

Sommaire

1	Qu'est-ce que la conversion génique ?	2
1.1	Recombinaison homologue	2
1.2	Conversion génique	4
1.3	La conversion génique biaisée vers GC	6
2	Quelles hypothèses pour l'expliquer ?	6
2.1	Des propriétés inhérentes à la machinerie de réparation ?	6
2.2	Un processus sélectionné pour compenser la mutation ?	6
3	Quelles en sont les conséquences ?	7
	Quelles en sont les conséquences ?	7
3.1	Structure le contenu en GC	7
3.2	Interfère avec la sélection	7
3.3	Brouille les tests de sélection	7

Abbreviations

BER Base Excision Repair

DSB Double strand break : cassures doubles brins

gBGC GC–biased gene conversion : conversion génique biaisée vers GC

GC% Contenu en GC

MMR Mismatch repair : machinerie de réparation des mésappariements

NER Nucleotid Excision Repair

Liste des points à traiter

Revoir cette partie	4
premiers articles gbgc marais et duret 2003 et 2001 etc	6

Introduction

La recombinaison homologue est un processus majeur d'évolution des génomes. C'est un processus très conservé, des procaryotes aux eucaryotes⁵. C'est le processus clé de réparation des lésions de l'ADN. Elles sont réparées sur la base d'une matrice d'ADN homologue, donnant lieu à la formation transitoire d'un *hétéroduplex*. Un hétéroduplex est un appariement entre deux brins homologues, qui ne sont pas nécessairement rigoureusement complémentaires. Chez les eucaryotes, la matrice est typiquement la région homologue correspondante, sur la chromatide sœur. Les crossover méiotiques sont générés sous contrôle génétique et impliquent une étape obligatoire de recombinaison²⁰. Chez les procaryotes, cette matrice peut être acquise par transfert horizontal. La recombinaison est le moyen principal de transfert de gène entre procaryotes²⁸.

AU VOISINAGE de la région lésée — puis réparée — , des échanges d'information génétique de petite échelle existent⁹. Ils sont dûs à la correction des erreurs d'appariement dans l'hétéroduplex. Ce sont des événements de *conversion génique*. Ils donnent lieu à des transmissions non-mendéliennes d'allèles : l'information génétique est transmise d'un brin vers l'autre, de façon unidirectionnelle. Cette conversion est *biaisée* dès lors que l'un des allèles a une plus forte probabilité de transmission, à l'échelle de la population. Chez les eucaryotes, de nombreuses observations montrent que la conversion est biaisée *vers les bases G ou C*^{25;20;8}. Les allèles G ou C sont plus souvent transmis que les allèles A ou T. Ce biais de conversion génique en faveur de GC — gBGC — a un impact fort sur l'évolution des génomes : il conditionne la *structuration* en contenu GC des génomes⁸ ; il *interfère* avec la sélection naturelle¹² ; et, d'un point de vue pratique, il *brouille les tests* de sélection naturelle²⁶.

Dans les régions fortement recombinantes, le contenu en GC est anormalement élevé, lorsque le biais est observé⁸. Ce mécanisme permet d'expliquer en partie les variations en GC%, au sein d'un génome et entre génomes. L'explication de ces variations suscite un débat entre les partisans des hypothèses adaptatives, et ceux des hypothèses neutres. Les hypothèses *adaptatives* veulent que le contenu en GC soit un trait sélectionné : il contribue en soi à la valeur adaptative de l'individu¹⁵. Les hypothèses *neutres* avancent qu'il est également déterminé par des processus de dérive génétique et de mutation. Le gBGC est un autre processus neutre contribuant à déterminer le GC%. En fait, c'est la contribution *relative* des trois processus à la détermination du GC% qui fait débat.

Le biais peut également permettre de fixer des mutations délétères, si celles-ci sont portées par les allèles G ou C du gène. Il contrecarre l'action de la sélection naturelle^{12;11}.

Enfin, l'action du biais laisse des traces génomiques équivalentes à celles de la sélection naturelle : les tests classiques de détection confondent l'action de la sélection avec celle du gBGC²⁶.

RÉCEMMENT, l'hypothèse du biais vers GC s'est étendue aux procaryotes¹⁶. Des observations montrent que les régions fortement recombinantes ont un contenu en GC significativement plus élevé. L'extension de cette hypothèse aux procaryotes représente une avancée majeure : elle pourrait permettre d'expliquer l'évolution du contenu en GC des populations bactériennes.

