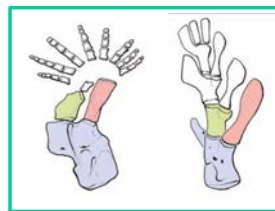


Denis Duboule

Collège de France
Chaire Internationale

Evolution des Génomes et du Développement

Denis.Duboule@college-de-france.fr



 @Duboule

 @CdF1530

Images: Nobu Tamura; Chase Bolt, Michael Coates

1



Gènes du développement et évolution. La transition des nageoires aux membres des tétrapodes

Cours #6, 21 juin 2022, 17h

Rappel des notions du cours #5, études du développement des nageoires et expression des gènes Hox chez le poisson à poumon australien, régulation fine des gènes Hox dans les membres chirodiens et ptérygiens et utilisation de ces mécanismes comme critère d'homologie super-profonde. Conclusions du cours 2021-2022



2

Denis Duboule

2021-2022

Gènes du développement et évolution. La transition
des nageoires aux membres des tétrapodes

Déroulé du cours

Cours 1: Des nageoires aux membres, introduction, définitions des membres ptérygiens et chirodiens, notions de phylogénèse des animaux à membres pairs, fossiles.

Cours 2: Homologies 'classiques', 'profondes', 'super-profondes', développement embryonnaire des membres tétrapodes, développement de l'appareil cartilagineux, branchements et segmentation

Cours 3: Développement des membres ptérygiens (nageoires), AER versus AEF, squelette dermique (exo-) versus squelette endochondral (endo-), origine de l'exosquelette

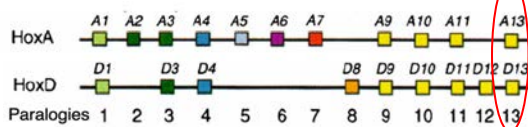
Cours 4: Utilisation de marqueurs génétiques, gènes Hox et marquages cellulaires, inactivations fonctionnelles et mutagenèse chez le poisson-zèbre

Cours 5: L'étude d'espèces 'intermédiaires', poisson-spatule, roussette, poissons à poumons, nous éclaire-t-elle sur les homologies possibles?

Cours 6: Homologies super-profondes (mécanistiques, régulatrices..) et conservation des régulations dans les membres ptérygiens et chirodiens. Conclusions

3

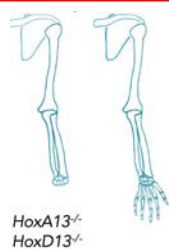
Rappel; Les gènes Hox13 et les autopodes



*Deux clusters de gènes Hox (sur les quatre) furent 'recrutés' pour fonctionner dans les membres, A et D.

*Les gènes #13 sont impliqués dans la fabrication des autopodes.

*L'inactivation des gènes *Hoxa13* et *Hoxd13* produit des animaux pratiquement sans autopodes.



Cell, Vol. 75, 431-441, November 5, 1993. Copyright © 1993 by Cell Press

Disruption of the *Hoxd-13* Gene Induces Localized Heterochrony Leading to Mice with Neotenic Limbs

Pascal Dollé,* André Dierich,* Marianne LeMeur,*
Thomas Schimmang,* Brigitte Schuhbaur,*
Pierre Chambon,* and Denis Duboule!†

JOURNAL ARTICLE | 01 OCTOBER 1996

***Hoxa-13* and *Hoxd-13* play a crucial role in the patterning of the limb autopod**

C. Fromental-Rainain, X. Warot, N. Messadecq, M. LeMeur, P. Dollé, P. Chambon

† Author and article information
Development (1996) 122 (3): 2997-3011.

Development
For advances in developmental biology and stem cells

4

Rappel; Inactivation fonctionnelle des gènes *Hox13*

LETTER

Digits and fin rays share common developmental histories

Tetsuya Nakamura^{1,2}, Andrew R. Gehrke^{1,2}, Justin Lemberg¹, Julie Szymanski¹ & Neil H. Shubin¹

8 SEPTEMBER 2016 | VOL 537 | NATURE | 225

La fonction des différents gènes 13 est alors évaluée par un approche de perte de fonction utilisant CRISPR/cas9 (lignées et croisements pour KO multiples). Examen des spécimens par micro CT-scan

Morphologie 'normale'	contrôle			
Morphologie app 'normale'	<i>Hoxd13a^{-/-}</i>			
Rayons réduits en longueur, endosquelette normal	<i>Hoxa13b^{-/-}</i>			
Rayons réduits en longueur, endosquelette normal	<i>Hoxa13a^{-/-}</i>			
Rayons très réduits en longueur, endosquelette augmenté de app 10% (masse) et augmentation de #radiaux distaux	<i>Hoxa13a^{-/-}</i> <i>Hoxa13b^{-/-}</i>			
Rayons très réduits en longueur, endosquelette augmenté de app 10% (masse) et augmentation de #radiaux distaux, plus un 'pattern' anormal de radiaux proximaux (?)	<i>Hoxa13a^{-/-}</i> <i>Hoxa13b^{-/-}</i> <i>Hoxd13a^{-/-}</i>			

