



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Collège de France; Chaire:
Evolution du Développement et des Génomes
Denis.Duboule@college-de-france.fr

Cours 2023: Les Temps du Développement Embryonnaire



@Duboule

@CdF1530

1



Denis Duboule/2023



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Les Temps du Développement Embryonnaire

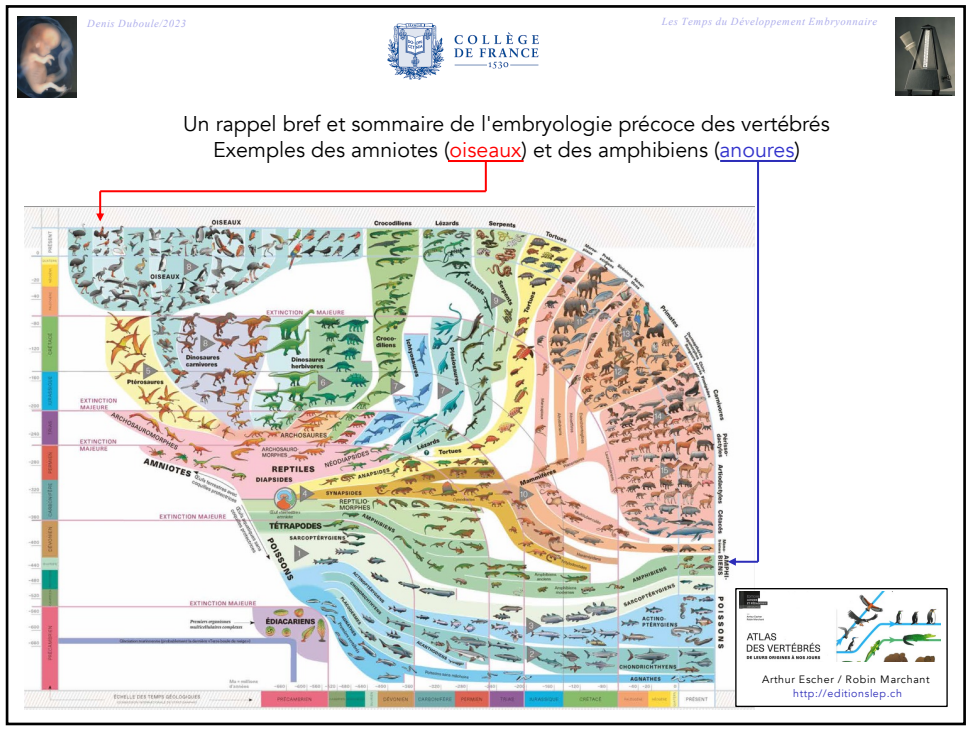


Cours 2023: Les Temps du Développement Embryonnaire

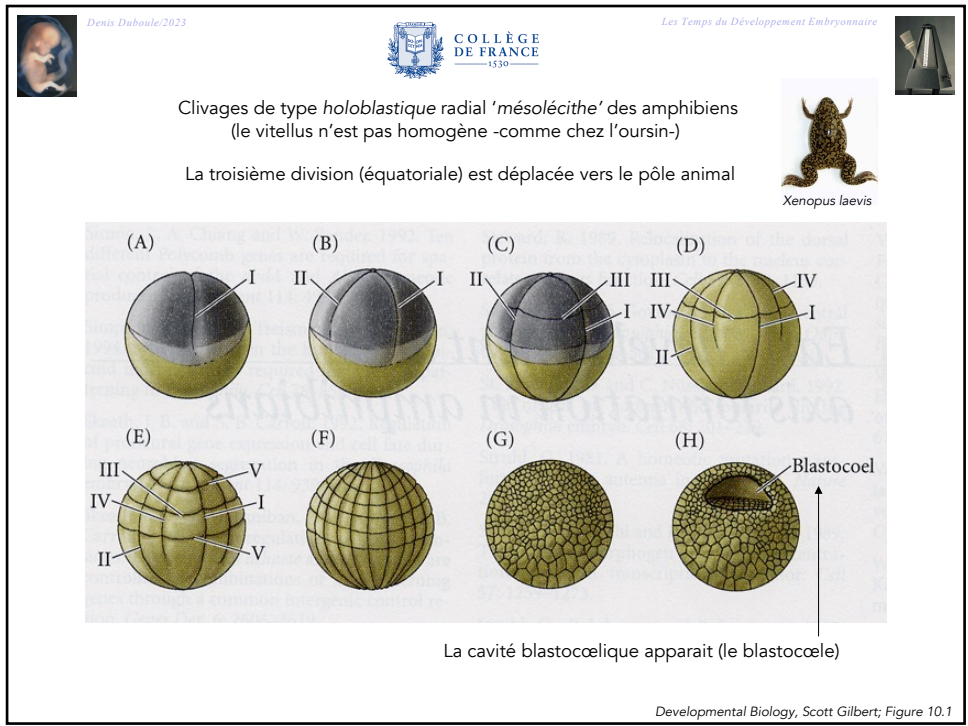
Cours #, 30 mai 2023, 17h

Cours #3: Le développement de la colonne vertébrale chez les vertébrés;
gastrulation et origine et destin des somites; l'horloge de segmentation.

2



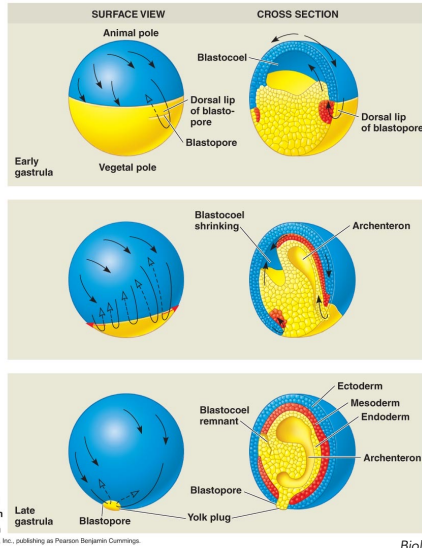
3



4



La gastrulation est un processus qui organise les feuilletts embryonnaires



Xenopus laevis

A la fin de la gastrulation, les trois feuilletts embryonnaires occupent leurs positions relatives respectives et l'architecture globale de l'embryon est atteinte (A-P, D-V et M-L).

