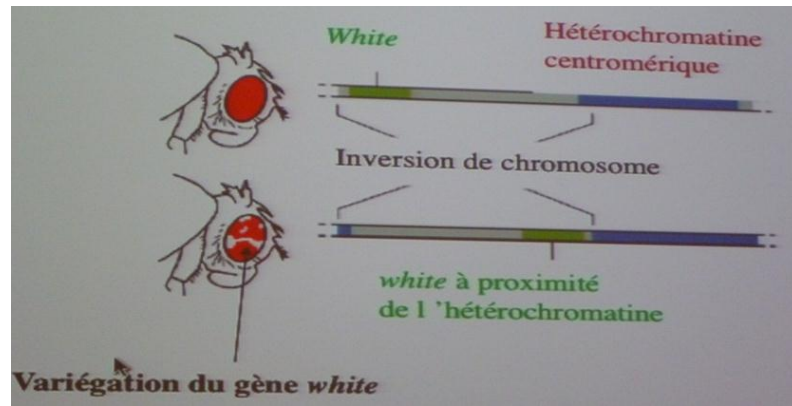


## Un effet de position « historique » : Position Effect Variegation = PEV (Archive ronéo 2011)

En haut on a une **mouche normale** avec un chromosome « X » normal.  
Une drosophile normale a les **yeux rouges**.

« Je sais qu'à chaque année ça pose des problèmes, mais j'y peux rien, c'est comme ça ! »

**Les généticiens de drosophiles** (pas tous les généticiens, seulement ceux de drosophiles) **donnent comme nom des gènes le phénotype altéré**.  
Le **gène** qui dont le produit détermine la synthèse des pigments qui font que les **yeux sont rouges s'appelle « White »**. Donc quand **le gène est absent**, les yeux sont **blancs**. Mais **même quand le gène s'exprime normalement**, le gène **s'appelle « White »**.  
Ceci est vrai pour tous les gènes de drosophile.



En haut on a la structure normale, on a un **chromosome « X »**, le **grand bras** du chromosome « X », la **région centromérique hétérochromatique** et le **gène White**.

Dans les années 30' (peu de temps après la découverte de la radioactivité), les généticiens ont beaucoup utilisé les rayons X pour générer des nouveaux mutants. Donc à l'époque c'était de la génétique « classique » : on générait des mutants pour comprendre ce qui se passait. Les généticiens de l'époque ont donc bombardé les pauvres drosophiles de rayons X et ils ont cherché des mutants.

Comme on avait un phénotype facile à visualiser (couleur des yeux), on l'a gardé. Parmi leur stock de mutants, ils avaient quelques **mutants particuliers** où **l'œil était en partie rouge et en partie blanc**. C'est ce qu'on appelle une **expression mosaïque du gène White**. Les généticiens de l'époque ont appelé ça une **variégation du gène White**.

Quand ils ont regardé à quoi était dû ce phénotype, ils ont vu que ça correspondait à une grande **inversion** du grand bras du chromosome X. Des analyses ultérieures ont montré que la **séquence du gène White** n'était **pas** du tout **altérée** par cette inversion. Par contre, la **localisation du gène White** sur le chromosome X était **modifiée** et le gène White était mis **à proximité de l'hétérochromatine**.

Et ça, *au cours du développement* de la drosophile, ça suffisait à ce que **certaines cellules de l'œil s'expriment normalement**. C'est-à-dire que le **gène White est normal** et s'exprime dans ces cellules et **ces parties d'yeux sont rouges** !

Par contre, toujours *au cours du développement*, **certaines cellules** (sur une base qui apparaît être en partie stochastique c'est-à-dire au hasard quoi) vont avoir **l'expression du gène White altérée** du fait de cette inversion. La **partie correspondante de l'œil** est donc **blanche**.

Il y a donc en quelques sortes 2 états du gène White quand il est à proximité de l'hétérochromatine : il est soit ON, soit OFF. Ça va être déterminé stochastiquement au cours du développement.