5

Rappel; Conclusion et hypothèse

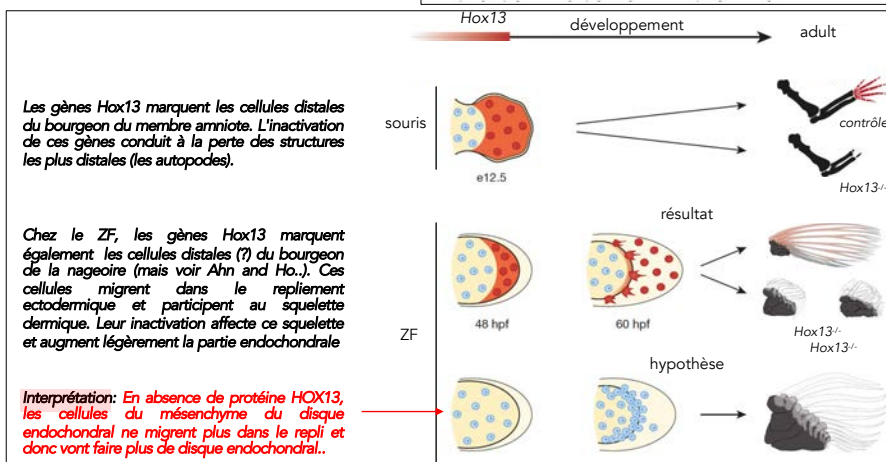
LETTER

Digits and fin rays share common developmental histories

Tetsuya Nakamura^{1,2}, Andrew R. Gehrke^{1,2}, Justin Lemberg¹, Julie Szymanski¹ & Neil H. Shubin¹

8 SEPTEMBER 2016 | VOL 537 | NATURE | 225

Figure 4 | Shared developmental histories in fin rays and digits. In mice (top row), late phase *Hox* expression (red) marks the distal cells of the limb bud that result in bones of the autopod (wrists and digits). Double knockout of *Hoxa13* and *Hoxd13* results in the loss of the autopod. In zebrafish wild-type fins (middle row), cells marked by late phase *hox* expression (red) end up in the fin fold and within osteoblasts of the dermal rays. *Hoxa13* double knockout fish (*hoxa13a^{-/-}*, *a13b^{-/-}*) and the triple knockout (mosaic for *hoxa13b* and *hoxd13a*) have extremely reduced fin rays with increased distal endochondral radials. Note that



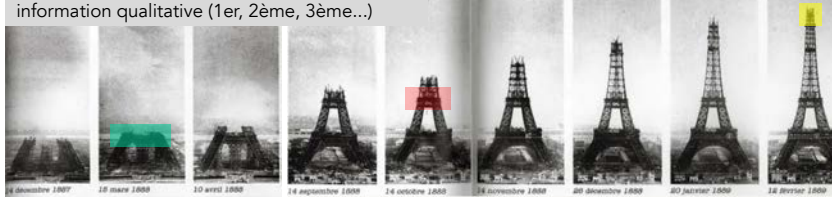
6

Rappel; Information de qualité ou de position?

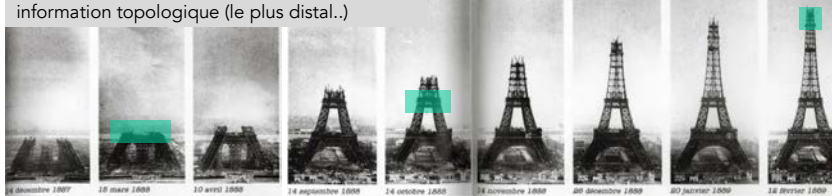
Dans le contexte du développement des membres (chiridiens et ptérygiens), les gène *Hox* déterminent-ils une structure ou une position relative?

Chez la souris, le double mutant *Hox13* induit-il la perte des 'mains' ou la perte 'de la partie la plus distale des membres'?

information qualitative (1er, 2ème, 3ème...)



information topologique (le plus distal..)



<https://france3-regions.francetvinfo.fr/paris-ile-de-france/paris/paris-tour-eiffel-130-ans-1647182.html>

7

Rappel; Autres possibilités...

LETTER

doi:10.1016/j.nature.2016.09.022

Digits and fin rays share common developmental histories

Yusuya Nakamura^{1,*}, Andrew R. Gebauer^{2,*}, Justin Lenzberg³, Julie Skrymgeour⁴ & Neil H. Shubin¹

8 SEPTEMBER 2016 | VOL 537 | NATURE | 225

*Partager des histoires développementales (?) Des mécanismes? Des linéages?...

*Des structures homologues (homologie simple, profonde ou ontologique?)

Comment faire avancer la discussion?

Trois angles d'attaque:

*Poursuivre et creuser les analyses chez le ZF (outils génétiques et cellulaires..imagerie..).

*Comparer avec d'autres systèmes 'phylogénétiquement' intéressants afin de voir si telle ou telle hypothèse est confirmée/infirmée.

*Comparer les systèmes de régulations de ces gènes *Hox* en détails pour estimer la profondeur de l'homologie...

8

Rappel; Mutagenèse chez le poisson-zèbre

Cell. 2021 Feb 18;184(4):899-911.e13. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.003. Epub 2021 Feb 4.

Article

Latent developmental potential to form limb-like skeletal structures in zebrafish

M. Brent Hawkins,^{1,2,3,4} Katrin Henke,^{1,2} and Matthew P. Harris^{1,2,5,*}

¹Department of Genetics, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

²Department of Orthopedic Research, Boston Children's Hospital, Boston, MA 02115, USA

³Organismic and Evolutionary Biology, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA

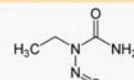
⁴Museum of Comparative Zoology, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA

SUMMARY

Changes in appendage structure underlie key transitions in vertebrate evolution. Addition of skeletal elements along the proximal-distal axis facilitated critical transformations, including the fin-to-limb transition that permitted generation of diverse modes of locomotion. Here, we identify zebrafish mutants that form supernumerary long bones in their pectoral fins. These new bones integrate into musculature, form joints, and articulate with neighboring elements. This phenotype is caused by activating mutations in previously unrecognized regulators of appendage patterning, *vav2* and *wasl*, that function in a common pathway. This pathway is required for appendage development across vertebrates, and loss of *Wasl* in mice causes defects similar to those seen in murine Hox mutants. Concordantly, formation of supernumerary bones requires Hox11 function, and mutations in the *vav2/wasl* pathway drive enhanced expression of *hoxa11b*, indicating developmental homology with the forearm. Our findings reveal a latent, limb-like pattern ability in fins that is activated by simple genetic perturbation.

