

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	5
2	Quelles en sont les conséquences ?	5
2.1	Structure le contenu en GC	5
2.2	Interfère avec la sélection	5
2.3	Brouille les tests de sélection	5
3	Quelles hypothèses pour l'expliquer ?	5
3.1	Des propriétés inhérentes à la machinerie de réparation ?	5
3.2	Un processus sélectionné pour compenser la mutation ?	5

Abbreviations

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

Liste des points à traiter

3subsubsection.1.1.1	
Terminer cette partie	4
machinerie de correction des mésappariements, BER etc	4

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 crossing-over méiotiques sont générés sous contrôle génétique et impliquent une étape obligatoire de recombinaison¹⁷. Chez les procaryotes, cette matrice peut être acquise par transfert horizontal. La recombinaison est le moyen principal de transfert de gène entre les bactéries²⁴.

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 existent, qui montrent que la conversion est biaisée *vers G ou C*^{21;17}. 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 naturelle⁹.

Dans les régions fortement recombinantes, le contenu en GC est anormalement élevé, lorsque le biais est observé⁸. 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'individu¹⁴. 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 gBGC²².

RÉCEMMENT, l'hypothèse du biais vers GC s'est étendue aux procaryotes¹⁵. 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 cellulaire²⁵. La bonne conduite de la réplication nécessite de réparer ces cassures, de façon non-mutagène. La recombinaison homologue est le moyen préférentiel de réparation¹⁶. 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.

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



Succession des étapes de recombinaison homologue

activité d'hélicase : il dissocie les deux brins d'ADN ; et de nucléase : il digère localement les brins dissociés⁷.

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 RecA⁴. C'est l'acteur moléculaire clé de la recombinaison homologe. 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 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 catalysé par des *résolvases*, telles que RuvC¹³. La résolution peut donner des produits dits crossovers ou non-crossover, entraînant respectivement l'échange des brins ou leur dissolution¹⁷.

La réparation des cassures est la fonction principale et *première* de la machinerie de recombinaison homologe. 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 procaryotes²³.

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 homologe 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 résolvases, des crossovers se forment entre les chromosomes parentaux.

Ces crossovers entraînent le brassage des allèles, un processus bénéfique sur le plan évolutif²⁶. En effet, il casse les liaisons entre allèles : la sélection élimine alors plus efficacement les variants

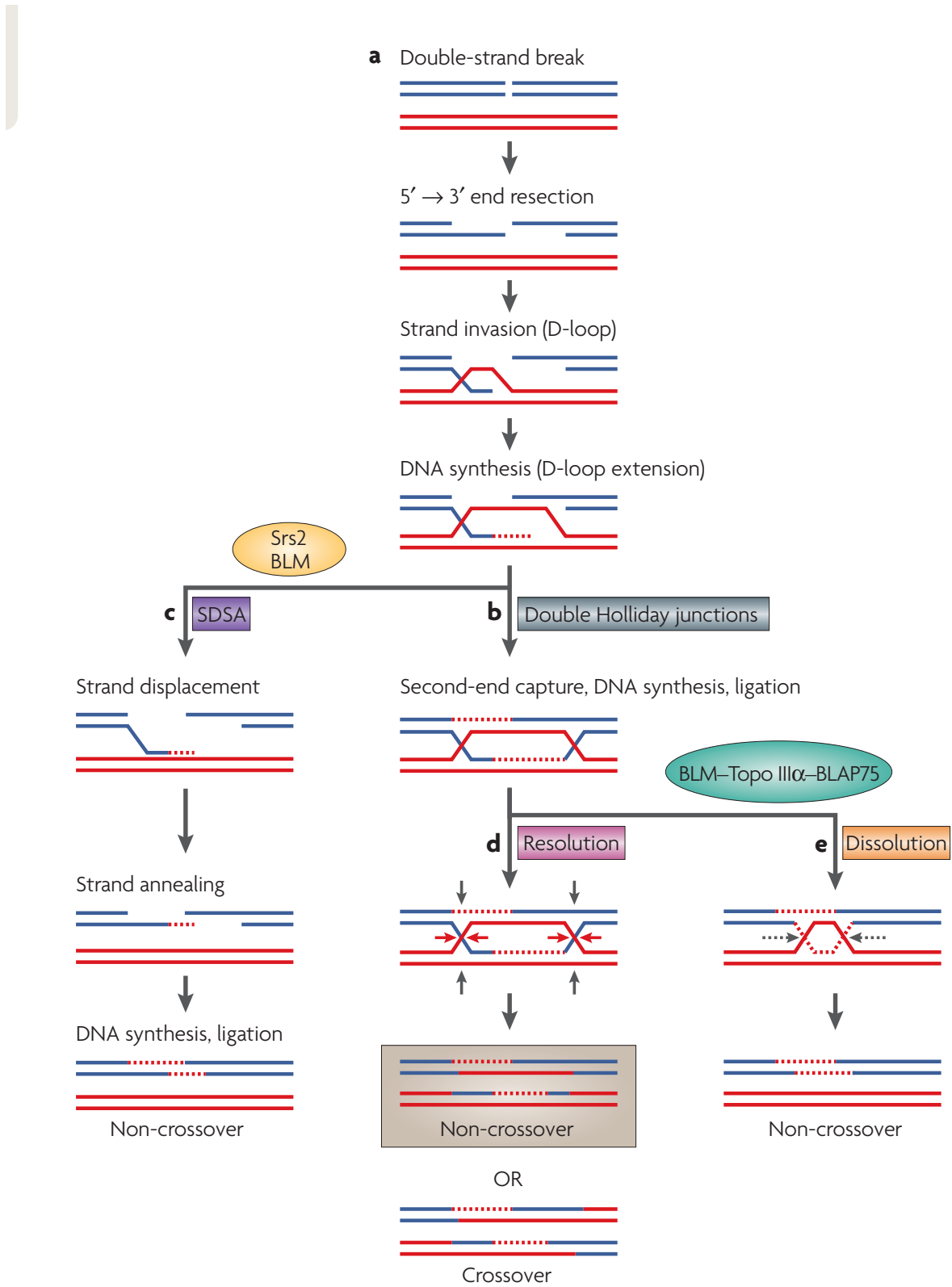


FIGURE 2 – Illustration de la conversion génique

délétères et promeut les variants bénéfiques²⁰. C'est l'une des hypothèses permettant d'expliquer l'évolution de la reproduction sexuée¹⁹.

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.

La principale fonction de la recombinaison *homologue* semble être la réparation des lésions de l'ADN^{10;18}.

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

Terminer
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.

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 évènement 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 brins. La machinerie de réparation des mésappariements — MMR — les prend en charge. a est alors converti en A, ou réciproquement.

Le transfert a lieu — usuellement — de la séquence homologue intacte vers le brin lésé. Il peut se faire entre chromatides sœurs, chromosomes homologues, ou séquences homologues, qu'elles soient sur le même chromosome ou sur des chromosomes différents³. La conversion a lieu avant la résolution des jonctions de Holliday.

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

machinerie
de correc-
tion des
mésappa-
riements,
BER etc

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

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] **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/doi/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] **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>.
- [15] **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>.
- [16] **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>.
- [17] **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>.
- [18] **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>.
- [19] **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>.
- [20] **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>.
- [21] **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>.
- [22] **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>.
- [23] **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.

- [24] **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>.
- [25] **Watson, J. D.** (ed.). 2014. *Molecular biology of the gene*. Pearson, Boston, seventh edition ed.
- [26] **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>.