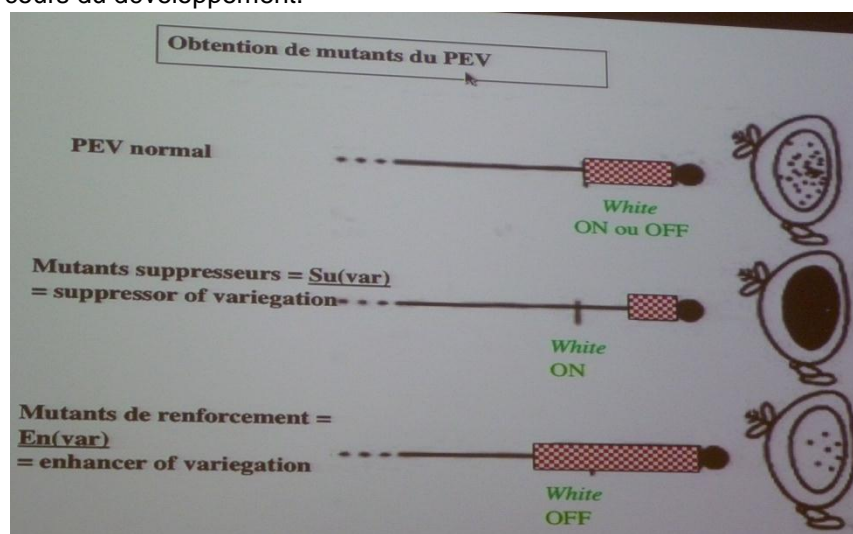
### Ca provient de quoi ?

- Dans une situation normale, le gène **White** est protégé de l'hétérochromatine par un **insulateur**.

Quand on inverse cette portion de chromosome, **l'insulateur** va se retrouver **de l'autre côté**, le gène **White** va se retrouver **à proximité de l'hétérochromatine** mais **sans avoir de séquence frontière**.

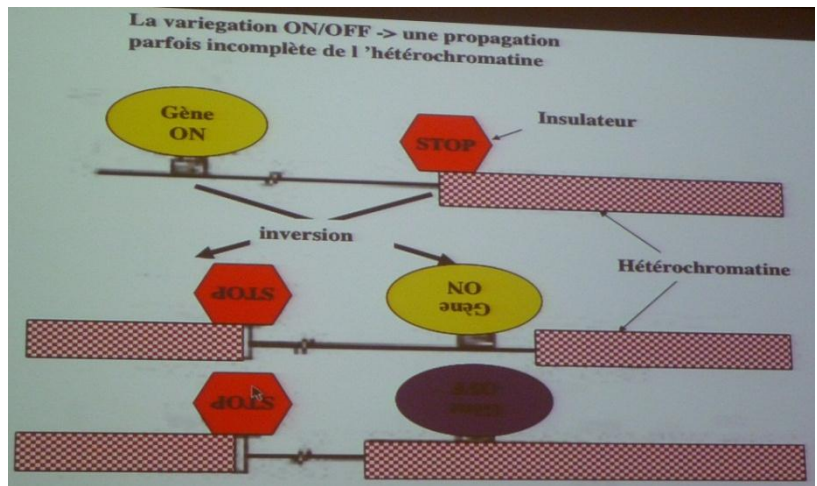
- Dans les cellules qui vont donner les **zones rouges (normales)** de l'œil, le gène **White** s'accommode de son nouvel emplacement et **s'exprime normalement**.

Dans les cellules qui vont donner les **zones blanches (anormales)** de l'œil, il va y avoir **propagation de l'hétérochromatine centromérique** le long du chromosome. Ça va « envahir » le gène **White** et cet état de **condensation** entraîne la **disparition de l'expression du gène**.