Nous verrons donc, dans une première partie, ce qu'est la conversion génique biaisée et les mécanismes qui la sous-tendent ; dans une deuxième, ses conséquences évolutives ; et dans une dernière, les hypothèses permettant d'expliquer son existence.

1 Qu'est-ce que la conversion génique ?

La conversion génique est un mécanisme qui intervient au cours de la réparation de l'ADN. Lors d'une cassure double brin — DSB —, la lésion est réparée par recombinaison homologue. Les mésappariements induits peuvent être corrigés, donnant lieu à une transmission d'allèle non-mendélienne⁴.

1.1 Recombinaison homologue

La réplication de l'ADN est une étape clé du cycle cellulaire. Elle implique la formation de fourches de réplifications. Les lésions subies par l'ADN en cours de réplication empêchent le déplacement de ces fourches, et notamment les cassures double brins. Ces DSB sont extrêmement cytotoxiques : ils causent l'arrêt de la réplication, la perte de chromosomes, sont mutagènes et conduisent à la mort cellulaire²⁹. La bonne conduite de la réplication nécessite de réparer ces cassures, de façon non-mutagène. La recombinaison homologue est le moyen préférentiel de réparation¹⁸. Compte tenu de son importance dans le cycle cellulaire, les mécanismes qui la sous-tendent sont ubiquitaires et extrêmement conservés, des phages aux mammifères⁵.

Mécanismes de recombinaison homologue

La recombinaison se déroule en plusieurs étapes.

