIN

Des chercheurs ont étudié des protéines dont l'expression varie en fonction du cycle cellulaire. Si l'expression varie, alors elle doit jouer un rôle. Du fait de ses propriétés d'oscillation elles sont appelées **cyclines**.

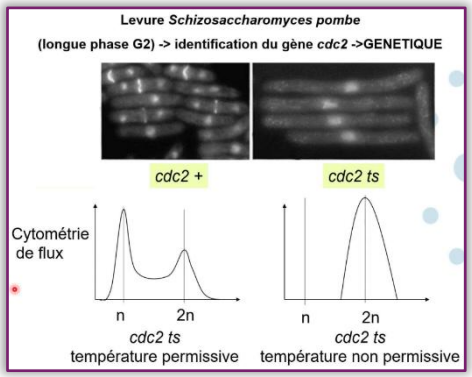


DEBUT DE MITOSE	Accumulation en **interphase** : pic d'expression au moment où les cellules rentrent en **phase M**
CENTRE DE MITOSE	**Niveau maximal**
FIN DE MITOSE	**Dégradation brutale** suivie d'une reprise des mêmes oscillations

Le travail de Tim Hunt *(prix Nobel de médecine en 2001)* a permis de découvrir les **cyclines**. Il les avait caractérisées comme étant accumulées en interphase, maximales en mitose et dégradables en fin de mitose chez l'oursin. Mais cela correspond à une **découverte universelle** car les gènes qui déterminent la synthèse des cyclines ont été clonés **chez tous les eucaryotes**.

🔬 ETUDE 3 : LA LEVURE SCHIZOSACCHAROMYCES POMBE

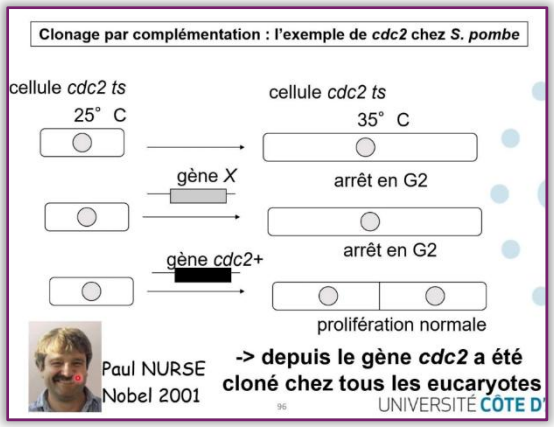
Dans cette étude on a utilisé des levures particulières. En effet, elles ont comme caractéristique une **longue phase G2**. Ils ont identifié des mutants défectifs dans la progression du cycle donc des mutations conditionnelles thermosensibles : ces mutants s'appellent "**CDC**".



A TEMPERATURE PERMISSIVE	Le gène a une **fonction normale** même s'il est **muté** : -distribution des cellules entre la phase G1 et la phase G2 -mélange d'ADN normal avec un mélange de cellules en phase S, en phase G1 puis G2
A TEMPERATURE NON-PERMISSIVE	La **mutation s'exprime** et les cellules sont **bloquées en phase G2** : elles sont incapables de rentrer en mitose

→Ainsi, le produit du gène CDC2 est un produit qui est nécessaire pour la transition vers la phase M

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



Le gène CDC2 a donc pu être identifié et aussi retrouvé chez tous les organismes eucaryotes. Ce gène a été cloné par Paul Nurse *(prix Nobel en 2001)*.

Les chercheurs ont pris des cellules à température non permissive (donc on mute le gène qui effectuait la transition vers la phase M dans ses cellules). Dans ces cellules on va rajouter des gènes de levures que nous avons étudiés précédemment, pour étudier si les gènes peuvent faire le même effet dans des cellules différentes à la cellule d'origine (ici levure à cellule eucaryote) :

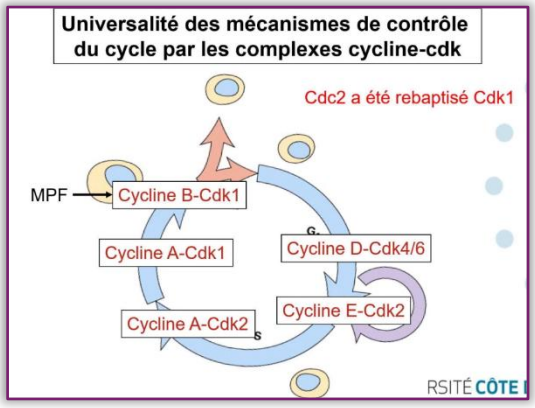
A TEMPERATURE PERMISSIVE	Ils ont introduit ces gènes dans ces cellules mutantes à température permissive (25°C) : elles se reproduisent
A TEMPERATURE NON-PERMISSIVE	Ils ont transféré les cellules à la température non permissive (35°C) : les cellules de départ ne croissent plus et ne forment pas de colonies