Les auteurs procèdent à un criblage génétique par gain de fonction, en utilisant le mutagène ENU (N-nitroso-N-éthylurée (tr)-N-éthyl-N-nitrosourea (ang.), qui agit par transfert du groupe éthyl de l'ENU sur une base d'ADN (en général la thymine). Efficacité très élevée de 1 hit par 700 loci...

N-nitroso-N-éthyl urée



9

Rappel; Conclusion de l'étude (commentaire)

CellPress

Cell
Leading Edge

Previews

Bones of contention: skeletal patterning across the fin-to-limb transition

Frank J. Tutenko^{1,2,*} and Peter D. Currie^{1,2,*}

- 1) partie 'proximale/intermédiaire'
- 2) partie 'dépendante'...(mais 13 dans endosquelette..)
- 3) points d'interrogation pour le zeugopode...
- 4) point d'interrogation pour le domaine 13 de neoceratodus

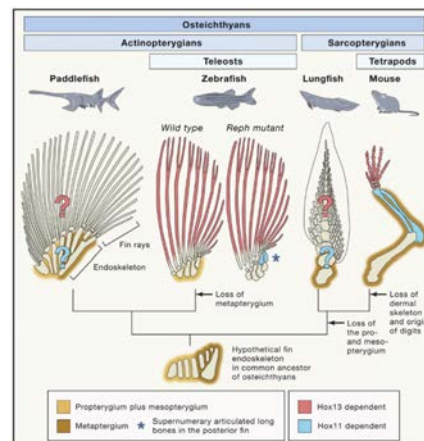


Figure 1. Model for fin-limb evolution in bony fishes and skeletal phenotype of the Zebrafish rep1 mutant

10

Rappel; Autres possibilités...

LETTER

doi:10.1038/nature19022

Digits and fin rays share common developmental histories

Tetsuya Nakamura^{1*}, Andrew R. Gebauer^{2*}, Justin Lemire³, Julie Stymann⁴ & Neil H. Shubin¹

8 SEPTEMBER 2016 | VOL 537 | NATURE | 225

*Partager des histoires développementales (?) Des mécanismes? Des linéages?...

*Des structures homologues (homologie simple, profonde ou ontologique?)

Comment faire avancer la discussion?

Trois angles d'attaque:

*Poursuivre et creuser les analyses chez le ZF (outils génétiques et cellulaires..imagerie..).

*Comparer avec d'autres systèmes 'phylogénétiquement' intéressants afin de voir si telle ou telle hypothèse est confirmée/infirmée.

*Comparer les systèmes de régulations de ces gènes *Hox* en détails pour estimer la profondeur de l'homologie...

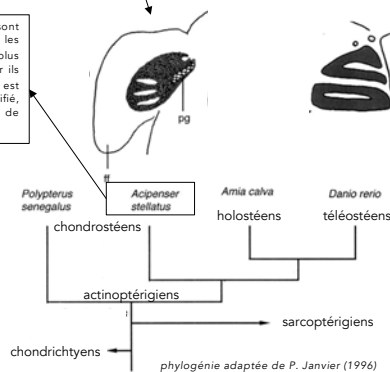
11

Rappel; Etude du poisson-spatule (spatulaire)

Acipenseriformes (espèces assez proches)



les chondrostéens sont considérés comme les actinoptériens les plus primitifs, en partie car ils ont un squelette qui est incomplètement ossifié, principalement formé de cartilages.



Les éléments proximaux semblent former une structure 'homologue', au niveau anatomique. Peut-on étayer cela avec des marqueurs moléculaires?

12

Rappel; Etude du poisson-spatule (spatulaire)

PROCEEDINGS B
rspb.royalsocietypublishing.org

2016
Research

Cite this article: Telenius FJ, Henry A, Holmquist C, Kiganda G, Thomas S, Smith SHL, Mazan S, Davis MC. 2017 Fin fold development in paddlefish and catshark and implications for the evolution of the autopod. *Proc. R. Soc. B* **284**, 20162780. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2016.2780>

Fin-fold development in paddlefish and catshark and implications for the evolution of the autopod

Frank J. Telenius^{1,2}, James L. Massey², Eliska Holmquist¹, Gabriel Kiganda¹, Sarah Thomas¹, Susan M. E. Smith³, Sylvie Mazan⁴ and Marcos C. Davis¹

¹Department of Molecular and Cellular Biology, Brown University, 02912, USA
²Australian Regenerative Medicine Institute, Monash University, Victoria, 3000, Australia
³Department of Ecology and Evolutionary Biology, University of Colorado Boulder, CO 80509, USA
⁴UMR, Sorbonne University, IFREMER, UMR 1016, 93611, St-Denis La Réunion, 97400, France

HoxA

Stade 45

Polyodon spatula

Classification	
Règne	Animalia
Embranchement	Chordata
Sous-embr.	Vertebrata
Super-classe	Osteichthyes
Classe	Actinopterygii
Sous-classe	Chondrostei
Ordre	Acipenseriformes
Sous-ordre	Acipenseridae
Famille	Polyodontidae