C'est un phénomène biologique extrêmement important de voir cet effet de propagation de l'hétérochromatine. Et puis aussi cet effet de proximité : voir que la fonction d'un élément génétique dépend de son contexte chromosomique. C'est une révolution ! Un progrès énorme !

Mais surtout, d'un point de vue plus méthodologique, ça a permis d'étudier ces niveaux de condensation d'un point de vue génétique. On peut relier un génotype simple (l'expression du gène White) avec un phénomène complexe qui est la propagation de l'état hyper-condensé de la chromatine qui est l'hétérochromatine. Donc on peut associer les 2, on va chercher d'autres types de mutants qui vont moduler cet effet de position. (Et c'est là que ça va devenir compliqué alors on s'accroche !)



**Donc le PEV (= Position Effect Variegation) c'est l'effet de position variégué de la localisation du gène White à côté de l'hétérochromatine.**

« Alors ça, cette diapositive-là, je peux vous dire que tous les ans peu de vous la comprennent pourtant elle est extrêmement simple. » (Mouais...^^)

Il faut se rappeler que les **drosophilistes donnent comme nom de gène le nom opposé** ! Donc le gène White quand il est exprimé donne les yeux rouges ! « La répétition est à la base de l'enseignement » vous dirait Baqué (prof d'Anat).

La deuxième chose dont il faut se souvenir, c'est que les **mutations** dont on va parler (les mutations **suppresseurs** ou les mutations **de renforcement**) sont à chaque fois **des pertes de fonction** du gène correspondant.

Sur l'image, Noir=rouge et Blanc=Blanc.

➤ **Donc vous avez un « PEV normal »** (donc une **mouche anormale**, avec les **yeux un peu rouges** ! Je vous avais dit que ça allait être tendu !)

On a un œil variégué avec certains patches rouges et d'autres blancs. C'est le résultat de l'inversion. **La drosophile n'a pas d'autres mutations.** A part ça elle est normale !

Maintenant, pour essayer de comprendre les gènes qui sont impliqués dans cet état de condensation, et donc d'inactivation du gène White par proximité de l'hétérochromatine. Les généticiens de l'époque (années 50' environ) ont cherché toute une série de mutants. Comme bons généticiens, ils ont cherché des **mutants suppresseurs** et des **mutants de renforcement**.

➤ **Les mutants suppresseurs** (mutants perte de fonction on rappelle) sont appelés **Su(var)** (donc là c'est le gène **Su(var) muté**, attention !) pour « suppresseur de variéguation ». Le gène Su(var) non muté n'est pas suppresseur de variéguation, c'est sa version mutée qui est suppresseur de variéguation. Là on a un mutant Su(var) ! C'est à cause de ces drosophilistes de \*α#\*\*@+\*# que c'est compliqué !

**On va supprimer un phénomène.** On va **revenir** vers un **phénotype sauvage**. Notre **œil** va être en grande partie **rouge** alors que le gène **White** est toujours à **proximité de l'hétérochromatine** ! On a **détruit** à travers cette mutation (la mutation Su(var)) **les gènes** qui sont responsables **de l'hétérochromatine**.

**Les gènes suppresseurs de variéguation (Su(var)) (version muté)** donc ceux qui **rendent** le gène **White plus actif** (donc avec plus de rouge dans les yeux) sont les **gènes qui codent normalement** (dans leur **version non mutée** !) **pour des protéines de l'hétérochromatine**.

C'est parce qu'on **perd la formation d'hétérochromatine** (avec la mutation Su(var)) qu'on a des **gènes** qui **interviennent dans l'hétérochromatine** parce que la **mutation Su(var)** est une **mutation perte de fonction**. **Donc Su(var) normal code pour l'hétérochromatine.**

Je sais que cette phrase donne mal à la tête, mais avec toutes les précisions que j'ai rajoutées depuis le début et si vous faites l'effort de la comprendre vous aurez tout compris !!! :-D Je vous conseille de vous faire un schéma aussi.