On en déduit que si une cellule eucaryote a une mutation qui la rend thermosensible, à **température non permissive**, elle ne va pas pouvoir effectuer la **transition G2/M**. En revanche, si on lui donne le **gène CDC2** qui permet de faire la transition G2/M chez les levures, elle va être **capable de traverser cette transition**. Ceci démontre **l'universalité des gènes++**

CONCLUSION SUR LES TROIS ETUDES

Ces 3 études ont révélé la **même activité de régulation** du cycle cellulaire qui est : le **couple entre une cycline et une kinase**. Le facteur découvert chez le crapaud **MPF** correspond à **l'activité kinase** (**produit du gène CDC2**) associé à la **Cycline B** (découvert dans l'oursin). Ce complexe a été renommé : **CYCLINE/CDK ++**

À partir de ce principe on a découvert d'autres couples (ex : cycline A/CDK1), retrouvant ainsi l'universalité du principe. Les autres couples apparaissent dans d'autres transitions. Ce sont des régulateurs "en première ligne" qui font que le cycle cellulaire se déroule et que nos cellules se divisent.



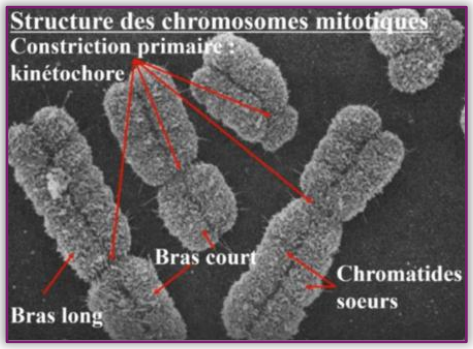
Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

II. La mitose

La **phase M** (ou mitose) est constituée de **deux phénomènes distincts** :

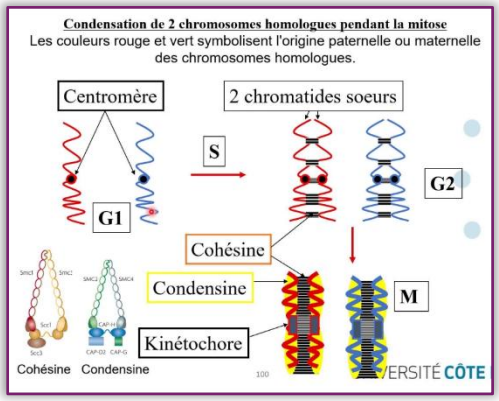
- La **caryocinèse** (ou division du noyau) :
  - -Prophase
  - -Métaphase
  - -Anaphase
  - -Télophase
- La **cytocinèse** (ou cytodiérèse, division du cytoplasme)

a) La caryocinèse *(= la "chorégraphie" des chromosomes)*



Sur cette image d'un chromosome métaphasique (mitotique) en microscopie à balayage (MEB), on observe :

- **Constriction primaire** : avec 2 bras de **chromatide** (chromosomes issus de la réplication) qui ont l'air de se rejoindre au niveau de la **constriction primaire** (le **futur kinétochore**)
- **Définissant 2 parties** : un bras court ou extra court (acrocentrique) et un bras long



En termes de structure moléculaire, dans une cellule diploïde, il y a **2 chromosomes homologues**. Un est d'origine maternel et l'autre est d'origine paternel. Ces chromosomes portent les **mêmes gènes**, mais **pas les mêmes allèles**. Il y a donc des variabilités de séquence : c'est le **polymorphisme génétique**.

PHASE S	**REPLICATION** Chacun des **2 chromosomes homologues** se répliquent en **2 chromatides sœurs**, mais qui sont associées en fin de phase S, ou en début de phase G2. **Ils restent associés après la réplication de l'ADN**.
PHASE G2	**COHESINES** Les **cohésines** associent les 2 chromosomes. Ce sont des protéines qui vont s'assembler au fur et à mesure que la réplication progresse, au niveau : - Des **bras** de chromosomes - Du **centromère** du chromosome (futur **kinétochore** aux constrictions primaires) où la densité de cohésine est très importante La **cohésine** est faite de **plusieurs sous-unités** : si elle relie les 2 chromatides, c'est que les 2 chromatides passent **à l'intérieur des bras protéiques**. Elles forment « un trou » et les chromatides sont **emprisonnées comme un anneau.**

