

Les souris XRCC4^{-/-} et LigaseIV^{-/-} relancent le débat de possibles remaniements du génome au cours du développement neuronal

Le système lymphoïde et le système nerveux central ont en commun leur stimulation par un nombre important de facteurs (antigéniques et sensoriels) et donc la nécessité d'un processus efficace de diversification de la réponse à ces stimulus. Pour ce qui concerne les lymphocytes T et B cela est assuré par le réarrangement somatique des gènes codant pour les parties V, D et J (*Variability, Diversity, Joint*) des récepteurs antigéniques (TCR et Ig) lors du développement lymphoïde [1].

La recombinaison V(D)J, terme générique qui regroupe de multiples entités enzymatiques, est la machinerie responsable de ces réarrangements. L'étape initiale de la recombinaison V(D)J, comme bon nombre d'autres processus de recombinaisons génétiques, passe par l'établissement d'une cassure double brin de l'ADN par les protéines RAG1 et RAG2 d'expression globalement restreinte aux lymphocytes [2].

Les lésions de l'ADN dans les cellules de mammifères sont réparées suivant deux voies différentes: la recombinaison homologue et la religation d'extrémités non homologues (*non homologous end joining*, NHEJ), cette dernière participant probablement au processus de recombinaison V(D)J. Fred Alt *et al.* (Boston, MA, USA) ont récemment inactivé chez la souris deux gènes indispensables à la répara-

tion de l'ADN par la voie NHEJ chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*: XRCC4 et DNA-LigaseIV [3, 4]. Chez ces souris, le développement lymphocytaire T et B est arrêté aux stades immatures par absence de recombinaison V(D)J, au même titre que chez les souris RAG1^{-/-} ou RAG2^{-/-} par exemple.

Ce résultat confirme donc que la voie NHEJ est responsable de la réparation de l'ADN au cours de la recombinaison V(D)J et que les protéines XRCC4 et DNA-LigaseIV y jouent un rôle majeur. C'est cependant un autre trait phénotypique, commun à ces deux souris mutantes, qui soulève *a priori* plus d'intérêt par les questions qu'il engendre.

Ces deux mutations à l'état homozygote XRCC4^{-/-} et LigaseIV^{-/-} entraînent une létalité embryonnaire en fin de gestation (E16,5) due apparemment exclusivement à une mort massive par apoptose des neurones en développement. Ce phénomène semble confiné à des neurones post-mitotiques déjà localisés au site de leur différenciation terminale.

La nécessité de XRCC4 et de DNA-LigaseIV à ce stade de la neurogenèse implique donc l'existence d'un nombre important de cassures double brin de l'ADN dans ces cellules. Ici commencent les hypothèses sur les phénomènes biologiques responsables de ces cassures, où l'on reparle d'un possible processus de

réarrangement somatique spécifique du cerveau, comme la recombinaison V(D)J l'est au système lymphoïde.

Ce débat n'est pas récent [5] et avait été lancé par la démonstration, d'une part, de l'expression de RAG1 dans le cerveau et, d'autre part, par des études relativement controversées visant à documenter l'existence d'une activité recombinase dans ce tissu.

L'absence de phénotype neuronal chez les souris RAG1^{-/-} ou RAG2^{-/-} avait quelque peu sonné le glas de cette controverse. Le besoin absolu d'un système de réparation des cassures double brin de l'ADN, caractéristique commune à différents systèmes de recombinaison (méiotique, V(D)J, commutation isotypique des Ig), au cours de la différenciation neuronale relance ce débat passionnant. Qui a dit qu'il n'y avait pas de fumée sans feu...?

J.P.V.

1. De Villartay JP. Physiopathologie de la recombinaison V(D)J: du SCID à la leucémie. *Hématologie* 1999 (sous presse).

2. Sigaux F. Physiologie et pathologie de la recombinaison V(D)J. *Med Sci* 1994; 10: 995-1005.

3. Frank KM, Sekiguchi JAM, Seidl KD, *et al.* Late embryonic lethality and impaired V(D)J recombination in mice lacking DNA ligase IV. *Nature* 1998; 396: 173-7.

4. Gao Y, Sun Y, Frank KM, *et al.* A critical role for DNA endjoining proteins in both lymphogenesis and neurogenesis. *Cell* 1998; 95: 891-902.

5. Schatz DG, Chun JJ. V(D)J recombination and the transgenic brain blues. *New Biol* 1992; 4: 188-96.

UNIVERSITÉ LOUIS-PASTEUR (ULP) - INSTITUT DE BOTANIQUE - STRASBOURG - FRANCE - 12-23 JUILLET 1999

Basic methods in yeast genetics and molecular biology

Informations: Pr Serge Potier et Pr Jean-Luc Souciet, UPRES-A 7010, Université Louis-Pasteur/Cnrs Institut de Botanique, 28, rue Goethe, 67000 Strasbourg, France Fax: +33 3 88 35 84 84, @mail: souciet@gem.u-strasbg.fr