5



Tôt au cours du développement apparaissent trois types généraux de tissus, les 'feuilletts germinatifs' dont dériveront tous nos types cellulaires et nos tissus futurs.



Xenopus laevis

L'endoderme (*Endon*, en dedans); l'ectoderme (*Ektos*, au dehors) et le mésoderme (*Mesos*, médian).

ECTODERM	MESODERM	ENDODERM
<ul style="list-style-type: none"> • Epidermis of skin and its derivatives (including sweat glands, hair follicles) • Epithelial lining of mouth and anus • Cornea and lens of eye • Nervous system • Sensory receptors in epidermis • Adrenal medulla • Tooth enamel • Epithelium of pineal and pituitary glands 	<ul style="list-style-type: none"> • Notochord • Skeletal system • Muscular system • Muscular layer of stomach and intestine • Excretory system • Circulatory and lymphatic systems • Reproductive system (except germ cells) • Dermis of skin • Lining of body cavity • Adrenal cortex 	<ul style="list-style-type: none"> • Epithelial lining of digestive tract • Epithelial lining of respiratory system • Lining of urethra, urinary bladder, and reproductive system • Liver • Pancreas • Thymus • Thyroid and parathyroid glands

6



Denis Duboule/2023



COLLÈGE DE FRANCE

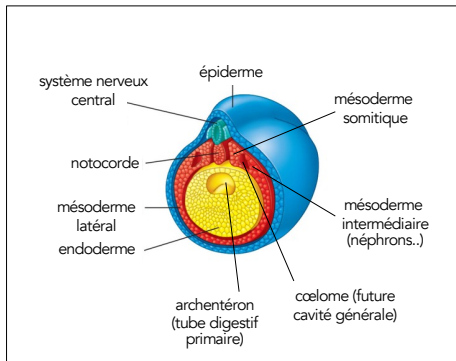
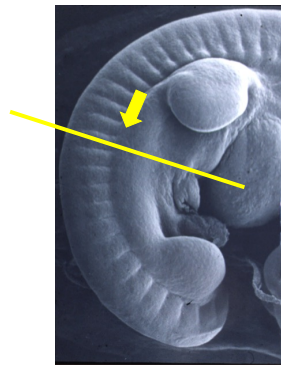
Les Temps du Développement Embryonnaire



Le développement précoce des embryons vertébrés consiste à organiser ces trois feuillets embryonnaires avec la bonne géométrie. De là découlera la suite de l'organisation et de la morphogenèse des embryons (et de l'organogenèse).



Xenopus laevis



Biologie, Campbell, 8ème édition; Copyright 2008 Pearson education

7



Denis Duboule/2023



COLLÈGE DE FRANCE

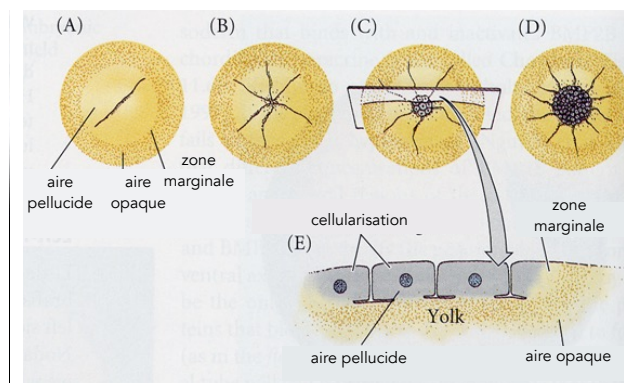
Les Temps du Développement Embryonnaire



Chez les oiseaux, la segmentation de l'oeuf se fait de façon superficielle (clivages de type *méroblastique*)



Gallus gallus



Adapted from: *Developmental Biology*, Scott Gilbert

Voir également (film):

https://www.maxisciences.com/poule/decouvrez-comment-un-embryon-de-poule-se-developpe-a-l-interieur-de-son-oeuf_art31870.html

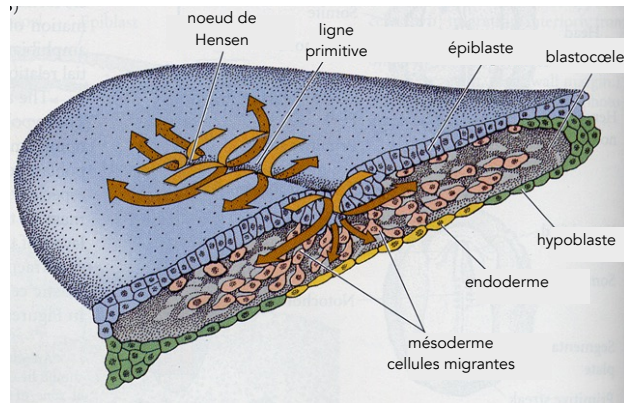
8



La gastrulation chez les oiseaux est également superficielle ('blastodisque')



Gallus gallus



Adapted from: Developmental Biology, Scott Gilbert

Les cellules sont internalisées par la *ligne primitive* dont la partie la plus antérieure est le *noeud de Hensen*, l'équivalent de la *lèvre dorsale* chez les amphibiens

9



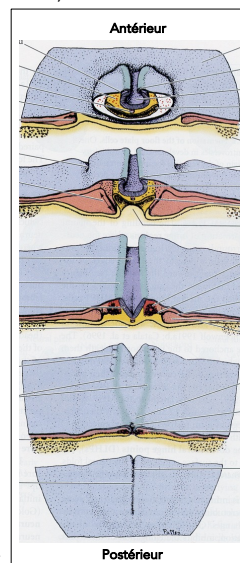
La *neurulation* chez le poulet: progression de l'antérieur (medulla) vers le postérieur (fermeture éclair)



Gallus gallus

*La partie céphalique a terminé sa neurulation alors que la partie caudale est toujours en gastrulation!