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

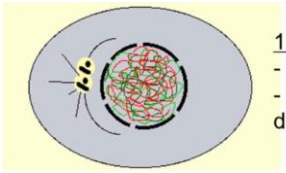
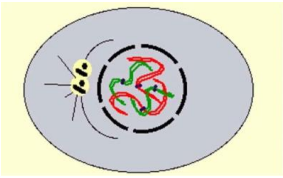
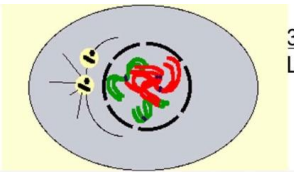
PHASE M	**COMPACTION** Cet anneau va se compacter et, par l'action conjuguée des **cohésines** et des **condensines** (autre famille de protéines qui ressemble énormément au cohésines) il va y avoir des interactions au niveau du même chromatide, pour former des **boucles**. C'est ça, l'aspect extrêmement compact des chromosomes mitotiques.

✈️🧳 **Difficulté à se compacter : l'image des affaires de voyage dans une valise…**

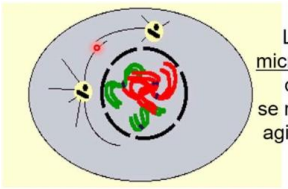
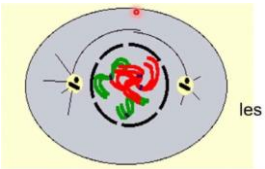
Lors d'un voyage, vous essayez de ranger toutes vos affaires dans une valise pour faire en sorte de ne rien perdre et de tout faire rentrer. L'ADN fait la même chose : pour le faire voyager vers les cellules filles, il a besoin d'être **très compacte**, pour qu'il ne se perde pas en route ou s'abime. Donc l'ADN va se condenser énormément, c'est tout le sens du travail **des cohésines** et des **condensines**. En début de mitose, le chromosome est sous l'action du **complexe MPF (CDK/cycline)** : il est prêt à voyager, mais comment se déroule ce voyage ?

1. PROPHASE

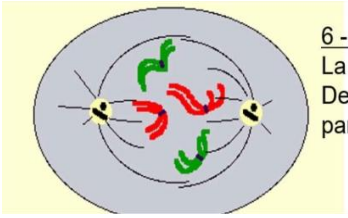
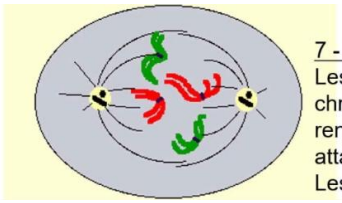
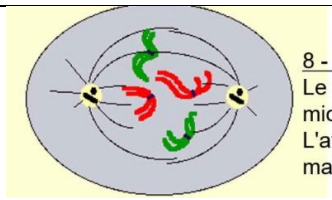
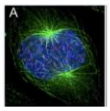
Là on va attaquer une série de tableaux très longs mais très importants donc prenez-vous une petite pause de 10 min si vous en avez besoin mais on ne lâche pas, je crois en vous !! (et surtout bonne chance mdr)

Contrôlée par le complexe **cycline-B/CDK-1** : ce complexe s'accumule pendant la phase **G2** et devient brutalement actif en début de **mitose**. Cela va déclencher la mitose et permettre tout le déroulement de ces événements : - Au début il y a un processus de **condensation** - Le **centrosome** (centre de l'organisation des microtubules) a aussi été **dupliqué** : il y aura un centrosome par cellule fille	 1 - PROPHASE début - Les chromosomes s'individualisent. - Le centrosome a été dupliqué en fin d'interphase.
Chaque chromosome est constitué de **2 chromatides**	 2 - PROPHASE suite Les chromosomes se condensent. Chaque chromosome est constitué de deux chromatides.
On a **2 centrosomes** qui ont été dupliqués et qui commencent à **se séparer**	 3 - PROPHASE suite Les deux centrosomes vont se séparer. 101 UNIVERSITÉ CÔTE D'A