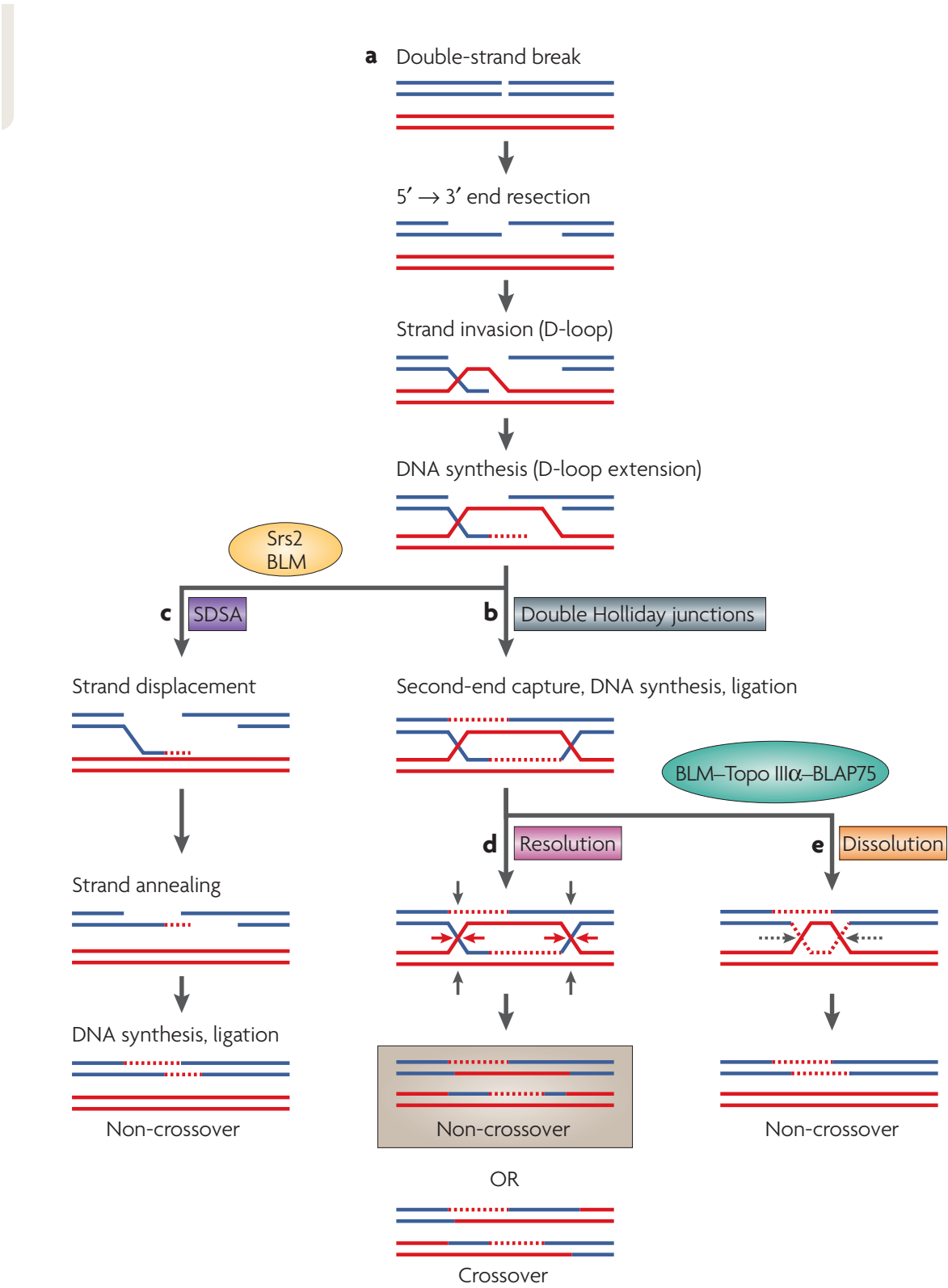


FIGURE 1 – **Recombinaison homologue**

Les cassures doubles brins — DSB — sont générées par des processus mutagènes ou sous contrôle génétique, notamment lors de la méiose.

Après la formation des DSB, les extrémités 5' de la lésion subissent une *résection*, délétion locale d'une section d'ADN. Chez *E.coli*, le complexe RecBCD est responsable de cette digestion. Il a une activité d'hélicase : il dissocie les deux brins d'ADN ; et de nucléase : il digère localement les brins dissociés⁷.

Le brin à l'extrémité 3' *envahit* les brins complémentaires de la molécule intacte. Ce brin recherche ensuite activement les zones d'homologie. Lorsqu'une zone est déterminée, les brins sont échangés. L'ensemble de ce processus est catalysé par la nucléo-protéine RecA⁴. C'est l'acteur moléculaire clé de la recombinaison homologue. Chez les eucaryotes, l'homologue fonctionnel de RecA est le complexe Dmc1¹.

L'échange des brins entraîne la formation d'un hétéroduplex. L'intégrité de l'hétéroduplex est maintenue par une structure appelée *jonction de Holliday*. Des mésappariements peuvent exister entre les brins de l'hétéroduplex : deux brins homologues ne sont pas systématiquement complémentaires. Une fois résolus, ces mésappariements peuvent être le lieu d'une conversion génique (voir 1.2).

La zone de résection est ensuite comblée par la *synthèse* d'ADN en utilisant le brin homologue comme matrice.

Enfin, les intermédiaires de recombinaisons sont *résolus*, par le clivage aléatoire des jonctions de Holliday. Ce clivage est catalysé par des *résolvases*, telles que RuvC¹³.

La résolution des intermédiaires de recombinaisons peut donner des produits dits crossovers ou non-crossovers, entraînant respectivement l'échange des régions flanquantes ou non²⁰.

La réparation des cassures est la fonction principale et *première* de la machinerie de recombinaison homologue. Cependant, les mécanismes en jeu sont le lieu d'un brassage génétique, aussi bien lors de la méiose eucaryote que lors des transferts de gène procaryotes²⁷.

La recombinaison méiotique : étape clé de la méiose

Chez les eucaryotes, la méiose implique la formation de DSB sous contrôle génétique rigoureux, qui sont réparés par recombinaison homologue². Les enzymes Spo11 introduisent aléatoirement

des DSB. Cependant, la distribution des sites de coupure est variable : il existe des *hotspots* de cassure, et donc de recombinaison. Par opposition, les *coldspots* sont des régions moins soumises que d'autres aux cassures.

La réparation de ces DSB par recombinaison homologue est requise pour l'appariement et la ségrégation des chromosomes homologues au cours de la méiose. Selon le mode de clivage des jonctions de Holliday par les résolvas, des crossovers se forment entre les chromosomes parentaux.

Ces crossovers entraînent le brassage des allèles, un processus bénéfique sur le plan évolutif³⁰. En effet, il casse les liaisons entre allèles : la sélection élimine alors plus efficacement les variants délétères et promeut les variants bénéfiques²⁴. C'est l'une des hypothèses permettant d'expliquer l'évolution de la reproduction sexuée²³.