13

Rappel; Gènes Hox chez la petite roussette

OPEN ACCESS Freely available online

Biphasic *Hoxd* Gene Expression in Shark Paired Fins Reveals an Ancient Origin of the Distal Limb Domain

Renata Freitas^{1,2}, Guangshun Zhang¹, Martin J. Cohn^{1,2*}

¹Department of Zoology, Cancer/Genetics Research Complex, University of Florida, Gainesville, Florida, United States of America, ²Department of Anatomy and Cell Biology, Cancer/Genetics Research Complex, University of Florida, Gainesville, Florida, United States of America

Hox

petite roussette (saumonette)

Scyliorhinus canicula

Classification	
Règne	Animalia
Embranchement	Chordata
Sous-embr.	Vertebrata
Classe	Chondrichthyes
Sous-classe	Euselachii
Super-ordre	Euselachii
Ordre	Carchariniiformes
Famille	Scyliorhinidae
Genre	Scyliorhinus

Polypterus senegalus Acipenser stellatus Amia calva Danio rerio

actinopterygians sarcopterygians

chondrichthyens (poissons cartilagineux, requins...)

phylogénie adaptée de P. Janvier (1996)

14

Rappel; Gènes Hox chez la petite roussette

OPEN ACCESS Freely available online



Biphasic *Hoxd* Gene Expression in Shark Paired Fins Reveals an Ancient Origin of the Distal Limb Domain

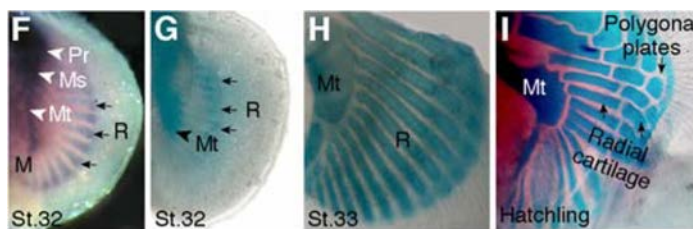
Renata Freitas^{1*}, Guangjun Zhang², Martin J. Cohn^{1,2*}

¹ Department of Zoology, Cancer/Genetics Research Complex, University of Florida, Gainesville, Florida, United States of America, ² Department of Anatomy and Cell Biology, Cancer/Genetics Research Complex, University of Florida, Gainesville, Florida, United States of America

Scyliorhinus canicula



La roussette est un poisson cartilagineux, et par conséquent moins informatif concernant les relations entre endo- et exo-squelette, ce dernier (lépidotriches) étant inexistant (mais des actinotriches sont là. La nageoire se compose de rayons cartilagineux et d'une plaque de polygones de cartilages dans son aspect antérieur.



15

Rappel; Gènes Hox chez la petite roussette

OPEN ACCESS Freely available online

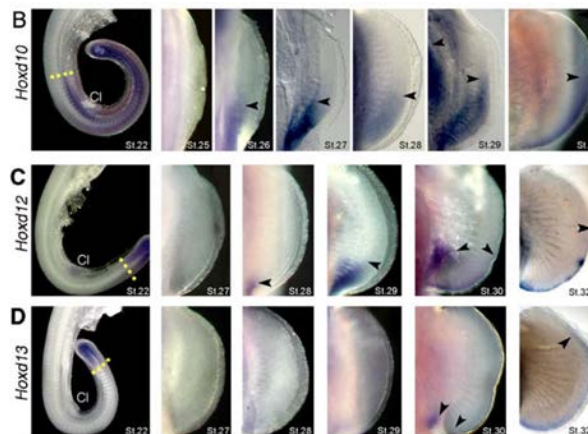


Biphasic *Hoxd* Gene Expression in Shark Paired Fins Reveals an Ancient Origin of the Distal Limb Domain

Renata Freitas^{1*}, Guangjun Zhang², Martin J. Cohn^{1,2*}

¹ Department of Zoology, Cancer/Genetics Research Complex, University of Florida, Gainesville, Florida, United States of America, ² Department of Anatomy and Cell Biology, Cancer/Genetics Research Complex, University of Florida, Gainesville, Florida, United States of America

Les auteurs concluent à une expression 'biphasique' des gènes *Hoxd*. Ces deux phases, qui ne semblent pas co-exister, ne sont pas totalement évidentes (à mes yeux) et certainement pas comparables aux deux phases observées chez les amniotes.



basal lineage of jawed vertebrates. We report that at early stages, 5' *Hoxd* genes are expressed in anteroposteriorly nested patterns, consistent with the initial wave of *Hoxd* transcription in teleost and tetrapod paired appendages. Unexpectedly, a second phase of expression occurs at later stages of shark fin development, in which *Hoxd12* and *Hoxd13* are re-expressed along the distal margin of the fin buds. This second phase is similar to that observed in tetrapod limbs. The results indicate that a second, distal phase of *Hoxd* gene expression is not uniquely associated with tetrapod digit development, but is more likely a plesiomorphic condition present the common ancestor of chondrichthyans and osteichthyans. We propose that a temporal extension, rather than *de novo* activation, of *Hoxd* expression in the distal part of the fin may have led to the evolution of digits.