*Les stades successifs de développement peuvent être observés à des niveaux antéro-postérieurs différents



From: Developmental Biology, Scott Gilbert

10



Étienne Wolff (1904-1996) :
Ses débuts, ses cahiers de laboratoire
(1932-1938)

Jean-Louis FISCHER (*)

Pionnier de la tératologie expérimentale,
Administrateur du Collège de France
Académie Française.
Ecole de Nogent, Nicole le Douarin

Dans les années 1884, deux physiologistes suisses, Hermann Fol et Stanislas Warynski inaugurent une « méthode directe » en tératologie expérimentale : ils agissent directement sur des embryons de poulet âgés vingt-quatre à quarante-huit heures d'incubation, en pratiquant sur un point précis de ceux-ci, une brûlure, une piqûre ou une simple pression. Ils inaugurent une nouvelle pratique, celle du geste direct de l'expérimentateur sur une structure embryonnaire. Ces auteurs pouvaient, pour la première fois dans l'histoire, obtenir une malformation à volonté. Ces travaux qui sont restés peu nombreux ont connu une suite qui va se révéler capitale dans la mesure où elle se trouve à l'origine de l'embryologie expérimentale (33).



Hermann Fol
1845-1892



*Sur la production artificielle de l'inversion viscérale ou hétérotaxie
chez des embryons de poulet;*

PAR MM. HERMANN FOL ET ST. WARYNSKI.

« L'analyse des facteurs qui concourent à la production des phénomènes embryogéniques peut être abordée de deux côtés différents : par l'observation du développement des diverses espèces animales comparées entre elles et par l'expérimentation. C'est dans la première catégorie que nous sommes portés à classer les essais que l'on a tentés pour modifier le cours normal du développement, en soumettant les œufs ou les larves à certaines influences physiques générales. En procédant ainsi, on ne parvient pas à démêler le mode d'action de l'agent modificateur ni l'enchaînement de son action avec la déviation qui en résulte.

« C'est pour éviter ces graves inconvénients de la méthode d'observation que nous avons entrepris une longue série d'expériences directes sur des embryons de poulet. Valentin et Leuckart sont les seuls, à notre connaissance, qui soient entrés dans cette voie avant nous, et les résultats obtenus n'ont pas été de nature à engager d'autres chercheurs à les suivre. Nous sommes parvenus à surmonter les difficultés d'ordre pratique et à continuer pendant plusieurs jours l'incubation d'embryons de poulet après les avoir soumis à une lésion chirurgicale parfaitement déterminée. Notre manuel opératoire le plus habituel a consisté à trépaner la coquille d'un œuf déjà couvé pendant un, deux ou plusieurs jours, à produire une lésion parfaitement déterminée à l'aide du thermocautère et à continuer l'incubation pendant un temps plus ou moins long, après avoir naturellement refermé la coquille avec le plus grand soin. Pour les détails des procédés, voir F. et W.

.....
Invention de la
fenêtre opératoire



Hermann Fol
1845-1892

Foll et Warynski (1883), note envoyée à l'Académie des sciences, Paris
voir également: Buscaglia and Duboule (2002), *Developmental Biology in Geneva
A three century long tradition. Int. J. Dev. Biol.* 46



Denis Duboule/2023



COLLÈGE DE FRANCE
1530

Les Temps du Développement Embryonnaire



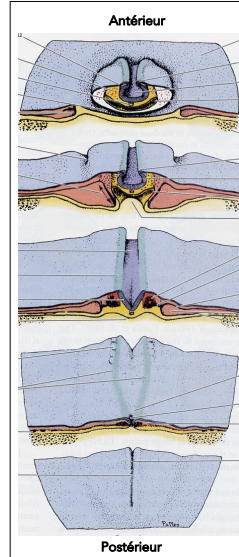
La neurulation chez le poulet: progression de l'antérieur (medulla) vers le postérieur (fermeture éclair)



Gallus gallus

*La partie céphalique a terminé sa neurulation alors que la partie caudale est toujours en gastrulation!

*Les stades successifs de développement peuvent être observés à des niveaux antéro-postérieurs différents



From: Developmental Biology, Scott Gilbert

13



Denis Duboule/2023



COLLÈGE DE FRANCE
1530

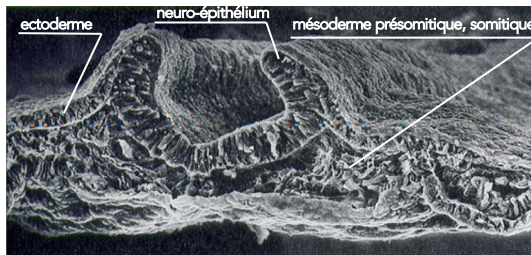
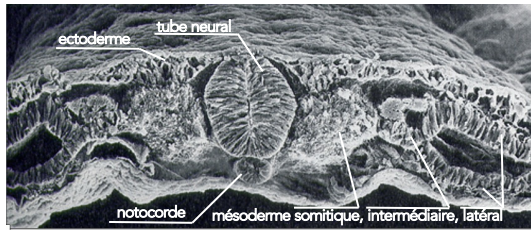
Les Temps du Développement Embryonnaire



La neurulation chez le poulet: La fermeture du tube neural est progressive ainsi que la somitogenèse (formation des somites)



Gallus gallus



Pictures from: Developmental Biology, Scott Gilbert

14



Denis Duboule/2023



COLLÈGE DE FRANCE 1530

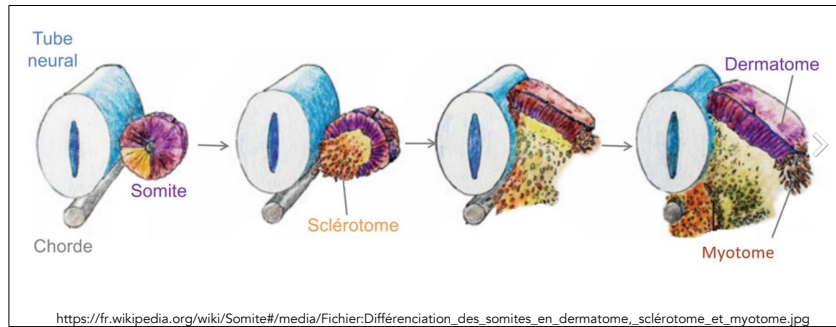
Les Temps du Développement Embryonnaire



Différenciation des somites et principaux dérivés chez les individus adultes



Gallus gallus



- Sclérotome:** vertèbres, disques intervertébraux, côtes (et une partie de l'occipital)
- Dermatome:** tissu dérivé de la segmentation du dermo-myotome (tranches de derme sensitif)
- Myotome:** muscles associés au squelette..

