



Doctoral Thesis

Data-based modeling of developmental patterning processes

Author(s):

Fried, Patrick

Publication Date:

2016

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010609150> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 23347

DATA-BASED MODELING OF DEVELOPMENTAL PATTERNING PROCESSES

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Patrick Fried

MSc ETH in Biotechnology, ETH Zurich

born 3 February 1989

citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Dr. D. Iber, examiner

Prof. Dr. J. Stelling, co-examiner

Prof. Dr. U. Technau, co-examiner

2016

Summary

Many complex processes are taking place during the development of an organism. One crucial process during early development is the spatial specification of cells. In many tissues morphogens are known to govern this process by encoding spatial information into a concentration gradient. This gradient can be sensed and read out by cells and is instructive for their fate. The spatial information provided by an inhomogeneous distribution of morphogens is also known to be crucial for the proper establishment of body axes.

The first part of this thesis focuses on the scaling of morphogen gradients. Scaling can be interpreted as the adaptation of the morphogen gradient to the dimension of the tissue and is considered to be an important property of morphogen gradients because it ensures the correct relative patterning of the tissue. In the *Drosophila* wing disc, scaling of the Dpp gradient has been previously observed experimentally, and it is known that the Dpp gradient controls the expression domains of several target genes that define the veins of the wings in the adult fly. Maintaining the correct relative patterning is therefore crucial for the functionality and stability of the wing. In this part of the thesis a new general mechanism for the dynamic imperfect scaling of morphogen gradients is identified. The mechanism is based on a low degradation rate of the morphogen in order to prevent the system from being in steady state. These pre-steady state kinetics result in an accumulation and an increased spreading of the morphogen across the tissue. It is shown that this mechanism can explain the scaled expansion of the Dpp gradient observed in the available experimental data in the *Drosophila* wing disc.

The second part of the thesis concentrates on how the imperfectly scaling Dpp gradient in the *Drosophila* wing disc can be read out in order to ensure the perfect scaling of Dpp target genes. Previously it has been suggested that the slope or the temporal increase of the Dpp gradient is read out. In this part of the thesis it is shown that a simple threshold-based mechanism is sufficient to explain the perfect scaling of target genes in a certain region of the wing disc. This is possible because two properties of the Dpp gradient, the increasing amplitude over time and the imperfect scaling,

have opposite effects on the predicted relative readout position in a threshold-based model. The region where these effects are compensating each other coincides with the expression boundary of several known Dpp target genes. For genes that have their expression boundary outside of this region and are under the regulatory control of Dpp signaling, more complex read-out mechanisms or additional regulatory interactions would have to be in place.

The last part of the thesis focuses on evolutionary aspects of axis patterning by BMPs. It is known that BMP proteins are involved in the establishment of the dorsal-ventral axis in most Bilateria and a mechanism that is based on the shuttling of Dpp, the homolog of BMP in *Drosophila*, has been hypothesized to control this process. In *Nematostella vectensis*, a model organism that exhibits bilateral symmetry but does not belong to the phylum of Bilateria, BMP homologues are also involved in the patterning of the secondary axis. However there are striking differences in the spatial expression of the molecular players between *Nematostella* and most Bilateria. In this thesis it is shown that in the shuttling mechanism the localization of BMP signaling is independent of the localization of BMP expression. Therefore, despite the differences in the spatial expression, a common mechanism that is based on the shuttling of BMP can govern the axis specification in both Bilateria and *Nematostella*.

Zusammenfassung

Während der Entwicklung eines Organismus finden mehrere komplexe Prozesse statt. Ein essentieller Prozess während der frühen Entwicklung ist die räumliche Spezifikation von Zellen. Morphogene sind in vielen Geweben dafür bekannt diesen Prozess zu steuern, indem sie räumliche Information in einen Konzentrationsgradienten kodieren. Dieser Gradient kann von Zellen wahrgenommen und ausgelesen werden und ist instruktiv für deren Schicksal. Die räumliche Information, die durch eine inhomogene Verteilung der Morphogene bereitgestellt wird, spielt ausserdem eine entscheidende Rolle bei der korrekten Festlegung der Körperachsen.