La recombinaison comme moteur des transferts horizontaux de gènes

Étant donné la taille des populations bactériennes et les temps évolutifs en jeu, la recombinaison a un impact majeur sur l'évolution procaryote⁶. C'est le moteur des transferts de gène. Ceux-ci sont médiés soit par des vecteurs, les plasmides ou les phages, soit par un état de compétence naturelle, via l'acquisition passive ou active d'ADN exogène.

La principale fonction de la recombinaison *homologue* semble être la réparation des lésions de l'ADN^{10;22}.

Il est difficile d'estimer les fréquences de recombinaison procaryotes. Elles sont très variables, au sein d'une espèce, d'un écotpe ou entre espèces⁶.

Après la résolution des intermédiaires de recombinaison, des mésappariements peuvent exister entre les différents brins. Leur correction entraîne une conversion génique.

Revoir
cette par-
tie

1.2 Conversion génique

La conversion génique est l'échange non réciproque d'information génétique. C'est une transmission non-mendélienne : l'un des allèles a une plus forte probabilité d'être transmis que l'autre³.

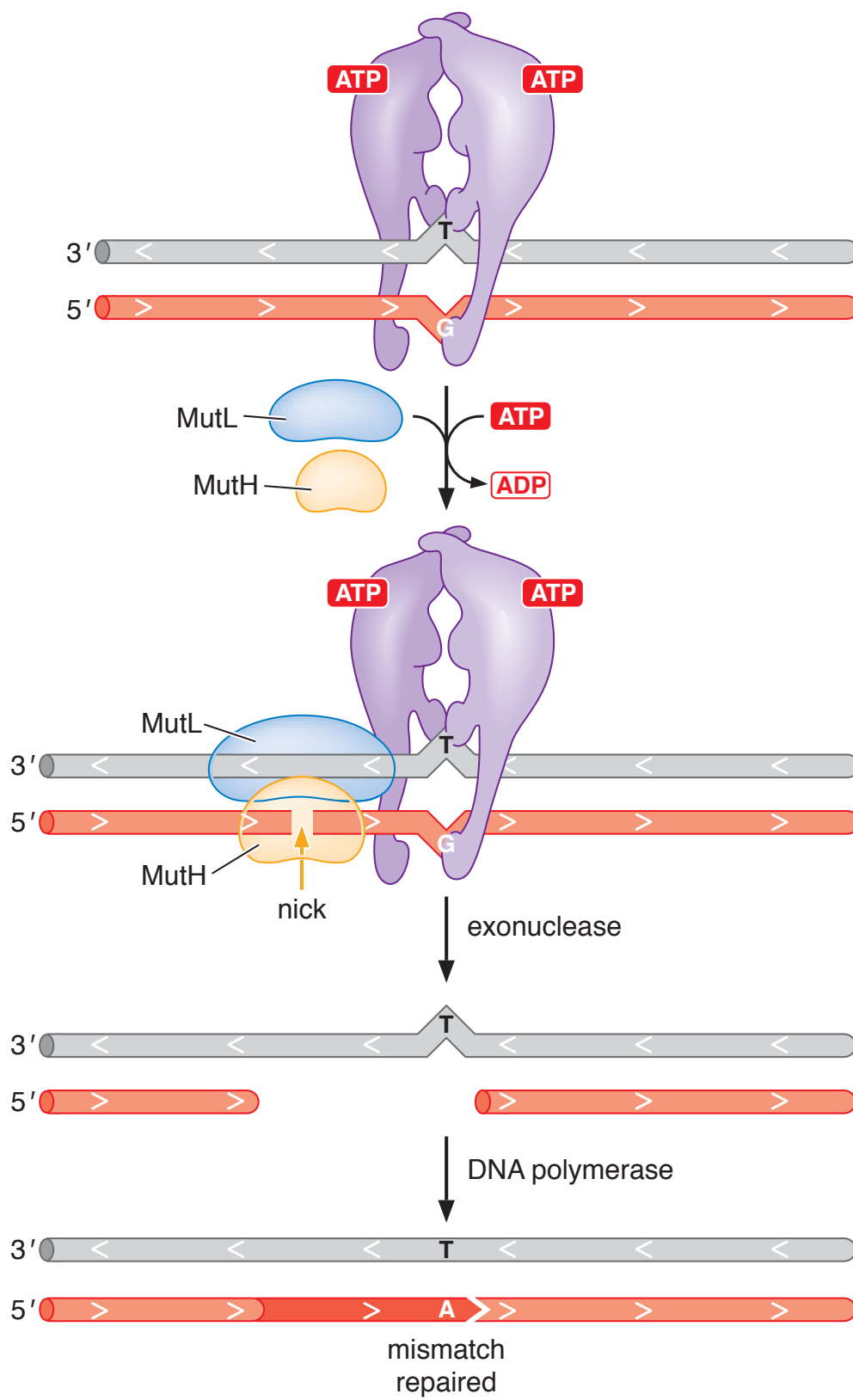


FIGURE 2 – Correction des mésappariements par MutSLH

Considérons le cas de la transmission de l'allèle A et de son homologue a , au cours de la méiose. Après la méiose, le génotype attendu est $AAaa$. Cependant, un événement de conversion de gène peut conduire à des génotypes de type $Aaaa$ ou $AAAa$.

Au cours de la réparation des DSB, la conversion peut subvenir de deux façons. i) L'allèle A est proche du site d'initiation de la cassure. Il fait partie de la résection, l'allèle a est copié vers le brin réparé. $Aaaa$ est le génotype obtenu. ii) L'intermédiaire de recombinaison présente un polymorphisme Aa sur l'un des hétéroduplex. La machinerie de réparation des mésappariements — MMR — les prend en charge. a est alors converti en A , ou réciproquement.

Chez *E.coli*, la détection des mésappariements est effectuée par les dimères des enzymes MutS. Les mésappariements sont reconnus par la distorsion qu'ils causent à la structure de l'ADN. Les enzymes MutL et MutH sont alors recrutées. Une cassure est introduite dans l'un des brins, suivie par une résection souvent supérieure à 1 kb à proximité de la cassure. Une ADN polymérase utilise ensuite le brin intact pour synthétiser la région complémentaire. Les eucaryotes possèdent des protéines aux fonctions homologues, appelées respectivement MSH et MLH pour *MutS Homologs* et *MutL Homologs*. Ce sont des composants de la voie NER, *Nucleotide Excision Repair*.

