

## La ségrégation des lignages somitiques

Olivier Pourquié

De nombreux lignages mésodermiques chez les vertébrés ont leur origine dans les somites. Ces structures métamériques sphériques prennent naissance dans le mésoderme paraxial, de part et d'autre des organes axiaux. Les somites sont à l'origine des muscles striés, du derme dorsal et du squelette axial. Dans les somites, les cellules ne sont pas engagées et leur différenciation est contrôlée par des signaux produits dans leur environnement immédiat : la notochorde et le tube neural sont impliqués dans l'induction du sclérotome et la lame latérale dans le développement des muscles hypaxiaux. On connaît certaines des molécules inductrices (Sonic Hedgehog, BMP4, les protéines Wnt...). Diverses approches, microchirurgicale chez l'embryon de poulet ou par invalidation génique chez la souris, ont permis de caractériser la ségrégation des différents lignages somitiques. Certains facteurs induisent un destin cellulaire particulier (par exemple la notochorde induit le sclérotome), d'autres permettent la survie de certains lignages (Sonic Hedgehog et la différenciation du sclérotome), d'autres enfin ont un rôle répresseur de la différenciation (BMP4 et le lignage musculaire).

**L**es somites sont des structures métamériques transitoires d'origine mésodermique caractéristiques des chordés. Ils fournissent la totalité des muscles striés, le derme dorsal et le squelette axial du corps. Ils sont formés à partir du mésoderme paraxial qui se localise de part et d'autre du tube neural et ils présentent une organisation segmentée le long de l'axe antéro-postérieur (*voir* [1] pour une revue sur la segmentation somitique).

### Aperçu du développement des somites

Cette organisation est à l'origine de l'allure segmentaire de la colonne vertébrale et des nerfs périphériques. Chez les vertébrés inférieurs tels que les poissons ou les amphibiens, la majeure partie du somite se différencie très rapidement en muscles striés (les muscles axiaux de la nage qui sont importants pour le déplacement des larves), la différenciation des

#### ADRESSE

O. Pourquié : chargé de recherche au Cnrs. Institut de biologie du développement de Marseille, LGPD-UMR Cnrs 9943, Campus de Luminy, case 907, 13288 Marseille Cedex 09, France.

autres lignages tels que le cartilage ou le derme restant assez mal connue. En revanche, chez les amniotes, de très nombreuses études ont permis de caractériser parfaitement les différentes phases de la mise en place des dérivés somitiques. La plupart de nos connaissances sur le développement et la différenciation des somites des vertébrés supérieurs proviennent d'études réalisées chez l'embryon de poulet. En effet, les grandes étapes de la somitogenèse du poulet sont comparables à celles de la souris et probablement à celles de l'homme et surtout, l'embryon est accessible aux manipulations pendant la quasi-totalité du développement embryonnaire. Dans cette revue, nous aborderons les données récentes obtenues sur le développement du somite en mettant particulièrement l'accent sur les résultats obtenus chez les oiseaux.

Dans la partie caudale de l'embryon, le mésoderme paraxial apparaît sous la forme de deux bandelettes de mésenchyme situées de part et d'autre du tube neural (figure 1); cette région correspond au mésoderme paraxial non segmenté. Antérieurement à ce territoire se situe la région somitique caractérisée par la présence d'unités métamériques apparaissant sous forme de sphères épithéliales entourées d'une membrane basale dont la cavité (somitocoele) est remplie de cellules mésenchymateuses. Les somites se forment progressivement à partir de l'extrémité rostrale du mésoderme non segmenté par condensation d'un groupe de cellules, à raison d'un somite toutes les heures et demi chez l'embryon de poulet, leur nombre total étant constant dans une espèce donnée (50 paires chez l'embryon de poulet).

Quelques heures après sa formation, la partie ventrale du somite se désépithélialise pour former un tissu mésenchymateux appelé sclérotome. Les cellules qui composent ce tissu mésenchymateux migrent latéralement, dorsalement et autour de la notochorde, pour fournir les différents constituants du squelette axial. Ces cellules vont donner naissance dans un premier temps aux dérivés cartilagineux qui vont servir de matrice pour l'ossification des vertèbres (ossification endochondrale). Le squelette axial se compose des

vertèbres, des disques intervertébraux ainsi que des côtes.

La partie dorsale du somite reste épithéliale et constitue le dermomomyotome. Cette structure est à l'origine de l'ensemble de la musculature striée du corps ainsi que du derme. La formation des muscles paraxiaux est mise en route au niveau de chaque somite selon une séquence bien particulière. Les progéniteurs musculaires délaminent sous le dermomomyotome et s'allongent selon l'axe antéro-postérieur pour former les premières fibres musculaires mononucléées qui constituent le myotome. La partie latérale du dermomomyotome fournit par ailleurs des cellules qui vont migrer dans la somatopleure pour former la musculature des membres et des ceintures. Les cellules du dermomomyotome, à l'ori-

gine du derme dorsal, subissent une migration plus tardive et viennent se positionner sous l'épiderme.

## Plasticité du somite épithélial

Plusieurs types d'expériences montrent que les cellules du somite nouvellement formé ne sont pas déterminées vers un lignage particulier. Par microchirurgie, on peut remplacer les trois derniers somites formés d'un embryon de poulet de deux jours par les trois derniers somites formés d'un embryon de caille du même âge, auxquels on a fait subir une rotation de 180° selon l'axe dorso-ventral [2]. Dans les embryons chimères analysés un jour plus tard, quand le dermomomyotome et le sclérotome issus de ces somites se sont différenciés, les

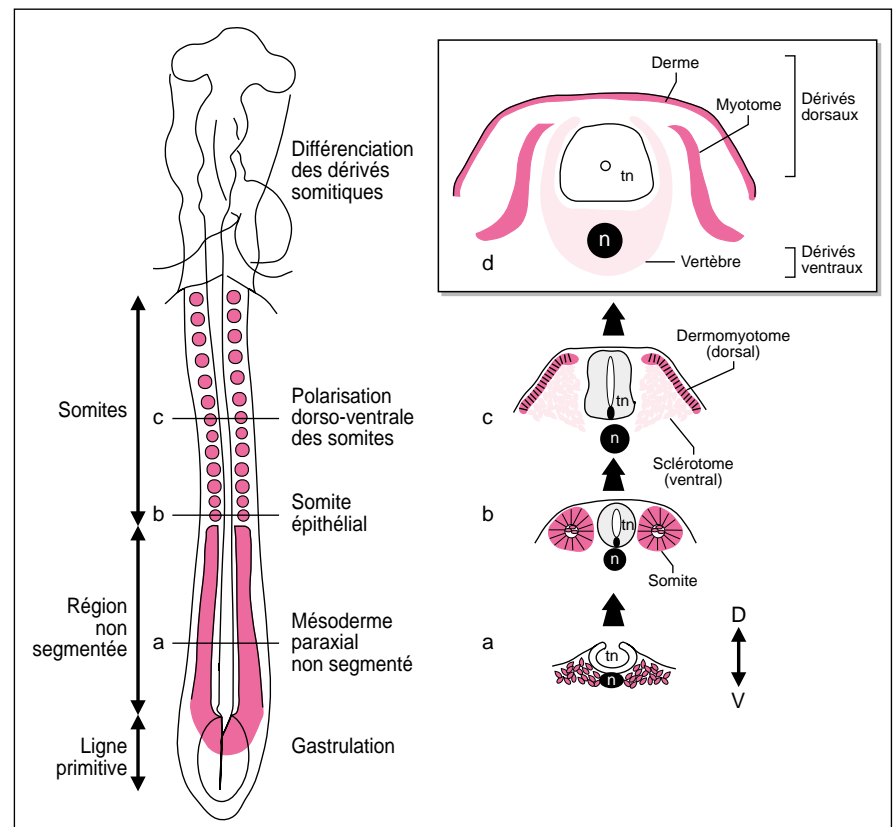


Figure 1. **Différenciation du mésoderme paraxial chez l'embryon d'oiseau.** À gauche figure un embryon de poulet âgé de deux jours. Le mésoderme paraxial est représenté en rouge. À droite sont représentées des coupes transversales illustrant les différents stades de maturation du mésoderme paraxial et correspondant aux niveaux (a), (b) et (c) de l'embryon. (d) illustre les dérivés définitifs du mésoderme paraxial dans une section transversale d'embryon de huit jours. (D: dorsal, V: ventral, tn: tube neural, n: notochorde.)

dérivés du dernier somite formé sont normaux alors que ceux du troisième somite sont inversés. Par conséquent, la détermination du somite selon l'axe dorso-ventral se produit peu après la segmentation mais les cellules du dernier somite formé présentent encore une certaine plasticité par rapport à leur future différenciation. De même, lorsque l'on remplace la partie médiane du somite par une partie latérale provenant d'un donneur de même âge au niveau du dernier somite formé, le greffon donne des dérivés correspondant à son nouvel emplacement dans l'embryon [3]. Ces expériences confirment l'absence de détermination du dernier somite formé par rapport aux axes dorso-ventral et médio-latéral.