Der erste Teil dieser Dissertation fokussiert sich auf die Skalierung von Morphogengradienten. Die Skalierung kann als Anpassung des Morphogengradienten an die Gewebedimension interpretiert werden und gilt als eine wichtige Eigenschaft der Morphogengradienten, weil es die korrekte relative Musterbildung des Gewebes sicherstellt. In der Flügelscheibe von *Drosophila* wurde die Skalierung des Dpp-Gradienten experimentell beobachtet und es ist bekannt, dass der Dpp-Gradient die Expressionsdomänen mehrerer Zielgene, welche die Venen der Flügel der adulten Fliege definieren, kontrolliert. Für die Funktionalität und die Stabilität des Flügels ist es daher entscheidend, die korrekte relative Musterbildung aufrechtzuerhalten. In diesem Teil der Dissertation wird ein neuer genereller Mechanismus für die dynamische, imperfekte Skalierung von Morphogengradienten identifiziert. Der Mechanismus basiert auf einer niedrigen Degradationsrate des Morphogens um zu verhindern, dass das System in den stationären Zustand übergeht. Diese vorstationäre Kinetik führt zu der Akkumulation und der verstärkten Ausbreitung des Morphogens im Gewebe. Es wird gezeigt, dass dieser Mechanismus die skalierte Expansion des Dpp-Gradienten, welche in den verfügbaren experimentellen Daten in der Flügelscheibe von *Drosophila* beobachtbar ist, erklären kann.

Der zweite Teil der Dissertation konzentriert sich darauf, wie der Dpp-Gradient in der Flügelscheibe von *Drosophila* ausgelesen wird um die perfekte Skalierung der Zielgene von Dpp sicherzustellen. Es wurde zuvor vorgeschlagen, dass die Steigung

oder die zeitliche Zunahme des Dpp-Gradienten ausgelesen wird. In diesem Teil der Dissertation wird gezeigt, dass ein einfacher, Schwellenwert-basierter Mechanismus ausreicht, um die perfekte Skalierung von Zielgenen in einer bestimmten Region der Flügelscheibe erklären zu können. Dies ist möglich, da zwei Eigenschaften des Dpp-Gradienten - die steigende Amplitude und die imperfekte Skalierung - gegensätzliche Effekte auf die vorhergesagte relative Ausleseposition im Schwellenwert-basierten Mechanismus haben. Die Region, in der sich beide Effekte kompensieren, fällt mit der Expressionsgrenze mehrerer bekannter Zielgene von Dpp zusammen. Gene, welche ihre Expressionsgrenze ausserhalb dieser Region haben und unter der regulatorischen Kontrolle des BMP-Signaling stehen, müssten demnach komplexere Auslesemechanismen oder zusätzliche regulatorische Interaktionen haben.

Der letzte Teil der Dissertation fokussiert sich auf evolutionäre Aspekte der Musterbildung der Körperachsen durch BMP-Proteine. Es ist bekannt, dass BMP-Proteine an der Entwicklung der dorsal-ventralen Achse der meisten Bilateria beteiligt sind und ein Mechanismus, der auf dem Shuttling von Dpp, dem Homolog von BMP in *Drosophila*, basiert, steht im Verdacht diesen Prozess zu kontrollieren. In *Nematostella vectensis*, einem Modellorganismus mit bilateraler Symmetrie, der nicht zu dem Stamm der Bilateria gehört, sind ebenso BMP Homologe in der Musterbildung der sekundären Körperachse involviert. Allerdings gibt es in der räumlichen Expression der molekularen Akteure verblüffende Unterschiede zwischen *Nematostella* und den meisten Bilateria. In dieser Dissertation wird gezeigt, dass im Shuttling-Mechanismus die Lokalisierung von BMP-Signaling unabhängig von der Lokalisierung der BMP-Expression ist. Aus diesem Grund, und trotz der unterschiedlichen räumlichen Expression, kann ein gemeinsamer Mechanismus, welcher auf dem Shuttling von BMP basiert, die Körperachsenspezifizierung sowohl in Bilateria als auch in *Nematostella* steuern.