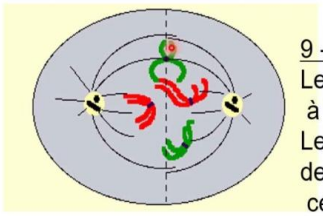
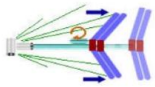
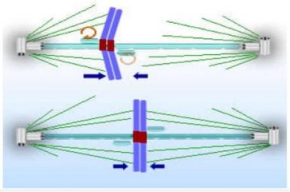
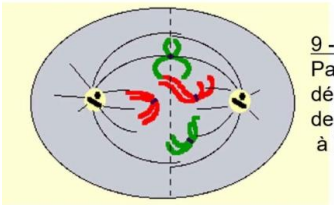
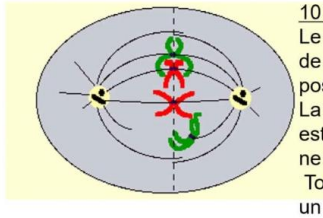
Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Les **2 centrosomes** poursuivent leur voyage vers les **2 pôles des futures cellules filles**. Ils sont accompagnés de **microtubules rayonnants** qui se chevauchent et qui par leur polymérisation vont contribuer à la **séparation des centrosomes**	 4 - PROPHASE suite Les deux centrosomes accompagnés de microtubules rayonnants constituent des asters qui migrent vers les pôles de la cellule en se repoussant l'un l'autre grâce à des moteurs agissant sur les microtubules chevauchants = MTs polaires.
C'est ce qu'on appelle des **asters** qui vont donc migrer vers les pôles de la cellule et qui se repoussent donc les uns les autres grâce au **moteur micro-tubaire**. À la fin de la prophase : les **2 asters sont 2 pôles opposés de la cellule**. Les microtubules polaires émis par ces 2 asters les maintiennent en place, ce qui constitue le **fuseau mitotique**.	 5 - PROPHASE fin Les deux asters sont aux deux pôles opposés. Les MTs polaires émis par chacun d'eux les maintiennent en place et constituent le fuseau

2. PROMETAPHASE

 6 - PROMETAPHASE début La membrane nucléaire a disparu. De nombreux MTs sont polymérisés à partir des deux pôles.	Elle est définie par la **rupture de la membrane nucléaire** qui disparaît. C'est ce qu'on appelle une **mitose ouverte**. Il y a une coordination entre la mise en place du fuseau à la fin de prophase et la rupture nucléaire qui suit directement en début de prométaphase. De nombreux microtubules sont polysémiques à partir des 2 pôles et forment le **fuseau**. →Certains organismes (**levure de boulanger**) font des mitoses sans rupture de l'enveloppe nucléaire : ce sont les **mitoses fermées**.
 7 - PROMETAPHASE suite Les MTs s'allongent en direction des chromosomes. Lorsque l'un d'entre eux rencontre un kinétochore, il le capture = attachement unipolaire. Les autres MTs continuent à "chercher".	**Les microtubules s'allongent en direction des chromosomes** : il y a une capture des chromosomes par les microtubules (ex : par le bras, le kinétochore, la constriction primaire) = **l'attachement unipolaire** (très dynamique). Les autres microtubules continuent à chercher leurs chromosomes.
 8 - PROMETAPHASE suite Le chromosome est capturé par un autre microtubule venant de l'autre aster. L'attachement du chromosome au fuseau est maintenant bipolaire. UNIVERSITÉ CÔT  Rouge : kinetochore Bleu : ADN Vert : microtubule *Exemple d'illustration microscopique*	Les **chromosomes** peuvent être capturés des deux côtés (= **attachement bipolaire**). Tout cela continue, comme une sorte de "chorégraphie".

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

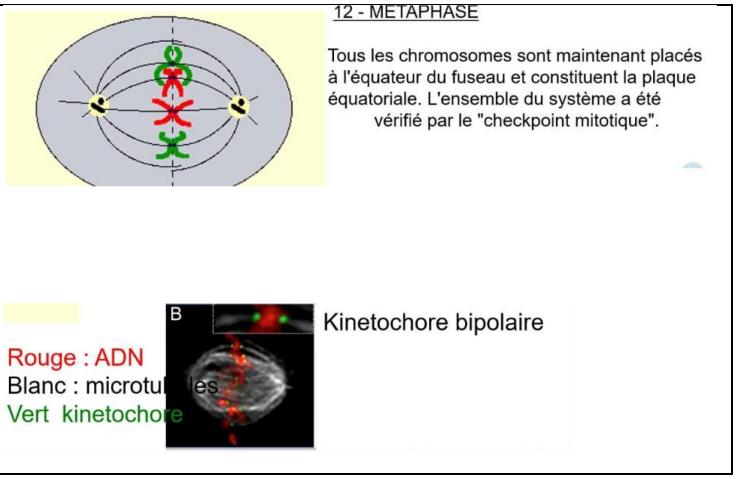
<table>
<tr>
<td>
9 - PROMETAPHASE suite
Le chromosome capturé est placé à l'équateur du fuseau.
Le complexe cohésine est dégradé le long des bras mais demeure au niveau du centromère

Poussée d'éjection polaire au niveau des bras
-> tension au niveau du kinétochore
--> polymérisation pour diminuer la tension