➤ **Les mutants de renforcement** : mutants **En(var)** pour « enhancer of variegation ». On va **augmenter la variégation**. On a des **yeux encore plus blancs** (*phénotype encore moins sauvage*), on a encore plus d'*hétérochromatine* parce qu'on a détruit des **gènes** qui interviennent eux dans l'*euchromatine*.

C'est effectivement ce que les chercheurs ont trouvé. Ils ont trouvé toute **une série de gènes Su(var)** et toute **une série de gènes En(var)**. Et en fait, cette balance stochastique entre l'état ON et l'état OFF va être déterminée par une balance entre la force des gènes Su(var) et la force des gènes En(var).

Il suffit de **muter un Su(var)** pour faire *basculer* vers l'*euchromatine*.

De même, il suffit de **muter un gène En(var)** pour *basculer* vers l'*hétérochromatine*.

### En résumé :

**Su(var) normal** : code pour l'*hétérochromatine* et donc **favorise la variégation** (alors que son nom indique le contraire, merci les drosophilistes !)

**En(var) normal** : code pour l'*euchromatine* et **supprime la variégation**.

**Pour les versions mutées de ces deux gènes on inverse tout !**

Pour ceux qui ont encore des problèmes avec En(var) et Su(var) direction =>  
<http://www.carabinsnicois.fr/phpbb/viewtopic.php?f=226&t=16776>

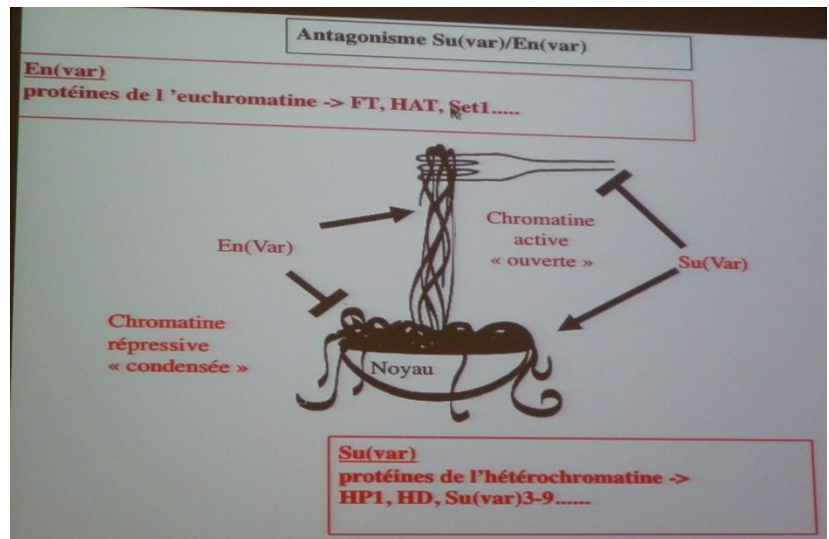
C'est le post « FICHES Tutoriales Biologie Cellulaire (Edité le 14/11/11) » en annonce dans le forum de biocell. Vous téléchargez « La BIBLE de Margaux » (4<sup>ème</sup> fiche) et vous avez une autre explication de Su(var) et En(var) !

D'un point de vue très imagé :

Noyau = plat de spaghettis  
 Manger = transcrire

Pour manger les spaghettis on est obligé de les décondenser. Ça va être le rôle des En(var) (normaux, pas mutés). **Les En(var)** vont **décondenser**, ils vont avoir tendance à « ouvrir ».

