DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **25 septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GAUTIER Maud**

Titre de la thèse : « *La recombinaison comme moteur de l'évolution des génomes : caractérisation de la conversion génique biaisée chez la souris* ».

Résumé

Au cours de la méiose, les points chauds de recombinaison sont le siège de la formation de cassures double-brin de l'ADN. Ces dernières sont ensuite réparées par un processus qui, chez de nombreuses espèces, favorise la transmission des allèles G et C : la conversion génique biaisée vers GC (gBGC). Cet important distorteur de la ségrégation méiotique mime les effets de la sélection positive et joue un rôle majeur dans l'évolution de la composition nucléotidique au voisinage des points chauds.

Dans cette étude, en couplant des développements bioinformatiques à une technique de capture ciblée d'ADN suivie de séquençage haut-débit (capture-seq), nous avons réussi à mettre au point une approche qui s'est révélée 100 fois plus performante pour détecter les événements de recombinaison que les méthodes existant actuellement. Ainsi, nous avons pu identifier 18 821 crossing-overs (COs) et non-crossovers (NCOs) à très grande résolution chez des individus uniques, ce qui nous a permis de caractériser minutieusement la recombinaison chez la souris.
Chez cette espèce, les points chauds de recombinaison sont ciblés par la protéine PRDM9 et sont donc soumis à une deuxième forme de conversion génique biaisée (BGC) : le biais d'initiation (dBGC). La quantification du dBGC et du gBGC à partir de nos données nous a permis de mettre en lumière le fait que, au moment où des populations structurées s'hybrident, le gBGC des lignées parentales est propagé par un phénomène d'auto-stop génétique (genetic hitchhiking) provenant du dBGC.
Ensuite, nous avons dissocié ce phénomène d'auto-stop pour mesurer directement l'intensité du gBGC (*b*) dans les COs et les NCOs. Nous avons vu que, chez les souris mâles, seuls les NCOs — et plus particulièrement les NCOs contenant un seul marqueur génétique— contribuent au *b*. En comparaison, chez l'Homme, à la fois les NCOs et au moins une part des COs (ceux qui présentent des tracts de conversion complexes) distordent les fréquences alléliques. Ceci suggère que la machinerie de réparation des cassures double-brin qui induit le biais de conversion génique (BGC) a évolué extrêmement rapidement au sein des mammifères. Nos résultats sont aussi en accord avec l'hypothèse selon laquelle une pression de sélection limiterait l'intensité de ce processus délétère à l'échelle de la population. Cela se traduirait par une compensation de la taille efficace de population à de multiples niveaux : par le taux de recombinaison, par la longueur des tracts de conversion et par le biais de transmission.

Somme toute, notre travail a permis de mieux comprendre la façon dont la recombinaison et la conversion génique biaisée opèrent chez les mammifères.

Mots-clés : recombinaison, conversion génique biaisée, PRDM9, points chauds, génomique, évolution moléculaire, mammifères, sperm-typing.