15



Denis Duboule/2023



COLLÈGE DE FRANCE 1530

Les Temps du Développement Embryonnaire



Différenciation des somites et principaux dérivés chez les individus adultes



Gallus gallus

- Sclérotome:** vertèbres, disques intervertébraux, côtes (et une partie de l'occipital)
- Dermatome:** tissu dérivé de la segmentation du dermo-myotome (tranches de derme sensitif)
- Myotome:** muscles squeletiques du tronc et des membres (tranches de muscles..)

Le corps des vertébrés (sous occipital) se construit sur une base segmentée, contenant des unités anatomiques (métamères) comprenant du tissu squeletique (vertèbres, sclérotome), du tissu dermique/sensitif (dermatome) et du tissu musculaire (myotome).

Il est donc essentiel que les segments soient produits et identifiés de façon précise dans le temps et dans l'espace.

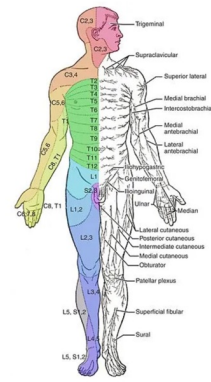


Figure 01: Dermatome

<https://www.douleurs-chroniques.fr/blog/non-classe/dermatomes/>

16



Denis Duboule/2023



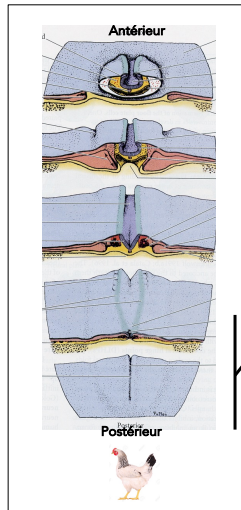
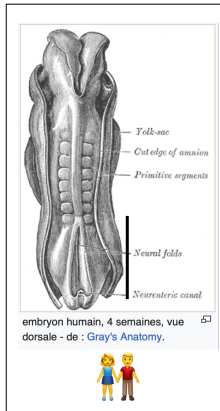
COLLÈGE DE FRANCE

Les Temps du Développement Embryonnaire

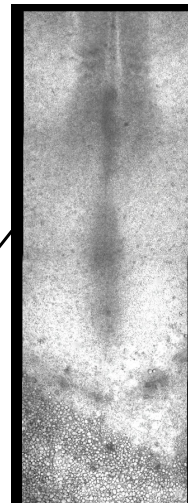


Production des somites à partir du mésoderme présomitique; **L'Horloge de Segmentation**

Les somites se condensent à partir du mésoderme présomitique, toutes les 5h (humains), 2h (souris), 1h30 (poulet) ou 30' (poissons).

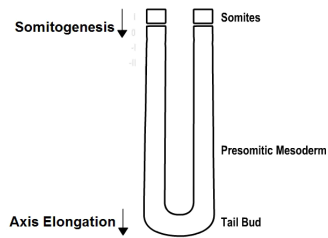


Film: 🇫🇷 Olivier Pourqué

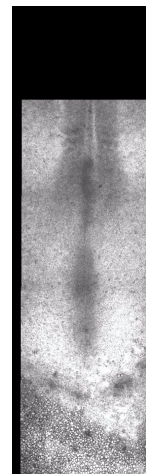


17

Segmentation of the paraxial mesoderm Rhythmic formation of somites



2-day old chicken embryo



18



Production des somites à partir du mésoderme présomitique;
L'Horloge de Segmentation, l'approche théorique

A Clock and Wavefront Model for Control of the Number of Repeated Structures during Animal Morphogenesis

J. COOKE†

National Institute for Medical Research,
The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, England

AND

E. C. ZEEMAN

Institute of Mathematics, University of Warwick,
Coventry, Warwick, England

J. theor. Biol. (1976) **58**, 455–476

Most current models for morphogenesis of repeated patterns, such as vertebrate somites, cannot explain the observed degree of constancy for the number of somites in individuals of a given species. This precision requires a mechanism whereby the lengths of somites (i.e. number of cells per somite) must adjust to the overall size of individual embryos, and one which coordinates numbers of somites with position in the whole pattern of body parts.

'Cette précision requiert l'existence d'un mécanisme par lequel la longueur des somites (le nombre de cellules par somite) puisse s'ajuster à la taille générale de l'embryon et qui puisse également coordonner le nombre de somites avec la position des différents dérivés au sein de différentes espèces' (traduction DD).



Production des somites à partir du mésoderme présomitique;
L'Horloge de Segmentation, l'approche théorique

A Clock and Wavefront Model for Control of the Number of Repeated Structures during Animal Morphogenesis

J. COOKE†

National Institute for Medical Research,
The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, England

AND

E. C. ZEEMAN

Institute of Mathematics, University of Warwick,
Coventry, Warwick, England

J. theor. Biol. (1976) **58**, 455–476

A qualitative model is presented that does admit the observed precision. It is also compatible with experimental observations such as the sequential formation of somites from anterior to posterior in a regular time sequence, the timing of cellular change during development generally, and the increasing evidence for widespread existence of cellular biorhythms. The model involves an interacting "clock" and "wavefront". The clock is a smooth cellular oscillator, for which cells throughout the embryo are assumed to be phase-linked. The wavefront is a front of rapid cell change moving slowly down the long axis of the embryo; cells enter a phase of

Dans ce modèle, le front se déplace de l'antérieur vers le postérieur



Production des somites à partir du mésoderme présomitique;
L'Horloge de Segmentation, l'approche théorique

A Clock and Wavefront Model for Control of the Number of Repeated Structures during Animal Morphogenesis

J. COOKE†

National Institute for Medical Research,
The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, England

AND

E. C. ZEEMAN

Institute of Mathematics, University of Warwick,
Coventry, Warwick, England

J. theor. Biol. (1976) **58**, 455–476

Une itération (de structures) se produit lors de la rencontre entre des cellules contenant un oscillateur (en phase) et un front de vague mouvant (front de détermination) qui va matérialiser l'oscillation dans une fenêtre spatio-temporelle précise se déplaçant avec le front de vague.