La détermination progressive du mésoderme paraxial est confirmée par des expériences d'injection de traceurs intracellulaires fluorescents [4]. L'injection de cellules du mésoderme paraxial non segmenté caudal produit des descendants dans les différents compartiments du somite et dans la lame latérale alors que l'injection au niveau de la plaque non segmentée rostrale produit des descendants restreints au somite. Le lignage des cellules du somite ne serait donc déterminé de manière irréversible qu'après la segmentation somitique. Ce type d'expérience suggère en outre que la régionalisation du somite et en particulier la ségrégation de ses différents lignages serait sous le contrôle de facteurs produits par son environnement immédiat.

En revanche, des expériences de rotation du mésoderme paraxial selon l'axe antéro-postérieur ont permis de mettre en évidence qu'au moment de sa formation, le somite est déjà polarisé en une partie caudale, qui deviendra rapidement réfractaire aux migrations des cellules de la crête neurale et aux axones des motoneurones, et une partie rostrale permissive à ces migrations [5].

Par ailleurs, des expériences de transplantation ont permis d'établir que le mésoderme paraxial non segmenté possède déjà son information de position selon l'axe antéro-postérieur [6]. Ainsi, la transplantation du mésoderme paraxial non segmenté correspondant à un niveau thora-

cique (formant normalement des côtes) vers un niveau cervical (n'en formant pas) débouche sur la formation de côtes ectopiques en position cervicale [6]. Par conséquent, au moment de sa formation, les cellules qui composent le somite ne savent pas à quel lignage cellulaire elles vont appartenir mais elles connaissent leur position dans l'embryon.

## **L'induction du sclérotome**

### **Rôle ventralisateur de la notochorde et de la plaque du plancher du tube neural**

Les expériences décrites précédemment suggèrent que la différenciation du somite selon l'axe dorso-ventral serait contrôlée par des facteurs produits par son environnement. Les structures axiales constituent de bons candidats pour la production de tels facteurs. Ces structures comprennent dorsalement le tube nerveux et ventralement la notochorde. La notochorde est la structure mésodermique qui dérive de l'homologue de l'organisateur de Spemann du poulet appelé nœud de Hensen. Ses propriétés inductrices sur le tube neural sont connues depuis longtemps et son rôle dans l'induction de la plaque du plancher et des motoneurones a récemment été largement documenté [7]. Le rôle de la notochorde dans la formation du cartilage à partir du somite a été particulièrement étudié *in vitro* chez l'embryon de poulet durant les années 1950-1960 [8]. Plus récemment, cette question a été abordée à nouveau par différents groupes en utilisant pour la plupart une approche de greffe ectopique de notochorde entre le mésoderme paraxial non segmenté et le tube neural [9-11].

Les résultats de ces expériences montrent que les embryons opérés sont dépourvus de structures dorsales (dermomotome) du côté où la notochorde est implantée. La différenciation des muscles paraxiaux et du derme du côté opéré est remplacée par la formation d'une importante masse de cartilage ectopique (*figure 2*) [9]. La notochorde serait donc capable de recruter les cellules du mésoderme paraxial, normalement destinées à fournir des dérivés

dorsaux (muscle et derme), vers un phénotype ventral (type cartilage). On peut qualifier cet effet de ventralisateur et le comparer à l'effet inducteur de la notochorde sur la partie ventrale du tube neural (induction de la plaque du plancher et des motoneurones). La plaque du plancher du tube neural est, comme la notochorde, capable de polariser ventralement le tube neural [7]. Le rôle de cette structure sur l'établissement de la polarité dorso-ventrale du mésoderme paraxial a donc été examiné: la plaque du plancher produit le même effet ventralisant sur le somite que la notochorde [9, 10]. En revanche, le tube neural dorsal ou latéral est sans effet sur la différenciation des lignages somitiques dorsaux [9]. Par ailleurs, les effets d'induction ne sont observés que lorsque la notochorde ou la plaque du plancher sont greffées de la région non segmentée jusqu'au dernier somite formé, confirmant l'absence de détermination des cellules à ce niveau.

L'expérience complémentaire de celle des greffes ectopiques consiste à priver l'embryon de ces centres inducteurs ventraux. On peut y parvenir par ablation chirurgicale de la notochorde dans la partie caudale de l'embryon au niveau du mésoderme paraxial non segmenté, avant l'induction de la plaque du plancher. Dans les embryons opérés, le tube neural ventral est dépourvu de plaque du plancher et de motoneurones. On observe la différenciation des lignages dorsaux tels que les muscles, mais pas la différenciation de lignages ventraux comme le cartilage (*figure 2*).

L'ensemble de ces expériences a permis de proposer un modèle de différenciation du mésoderme paraxial dans lequel la notochorde et la plaque du plancher produisent un signal capable de recruter les cellules voisines vers le lignage ventral (cartilage), les cellules qui échappent à ce signal optant vers le lignage dorsal (muscle et derme) par un mécanisme par défaut (*figure 2*) [9].

### **Aspect moléculaire : rôle des gènes Pax**

Les gènes *Pax* constituent une famille de facteurs de transcription posséd-

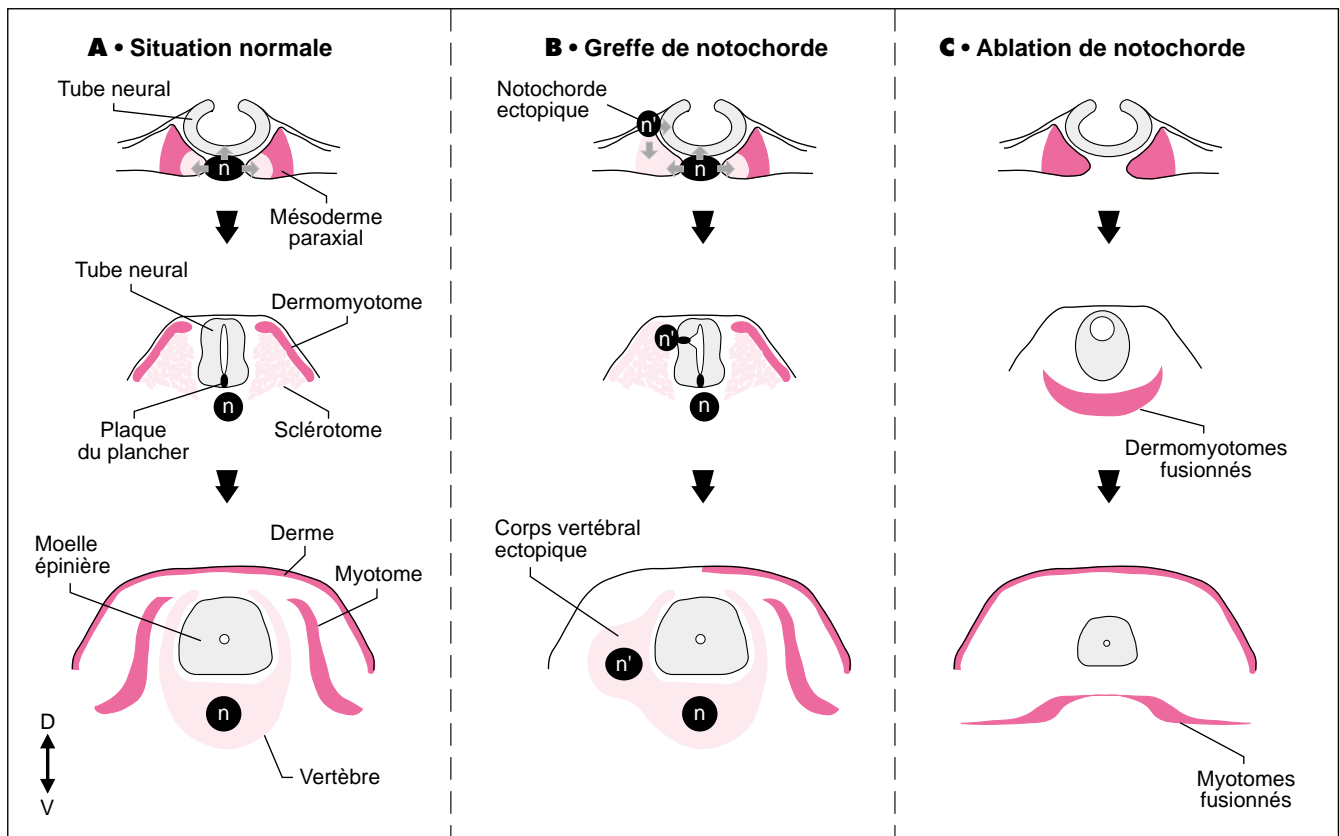


Figure 2. **Effet de la greffe ectopique ou de l'ablation de la notochorde sur la ségrégation des lignages dorsaux et ventraux du somite.** **A.** La notochorde (et plus tard la plaque du plancher) produit in vivo un signal inducteur ventralisant capable de recruter les cellules du mésoderme paraxial vers un phénotype ventral, la partie du mésoderme paraxial échappant à ce signal opterait pour une différenciation de type dorsal. **B.** La greffe d'une notochorde sur-numéraire en position dorsale entraîne une ventralisation du somite [9-11]. Les dérivés dorsaux disparaissent au profit du sclérotome et du cartilage. **C.** L'ablation de la notochorde entraîne l'absence de la différenciation des dérivés ventraux, suggérant que la différenciation des lignages dorsaux pourrait résulter d'un mécanisme par défaut [9-12]. (n : notochorde, D : dorsal, V : ventral.)