Au cours de la recombinaison, le système de MMR est la voie préférentielle de correction des mésappariements dans l'hétéroduplex. Néanmoins, la voie BER, *Base Excision Repair*, est une alternative à ce système.

Elle entraîne l'excision de l'une des bases du mésappariement, puis son remplacement par la base complémentaire à l'autre. Les ADN glycosylases excisent les bases avec une spécificité de substrat : chaque base A, T, C ou G a une ADN glycosylase correspondante et spécifique.

Dans tous les cas, le génotype de la région — ou de la base — digérée est *converti* par celui du brin intact. Le transfert a lieu entre séquences homologues, qu'elles soient sur des chromatides sœurs, sur le même chromosome ou sur des chromosomes différents³.

En théorie, la conversion $a \mapsto A$ a lieu avec la même fréquence que celle de la conversion $A \mapsto a$. Cependant, dès lors qu'un allèle est plus souvent converti que l'autre, à l'échelle de la population, la conversion génique est *biaisée*. Chez les eucaryotes, de nombreuses observations montrent que les mésappariements GA, GT, CA ou CT sont plus fréquemment corrigés en GC qu'en AT⁹.

1.3 La conversion génique biaisée vers GC

Mancera *et al*²⁰ ont génotypé l'ensemble des quatre haplotypes — les tétrades — résultants des produits de méiose de 46 levures, à haute résolution. Ils montrent qu'1% du génome de chaque produit de méiose est soumis à de la conversion génique. Ces régions montrent une transmission biaisée en faveur des allèles G ou C. Ils sont transmis avec une probabilité 1.3% plus élevée qu'attendu sous l'hypothèse d'une transmission mendélienne²⁰.

Chez la levure, le gBGC est associé spécifiquement aux produits de recombinaisons entraînant des crossovers¹⁷. Il est également associé aux événements de conversion *simple* — par opposition aux événements complexes. Lors d'un événement de conversion simple, le même brin est le donneur de la conversion sur l'ensemble de la région convertie. Lors d'un événement complexe, les deux brins de l'hétéroduplex peuvent être donneur.