En position équatoriale, les forces polaires s'annulent-> stabilité en attente de l'anaphase</td>
<td><u>De plus en plus de chromosomes sont capturés des 2 côtés</u>. Le complexe cohésine qui a associé des bras de chromosomes se dissocie (les bras des chromosomes sont libérés mais pas au niveau de la constriction primaire où la densité de cohésine est plus importante). Il y a un phénomène dynamique important qui s'appelle la poussée d'éjection polaire : elle pousse les bras des chromosomes par plusieurs attachements ; elle forme une tension au niveau du kinétochore, qui va polymériser pour libérer la tension et donc pousser finalement le kinétochore vers le centre de la cellule. C'est ce qu'on appelle la position équatoriale. Quand ce processus dynamique d'éjection polaire est terminé, les forces polaires provenant des microtubules s'annulent. Il y a donc une stabilité des chromosomes (au centre de la cellule), qui vont attendre de voyager. Ils se sont positionnés pour le voyage vers les 2 cellules filles, toujours rattachées par les cohésines au niveau du kinétochore et bien mis en place par leur attachement aux microtubules.</td>
</tr>
<tr>
<td>
9 - PROMETAPHASE suite
Par le jeu de la polymérisation et de la dépolymérisation des MTs et grâce à des moteurs, le chromosome capturé est placé à l'équateur du fuseau</td>
<td>Par ce jeu de polymérisation et dépolymérisation (grâce aux moteurs), les chromosomes sont progressivement tous placés sur l'équateur.</td>
</tr>
<tr>
<td>
10 - PROMETAPHASE fin
Le dernier chromosome vient d'être capturé de manière unipolaire.Les autres chromosomes positionnés à l'équateur vont l'attendre.
La séparation des chromatides (anaphase) est bloquée tant que TOUS les chromosomes ne sont pas alignés et reliés aux deux pôles.
Tout chromosome mal attaché envoie un signal inhibiteur =« <u>checkpoint mitotique</u> ».</td>
<td><u>En fin de prométaphase</u>, le dernier chromosome vient d'être capturé de manière unipolaire et les autres chromosomes sont positionnés. La cellule reste dans cet état de prométaphase tant que tous les chromosomes se soient alignés sur la plaque équatoriale. Ce qui veut dire qu'il y a un <u>signal inhibiteur qui va empêcher la progression du cycle</u> (cad le voyage des chromosomes vers les 2 pôles qui préfigurent la cellule fille). Donc c'est un contrôle qualité qui s'appelle : le checkpoint mitotique.</td>
</tr>
</table>

3. METAPHASE

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

La **métaphase** est définie comme étant l'étape juste avant le voyage des chromosomes vers les cellules filles, où **tous les chromosomes sont placés sur l'équateur**. L'ensemble du système a été vérifié par le **checkpoint mitotique**.

Exemple d'une image microscopique : L'attachement kinétochore est bipolaire et les chromosomes sont alignés sur la plaque équatoriale



Le **checkpoint mitotique** est essentiel parce que s'il fonctionne mal, c'est-à-dire que la cellule décide d'envoyer les chromosomes vers la cellule fille alors que tous les chromosomes ne sont pas alignés sur la plaque équatoriale de manière bipolaire ; il y aura peut-être 2 chromatides qui vont aller vers une cellule fille de manière inattendue. Cela va créer des **aneuploïdies**, c'est ce qui peut se passer par exemple :

- Lors de la gamétogenèse et le cas des trisomies 21
- Dans les étapes d'instabilité chromosomique, souvent concomitantes à la formation des cancers

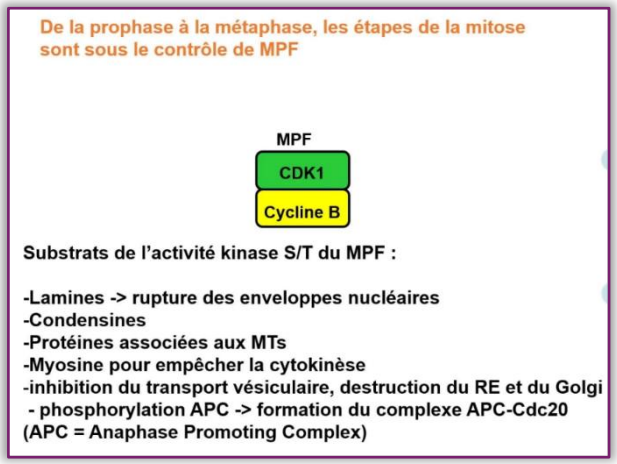
Donc c'est un processus cellulaire extrêmement **bien contrôlé**.