16

Rappel; Gènes Hox chez la petite roussette

PROCEEDINGS B

rsos.royalsocietypublishing.org

Research

Cite this article: Telenko FJ, Marney J, Holmquist E, Kigundu G, Thomas S, Smith SAE, Macan S, Davis MC. 2017 Fin-fold development in paddlefish and catshark and implications for the evolution of the autopod. *Proc. R. Soc. B* 284, 20162780. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2016.2780>

Fin-fold development in paddlefish and catshark and implications for the evolution of the autopod

Frank J. Telenko^{1,2}, James L. Marney³, Erika Holmquist¹, Gabriel Kigundu¹, Sarah Thomas¹, Susan M. E. Smith⁴, Sylvie Macan⁵ and Marcus C. Davis¹

¹Department of Molecular and Cellular Biology, Minnesota State University, MN 55954, USA

²Hamilton Reproductive Biology Institute, Murdoch University, Perth, WA 6050, Australia

³Department of Ecology and Evolutionary Biology, University of Colorado Boulder, CO 80509, USA

⁴UMR, Sorbonne University, UPMC Univ Paris 06, UMR7232, Observatoire Biogéographique, F-69622, Bayeux-sur-Mer, France

⁵UFR, 93000-0003, 9342 3151, 9353, 93000-0003 2402 4730



17

Rappel; Les gènes Hoxd; deux phases distinctes

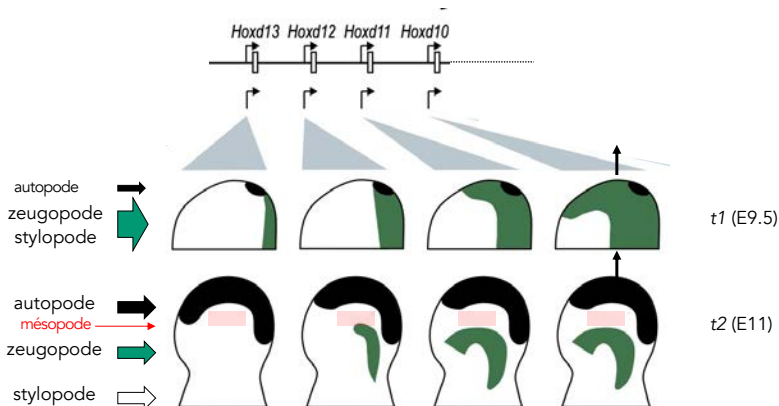
Developmental Cell 10, 93-103, January, 2006 ©2006 Elsevier Inc. DOI 10.1016/j.devcel.2005.11.014

Control of *Hoxd* Genes' Collinearity during Early Limb Development

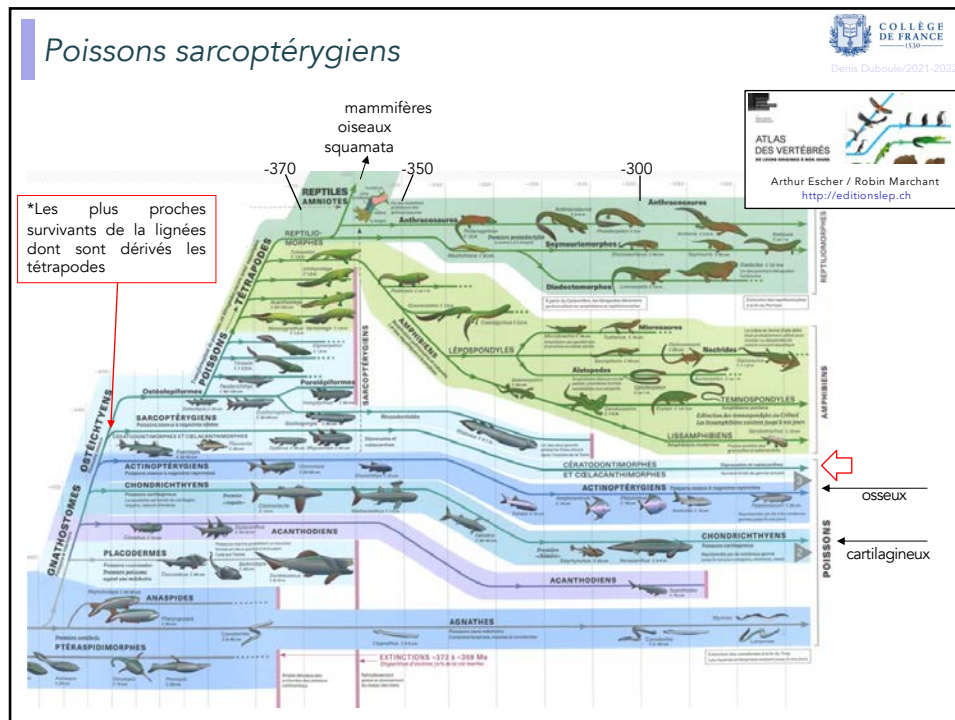
Basile Tarchini¹ and Denis Duboule^{1,*}

¹Department of Zoology and Animal Biology and National Research Centre "Frontiers in Genetics" University of Geneva