Production des somites à partir du mésoderme présomitique;
L'Horloge de Segmentation, l'approche théorique

A Clock and Wavefront Model for Control of the Number of Repeated Structures during Animal Morphogenesis

J. COOKE† AND E. C. ZEEMAN

J. theor. Biol. (1976) **58**, 455–476

Quelques concepts clés pour comprendre le modèle

Notions de **gradient** et d'**information de position**

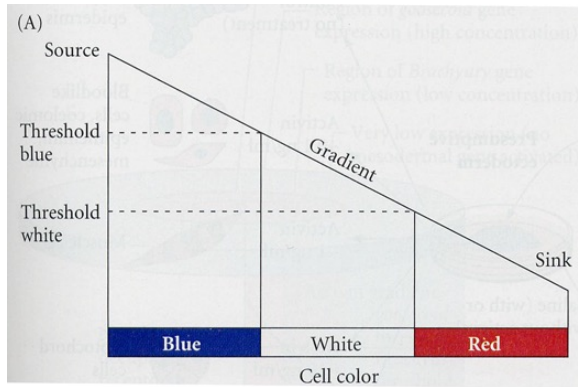
The **positional information gradient** concept developed by Wolpert (1969, 1971) provides a satisfying and plausible formal explanation as to how pattern elements might each be adjusted in extent to changes in size of the whole (the process referred to above as regulation). In its present form it

Diffusion of a morphogen substance between **local source** and sink cells provides just one particular realization of this concept. Many others are

Notions de **morphogène** et de sa **diffusion** à partir d'une **source locale**



La notion de 'gradient' et le 'drapeau français' (Lewis Wolpert)



- *Système de coordonnées spatiales, les cellules ont une place dans un espace cartésien (mais pas si simple, milieux cellulaires, matrices extra-cellulaire).
- *Effets de seuils, qui transforment une information 'linéaire' en domaines discrets.
- *A l'intérieur de tels systèmes de gradients, les cellules reçoivent une 'information de position', information qui peut être utilisée pour le futur de la cellule...

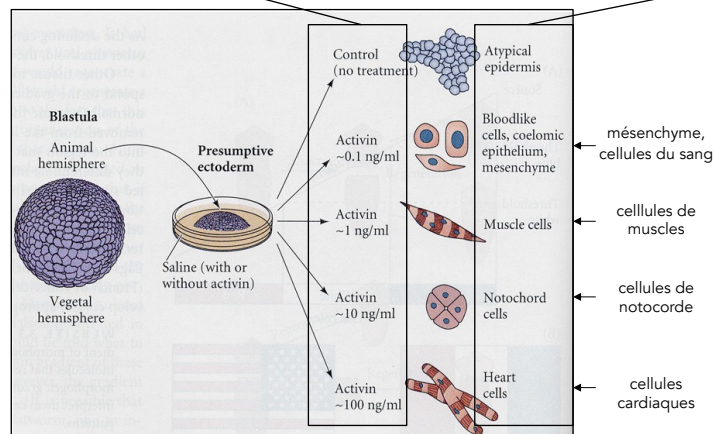
From: Developmental Biology, Scott Gilbert

23



L'activine et la formation du mésoderme

Différentes concentrations d'activine génèrent différents types de cellules du mésoderme

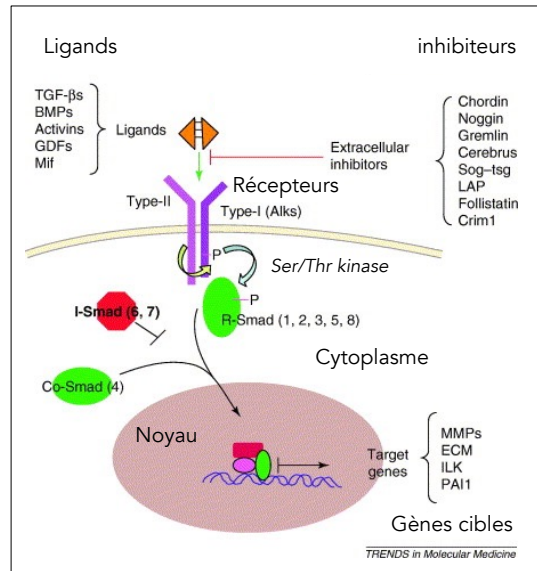


From: Developmental Biology, Scott Gilbert

24



Signalisation par les TGFbeta (activeine)

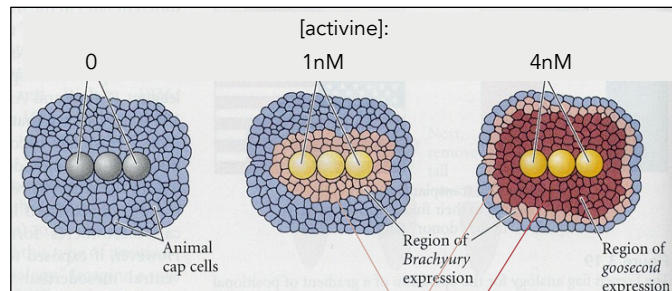


25



L'activeine et la formation du mésoderme

Différentes concentrations d'activeine activent des gènes différents



Cellules exprimant le gène *Brachyury* :

Cellules exprimant le gène *goosecoid* :

Dans ce système, l'activeine peut donc être considérée comme un 'morphogène'

From: *Developmental Biology*, Scott Gilbert

26



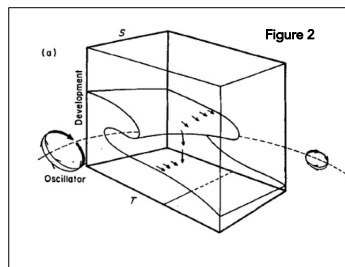
Production des somites à partir du mésoderme présomitique;
L'Horloge de Segmentation, l'approche théorique

A Clock and Wavefront Model for Control of the Number of Repeated Structures during Animal Morphogenesis

J. COOKE†
National Institute for Medical Research,
The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, England

AND
E. C. ZEEMAN
Institute of Mathematics, University of Warwick,
Coventry, Warwick, England

J. theor. Biol. (1976) **58**, 455-476



Section de l'axe AP de l'embryon

S: Espace
T: Temps

La surface courbe représente le destin des cellules, qui vont changer de façon abrupte (déséquilibre, catastrophe) en passant au plan inférieur lorsqu'elles atteignent une phase spécifique de l'oscillateur et rencontrent le 'wavefront'.

La ligne pointillée est le 'Wavefront' (front de vague?)

