

Sommaire

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

Abbreviations

DSB Double strand break : cassures doubles brins

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

GC% Contenu en GC

Liste des points à traiter

2Doc-Start

Introduction

La recombinaison homologue est un processus majeur d'évolution des génomes. C'est un processus très conservé, des procaryotes aux eucaryotes³. 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 le chromosome sœur. Les crossing-over méiotiques sont générés sous contrôle génétique et impliquent une étape obligatoire de recombinaison¹². Chez les procaryotes, cette matrice peut être acquise par transfert horizontal. La recombinaison est le moyen principal de transfert de gène entre les bactéries¹⁸.

AU VOISINAGE de la région lésée — puis réparée —, des échanges d'information génétique de petite échelle existent⁶. 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 existent, qui montrent que la conversion est biaisée *vers G ou C*^{15;12}. 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 génomes ; il peut *interférer* avec la sélection naturelle ; et, d'un point de vue pratique, il peut *brouiller les tests* de sélection naturelle⁶.

Dans les régions fortement recombinantes, le contenu en GC est anormalement élevé, lorsque le biais est observé⁵. Ce mécanisme permet d'expliquer partiellement les variations en GC%, au sein d'un génome et entre génomes. Il existe un débat dans la communauté scientifique 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'individu¹⁰. 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^{8;7}.

Enfin, l'action du biais laisse des traces génomiques équivalentes à celles de la sélection naturelle :



Succession des étapes de recombinaison homologue

les tests classiques de détection confondent l'action de la sélection avec celle du gBGC¹⁶.

RÉCEMMENT, l'hypothèse du biais vers GC s'est étendue aux procaryotes. 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-mendélienne².

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 cellulaire¹⁹. La bonne conduite de la réplication nécessite de réparer ces cassures, de façon non-mutagène. La recombinaison homologue est le moyen préférentiel de réparation¹¹. Compte tenu de son importance dans le cycle cellulaire, les mécanismes qui la sous-tendent sont ubiquitaires et extrêmement conservés, des phages aux mammifères³.

Mécanismes de recombinaison homologue

La recombinaison se déroule en plusieurs étapes. Après la formation des DSB, les extrémités 5' de la lésion subissent une *résection*, délétion locale d'une section d'ADN.

Les brins aux extrémités 3' *envahissent* les brins complémentaires de la molécule intacte. Ces extrémités recherchent 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 RecA². C'est l'acteur moléculaire clé de la recombinaison homologue.

L'échange des brins entraîne la formation d'un hétéroduplex. L'intégrité de l'hétéroduplex est maintenue par deux structures appelées *jonctions 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, dont je reparlerai au paragraphe 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 catalysée par des résolvas, telles que RuvC⁹. La résolution peut donner des produits dits crossovers ou non-crossover, entraînant respectivement l'échange des brins ou leur dissolution¹².

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 procaryotes¹⁷.

La recombinaison : étape clé de la méiose eucaryote

La méiose eucaryote implique la formation de DSB sous contrôle génétique rigoureux, qui sont réparés par recombinaison homologue¹. Les crossovers induits permettent la bonne conduite de la disjonction des chromosomes. Ces crossovers entraînent le brassage des allèles, un processus bénéfique sur le plan évolutif²⁰. En effet, il casse les liaisons entre allèles : la sélection élimine alors plus efficacement les variants délétères et promeut les variants bénéfiques¹⁴. C'est l'une des hypothèses permettant d'expliquer l'évolution de la reproduction sexuée¹³.

La recombinaison comme moteur des transferts horizontaux de gènes

Chez les procaryotes, la recombinaison est un processus plus rare. Cependant, étant donné la taille des populations bactériennes et les temps évolutifs en jeu, elle a également un impact majeur sur l'évolution procaryote⁴. 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.

1.2 Conversion génique

1.3 La conversion génique biaisée vers GC

2 Quelles en sont les conséquences ?

2.1 Structure le contenu en GC

2.2 Interfère avec la sélection

2.3 Brouille les tests de sélection

3 Quelles hypothèses pour l'expliquer ?

3.1 Des propriétés inhérentes à la machinerie de réparation ?

3.2 Un processus sélectionné pour compenser la mutation ?

Conclusion

Références

- [1] **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>.
- [2] **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>.
- [3] **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>.
- [4] **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/>.
- [5] **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>.

- [6] **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>.
- [7] **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>.
- [8] **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>.
- [9] **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>.
- [10] **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>.
- [11] **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>.
- [12] **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>.
- [13] **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>.
- [14] **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>.
- [15] **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>.

- [16] **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>.
- [17] **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.
- [18] **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>.
- [19] **Watson, J. D. (ed.).** 2014. *Molecular biology of the gene*. Pearson, Boston, seventh edition ed.
- [20] **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>.