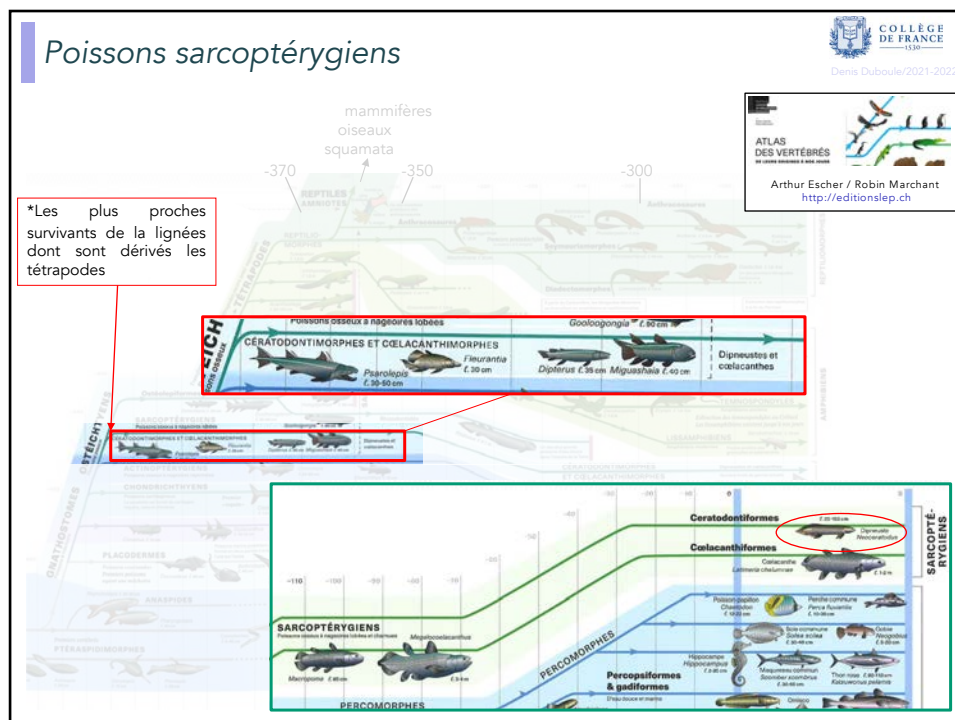
↑: Croissance distale. Gènes d'abord exprimés dans les FUTURES cellules proximales (vert), mais qui sont distales à 9.5 (...) puis dans les cellules distales (noir)



18



19



20



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Denis Duboule/2021-2022

Etude du poisson à poumons (*Neoceratodus*)

SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

DEVELOPMENTAL BIOLOGY

Sarcopterygian fin ontogeny elucidates the origin of hands with digits

Joost M. Woltering^{1*}, Iker Irisarri^{1†}, Rolf Ericsson^{2‡}, Jean M. P. Joss², Paolo Sordino³, Axel Meyer¹

Woltering et al., *Sci. Adv.* 2020; **6**: eabc3510 19 August 2020

To elucidate (ang. éclaircir, éclairer... pas seulement 'résoudre'...

A quel(s) niveau(x) l'homologie entre les autopodes des amniotes et les parties distales des nageoires doivent-ils être considérés? Simple, profonde, ontologique?

A resolution of the alternative explanations on the origin of limbs therefore requires their testing using sarcopterygian fish species. This has been challenging since coelacanth inhabit inaccessible oceanic realms, while the African and South American lungfishes—the sister lineage to the tetrapods (20)—have strongly secondarily reduced fins. Here, we use the Australian lungfish (*Neoceratodus forsteri*) as the only tractable sarcopterygian fish model for this question (8) to analyze the expression domains of hand- and digit-related genes in developing fins.

Le seul modèle de poisson sarcoptérygien disponible pour étudier les nageoires

21



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Denis Duboule/2021-2022

Neoceratodus forsteri

*Dipneuste d'Australie, vit dans les rivières du Queensland

*Un poumon relié à l'oesophage (ressemble à une vessie natatoire?)




Dipneuste d'Australie

Classification	
Règne	Animalia
Embranchement	Chordata
Sous-embr.	Vertebrata
Super-classe	Osteichthyes
Classe	Sarcopterygii
Sous-classe	Dipnoi
Ordre	Ceratodontiformes
Famille	Neoceratodontidae
Genre	<i>Neoceratodus</i>

22

Neoceratodus forsteri

Article

Giant lungfish genome elucidates the conquest of land by vertebrates

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03198-8> Axel Meyer^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Singfried Schöiering^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Paolo Franchini^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Kang Du^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Joost M. Woltering^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Iker Irizarry^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Wei Yue Wong^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Sergei Novoshekov^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Susanne Kneitz^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Akane Kawaguchi^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Andrej Fabrizius^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Peiwen Xiong^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Corentin Dechaud^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Herman P. Spaink^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Jean-Nicolas Volf^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Oleg Simakov^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Thorsten Burmeister^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Ely M. Tanaka^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100} & Manfred Schartl^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}

Received: 13 July 2020
Accepted: 6 January 2021
Published online: 18 January 2021

Dipneuste d'Australie

Lungfishes belong to lobe-finned fish (Sarcopterygii) that, in the Devonian period, 'conquered' the land and ultimately gave rise to all land vertebrates, including humans¹⁻⁴. Here we determine the chromosome-quality genome of the Australian lungfish (*Neoceratodus forsteri*), which is known to have the largest genome of any animal. The vast size of this genome, which is about 14× larger than that of humans, is attributable mostly to huge intergenic regions and introns with high repeat content (around 90%), the components of which resemble those of tetrapods (comprising mainly long interspersed nuclear elements) more than they do those of ray-finned fish. The lungfish genome continues to expand independently (its transposable elements are still active), through mechanisms different to those of the enormous genomes of salamanders. The 17 fully assembled lungfish macrochromosomes maintain synteny to other vertebrate chromosomes, and all microchromosomes maintain conserved ancient homology with the ancestral vertebrate karyotype. Our phylogenomic analyses confirm previous reports that lungfish occupy a key evolutionary position as the closest living relatives to tetrapods⁵⁻⁷, underscoring the importance of lungfish for understanding innovations associated with terrestrialization. Lungfish preadaptations to living on land include the gain of limb-like expression in developmental genes such as *hoxc13* and *sal1* in their lobed fins. Increased rates of evolution and the duplication of genes associated with obligate air-breathing, such as lung surfactants and the expansion of odorant receptor gene families (which encode proteins involved in detecting airborne odours), contribute to the tetrapod-like biology of lungfishes. These findings advance our understanding of this major transition during vertebrate evolution.