Dans ce modèle, le front se déplace de l'antérieur vers le postérieur, suivant la 'maturation' de l'embryon (une formulation théorique qui pose l'existence d'une différence progressive –non définie– le long de l'axe AP.)



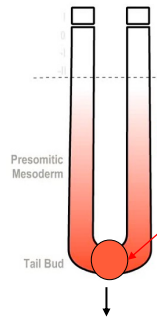
Production des somites à partir du mésoderme présomitique;
L'Horloge de Segmentation, l'approche théorique

A Clock and Wavefront Model for Control of the Number of Repeated Structures during Animal Morphogenesis

J. COOKE† AND E. C. ZEEMAN
J. theor. Biol. (1976) **58**, 455-476

Let us suppose that a longitudinal gradient of the whole body p.i., whatever its nature, is used at this early stage to determine two aspects of the future development.

Gradient 'descendant'



Gradient avec une source postérieure, fixant un 'front de détermination'

Cell, Vol. 91, 639-646, November 26, 1997. Copyright ©1997 by Cell Press

Avian hairy Gene Expression Identifies a Molecular Clock Linked to Vertebrate Segmentation and Somitogenesis

Palmeirim et al.1997

Source: O. Pourquié



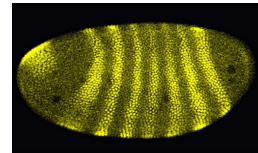
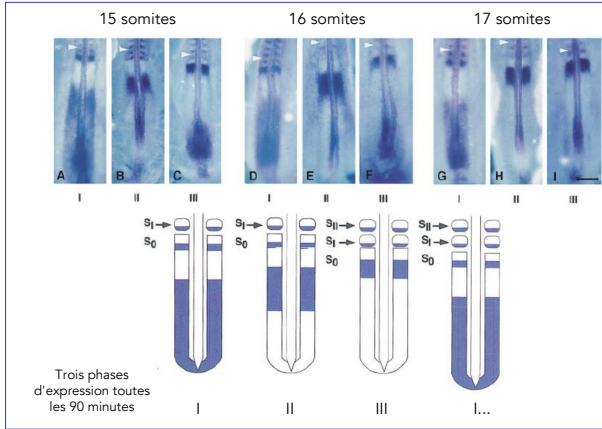
Production des somites à partir du mésoderme présomitique; **L'Horloge de Segmentation, l'approche théorique**

Cell. Vol. 91, 639-646, November 28, 1997, Copyright ©1997 by Cell Press

Avian hairy Gene Expression Identifies a Molecular Clock Linked to Vertebrate Segmentation and Somitogenesis

Palmeirim et al.1997

Visualisation sur l'embryon de poulet à des stades différent de l'expression (mARNs) du gène *Hairy1*, isolé par cross-hybridation avec le gène de *Drososophile Hairy*



Courtesy of J. Langemann, S. Paddock, and S. Carroll, HHMI.
gène de 'segmentation' (répresseur)

29



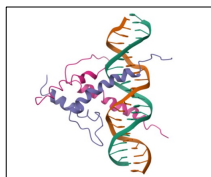
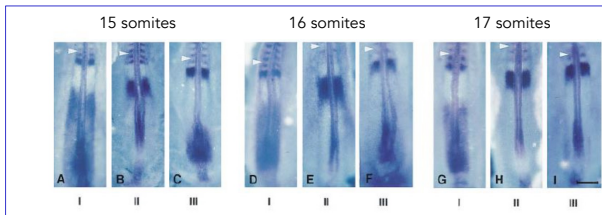
Production des somites à partir du mésoderme présomitique; **L'Horloge de Segmentation, l'approche théorique**

Cell. Vol. 91, 639-646, November 28, 1997, Copyright ©1997 by Cell Press

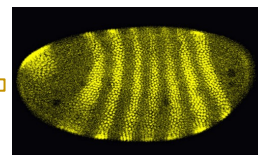
Avian hairy Gene Expression Identifies a Molecular Clock Linked to Vertebrate Segmentation and Somitogenesis

Palmeirim et al.1997

Visualisation sur l'embryon de poulet à des stades différent de l'expression (mARNs) du gène *Hairy1*, isolé par cross-hybridation avec le gène de *Drososophile Hairy*



Hairy1 est le premier gène vertébré orthologue de *Hairy* (*Drososophile*). Renommé *Hes1* – *Hairy/Enhancer of split*– il fait partie d'une famille de sept gènes (*Hes1-7*) qui codent pour des protéines facteurs de transcription de type basic helix loop helix (HLH, pour lier l'ADN). Ces facteurs sont des répresseurs de la transcription de leurs gènes cibles



Courtesy of J. Langemann, S. Paddock, and S. Carroll, HHMI.
gène de 'segmentation' (répresseur)

30

COLLÈGE DE FRANCE
— 1530 —

Les Temps du Développement Embryonnaire

Expression cyclique de Lunatic fringe (L-fng)

Brief Communication 1027

Waves of mouse *Lunatic fringe* expression, in four-hour cycles at two-hour intervals, precede somite boundary formation
Henrik Forsberg*, Fabien Crozet* and Nigel A. Brown

1028 *Current Biology*, Vol 8 No18 1998

Brief Communication 975

The *lunatic Fringe* gene is a target of the molecular clock linked to somite segmentation in avian embryos
Michael J. McGrew, J. Kim Dale, Sandrine Fraboulet and Olivier Pourquié

980 *Current Biology*, Vol 8 No17 1998

*Hybridation *in situ* de *Lunatic Fringe* (*L-fng*) révèle l'expression cyclique des ARNs de ce gène dans du PSM d'embryon de souris à jour 9.5.

*Initiation (a) et expansion antérieure et postérieure. La marge antérieure est indiquée par une flèche (b-f).

*La bande flèche ◀ devient la bande * qui devient la bande ▶

app 20'000 cellules qui oscillent de façon coordonnée...

Current Biology

31

A β -catenin gradient links the clock and wavefront systems in mouse embryo segmentation

Alexander Aulehla¹, Winfried Wiegraebe¹, Valerie Baubet², Matthias B. Wahi¹, Chuxia Deng², Makoto Taketo², Mark Lewandoski², Olivier Pourquié^{1,6,7}

Nat Cell Biol. 2008 February ; 10(2): 186–193. doi:10.1038/ncb1679.