→BILAN

À un moment clé de de la mitose, on a activé de **manière brutale MPF (CDK1 – cycline B)**. MPF est une kinase, c'est-à-dire qu'elle va phosphoryler tout un ensemble de protéines dont la phosphorylation est nécessaire pour réaliser tous les événements cellulaires cités précédemment.

Exemple de substrat phosphorylé par MPF :

- Les **lamines** (= enveloppe nucléaire)
- Les **condensines** (condense la chromatine)
- Protéines associés aux microtubules (forment le **fuseau mitotique**)
- Les **myosines** empêche la cytokinèse
- **Inhibe** le **transport vésiculaire**
- Destruction du **réticulum endoplasmique**
- La **protéine APC** (Anaphase Promoting Complex) → formation du **complexe APC-CDC20** qui est essentiel pour ce point de contrôle de **l'attachement des chromosomes à la plaque équatoriale**



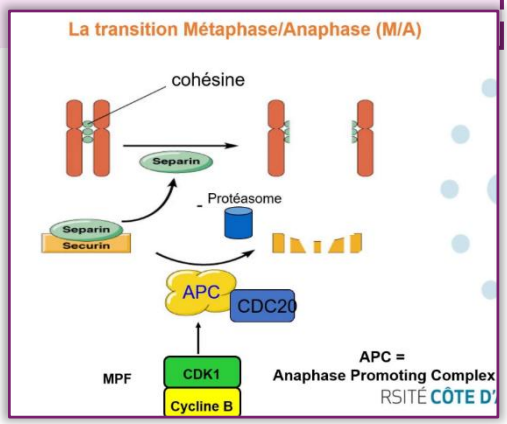
Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

🔍 ZOOM SUR LE COMPLEXE APC : contrôle qualité pour la transition entre la métaphase et l'anaphase

En métaphase, pour savoir si tous les chromosomes sont alignés, il y a des **cohésines** au niveau de la **constriction primaire du kinétochore**.

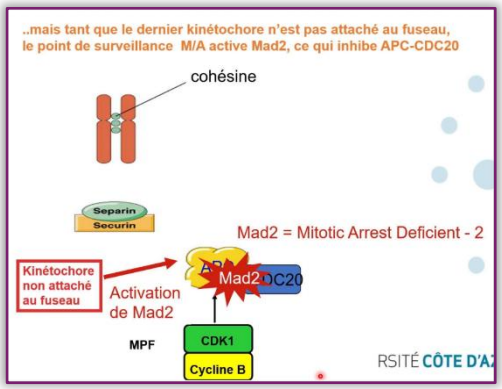
La **séparine** est la protéine qui va déclencher la destruction des cohésines, ce qui va **libérer les 2 chromatides** attachées aux microtubules, et qui vont être attirées en direction des **deux futures cellules filles**. La séparine doit rester **séquestrée** : elle est inhibée transitoirement par une **protéine sécurine**.

→Le complexe sécurine/séparine a été formée pendant la phase de prométaphase pour empêcher la séparation des chromatides aux mauvais moments



Tous les **checkpoints mitotiques** ont été vérifiés, le complexe "**ACP/CDC20**" **phosphorylé va entraîner la destruction de la sécurine** qui sera dégradée dans le **protéasome**. C'est pour ça que ce complexe s'appelle **APC = Anaphase Promoting Complex**.

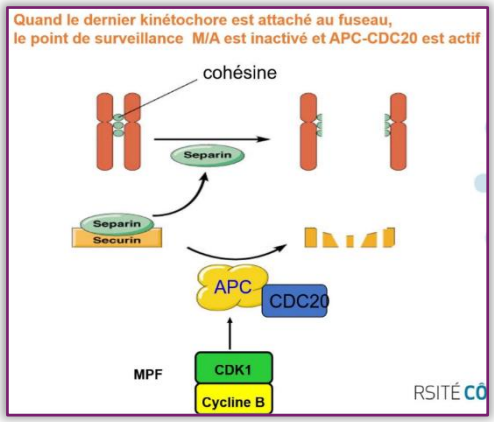
▪ Qu'est-ce qui fait que ce complexe APC/cdc20 va entrainer la dégradation de la sécurine ?



❶ Si la **sécurine est dégradée**, on **libère la séparine**

❷ La **séparine étant libérée**, elle va elle-même **libérer les cohésines** qui permettent le voyage des deux chromatides

❸ Une autre protéine **+++MAD2+++**, empêche **APC/cdc20** d'agir tant que le dernier kinétochore n'est pas attaché au fuseau. Ce point de surveillance va permettre d'éviter d'entrainer la séparation des chromosomes a un mauvais moment.