- *Génome séquencé en 2021
- *Un génome de 43 x 10⁹ pb (14 fois le génome humain...).
- *Tailles des introns et des régions intergéniques.
- *Présence de séquences répétées abondantes, du type de celles trouvées chez les tétrapodes.
- *'Synténie générale' conservée avec les tétrapodes.
- *Pré-adaptations à la vie terrestre, telle que l'apparition de l'expression de *Hoxc13* aux extrémités distales des membres...

23

Neoceratodus forsteri

*Dipneuste d'Australie, vit dans les rivières du Queensland

*Un poumon relié à l'oesophage (ressemble à une vessie natatoire?)

*Nageoire de type 'pédonculé' 'lobe-finned fish' (nageoire rattachée au corps par une structure de type pédoncule..)

axe métaptérygial (nageoire archiptérygiale, axe central, symétrie..)

50 mm

Dipneuste d'Australie

Classification	
Règne	Animalia
Embranchement	Chordata
Sous-embr.	Vertebrata
Super-classe	Osteichthyes
Classe	Sarcopterygii
Sous-classe	Dipnoi
Ordre	Ceratodontiformes
Famille	Neoceratodontidae
Genre	Neoceratodus

24

Neoceratodus forsteri

frontiers in EARTH SCIENCE | ORIGINAL RESEARCH ARTICLE
 published: 12 August 2021
 doi: 10.3389/feart.2021.700795

Early evolution of the lungfish pectoral-fin endoskeleton: evidence from the Middle Devonian (Givetian) *Pentlandia macroptera*

Emma Jude¹, Zerina Johansson^{1*}, Anton Kearsley² and Matt Friedman¹

Denis Duboule/2021-2022

Neoceratodus forsteri

Dipneuste d'Australie

A) condensations chondrogéniques des mésomères (m) Humérus m1 etc..

C) développement ultérieur des modèles cartilagineux avec apparition des radiaux pré- et post-axiaux

D) organisation finale de la nageoire avant ossification. Fusion entre le radius et l'ulna (cubitus). L'homologie des mésomères suivants est plus délicate (..) à établir...

soc: scapulocoracoïde
 cla: clavicule
 cle: cleithrum

25

Neoceratodus forsteri; homologies des nageoires

SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE
 DEVELOPMENTAL BIOLOGY
Sarcopterygian fin ontogeny elucidates the origin of hands with digits
 Joost M. Woltering^{1*}, Iker Irisarri^{1†}, Rolf Ericsson^{2†}, Jean M. P. Joss², Paolo Sordino³, Axel Meyer¹
 Woltering et al., Sci. Adv. 2020; 6: eabc3510 19 August 2020

Denis Duboule/2021-2022

Dans la nageoire 'sarcoptérygienne', l'homologie primaire des pièces proximales avec les os longs proximaux du membre tétrapode semble être acquise (nombreux travaux..).

Cette homologie 'admise' renforce la position critique de ces poissons comme ancêtres proches des tétrapodes.

Elle pose donc la question de l'homologie (status) de l'autopode et du mésopode avec une plus grande précision et justification que dans les cas vus précédemment avec les poissons condrichthyens et actinoptérygiens.

e.g. Langellotto et al. (2018)

26

Etude de *Neoceratodus forsteri* (2018)

Langellotto et al. *EvoDevo* (2018) 9:11
https://doi.org/10.1186/s13227-018-0099-9

RESEARCH Open Access

Expression of *meis* and *hoxa11* in dipnoan and teleost fins provides new insights into the evolution of vertebrate appendages

Fernanda Langellotto¹, Maria Fiorentino², Elena De Felice³, Luigi Caputi⁴, Valeria Nittoli⁵, Jean M. P. Joss⁶ and Paolo Sordino⁷

Denis Duboule/2021-2022

Hoxa11

Meis1

27

Etude de *Neoceratodus forsteri* (2018)

Langellotto et al. *EvoDevo* (2018) 9:11
https://doi.org/10.1186/s13227-018-0099-9

RESEARCH Open Access

Expression of *meis* and *hoxa11* in dipnoan and teleost fins provides new insights into the evolution of vertebrate appendages

Fernanda Langellotto¹, Maria Fiorentino², Elena De Felice³, Luigi Caputi⁴, Valeria Nittoli⁵, Jean M. P. Joss⁶ and Paolo Sordino⁷

Denis Duboule/2021-2022

Hoxa11

Meis1

Conclusions: Our data raise the possibility that the origin of stylopod and zeugopod lies much deeper in gnathostome evolution and that variation in *meis* and *hoxa11* expression has played a substantial role in the transformation of appendage anatomy.

'Rupture épistémologique' qui reflète parfaitement les difficultés d'application de ces notions d'homologies (à plusieurs niveaux..)

The evidence in paddlefish pectoral fins of proximal *meis2* expression makes us favor the hypothesis of distal *meis1* and *meis3* expression pattern being simply an independently derived dipnoan specialization. Certain **apomorphies** of paired lobed fins, such as distal *Meis* expression, are perhaps to be **expected** given the current phylogenetic position of dipnoans relative to tetrapods, [...]