<https://youtu.be/CSjpXidXBPY>

*Oscillations de *Lunatic Fringe* dans le PSM visualisées par un transgène contenant une YFP déstabilisée contrôlée par le promoteur *L-Fng*.

32

Les Temps du Développement Embryonnaire

Denis Duboule/2023

COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

Periodic Notch inhibition by Lunatic Fringe underlies the chick segmentation clock **letters to nature**

J. K. Dale¹, M. Maroto¹, M.-L. Doqueant¹, P. Malpert¹, M. McGrew¹ & O. Pourquie¹ 2003

Content lists available at ScienceDirect

Developmental Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/developmentalbiology

Lfng and *Dll3* cooperate to modulate protein interactions in cis and coordinate oscillatory Notch pathway activation in the segmentation clock

Matthew S. Rochron^{1,2}, Dustin Servello^{1,3}, Shinako Kakuda³, Rachel D'Amico³, Meaghan F. Ebefino³, Robert S. Haltiwanger^{1,3}, Susan E. Cole³ 2022

ARTICLE

Received 13 Apr 2012 | Accepted 13 Sep 2012 | Published 16 Oct 2012 DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.10.033

Lfng regulates the synchronized oscillation of the mouse segmentation clock via trans-repression of Notch signalling 2012

Yusuke Okubo^{1,2}, Takeshi Sugawara³, Natsumi Abe-Koduka⁴, Jun Kanno², Akatsuki Kimura³ & Yumiko Saga^{3,4}

Expression cyclique de Lunatic fringe (L-fng)

L-fng —| Notch activity

Beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase

Glycosyltransferase that initiates the elongation of O-linked fucose residues attached to EGF-like repeats in the extracellular domain of Notch molecules. Modulates NOTCH1 activity by modifying O-fucose residues at specific EGF-like domains resulting in inhibition of NOTCH1 activation by JAG1 and enhancement of NOTCH1 activation by DLL1 via an increase in its binding to DLL1 (chez la *Drosophile*).

Mais, dans l'horloge de segmentation, *L-fng* a un effet inverse et inhibe l'activité de la voie Notch.

33

Les Temps du Développement Embryonnaire

Denis Duboule/2023

COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

La voie de signalisation Notch

Voie de signalisation Notch : définition

Notch est une grande classe de récepteurs transmembranaires. La voie de signalisation Notch est un mécanisme de signalisation intercellulaire hautement conservé essentiel au bon développement embryonnaire de tous les organismes métazoaires du règne animal. La signalisation Notch est une voie importante pour la communication entre les cellules adjacentes afin de réguler le développement cellulaire.

<https://www.aquaportail.com/definition-14945-voie-de-signalisation-notch.html>

Les principaux gènes de la voie Notch canonique²

Rôle	<i>D. melanogaster</i>	<i>C. elegans</i>	<i>H. sapiens</i>
Récepteur	<i>Notch (N)</i>	<i>glp-1, lin-12</i>	<i>NOTCH1 à NOTCH4</i>
Ligand	<i>Delta (D)</i> <i>Serrate (Ser)</i>	<i>lag-2</i>	<i>DLL1, DLL3, DLL4</i> <i>JAG1 et JAG2</i>
Cofacteur	<i>Suppressor of Hairless (Su(H))</i> <i>mastermind (mam)</i>	<i>lag-1</i> <i>lag-3</i>	<i>RBPJ</i> <i>MAML1 à MAML3</i>
Cible	<i>Enhancer of split (E(spl))</i>	<i>lin-22</i>	<i>HES1 à HES7</i>

Wikipedia

Takebe et al. 2014, Pharmacology and Therapeutics

34



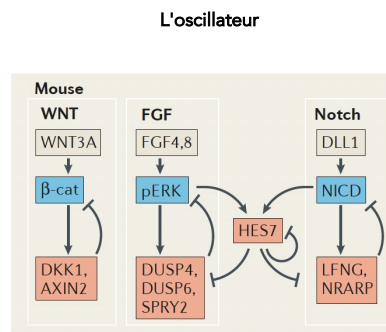
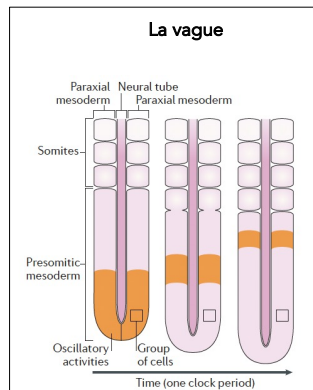
Signalling dynamics in vertebrate segmentation

Alexis Hubaud^{1,2} and Olivier Pourquié^{1,2}

NATURE REVIEWS | MOLECULAR CELL BIOLOGY

VOLUME 15 | NOVEMBER 2014 | 709

*La synchronisation des oscillateurs cellulaires et leur ralentissement le long du PSM donne l'impression visuelle d'une vague qui se condense antérieurement. Cette vague ne dépend pas de mouvements cellulaires



35



Signalling dynamics in vertebrate segmentation

Alexis Hubaud^{1,2} and Olivier Pourquié^{1,2}

NATURE REVIEWS | MOLECULAR CELL BIOLOGY

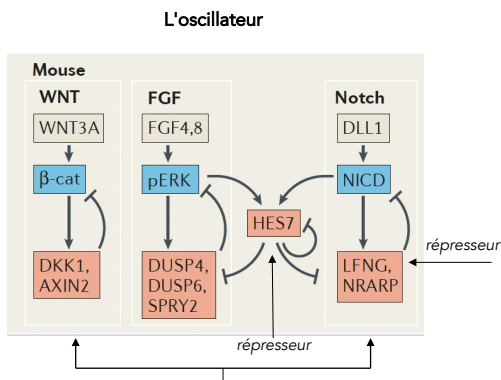
VOLUME 15 | NOVEMBER 2014 | 709

*La synchronisation des oscillateurs cellulaires et leur ralentissement le long du PSM donne l'impression visuelle d'une vague qui se condense antérieurement. Cette vague ne dépend pas de mouvements cellulaires

- *Un système de boucles de feedback négatifs agissant en retard.
- *Trois voies de signalisation oscillent (Notch, Wnt et Fgf)
- *Wnt: DKK et Axin sont des cibles et des régulateurs négatifs de la bêta-caténine qui oscillent dans le PSM.
- *Fgf: Phospho-Erk active DUSP et Sprouty2 qui inhibent la voie (et qui oscillent dans le PSM).
- *Notch contrôle LFNG qui agit négativement sur la voie (et qui oscille).