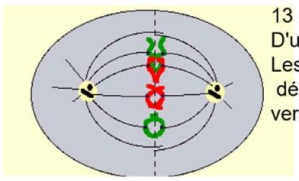
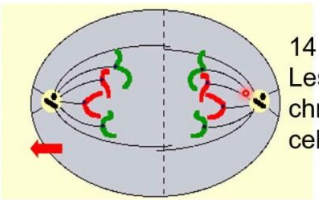
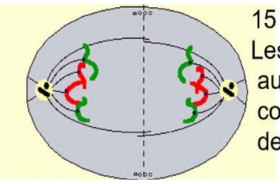


MAD2 (= Mitotic Arrest Deficient 2) ++ est donc activé tant que tous les kinétochores ne sont pas attachés à la membrane. Enfin, quand le dernier kinétochore est attaché, APC/CDC20 est actif :

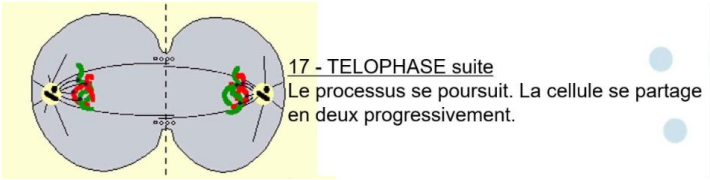
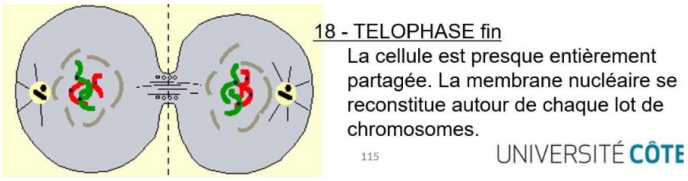
- **Dégradation de la sécurine**
- **Libération de la séparine**
- **Destruction des cohésines**
- **Libération des chromatides** qui migrent vers les deux pôles des cellules filles

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

4. ANAPHASE

D'un seul coup tous les **kinétochores se séparent**. Les **microtubules** attachés au kinétochore se **dépolymérisent**. Les chromosomes montent vers les pôles grâce aux **moteurs mitotiques des microtubules**.	 13 - ANAPHASE A D'un seul coup, tous les kinétochores se séparent. Les MTs attachés aux kinétochores se dépolymérisent et les chromosomes montent vers les pôles grâce à leurs moteurs.
Les **2 pôles s'éloignent** en emportant les chromosomes vers les **2 futures cellules filles**	 14 - ANAPHASE B Les deux pôles s'éloignent, emportant les chromosomes avec eux vers les futures cellules filles.
<u>En fin d'anaphase</u>, les **2 lots de chromosomes** sont rassemblés aux **2 pôles** et un cercle de faisceaux contractiles commence à se mettre en place autour de la cellule dans le **plan de l'équateur**. Les 2 lots de chromosomes sont rassemblés et on arrive en télophase, qui est le stade ultime avant que **les cellules se divisent**.	 15 - ANAPHASE fin Les deux lots de chromosomes sont rassemblés aux pôles. Un cercle de faisceaux contractiles (anneau contractile) apparaît autour de la cellule dans le plan de l'équateur. 113 UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR

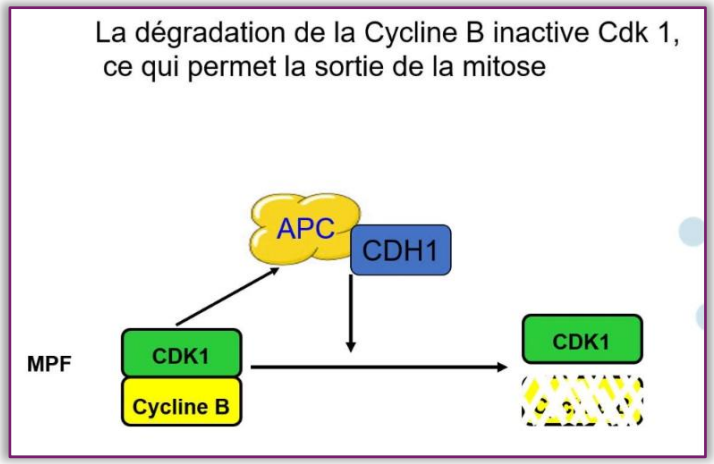
5. TELOPHASE

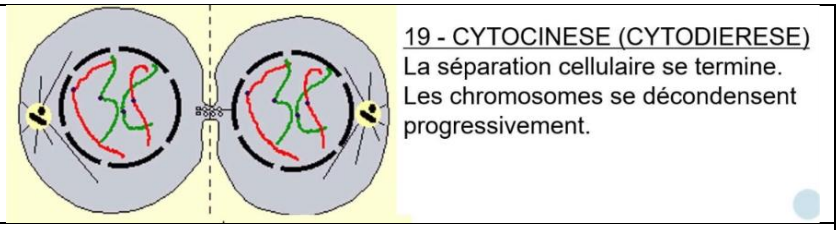
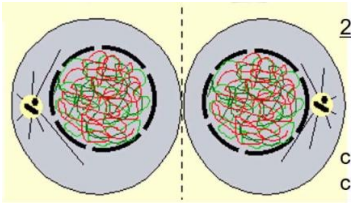
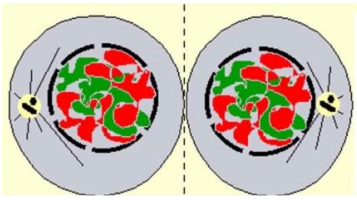
 16 - TELOPHASE début L 'anneau se contracte. Il réalise un sphincter qui resserre le diamètre de la cellule au niveau de l'équateur.	**L'anneau contractile** se contracte : il réalise un sphincter qui **resserre le nœud coulant** de la cellule au niveau de **l'équateur.**
 17 - TELOPHASE suite Le processus se poursuit. La cellule se partage en deux progressivement.	Le processus se poursuit : **la cellule se partage en 2 progressivement**.
 18 - TELOPHASE fin La cellule est presque entièrement partagée. La membrane nucléaire se reconstitue autour de chaque lot de chromosomes. 115 UNIVERSITÉ CÔTE	En fin de télophase, la cellule est presque **entièrement partagée** : - La **membrane nucléaire** commence à se **réformer** - Chaque cellule fille a **un lot de chromosomes**. C'est juste avant l'individualisation des deux cellules filles qui vont rentrer en phase **G1**

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

b) La cytocinèse

La **dégradation de la cycline B inactive CDK-1** : cela permet la sortie de la mitose. Le complexe **cycline B/CDK 1 va se dégrader**. Plus précisément, la cycline B va être dégradée à travers une autre **activité d'APC**. En effet, cette activité d'APC se fixe sur CDH1 pour dégrader la cycline B permettant ainsi de **libérer la cellule en G1** (sortie de mitose).



La séparation cellulaire se termine. Les chromosomes se décondensent progressivement.	 19 - CYTOCINESE (CYTODIERESE) La séparation cellulaire se termine. Les chromosomes se décondensent progressivement.
Les chromosomes poursuivent leur décondensation. Chaque chromosome fils est constitué d'une seule chromatide alors qu'au début de la mitose chaque chromosome était constitué de deux chromatides.	 20 - DEUX CELLULES Les chromosomes poursuivent leur décondensation. Chaque chromosome fils est constitué d'une seule chromatide alors qu'au début de la mitose chaque chromosome était constitué de deux chromatides.
Deux cellules qui vont entrer en **phase G1**.	 21 - DEUX CELLULES Ces cellules vont poursuivre leur cycle et éventuellement, après la duplication de leur ADN, entrer à leur tour dans un phase mitotique suivante. UNIVERSITÉ CÔTE D'AZ

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

✨ 🎗️ !!!! DEDIIIIIIISS !!!! 🎗️ ✨

- Dédi à vous pour avoir fini ce cours qui semble court mais qui est très chargé en infos (les tableaux... 💀) mais vous verrez qu'en le relisant plusieurs fois ça va finir par rentrer tout seul, on est tous passés par là !! ❤️‍🩹

- Dédi aux gens qui lisent les dédis avant de lire le cours (je le faisais aussi lol 😂)

- Dédi à Gigi ce king 👑 même si on ne sait toujours pas s'il va rester ou pas au moment où j'écris cette dédi 💀

-Dédi à mes vieux qui ont fait un travail extraordinaire et qui m'ont fait aimer cette matière ❤️‍🩹

- Dédi aux CT qui font un travail de fou pour nous (P1 et tut aussi)

- Dédi au Tutorat Niçois, le meilleur tutorat de France ✨ (pas de débat)

- Dédi à la plage, le seul endroit que je fréquente en été car il fait trop chaud pour faire autre chose

- Dédi au fuchsia (et pas dédi aux gens qui n'avaient pas la vision enfaite 💀)

- Dédi encore une fois à ma grande sœur d'amour ❤️‍🩹

- Dédi à la Biocell car c'est la meilleure matière !! (impassez pas !! 👺)

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