dant un motif particulier, appelé boîte Paired, rencontré dans le gène *paired* de drosophile [12]. Les domaines d'expression de ces gènes définissent différents compartiments selon l'axe dorso-ventral dans le tube neural, mais aussi dans le somite. Les gènes *Pax-3* et *Pax-7* sont exprimés dans le dermomyotome, alors que les gènes *Pax-1* et *Pax-9* sont exprimés dans le sclérotome [12-14]. Les mutations des gènes *Pax-3* et *Pax-1* chez la souris entraînent des altérations sévères de la différenciation des lignages issus du somite au niveau des disques intervertébraux dans le cas du mutant *Undulated (Pax-1)* (*m/s n° 2, vol. 5, p. 125*) ou des muscles des membres dans le cas du mutant *Spotch (Pax-3)* (*m/s n° 4, vol. 8, p. 393*). Des expériences de greffe ectopique ou d'ablation de noto-

chorde similaires à celles présentées précédemment ont permis d'établir que des organes axiaux contrôlent la régionalisation des domaines d'expression de ces gènes selon l'axe dorso-ventral [10-11]. Par exemple, lorsque l'on greffe une notochorde en position ectopique, le domaine d'expression de *Pax-3/Pax-7* (dorsal) disparaît au profit d'un accroissement du domaine d'expression de *Pax-1/Pax-9* (ventral). Dans le cas d'une ablation de notochorde, le domaine d'expression de *Pax-1/Pax-9* disparaît au profit du domaine d'expression de *Pax-3/Pax-7*. Ces expériences sont confirmées par l'étude de mutants de souris (*Danforth short tail, Brachyury...*) chez lesquels la notochorde est absente dans certaines régions de l'embryon [15, 16]. Chez ces animaux, le domaine

d'expression de *Pax-1* est absent et l'on observe une extension du domaine d'expression de *Pax-3*. Dans les mutants des gènes *Pax*, des muscles, du derme et du cartilage se différencient mais leur mise en place est affectée. Les gènes *Pax* ne correspondent apparemment pas à des gènes de détermination tissulaire tels que par exemple les gènes *MyoD* ou *Myf5* (*voir plus loin*); ils constituent cependant d'excellents marqueurs moléculaires de l'identité des différents compartiments somitiques.

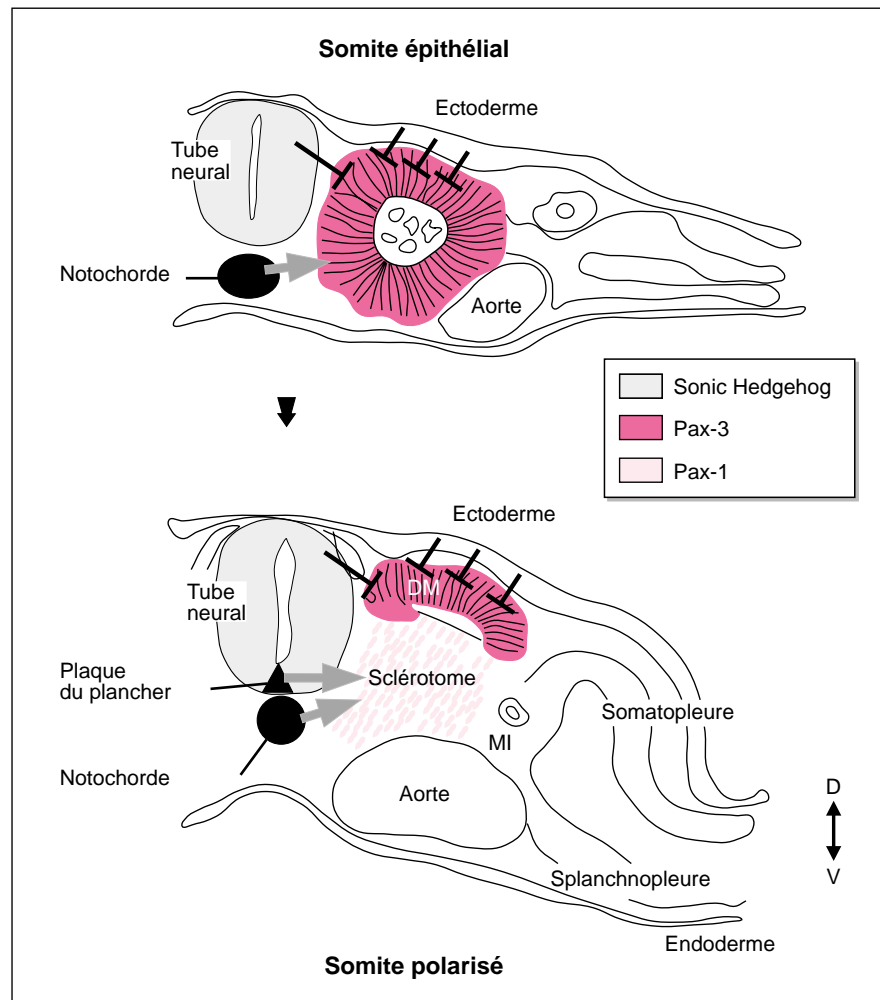
#### **Sonic Hedgehog : un inducteur ventral ?**

Le gène *Hedgehog* de drosophile est un gène de polarité segmentaire codant pour une protéine sécrétée impliquée dans de nombreux proces-

sus du développement tels que le maintien des frontières des segments, ou bien l'établissement de la polarité antéro-postérieure du disque imaginal de l'aile chez la drosophile [17]. Plusieurs homologues de ce gène ont été identifiés chez les vertébrés et l'un d'entre eux, appelé *Sonic Hedgehog* (*SHH*), est exprimé dans la notochorde et la plaque du plancher au moment de l'induction ventralisante sur le somite (*m/s n° 5, vol. 10, p. 570*). Des travaux récents chez l'embryon de poulet ont établi que la surexpression de ce gène *in ovo* dans la partie dorsale du mésoderme paraxial au moyen d'un rétrovirus, conduit à une augmentation du domaine d'expression de *Pax-1* au détriment du domaine d'expression de *Pax-3* [18]. D'autres travaux réalisés chez la souris montrent que la notochorde fournit un signal diffusible responsable de l'activation du gène *Pax-1*. Cet effet peut être reproduit *in vitro* par des cellules COS produisant SHH qui peuvent, comme la notochorde, activer l'expression de *Pax-1*, sur une distance de plus de 100 microns [19]. Cette action ne semble pas impliquer de relais au sein du mésoderme paraxial, l'association de mésoderme paraxial exposé à la notochorde ou à la protéine SHH avec du mésoderme paraxial « naïf » ne conduisant pas à l'activation de *Pax-1* dans ce dernier. Toutefois, cette action directe à très longue distance du lieu de production de SHH a conduit les auteurs à s'interroger sur l'absence d'expression de *Pax-1* et sur le maintien de l'expression de *Pax-3* dans la partie dorsale du somite. Ils montrent que l'action de la protéine SHH peut être contrecarrée par un signal agissant à très courte distance produit par l'ectoderme dorsal au contact direct du dermomyotome. Ce signal serait responsable du maintien de l'activation de *Pax-3* et de la répression de *Pax-1* dans les cellules au contact de la partie basale des cellules ectodermiques, c'est-à-dire dans le dermomyotome. Un deuxième signal contrecarrant l'action de la protéine SHH serait aussi présent dans le tube neural dorsal. Mais, à la différence du signal ectodermique, ce dernier serait capable d'activer l'expression de *Pax-3* et de réprimer l'activation de *Pax-1* sur une distance beaucoup

plus importante. Par conséquent, la polarisation du somite selon l'axe dorso-ventral résulterait de l'action antagoniste de facteurs ventralisants tels que la protéine SHH et de facteurs dorsalisants produits par l'ectoderme ou le tube neural dorsal (*figure 3*).