Ces voies doivent se coordonner:
*Hes7 est activé par phospho Erk (postérieur PSM) et par NICD dans le PSM antérieur.

*La voie Wnt entraîne également la voie Notch et leurs oscillations sont couplées (Sonnen et al., Cell, 2018)



36

Les Temps du Développement Embryonnaire

COLLÈGE DE FRANCE
—1539—

Article

Modulation of Phase Shift between Wnt and Notch Signaling Oscillations Controls Mesoderm Segmentation

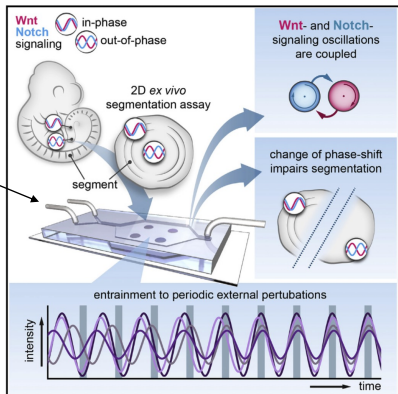
2018

Katharina F. Sonnen,^{1,2} Volker M. Lauschke,^{1,2} Julia Uraj,¹ Henning J. Falk,¹ Yvonne Petersen,¹ Maja C. Funk,¹ Mathias Georgescu,³ Paul François,⁴ Christoph A. Merten,¹ and Alexander Aulic^{1,2*}

How signaling dynamics encode information is a central question in biology. During vertebrate development, dynamic Notch signaling oscillations control segmentation of the presomitic mesoderm (PSM). In mouse embryos, this molecular clock comprises signaling oscillations of several pathways, i.e., Notch, Wnt, and FGF signaling. Here, we directly address the role of the relative timing between Wnt and Notch signaling oscillations during PSM patterning. To this end, we developed a new experimental strategy using microfluidics-based entrainment that enables specific control of the rhythm of segmentation clock oscillations. Using this approach, we find that Wnt and Notch signaling are coupled at the level of their oscillation dynamics. Furthermore, we provide functional evidence that the oscillation phase shift between Wnt and Notch signaling is critical for PSM segmentation. Our work hence reveals that dynamic signaling, i.e., the relative timing between oscillatory signals, encodes essential information during multicellular development.




***Les dynamiques des vagues Wnt et Notch sont différentes dans le PSM mais elle sont couplées l'une à l'autre.**

***Les temps relatifs des oscillations de ces deux voies sont critiques pour la segmentation**



37

Les Temps du Développement Embryonnaire

COLLÈGE DE FRANCE
—1539—

Developmental Cell

Article

Unidirectional and phase-gated signaling synchronizes murine presomitic mesoderm cells

Gregory Roth,^{1,2} Georgios Misailidis,^{1,2,3} Maria Pappa,^{1,2} Jacqueline Ferrali,¹ and Charitos D. Tsaiaris^{1,2,4*}

¹French Institute for Biomedical Research, Mauldenstrasse 66, 4058 Basel, Switzerland
²University of Basel, Petersplatz 1, 4001 Basel, Switzerland
³Dev Cell, 2023 Apr 21;S1534-5807(23)00155-7. doi: 10.1016/j.devcel.2023.04.002.

***Comment synchroniser les oscillateurs cellulaires de façon à ce que l'oscillation générale soit en phase à chaque niveau antéro-postérieur?**

Dynamique de signalisation et de réponse de la voie Notch

Oscillator systems achieve synchronization when oscillators are coupled. The presomitic mesoderm is a system of cellular oscillators, where coordinated genetic activity is necessary for proper periodic generation of somites. While Notch signaling is required for the synchronization of these cells, it is unclear what information the cells exchange and how they react to this information to align their oscillatory pace with that of their neighbors. Combining mathematical modeling and experimental data, we found that interaction between murine presomitic mesoderm cells is controlled by a phase-gated and unidirectional coupling mechanism and results in deceleration of their oscillation pace upon Notch signaling. This mechanism predicts that isolated populations of well-mixed cells synchronize, revealing a stereotypical synchronization in the mouse PSM and contradicting expectations from previously applied theoretical approaches. Collectively, our theoretical and experimental findings reveal the underlying coupling mechanisms of the presomitic mesoderm cells and provide a framework to quantitatively characterize their synchronization.

***En combinant de la modélisation mathématique et des résultats expérimentaux, nous montrons que les interactions entre cellules du PSM sont contrôlées par mécanisme de couplage unidirectionnel qui conduit à la décélération des oscillations par les cellules recevant le signal Notch**

38



Developmental Cell



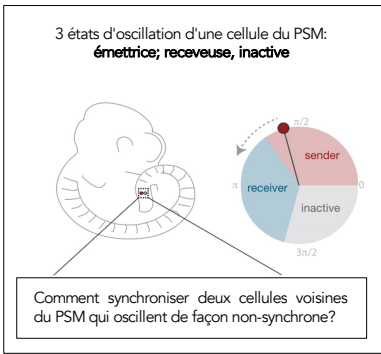
Article Unidirectional and phase-gated signaling synchronizes murine presomitic mesoderm cells

Gregory Roth,^{1,2} Georgios Mihalidis,^{1,2,3,4} Maria Pappa,^{1,2} Jacqueline Ferrali,¹ and Charistos D. Tsiliris^{1,4*}

Dev Cell. 2023 Apr 21;51534-5807(23)00155-7. doi: 10.1016/j.devcel.2023.04.002.

*Comment synchroniser les oscillateurs cellulaires de façon à ce que l'oscillation soit en phase à chaque niveau antéro-postérieur?

3 états différents pour les cellules du PSM Modélisation de 4 situations différentes:



Modélisation de 4 situations différentes:

- *L'émettrice accélère l'oscillation de la receveuse
- *L'émettrice freine l'oscillation de la receveuse
- *La receveuse répond immédiatement
- *La receveuse répond après un temps d'inaction

Les auteurs regardent quels modèles peuvent synchroniser les oscillations des cellules voisines de façon pérenne.