Les causes moléculaires de l'existence d'un tel mécanisme suscitent beaucoup d'interrogations. Différentes hypothèses ont été avancées: elles font l'objet de la partie suivante.

premiers
articles
gbgc ma-
rais et du-
ret 2003
et 2001
etc

2 Quelles hypothèses pour l'expliquer ?

2.1 Des propriétés inhérentes à la machinerie de réparation ?

La machinerie de réparation pourrait dans sa structure présenter un biais en faveur de la transmission des allèles G ou C au cours de la conversion génique.

2.2 Un processus sélectionné pour compenser la mutation ?

La mutation est universellement biaisée vers AT^{19;14}. Le gBGC pourrait avoir été sélectionné pour contrecarrer les effets de ce biais mutationnel²¹. Des preuves théoriques et expérimentales existent pour soutenir cette hypothèse.

La voie BER implique des DNA glycosylases spécifiques. Chez les mammifères, il existe des Thymines DNA glycosylases, qui excisent les bases thymines.

3 Quelles en sont les conséquences ?

3.1 Structure le contenu en GC

Le contenu en GC, un trait sous sélection ?

La théorie des isochores

3.2 Interfère avec la sélection

3.3 Brouille les tests de sélection

Conclusion

Références

- [1] **Bishop, D. K., D. Park, L. Xu, and N. Kleckner.** 1992. DMC1 : A meiosis-specific yeast homolog of E. coli recA required for recombination, synaptonemal complex formation, and cell cycle progression. *Cell* **69** :439–456. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286749290446J>.
- [2] **Chapman, J. R., M. R. G. Taylor, and S. J. Boulton.** 2012. Playing the End Game : DNA Double-Strand Break Repair Pathway Choice. *Molecular Cell* **47** :497–510. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276512006569>.
- [3] **Chen, J.-M., D. N. Cooper, N. Chuzhanova, C. Férec, and G. P. Patrinos.** 2007. Gene conversion : mechanisms, evolution and human disease. *Nat Rev Genet* **8** :762–775. URL <http://www.nature.com.gate1.inist.fr/nrg/journal/v8/n10/abs/nrg2193.html>.
- [4] **Chen, Z., H. Yang, and N. P. Pavletich.** 2008. Mechanism of homologous recombination from the RecA–ssDNA/dsDNA structures. *Nature* **453** :489–484. URL <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature06971>.

- [5] **Cromie, G. A., J. C. Connelly, and D. R. F. Leach.** 2001. Recombination at Double-Strand Breaks and DNA Ends: Conserved Mechanisms from Phage to Humans. *Molecular Cell* **8**:1163–1174. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276501004191>.
- [6] **Didelot, X. and M. C. Maiden.** 2010. Impact of recombination on bacterial evolution. *Trends Microbiol* **18**:315–322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3985120/>.
- [7] **Dillingham, M. S. and S. C. Kowalczykowski.** 2008. RecBCD Enzyme and the Repair of Double-Stranded DNA Breaks. *Microbiol Mol Biol Rev* **72**:642–671. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2593567/>.
- [8] **Duret, L. and P. F. Arndt.** 2008. The Impact of Recombination on Nucleotide Substitutions in the Human Genome. *PLoS Genet* **4**:e1000071. URL <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1000071>.
- [9] **Duret, L. and N. Galtier.** 2009. Biased Gene Conversion and the Evolution of Mammalian Genomic Landscapes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* **10**:285–311. URL <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-genom-082908-150001>.
- [10] **Fall, S., A. Mercier, F. Bertolla, A. Calteau, L. Gueguen, G. Perrière, T. M. Vogel, and P. Simonet.** 2007. Horizontal Gene Transfer Regulation in Bacteria as a “Spandrel” of DNA Repair Mechanisms. *PLoS ONE* **2**:e1055. URL <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0001055>.
- [11] **Galtier, N. and L. Duret.** 2007. Adaptation or biased gene conversion ? Extending the null hypothesis of molecular evolution. *Trends in Genetics* **23**:273–277. URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168952507001138>.
- [12] **Galtier, N., L. Duret, S. Glémin, and V. Ranwez.** 2009. GC-biased gene conversion promotes the fixation of deleterious amino acid changes in primates. *Trends in Genetics* **25**:1–5. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168952508003004>.
- [13] **Górecka, K. M., W. Komorowska, and M. Nowotny.** 2013. Crystal structure of RuvC resolvase in complex with Holliday junction substrate. *Nucl. Acids Res.* **41**:9945–9955. URL <http://nar.oxfordjournals.org/content/41/21/9945>.
- [14] **Hershberg, R. and D. A. Petrov.** 2010. Evidence that mutation is universally biased towards AT in bacteria. *PLoS Genet* URL <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1001115>.