Par ailleurs, la maturation de la protéine Hedgehog de drosophile et des vertébrés nécessite un clivage autoprotéolytique responsable de la production d'un fragment carboxy-terminal de 33 kDa, ainsi que d'un fragment amino-terminal de 19kDa (*m/s n° 2, vol. 13, p. 229*) [20]. Chez



**Figure 3. Rôle des facteurs ventralisants dans l'induction du sclérotome.** Lors de la formation du somite épithélial, toutes les cellules qui le composent expriment Pax-3. La partie ventro-médiane du somite est exposée aux facteurs produits par la notochorde (puis ultérieurement par la plaque du plancher), dont la protéine Sonic Hedgehog (SHH). Plusieurs types d'expériences suggèrent qu'en réponse à la protéine SHH, les cellules de la partie ventrale du somite activent le gène Pax-1 [18-20]. Ces cellules perdent leur arrangement épithélial pour constituer le sclérotome. Cette activation n'a pas lieu dans la partie dorsale qui demeure épithéliale et continue d'exprimer le gène Pax-3. L'action de la protéine SHH serait contrecarrée dans ces cellules par un facteur produit par l'ectoderme agissant à très courte distance et par un facteur produit par le tube neural dorsal agissant à plus longue distance. Cependant, les résultats récents du mutant nul de souris montrent que la protéine SHH n'est pas indispensable à l'activation de Pax-1, mais jouerait plutôt un rôle dans la prolifération et la survie du lignage ventral positif pour Pax-1 [21]. (DM: dermomyotome, MI: mésoderme intermédiaire.)

les vertébrés, seule la partie aminoterminal de 19 kDa correspond à la partie active de la molécule et rend compte de l'activation de *Pax-1*. Cette dernière agirait, comme chez la drosophile, en bloquant l'activité de la protéine kinase A dépendante de l'AMPc [20].

L'ensemble de ces expériences suggère que la protéine SHH pourrait correspondre à l'agent ventralisateur produit par la notochorde et la plaque du plancher du tube neural. Néanmoins, le seul effet de la protéine SHH examiné pour l'instant est l'activation du gène *Pax-1*. Son rôle reste à établir dans la transition épithélium-mésenchyme impliquée dans la formation du sclérotome ainsi que dans le choix des cellules d'opter pour la différenciation cartilagineuse. En outre, l'obtention récente par recombinaison homologue d'un mutant nul de ce gène chez la souris nous amène à reconsidérer quelque peu le rôle inducteur attribué à la protéine SHH [21]. En effet, dans le mutant de souris, bien que le squelette axial soit absent aux stades plus tardifs du développement, on observe une activation transitoire du gène *Pax-1*. Cela suggère que l'induction du gène *Pax-1* dans le mésoderme paraxial *in vivo* serait indépendante de la protéine SHH et que cette molécule jouerait plutôt un rôle dans la survie et la prolifération de ce lignage. Par ailleurs, la surexpression du gène *SHH* conduit aussi à une augmentation du domaine d'expression de *MyoD* [18], résultat contraire à celui obtenu dans des expériences de greffe ectopique de notochorde où la différenciation myogénique est supprimée [9]. Il est donc vraisemblable que d'autres facteurs agissent de concert avec la protéine SHH pour rendre compte de l'effet ventralisateur de la notochorde et de la plaque du plancher.

## **Myogenèse et ségrégation des lignages musculaires issus du somite**

### **Origine des muscles épaxiaux et hypaxiaux**

On distingue deux types de muscles striés chez les vertébrés (*figure 4*). D'une part, des muscles épaxiaux

(ou paraxiaux) qui sont associés à la colonne vertébrale et, d'autre part, des muscles hypaxiaux qui constituent la musculature des ceintures et des membres. Ces deux catégories de muscles ont des origines différentes dans le somite. Les muscles épaxiaux proviennent de la délamination de cellules du dermomyotome, qui forment le myotome situé entre le dermomyotome et le sclérotome. Les muscles hypaxiaux dérivent de cellules migrant à partir de la partie latérale du dermomyotome.

Des méthodes de traçage cellulaire (injection de DiI *indocyanine dye*), ont permis d'établir la composition du somite en deux populations de cellules dont l'origine au niveau du nœud de Hensen est distincte (*figure 4*). Ces deux populations définissent un compartiment médian et un compartiment latéral dans le somite [22]. En fabriquant des embryons chimères dans lesquels le compartiment médian ou latéral d'un somite de poulet est remplacé par son équivalent de caille [3], on s'est aperçu que le compartiment latéral fournissait la totalité des muscles des membres et des ceintures, le compartiment médian donnant les muscles paravertébraux, le squelette axial et le derme dorsal (*figure 4*).

Les dérivés musculaires de la partie médiane du somite forment donc le myotome dont la séquence de différenciation est, à l'heure actuelle, encore controversée [23]. On a longtemps considéré que le myotome provenait de cellules délaminant à partir de l'extrémité cranio-médiane du somite [24]. Des résultats récents semblent en faveur d'une deuxième hypothèse selon laquelle toute la partie dorso-médiane du dermomyotome (lèvre dorsale) serait à l'origine des progéniteurs musculaires. Cependant, ce mode de formation par délamination à partir de la lèvre dorsale du dermomyotome ne saurait rendre compte de la quantité de myotubes du myotome différencié. Des cellules produisant le récepteur FREK (*fibroblast growth factor receptor-like embryonic kinase*, de la famille des récepteurs du FGF) ont été observées, dispersées dans le myotome précoce. Ce récepteur étant produit dans les cellules prolifératives de la lignée musculaire après l'activation du gène *Pax-3* (*voir*

ci-dessous) et avant les gènes de la famille *MyoD*, il est vraisemblable que ces cellules correspondent à une deuxième vague de myoblastes recrutés à partir du dermomyotome par un mécanisme différent, pouvant contribuer à la mise en place définitive du myotome et de la musculature épaxiale [25].

### **Démarrage de la myogenèse\* : différenciation par défaut ou par induction ?**

Les étapes précoces de la différenciation musculaire commencent maintenant à être bien connues. Plusieurs gènes contrôlant l'engagement des cellules vers le lignage musculaire ont été identifiés; le plus précoce de ces gènes est *Pax-3* (*voir ci-dessus*). Au moment de la segmentation, *Pax-3* est exprimé dans tout le somite, puis il se restreint très rapidement à son compartiment dorsal, le dermomyotome, d'où sont issus les muscles striés (*figure 3*). Plus tard, *Pax-3* reste fortement exprimé dans la partie latérale du somite ainsi que dans les cellules qui migrent pour aller former les muscles des membres. Chez le mutant de souris *Splotch*, dans lequel le gène *Pax-3* est muté, les muscles des membres ne se forment pas alors que les muscles épaxiaux sont peu affectés (*m/s n° 4, vol. 8, p. 393*). Par conséquent, l'expression du gène *Pax-3* est associée aux premiers stades de la différenciation du lignage musculaire. La deuxième catégorie de gènes activés dans les dérivés musculaires du somite correspond aux facteurs myogéniques *MyoD* et *Myf5*. Ces gènes codent pour des facteurs de transcription de la famille hélice-boucle-hélice basique, qui peuvent mettre en route le programme de différenciation musculaire lorsqu'ils sont transfectés dans des cellules fibroblastiques [26]. *In vivo*, ils sont exprimés dès les premières étapes de la différenciation myoblastique. Ils sont tout d'abord détectés dans le lignage musculaire épaxial, apparaissant dans la région dorso-médiane du somite nouvellement formé puis dans le myotome [27]. Dans le lignage hypaxial,

\* Voir aussi la mini-synthèse de P. Maire et F. Spitz, p. 1182 de ce numéro.

