

## **Abstract**

Genomic Destabilization at Copy Number Variable Loci in Intersubspecific hybrids of *Mus musculus* ssp.

Copy number variation (CNV) contributes significantly to natural genetic variation within and between populations. However, the mutational mechanisms leading to copy number variation, as well as the processes that control the size of CNV regions are so far not well understood. This thesis deals with CNVs containing X- and Y- linked members of a large gene family in *Mus musculus* ssp. The phenomenon that CNV regions show dramatic copy number amplifications in intersubspecific hybrids of *M. m. domesticus* and *M. m. musculus* is described. This is observed in natural and laboratory-bred hybrids. Extreme Copy number amplification, not found in wild-caught hybrids, can be generated under laboratory conditions, suggesting that there is a selection against this CNV destabilization phenomenon in the wild. Specific analysis of hybrid males indicates that neither meiotic recombination nor inter-chromosomal exchange is required for this to occur, suggesting intrachromosomal (i.e. sister chromatid) exchange that can occur at an elevated frequency in intersubspecific crosses. As confirmation, I can detect a greater number of somatic CNVs between organs in hybrid individuals than in pure-breds and disruptions in DNA repair pathways known to regulate sister chromatid exchange also appear to be misregulated in some hybrids. It appears that the relative stability of CNV loci in pure-breeding populations can be disrupted in crosses with animals from another population, and this relies on mutational mechanisms acting during development. This finding offers a unique perspective on reproductive isolation and may be important for understanding the build-up of genetic incompatibilities between these subspecies.

## **Zusammenfassung**

Variation der Kopienzahl von Genen in intersubspezifischen Hybriden von Mause

Variation der Kopienzahl von Genen ist eine wichtige Quelle genetischer Variation innerhalb und zwischen Populationen. Die Mutationsmechanismen die zur Variation der Kopienzahl führen, sowie die Prozesse die die Grösse der betreffenden Regionen regulieren sind wenig untersucht. Diese Arbeit behandelt Variation der Kopienzahl in X und Y chromosomalen Mitgliedern einer grossen Genfamilie in *Mus musculus* ssp. Eine dramatisch erhöhte Amplifikation der Kopienzahl in intersubspezifischen hybriden zwischen *M. m. domesticus* und *M. m. musculus* wird beschrieben. Dieses Phänomen wird sowohl in natürlichen als auch bei im Labor gezüchteten Hybriden beobachtet. Eine extreme Amplifikation der Kopienzahl, die in hybriden aus der Natur nicht nachgewiesen wird, kann unter Laborbedingungen generiert werden. Dies legt nahe, dass extreme Destabilisierung der Kopienzahl in der Natur durch Selektion verhindert wird. Spezifische Analysen in Hybridmännchen zeigen das weder meiotische Rekombination oder interchromosomale Austauschprozesse benötigt werden, um Variation in der Kopienzahl zu erzeugen. Damit scheinen besonders Intrachromosomale- (Schwesterchromatid-)

Austausche in interspezifischen Kreuzungen aufzutreten. Belegt wird dies durch eine grössere Anzahl somatischer Variationen in der Kopienzahl in verschiedenen Organen von Hybriden im Vergleich zu reinerbigen Mäusen. In Hybriden korreliert dies mit Fehlregulation der DNA Reparaturprozesse die Schwesterchromatid Austausche regulieren. Es scheint, dass die Stabilität der Kopienzahl von Genen in reinerbigen Populationen durch Kreuzungen mit Tieren aus anderen Populationen herabgesetzt werden kann, und dass dieser Prozess mit Mutationsprozessen zusammen hängt, die während der Entwicklung ablaufen. Dieses Ergebnis eröffnet eine neue Perspektive auf reproduktive Isolation und könnte für den Aufbau genetischer Inkompatibilität zwischen Unterarten von Mäusen eine Rolle spielen.