**Les Su(var)** vont avoir tendance à **fermer**. Là encore, on parle de la vraie fonction, pas de la mutation. « Mais encore une fois, les drosophilistes appellent les gènes par le nom du phénotype inverse. »



Dans ces gènes de l'*euchromatine*, on va trouver :

- ➔ Des FT
- ➔ Des enzymes d'acétylation des histones (donc en faveur de l'activation de la transcription)
- ➔ Des protéines histone-méthyl-transférase pour la lysine 4 (on se rappelle que la lysine 4 méthylée est associée aux gènes actifs)

Dans les protéines de l'*hétérochromatine* on va trouver :

- ➔ Des histone-désacétylases
- ➔ Des protéines de structure capables de lire le code histone. On se rappelle de HP1, on a dit que c'était une protéine à chromodomaine qui reconnaît les lysines 9 di- et tri-méthylées.
- ➔ Des enzymes qui vont méthyler la lysine 9 comme par exemple un mutant particulier qui est le **Su(var)3-9** (Je pense que c'est une erreur, ce n'est pas un mutant mais seulement une protéine particulière appartenant à la classe des Su(var). Si c'était un mutant Su(var), il serait en faveur de l'*euchromatine*).

La compréhension des produits des gènes Su(var) et En(var) nous apprennent encore comment fonctionne l'*hétérochromatine*.

## Su(var)/En(var)

(Archives forum, Tutrice 2010)

Deux notions essentielles pour saisir ce qui se passe:

1) Pour les généticiens, le **nom** donné à un gène correspond au **phénotype observé quand ce gène est inactivé ou muté**.

Ex.: la protéine codée par le gène white donne aux yeux de la drosophile leur couleur rouge.

Pourquoi ? Parce que grâce aux radiations, ils ont inactivé un gène dont ils ne connaissent pas la fonction. C'est en observant les conséquences de l'inactivation qu'on peut déduire la fonction remplie par le gène concerné.

2) **Variégation par effet de position (PEV) dans l'exemple du gène white:**

- L'irradiation de la (pauvre) drosophile provoque une inversion du bras du chromosome X => le **gène white** (et les éléments permettant sa transcription) se retrouvent **à proximité de l'hétérochromatine** du centromère et l'élément insulateur (qui limite la zone d'hétérochromatine) est déplacé également.

- Dans certaines cellules, la chromatine du gène white va être **hypercondensée sous forme d'hétérochromatine** (les protéines permettant la formation d'hétérochromatine peuvent continuer leur action puisqu'elles ne sont plus limitées par l'insulateur).

L'hétérochromatine du gène white **ne peut plus être transcrite** => pas de protéines pour donner à la drosophile ses jolis yeux rouges => taches blanches dans les yeux.

- Dans d'autres cellules, la régulation ne permet pas à l'hétérochromatine de s'étendre => le gène white est toujours transcrit  
=> le reste des yeux est rouge.

*Donc l'hypercondensation en hétérochromatine du gène white est responsable de la variégation par effet de position.*

On passe à ce qui pose problème:

- Quand on a hypercondensation en hétérochromatine du gène white, on observe des taches blanches dans les yeux.

Donc les **protéines essentielles à la formation de l'hétérochromatine** sont indispensables à l'apparition de ces taches blanches.

Mais si ces protéines sont **mutées perte de fonction**, il y aura **beaucoup moins d'hétérochromatine formée** => le gène white a plus de chances de rester sous forme d'**euchromatine**, donc il y aura transcription puis traduction en protéines qui vont donner des yeux rouges à la drosophile.

Les **protéines de l'hétérochromatine** sont nommées **Su(var)** parce qu'elles **suppriment la variégation lorsqu'elles sont mutées perte de fonction** (les protéines white donnent les yeux rouges et les protéines Su(var) sont essentielles à la formation de l'hétérochromatine).

- Inversement, il existe des **protéines essentielles à la formation de l'euchromatine** (HAT par ex.) dont la **mutation perte de fonction** va faire pencher la balance de régulation du côté **hétérochromatine** => plus de risques que le gène white se retrouve sous forme d'hétérochromatine => plus de taches blanches.

Les **protéines de l'euchromatine** sont nommées **En(var)** parce qu'elles **favorisent la variégation lorsqu'elles sont mutées perte de fonction**.