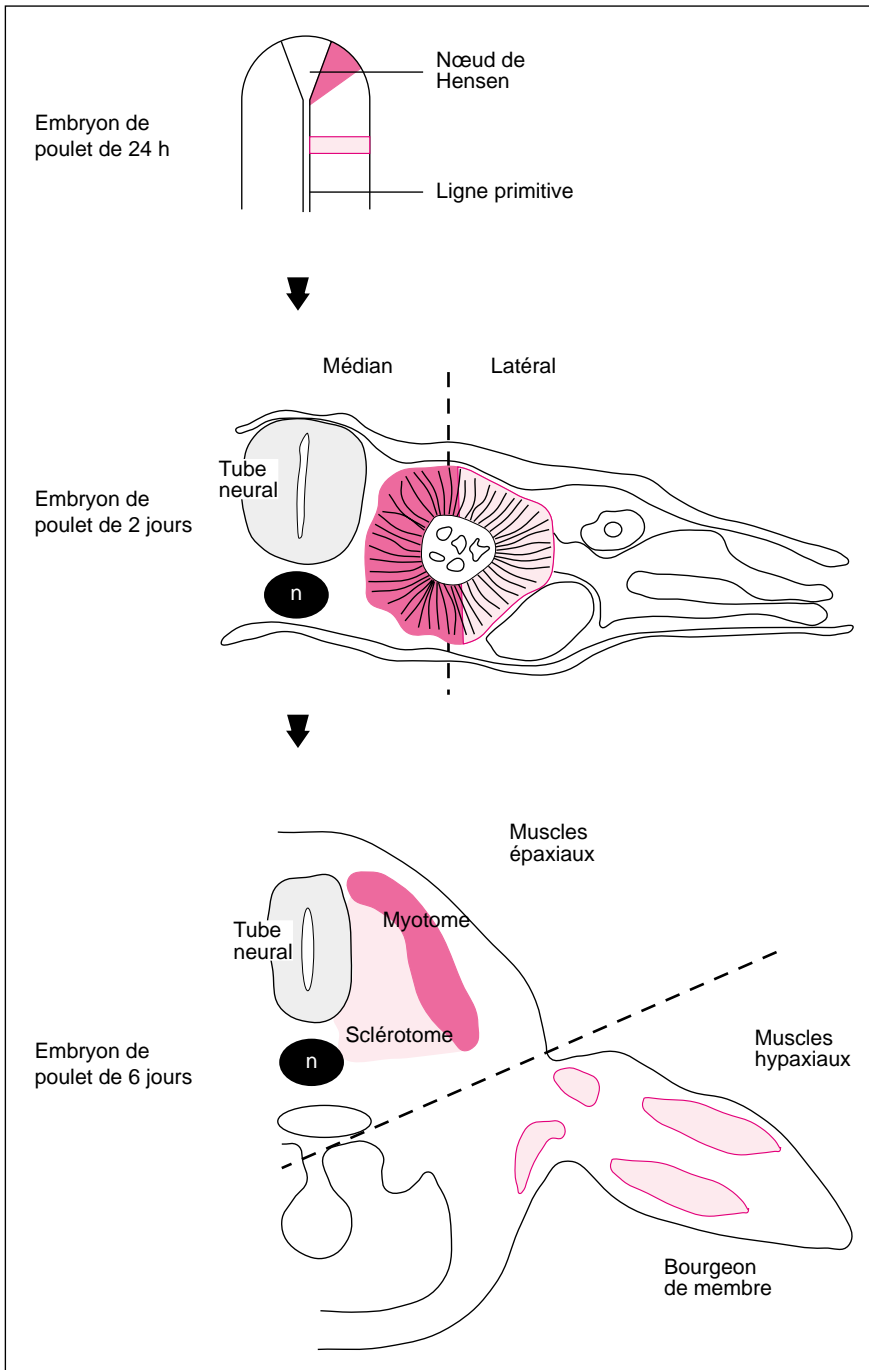


Figure 4. **Origine et différenciation des compartiments médian et latéral du somite.** Les études de cartographie des territoires présomptifs de l'embryon de poulet réalisées au stade gastrula (24 heures de développement) montrent que le somite épithélial a une origine composite, sa future partie médiane ayant pour origine le nœud de Hensen alors que sa partie latérale provient de la partie rostrale de la ligne primitive [22]. Des expériences de transplantation de demi-somites entre des embryons de caille et de poule de deux jours ont permis d'établir le devenir de ces deux compartiments somitiques pouvant être observés dans un embryon de six jours. Le compartiment médian est à l'origine du sclérotome et du lignage musculaire épaxial (myotome), alors que le compartiment latéral fournira les muscles des membres et des ceintures (musculature hypaxiale) [3]. Le devenir d'un seul côté de l'embryon est illustré sur la figure.

l'expression des gènes *MyoD* et *Myf5* n'est détectée que deux à trois jours plus tard. L'expression de ces gènes dans les cellules somitiques correspond à un engagement définitif dans la voie de la différenciation musculaire. Elle est rapidement suivie par l'expression de gènes de structure tels que celui de la myosine.

On a mis en évidence plusieurs facteurs liés à l'environnement qui contrôlent la différenciation des lignages musculaires issus du somite. Par exemple, lorsque l'on réalise une ablation de tube neural et de notochorde au niveau du mésoderme paraxial non segmenté chez l'embryon de poulet, les somites se forment dans la région opérée mais dégèrent complètement en 24 heures [28]. Cette expérience suggère que les organes axiaux produiraient un (ou des) facteur(s) trophique(s) favorisant la survie des cellules somitiques. Outre ce rôle permissif des organes axiaux dans la survie des cellules somitiques, de nombreuses expériences réalisées *in vitro* en associant du mésoderme paraxial et des organes axiaux, montrent que la présence du tube neural ou de la chorde est nécessaire pour obtenir des dérivés musculaires [29-32]. Bien que les résultats divergent selon le système de culture utilisé et sont différents de ceux obtenus *in vivo*, ces expériences suggèrent que plusieurs molécules synthétisées par les organes axiaux, en particulier la protéine SHH et plusieurs molécules de la famille Wnt, joueraient un rôle synergique dans la mise en route de la myogenèse. Cependant, la présence de la protéine SHH *in vivo* n'est pas indispensable pour le début de la myogenèse, les étapes précoces de la différenciation de la musculature axiale se déroulant normalement chez l'animal dépourvu de cette molécule (mutant nul) [21].

Le fait que les premières cellules à s'engager dans la voie de la différenciation myoblastique soient celles de la partie médiane du somite pourrait alors s'expliquer par leur localisation au contact des organes axiaux, source de molécules inductrices. Les cellules de la partie latérale du somite pourraient échapper à ces facteurs inducteurs et ne se différencier qu'après leur migration sous le contrôle de facteurs produits par leur

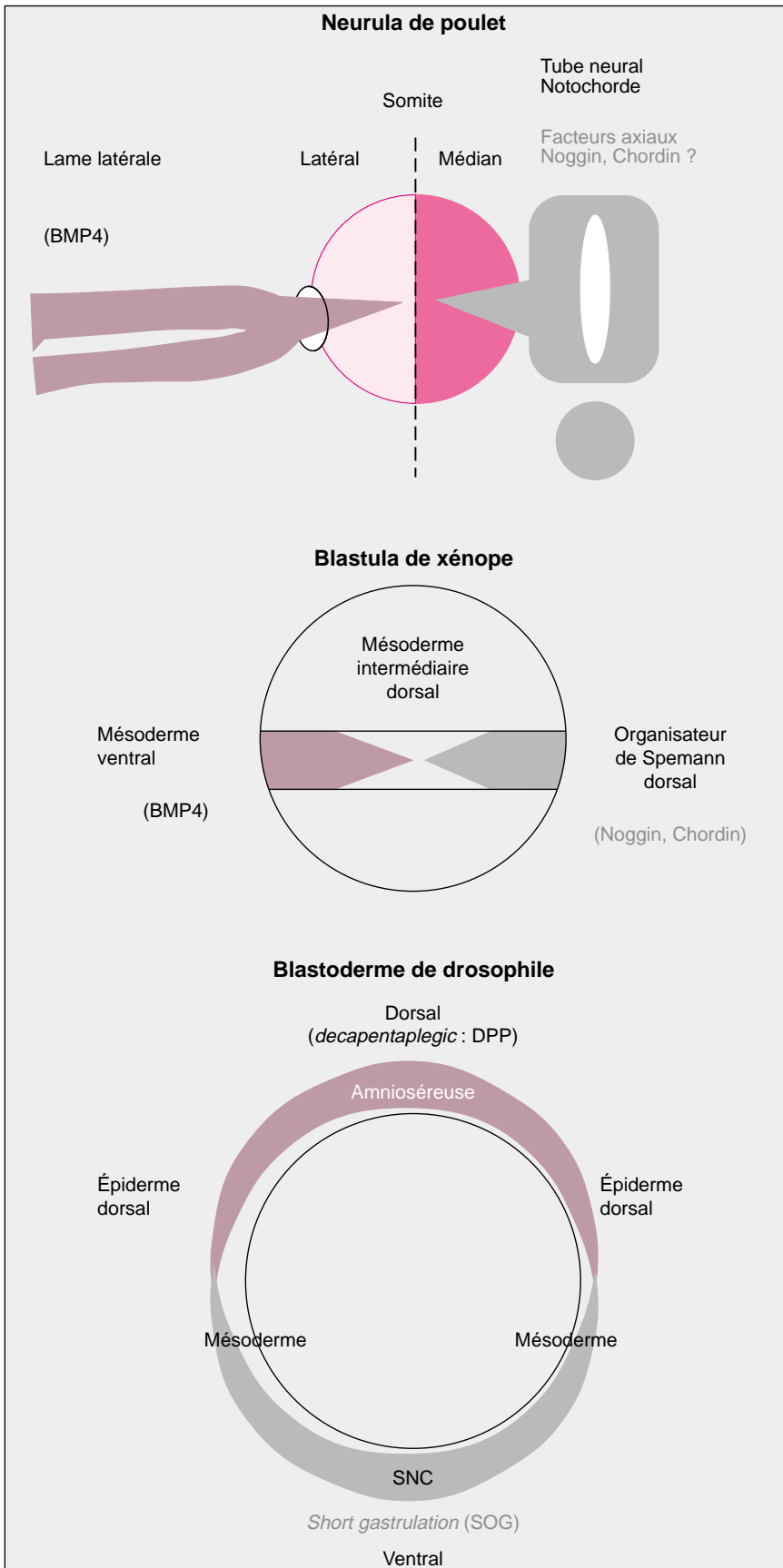
environnement final. Une hypothèse alternative, fondée sur l'idée d'une différenciation dorsale par défaut pré-sentée précédemment, serait que les compartiments médian et latéral possèdent la même aptitude à se différencier spontanément en myoblastes, mais que cette différenciation est réprimée dans la partie latérale par un signal issu de l'environnement latéral du somite [33]. Cette hypothèse d'une différenciation par défaut du lignage musculaire est corroborée par les résultats obtenus en cultivant de l'épiblaste dissocié avant gastrulation [34]. Dans ces conditions, les cellules optent majoritairement pour une différenciation musculaire, suggérant une sorte de détermination précoce vers ce lignage cellulaire. Un des rôles majeurs des systèmes moléculaires mis en jeu au début de l'organogenèse somitique serait alors de réprimer une différenciation prématurée vers la lignée musculaire. Des arguments encore très indirects suggèrent que le système récepteur-ligand Notch-Delta, dont les gènes sont fortement exprimés au niveau du mésoderme paraxial non segmenté, pourrait jouer un rôle actif dans la répression de la myogenèse [35, 36]. De nombreux travaux effectués chez la drosophile ont montré que l'activation de Notch par son ligand Delta dans une cellule pouvait bloquer sa réponse aux inducteurs présents dans l'environnement [37]. Ce type de mécanisme pourrait rendre compte du fait qu'aucune différenciation des cellules du mésoderme paraxial non segmenté (exprimant fortement *Notch* et *Delta*) vers la lignée myogénique ou la lignée cartilagineuse n'est observée alors que de nombreux facteurs inducteurs (SHH, Wnt, BMP4...) sont présents à leur niveau. La différenciation des cellules du somite ne démarre qu'après la segmentation et est corrélée à l'extinction de l'expression uniforme de *Notch* et *Delta*. Enfin, d'autres mécanismes de la régulation de la myogenèse tels que l'effet de communauté ont été rapportés chez les amphibiens et les mammifères. Cet effet postule que la différenciation cellulaire vers un lignage donné (en l'occurrence le lignage musculaire) n'est observée que lorsqu'un nombre suffisant de cellules précurseurs sont associées [38, 39].