- [15] **Hildebrand, F., A. Meyer, and A. Eyre-Walker.** 2010. Evidence of selection upon genomic GC-content in bacteria. *PLoS Genet* **6**:e1001107. URL <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1001107>.
- [16] **Lassalle, F., S. Périan, T. Bataillon, X. Nesme, L. Duret, and V. Daubin.** 2015. GC-Content Evolution in Bacterial Genomes : The Biased Gene Conversion Hypothesis Expands. *PLOS Genetics* **11**:e1004941. URL <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1004941>.
- [17] **Lesecque, Y., D. Mouchiroud, and L. Duret.** 2013. GC-Biased Gene Conversion in Yeast Is Specifically Associated with Crossovers : Molecular Mechanisms and Evolutionary Significance. *Molecular Biology and Evolution* **30**:1409–1419. URL <http://mbe.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/molbev/mst056>.
- [18] **Lusetti, S. L. and M. M. Cox.** 2002. The Bacterial RecA Protein and the Recombinational DNA Repair of Stalled Replication Forks. *Annual Review of Biochemistry* **71**:71–100. URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.083101.133940>.
- [19] **Lynch, M.** 2010. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *PNAS* **107**:961–968. URL <http://www.pnas.org.gate1.inist.fr/content/107/3/961>.
- [20] **Mancera, E., R. Bourgon, A. Brozzi, W. Huber, and L. M. Steinmetz.** 2008. High-resolution mapping of meiotic crossovers and non-crossovers in yeast. *Nature* **454**:479–485. URL <http://www.nature.com.gate1.inist.fr/nature/journal/v454/n7203/full/nature07135.html>.
- [21] **Marais, G.** 2003. Biased gene conversion : implications for genome and sex evolution. *Trends in Genetics* **19**:330–338. URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168952503001161>.
- [22] **Michod, R. E., H. Bernstein, and A. M. Nedelcu.** 2008. Adaptive value of sex in microbial pathogens. *Infection, Genetics and Evolution* **8**:267–285. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156713480800004X>.
- [23] **Otto, S. P. and A. C. Gerstein.** 2006. Why have sex ? The population genetics of sex and recombination. *Biochemical Society Transactions* **34**:519–522. URL <http://www.biochemsoctrans.org/content/34/4/519>.
- [24] **Otto, S. P. and T. Lenormand.** 2002. Resolving the paradox of sex and recombination. *Nat Rev Genet* **3**:252–261. URL <http://www.nature.com.gate1.inist.fr/nrg/journal/v3/n4/full/nrg761.html>.

- [25] **Pessia, E., A. Popa, S. Mousset, C. Rezvoy, L. Duret, and G. A. B. Marais.** 2012. Evidence for Widespread GC-biased Gene Conversion in Eukaryotes. *Genome Biology and Evolution* **4**:675–682. URL <http://gbe.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/gbe/evs052>.
- [26] **Ratnakumar, A., S. Mousset, S. Glemin, J. Berglund, N. Galtier, L. Duret, and M. T. Webster.** 2010. Detecting positive selection within genomes : the problem of biased gene conversion. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences* **365**:2571–2580. URL <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2010.0007>.
- [27] **Redfield, R. J.** 2001. Do bacteria have sex ? *Nat Rev Genet* **2**:634–639. URL http://www.nature.com/gate1.inist.fr/nrg/journal/v2/n8/full/nrg0801_634a.html.
- [28] **Vos, M., M. C. Hesselman, T. A. te Beek, M. W. van Passel, and A. Eyre-Walker.** 2015. Rates of Lateral Gene Transfer in Prokaryotes : High but Why ? *Trends in Microbiology* **23**:598–605. URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966842X15001559>.
- [29] **Watson, J. D. (ed.).** 2014. *Molecular biology of the gene*. Pearson, Boston, seventh edition ed.
- [30] **Webster, M. T. and L. D. Hurst.** 2012. Direct and indirect consequences of meiotic recombination: implications for genome evolution. *Trends in Genetics* **28**:101–109. URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168952511001867>.