### Différenciation de la partie latérale du somite

Les deux lignages musculaires issus des parties médiane et latérale du somite ont des cinétiques de différenciation très différentes, les cellules de la partie médiane se différenciant environ deux jours avant celles issues de la partie latérale chez l'embryon d'oiseau. Afin de tester le rôle de l'environnement latéral du somite (composé du mésoderme intermédiaire et de la lame latérale) sur sa différenciation du compartiment latéral, le mésoderme paraxial a été isolé du mésoderme intermédiaire et de la lame latérale par microchirurgie [35]. Dans les embryons opérés examinés quelques heures plus tard, l'expression de *MyoD* et de *Myf5* est maintenue dans la partie médiane du somite et l'on observe une activation ectopique de ces gènes dans la partie latérale dont les cellules n'expriment normalement ces deux gènes que trois jours plus tard. Cette activation latérale anticipée de *MyoD* et *Myf5* s'accompagne d'une forte diminution de l'expression de *Pax-3* qui est normalement forte dans la partie latérale du somite. Ces expériences suggèrent que l'environnement latéral du somite produirait un facteur capable de bloquer la différenciation musculaire dans les cellules du mésoderme paraxial adjacent. Un tel effet peut rendre compte de la différence observée dans la cinétique de la différenciation entre les deux lignages. Outre *Pax-3*, la spécification du compartiment latéral est associée à l'expression spécifique de certains gènes (figure 5). Le gène *cSim1* est un analogue aviaire du gène de drosophile *Single-Minded (sim)*. Il code pour un facteur de transcription comportant un domaine hélice-boucle-hélice basique ainsi qu'un motif structural appelé domaine PAS. Chez la drosophile, *sim* s'exprime spécifiquement dans les cellules formant la ligne médiane du système nerveux, mais aussi dans certaines sous-populations de cellules musculaires [40]. Chez l'oiseau, *cSim1* s'exprime dans la partie latérale des somites nouvellement formés et reste exprimé dans la partie latérale du dermomyotome au cours de la maturation somitique [41].

Différents types de manipulations embryonnaires chez l'embryon de poulet ont permis d'établir que l'activation de *cSim1* est sous le contrôle d'un facteur diffusible produit par la lame latérale et que ce facteur latéralisant est contrecarré par un autre facteur diffusible produit par le tube neural [41]. La protéine BMP4 qui appartient à la famille du TGF $\beta$  est produite par la lame latérale au moment de la détermination latérale des somites, et sa cinétique de synthèse dans la lame latérale au cours du développement est parfaitement corrélée à l'activation de *cSim1*. En outre, des cellules produisant la protéine BMP4 murine greffées dans l'embryon, entre le tube neural et la partie médiane du somite, confèrent un caractère latéral à la partie médiane du somite, mis en évidence par une expression de *cSim1*, une sur-expression de *Pax-3* et une perte de l'expression de *Pax-1* et de *MyoD* [40]. Par conséquent, la protéine BMP4 est un bon candidat pour la spécification du compartiment latéral du somite (figure 6); ce facteur latéral (BMP4) est contrecarré par un signal produit par les organes axiaux. Du fait de sa synthèse dans le tube neural (plaque du plancher), la protéine Sonic Hedgehog pourrait constituer un bon candidat comme antagoniste du facteur latéral (BMP4). Des expériences récentes ont montré que, dans le tube neural, la spécification des types cellulaires selon l'axe dorso-ventral résulterait des actions antagonistes de ces deux facteurs [42]. Cependant, la protéine BMP4 ne paraît pas interférer avec la ségrégation dorso-ventrale du somite car, lorsque l'on greffe les cellules infectées entre le tube neural et le mésoderme paraxial, la ségrégation dermomyotome/sclérotome s'effectue normalement. Plusieurs autres facteurs capables de contrecarrer l'action de la protéine BMP4 ont été identifiés dans d'autres organismes. Par exemple, chez la drosophile, la spécification des différents territoires ectodermiques et mésodermiques selon l'axe dorso-ventral s'effectue en réponse à l'action antagoniste du facteur decapentaplegic (*dpp*), analogue de la protéine BMP4, synthétisé dorsalement et du produit du locus *Short-Gastrulation (SOG)* synthétisé ventralement [43]. De même,





◀ **Figure 5. Spécification des compartiments médian et latéral du somite.** La spécification des compartiments médian et latéral chez l'embryon de poulet au stade neurula s'opère en réponse à un facteur produit par la lame latérale qui pourrait être la protéine BMP4 [41]. L'effet de ce facteur est contrecarré par un signal produit par les organes axiaux, c'est-à-dire le tube neural et la notochorde. Cette situation est similaire à celle décrite chez le xénope lequel la spécification des différents types de mésoderme s'effectue en réponse à l'action antagoniste de la protéine BMP4 produite par le futur mésoderme ventral avec des facteurs dorsaux produits par l'organisateur de Spemann tels que Noggin ou Chordin [45, 46]. Cette situation semble avoir été conservée au cours de l'évolution, un système similaire étant opérationnel chez la drosophile. La spécification des tissus de l'embryon selon l'axe dorso-ventral (inversé chez les insectes par rapport aux vertébrés) s'effectue en effet en réponse au facteur decapentaplegic (DPP, homologue de BMP4) contrecarré par SOG (homologue de Chordin) [44].

chez le xénope, la spécification des différents territoires mésodermiques selon l'axe dorso-ventral s'effectue en réponse à l'action ventralisante de la protéine BMP4 contrecarrée par les facteurs dorsalisants produits par l'organisateur de Spemann tels que Chordin (l'homologue vertébré de SOG) ou Noggin (figure 5) [43]. La spécification des territoires somitiques médian et latéral pourrait être définie d'une manière similaire puisque la partie latérale serait induite par la protéine BMP4 produite par un dérivé mésodermique ventral, alors que la partie médiane serait protégée de l'action de ce facteur par un signal produit par un tissu dorsal (le tube neural) contrecarrant l'effet latéral. Les facteurs dorsalisants de l'organisateur de Spemann tels que Noggin ou Chordin pourraient constituer de bons candidats pour rendre compte de l'effet antagoniste du tube neural. En effet, ces derniers sont synthétisés par les organes axiaux et sont capables de

lier physiquement la protéine BMP4 [44, 45]. Comme ces facteurs sont présents et actifs pendant la gastrulation, cela signifierait donc que les systèmes d'induction importants au cours de la gastrulation pourraient rester efficaces au cours des étapes précoces de l'organogenèse. D'autres travaux réalisés *in vitro* sur l'embryon de souris suggèrent l'implication de l'ectoderme dans la spécification du lignage latéral [46]. En effet, lorsque l'on cultive la partie médiane du mésoderme paraxial en présence des organes axiaux, on obtient l'activation du gène *Myf5* au bout de 24 heures, alors que si l'on cultive le mésoderme paraxial latéral en présence d'ectoderme, on obtient l'activation du gène *MyoD*. Ces travaux

indiquent que la mise en place du programme myogénique dans les parties latérale et médiane du somite pourrait être contrôlée par des voies d'activations différentes, l'une sous le contrôle de l'ectoderme favorisant l'expression initiale de *MyoD* pour la partie latérale, et l'autre sous le contrôle des organes axiaux impliquant l'activation du gène *Myf5*. Il est intéressant de noter que lorsque l'on pratique une ablation des organes axiaux (notochorde et tube neural) *in vivo*, on observe une absence sélective des dérivés de la partie médiane des somites; les dérivés de la partie latérale ne sont pas affectés [28]. Une fois le territoire latéral somitique spécifié, les cellules qui le composent vont adopter un comporte-

ment différent en fonction de leur niveau le long de l'axe antéro-postérieur. Par exemple, les cellules correspondant au niveau des membres vont migrer dans la somatopleure pour aller établir la future musculature appendiculaire. Ce comportement migratoire semble être sous le contrôle de signaux localisés dans la lame latérale. Il a été récemment montré que dans le mutant nul de souris du facteur HGF/SF ou de son récepteur, la protéine tyrosine kinase c-Met, les cellules du somite ne migrent pas dans le membre, suggérant un rôle attractif de ce facteur pour les cellules de la partie latérale du somite [47]. La synthèse de c-Met serait sous contrôle du facteur de transcription Pax-3, puisque dans le

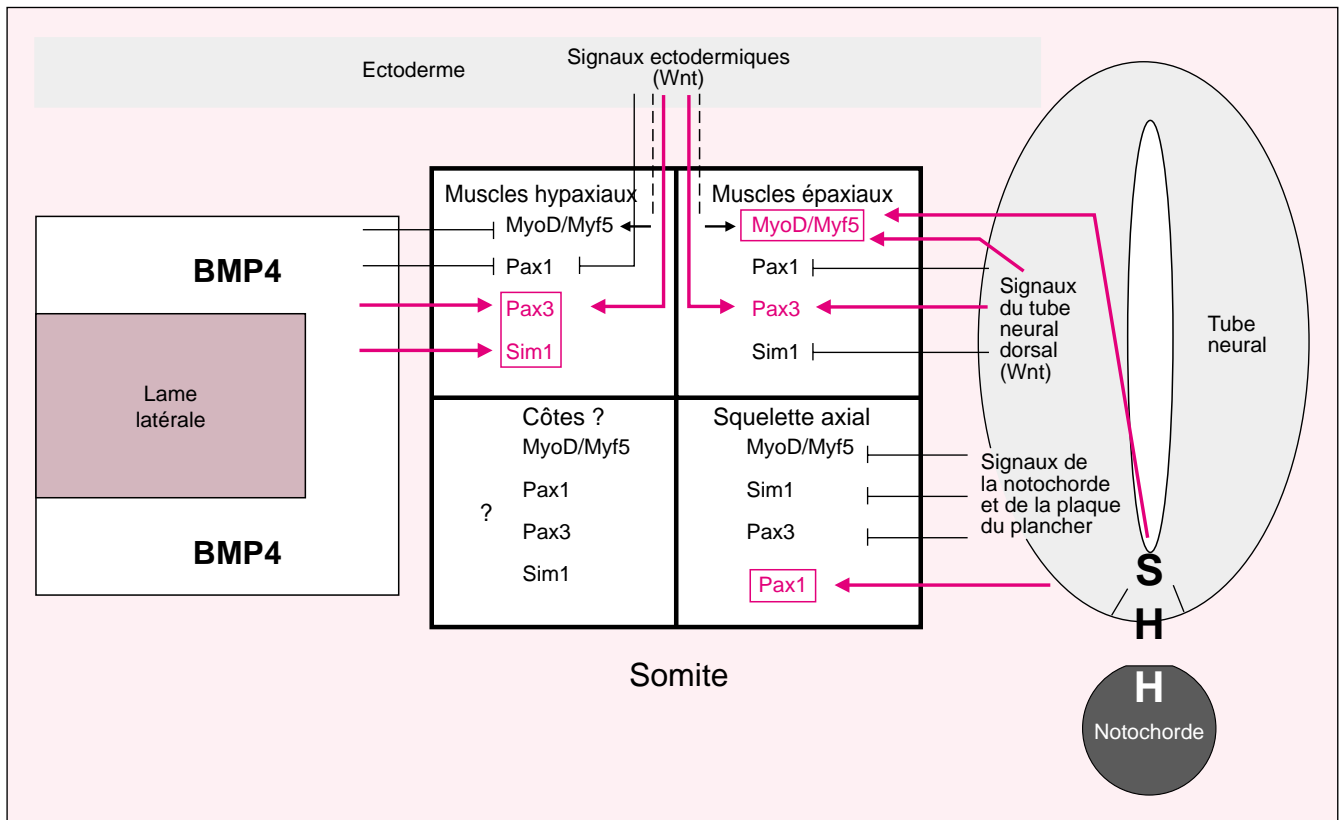


Figure 6. **Les compartiments somitiques.** Schéma récapitulant les signaux produits par l'environnement somitique, ainsi que les gènes activés au cours de la spécification des quatre compartiments du somite chez l'embryon de poulet de deux jours. Le compartiment dorso-médian est caractérisé par l'expression des gènes *MyoD* et *Myf5*. Il est à l'origine des muscles épaxiaux et subit l'influence des organes axiaux et de l'ectoderme. Le compartiment latéro-dorsal est caractérisé par l'expression de *Sim1* ainsi que par une forte expression de *Pax-3* sous le contrôle de signaux produits par la lame latérale et probablement le mésoderme intermédiaire tels que la protéine *BMP4*; il fournit les muscles hypaxiaux. Le compartiment ventro-médian est à l'origine du squelette axial et se caractérise par l'expression de *Pax-1* sous le contrôle de facteurs produits par la notochorde et la plaque du plancher tels que la protéine *Sonic Hedgehog (SHH)*. Le devenir du compartiment latéro-ventral n'est pas bien établi à l'heure actuelle. Au niveau thoracique, il serait à l'origine des côtes. Les flèches en pointillés font référence au rôle de l'ectoderme sur l'activation des gènes *MyoD* et *Myf5* mis en évidence chez la souris [46].

mutant *Splotch*, la synthèse de c-Met dans la partie latérale du somite est absente [48]. Au niveau thoracique, les cellules de la partie latérale donnent naissance aux muscles intercostaux au niveau de la partie ventrale du dermomyotome par un mécanisme probablement similaire à celui permettant la mise en place de la musculature épaxiale. A ce niveau, les côtes dérivent aussi de la partie latérale des somites, mais leur mise en place reste pour l'instant assez mal connue.

## Conclusion

Nos connaissances sur la morphogénèse des somites ont considérablement progressé ces dernières années. Il est maintenant clair que la ségrégation des différents lignages somitiques résulte de l'action locale sur les cellules du mésoderme paraxial de facteurs inducteurs synergiques ou antagonistes produits par les tissus adjacents tels que la notochorde, le tube neural, l'ectoderme ou la lame latérale (figure 6). De nombreuses molécules inductrices telles que les molécules *Sonic Hedgehog*, *BMP4* ou les *Wnt* impliquées dans de nombreux processus du développement, depuis la drosophile jusqu'aux mammifères, contribuent à l'organogénèse du somite. Il ne fait pas de doute qu'au cours des années à venir, de nombreux autres facteurs vont être impliqués dans ces événements. Cependant, il est étonnant de constater que notre connaissance des aspects cellulaires de la différenciation somitique reste très imprécise. En particulier, l'origine des précurseurs musculaires dans le dermomyotome reste inconnue ■

## Remerciements

L'auteur remercie les Drs Margaret Buckingham, Shahrugim Tajbakhsh, Claire Fournier-Thibaud, Delphine Duprez ainsi que Estelle Hirsinger, Isabel Palmeirim et Monique Coltey pour leur lecture critique du manuscrit.

## RÉFÉRENCES

- Duband JL. La segmentation du mésoderme chez les vertébrés. *Med Sci* 1993; 9: 791-9.
- Aoyama H, Asamoto K. Determination of somite cells: independence of cell differentiation and morphogenesis. *Development* 1988; 104: 15-28.
- Ordahl CP, Le Douarin NM. Two myogenic lineages within the developing somite. *Development* 1992; 114: 339-53.
- Stern CD, Fraser SE, Keynes RJ, Primm DR. A cell lineage analysis of segmentation in the chick embryo. *Development* 1988; 104 (suppl): 231-44.
- Keynes RJ, Stern CD. Mechanisms of vertebrate segmentation. *Development* 1988; 103: 413-29.
- Kieny M, Mauger A, Sengel P. Early regionalization of the somitic mesoderm as studied by the development of the axial skeleton of the chick embryo. *Dev Biol* 1972; 28: 142-61.
- Yamada T, Pfaff SL, Edlund T, Jessell TM. Control of cell pattern in the neural tube: motor neuron induction by diffusible factors from notochord and floor plate. *Cell* 1993; 73: 673-86.
- Hall BK. Chondrogenesis of the somitic mesoderm. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1977; 53: 1-49.
- Pourquie O, Coltey M, Teillet MA, Ordahl C, Le Douarin NM. Control of dorsoventral patterning of somitic derivatives by notochord and floor plate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5242-6.
- Brand-Saberi B, Ebensperger C, Wilting J, Balling R, Christ B. The ventralizing effect of the notochord on somite differentiation in chick embryos. *Anat Embryol* 1993; 188: 239-45.
- Goulding M, Lumsden A, Paquette AJ. Regulation of *Pax-3* expression in the dermomyotome and its role in muscle development. *Development* 1994; 120: 957-71.
- Desplan C. Fonction des gènes *Pax*: synergie de liaison à l'ADN entre le domaine paired et l'homéodomaine. *Med Sci* 1997; 13: 147-55.
- Williams BA, Ordahl CP. *Pax-3* expression in segmental mesoderm marks early stages in myogenic cell specification. *Development* 1994; 120: 785-96.
- Balling R, Neubüser A, Christ B. *Pax* genes and sclerotome development. *Semin Cell Dev Biol* 1996; 7: 129-36.
- Dietrich S, Schubert FR, Gruss P. Altered *pax* gene expression in murine notochord mutants: the notochord is required to initiate and maintain ventral identity in the somite. *Mech Dev* 1993; 44: 189-207.
- Koseki H, Wallin J, Wilting J, Mizutani Y, Kispert A, Ebensperger C, Hermann BG, Christ B, Balling R. A role for *Pax-1* as a mediator for notochordal signals during the dorsoventral specification of vertebrae. *Development* 1993; 119: 649-60.
- Fietz M, Concordet JP, Barbosa R, Johnson R, Krauss S, Mc Mahon AP, Tabin C, Ingham PW. The *Hedgehog* family in *Drosophila* and vertebrate development. *Development* 1994; 120 (suppl): 43-51.
- Johnson RL, Laufer E, Riddle RD, Tabin C. Ectopic expression of *Sonic Hedgehog* alters dorsal-ventral patterning of somites. *Cell* 1994; 79: 1165-73.
- Fan CM, Tessier-Lavigne M. Patterning of mammalian somites by surface ectoderm and notochord: evidence for sclerotome induction by a *Hedgehog* homolog. *Cell* 1994; 79: 1175-86.
- Fan CM, Porter JA, Chiang C, Chang DT, Beachy P, Teissier-Lavigne M. Long-range sclerotome induction by *Sonic Hedgehog*: direct role of the amino-terminal cleavage product and modulation by the cyclic AMP signaling pathway. *Cell* 1995; 81: 457-65.
- Chiang C, Litingtung Y, Lee E, Young KE, Corden JL, Westphal H, Beachy P. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking *Sonic Hedgehog* gene function. *Nature* 1996; 383: 407-13.
- Selleck MA, Stern CD. Fate mapping and cell lineage analysis of Hensen's node in the chick embryo. *Development* 1991; 112: 615-26.
- Cossu G, Tajbakhsh S, Buckingham M. How is myogenesis initiated in the embryo? *Trends Genet* 1996; 12: 218-23.
- Kaehn K, Jacob HJ, Christ B, Hinrichsen K, Poelmann RE. The onset of myotome formation in the chick. *Anat Embryol* 1988; 177: 191-201.
- Marcelle C, Wolf J, Bronner-Fraser M. The *in vivo* expression of the FGF receptor *FREK* mRNA in avian myoblasts suggests a role in muscle growth and differentiation. *Dev Biol* 1995; 172: 100-14.
- Weintraub H, Davis R, Tapscott S, Thayer M, Krause M, Benzera R, Blackwell T, Turner D, Rupp R, Hollenberg S, Zhuang Y, Lassar A. The *myoD* gene: nodal point during specification of the muscle cell lineage. *Science* 1991; 251: 761-6.
- Pownall ME, Emerson CP. Sequential activation of 3 myogenic regulatory genes during somite morphogenesis in quail embryos. *Dev Biol* 1992; 151: 67-79.
- Rong PM, Teillet MA, Ziller C, Le Douarin NM. The neural tube/notochord complex is necessary for vertebral but not limb and body wall striated muscle differentiation. *Development* 1992; 115: 657-72.
- Munsterberg AE, Kitajewski J, Bumcrot DA, McMahon AP, Lassar AB. Combinatorial signaling by *Sonic hedgehog* and *Wnt* family members induces myogenic bHLH gene expression in the somite. *Genes Dev* 1995; 9: 2911-22.
- Stern HM, Brown AMC, Haushka SD. Myogenesis in paraxial mesoderm: preferential induction by dorsal neural tube and by cells expressing *Wnt-1*. *Development* 1996; 121: 3675-86.
- Buffinger N, Stockdale F. Myogenic specification of somites is mediated by diffusible factor. *Dev Biol* 1995; 169: 96-108.
- Pownall ME, Strunk KE, Emerson CP Jr. Notochord signals control the transcriptional cascade of myogenic bHLH genes in somites of quail embryos. *Development* 1996; 122: 1475-88.

## RÉFÉRENCES

33. Pourquié O, Coltey M, Bréant C, Le Douarin NM. Control of somite patterning by signals from the lateral plate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3219-23.
34. George-Weinstein M, Gerhart J, Reed R, Flynn J, Callihan B, Mattiacci M, Miehle C, Foti G, Lash JW, Weintraub H. Skeletal myogenesis: the preferred pathway of chick embryo epiblast cells *in vitro*. *Dev Biol* 1996; 173: 279-91.
35. Kopan R, Nye JS, Weintraub H. The intracellular domain of mouse Notch: a constitutively activated repressor of myogenesis directed at the basic helix-loop-helix region of MyoD. *Development* 1994; 120: 2385-96.
36. Henrique D, Adam J, Myat A, Chitnis A, Lewis J, Ish-Horowitz D. Expression of a *Delta* homologue in prospective neurons in the chick. *Nature* 1995; 375: 787-90.
37. Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini ME. Notch signaling. *Science* 1995; 268: 225-32.
38. Gurdon JB. A community effect in animal development. *Nature* 1988; 336: 772-4.
39. Cossu G, Kelly R, Di Donna S, Vivarelli E, Buckingham M. Myoblast differentiation during mammalian somitogenesis is dependent upon a community. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2254-8.
40. Lewis JO, Crews ST. Genetic analysis of the *Drosophila single-minded* gene reveals a central nervous system influence on muscle development. *Mech Dev* 1994; 48: 81-91.
41. Pourquié O, Fan CM, Coltey M, Hirsinger E, Watanabe Y, Bréant C, Francis-West P, Brickell P, Teissier-Lavigne M, Le Douarin NM. Lateral and axial signal involved in avian somite patterning: role of the BMP4 protein. *Cell* 1995; 84: 461-71.
42. Liem KF, Tremml G, Roelink H, Jessell TM. Dorsal differentiation of the neural plate cells induced by BMP-mediated signals from epidermal ectoderm. *Cell* 1995; 82: 969-79.
43. Ferguson E. Conservation of dorsal-ventral patterning in arthropods and chordates. *Curr Opin Gen Dev* 1996; 424-31.
44. Piccolo S, Sasai Y, Lu B, De Robertis EM. Dorso-ventral patterning in *Xenopus*: inhibition of ventral signals by direct binding of Chordin to BMP-4. *Cell* 1996; 86: 589-98.
45. Zimmerman LB, De Jesus-Escobar JM, Harland RM. The Spemann organizer signal Noggin binds and inactivates bone morphogenetic protein 4. *Cell* 1996; 86: 599-606.
46. Cossu G, Kelly R, Tajbakhsh S, Di Donna S, Vivarelli E, Buckingham M. Activation of different myogenic pathways: myf-5 is induced by the neural tube and MyoD by the dorsal ectoderm in the mouse paraxial mesoderm. *Development* 1996; 122: 429-37.
47. Bladt F, Tiethmacher D, Isenmann S, Aguzzi A, Birchmeier C. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. *Nature* 1995; 376: 768-71.
48. Yang XM, Vogan K, Gros P, Park M. Expression of the met receptor tyrosine-kinase in muscle progenitor cells in somites and limbs is absent in *Splotch* mice. *Development* 1996; 122: 2163-71.

## TIRÉS À PART

O. Pourquié.

## Summary

### Segregation of the somitic lineages

Many mesodermal lineages of the vertebrate body originate from transient mesodermal structures called the somites. These metameric units appear as epithelial spheres arising from the paraxial mesoderm on both sides of the axial organs. The somites give rise to the striated muscles, the dorsal dermis, and the axial skeleton. Surgical manipulations on newly formed somites in the chick embryo have shown that they are essentially composed of uncommitted cells, thus suggesting that their differentiation is controlled by signals produced by their local environment. For example the notochord and the neural tube have been implicated in sclerotome induction whereas the lateral plate plays a role in the hypaxial muscle determination. Molecular players such as Sonic Hedgehog, BMP4 or the products of the Wnt genes have now been identified. Their role in the segregation of the different somitic lineage is being characterized using microsurgery approaches in the chick embryo or genetic analysis of null mutants in the mouse. These factors affecting cell fate determination within the somite have three different kinds of effects: an induction of particular cell fate (notochord and sclerotome induction), a permissive or survival effect (Sonic Hedgehog and the sclerotome differentiation) or a repressive effect on differentiation (BMP4 and the muscle lineage).

**SOINS ET SANTÉ DEMAIN: VERS UNE SANTÉ HORS MURS, LYON, FRANCE  
8-10 décembre 1997**

**Cette réunion s'inscrit dans le cadre des 10<sup>es</sup> Entretiens Jacques Cartier**

Contact: Betty Dodet, Fondation Marcel-Mérieux, 17, rue Bourgelat, BP 2021, 69227 Lyon Cedex 02, France.

Fax: (33) 72 73 79 93

E-mail: 100765.1401@CompuServe.Com