Thus, in terms of *Hox* gene expression, the paired fins of *N. forsteri* may be viewed as lacking an autopod (*hoxd13* expression is not exclusive to a distal region beyond *hoxa11* expression).

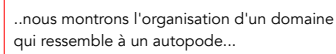
Apomorphie: caractère lié à UNE espèce (groupe) particulière (homoplasie de Tiktaalik avec Sauripterus.....)

28

DEVELOPMENTAL BIOLOGY

Joost M. Woltering^{1*}, Iker Irisarri^{1†}, Rolf Ericsson^{1‡}, Jean M. P. Joss², Paolo Sordino³, Axel Meyer¹
Woltering *et al.*, *Sci. Adv.* 2020; **6**: eabc3510 19 August 2020

Joost M. Woltering^{1*}, Iker Irisarri^{1†}, Rolf Ericsson^{2‡}, Jean M. P. Joss², Paolo Sordino³, Axel Meyer¹
Woltering *et al.*, *Sci. Adv.* 2020; **6**: eabc3510 19 August 2020



How the hand and digits originated from fish fins during the Devonian fin-to-limb transition remains unsolved. Controversy in this conundrum stems from the scarcity of ontogenetic data from extant lobe-finned fishes. We report the patterning of an autopod-like domain by *hoxa13* during fin development of the Australian lungfish, the most closely related extant fish relative of tetrapods [...]

COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—
Denis Duboule/2021-2022

Hoechst	→	ADN, noyaux cellulaires
MF20	→	sarcomères muscles
and1/2	→	actinodine (squelette dermique)
col2a1	→	collagène



Hoxd11 montre une tendance similaire à celle de *Hoxd13*, bien que les résultats au stade 48-49 ne soient pas très clairs.

15

Gènes *Hox* chez le poissons zèbre

Evolution of Developmental Control Mechanisms
 Tri-phasic expression of posterior *Hox* genes during development of pectoral fins in zebrafish: Implications for the evolution of vertebrate paired appendages
Dargenton Alex R, Robert K, Ho
Developmental Biology
 Volume 322, Issue 1, 1 October 2008, Pages 220-233

Quant aux gènes *Hoxd*, les domaines d'expression tardifs (48, 60hpf) indiquent des différences notables d'avec les amniotes. *Hoxd13* n'est pas plus distal que *Hoxd11* avec lequel il semble partager son domaine d'expression.

Ce domaine conserve la préférence postérieure observée dans le bourgeon (30hpf) et est continu, contrairement aux deux domaines observés pour *Hoxd11* (proximal et distal) chez les amniotes.

COLLÈGE DE FRANCE
1530

Denis Duboule/2021-2022

amniotes

31

Etude de *Neoceratodus forsteri* (2020)

Woltering et al., *Sci. Adv.* 2020; 6 : eabc3510 19 August 2020

Hand2

alx4

pax9

Hand2, un gène qui chez les amniotes est exprimé comme *Hoxd13* semble également conserver sa restriction postérieure et ses ARNs n'occupent jamais la partie distale comme chez les amniotes. Donc une continuation (extension) d'un domaine postérieur qui va s'étendre distal sans 'rentrer' dans l'antérieur'.

Au contraire, les gènes *alx4* et *pax9* qui sont des marqueurs de la partie antérieure sont effectivement exprimés antérieurs à l'axe métaptérien

COLLÈGE DE FRANCE
1530

Denis Duboule/2021-2022

Hoechst → ADN, noyaux cellulaires

MF20 → sarcomères muscles

and1/2 → actinodine (squelette dermique)

col2a1 → collagène

32

Etude de *Neoceratodus forsteri* (2020)

SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

DEVELOPMENTAL BIOLOGY

Sarcopterygian fin ontogeny elucidates the origin of hands with digits

Joost M. Woltering^{1*}, Iker Irisarri^{1†}, Rolf Ericsson^{2†}, Jean M. P. Joss², Paolo Sordino³, Axel Meyer¹

Woltering et al., *Sci. Adv.* 2020; **6**: eabc3510 19 August 2020

Homologie (semi-)profonde (basée principalement sur *Hoxa13*) des domaines 'autopodes' pendant le développement et des structures présentes chez l'adulte.

Homologie (semi-)profonde (basée principalement sur *Hoxd13*) des structures 'doigts' pendant le développement et chez l'adulte. L'axe métaptérygien apparaît courbé suite à la sur-prolifération (ou migration) du domaine postérieur vers le distal.

poisson-zèbre poisson-poumons tétrapodes

Ontogeny

Autopod

Digit domain

Progressive posteriorization

Fin-to-limb transition

Fins Limbs

hoxa13 *alx4* *hand2* *hoxd13* Metapterygial axis

35

Etude de *Neoceratodus forsteri* (2020)

SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

DEVELOPMENTAL BIOLOGY

Sarcopterygian fin ontogeny elucidates the origin of hands with digits

Joost M. Woltering^{1*}, Iker Irisarri^{1†}, Rolf Ericsson^{2†}, Jean M. P. Joss², Paolo Sordino³, Axel Meyer¹

Woltering et al., *Sci. Adv.* 2020; **6**: eabc3510 19 August 2020

Cependant (DD) !

*Aucune différence morphologique essentielle n'existe entre les radiaux postérieurs et antérieurs.

*Les amniotes chez qui les gènes *Hoxd* (tous) ont été enlevé ont toujours une main et des pieds bien formés (avec de petits problèmes) montrant ainsi que le gène *Hoxa13* fait plus que déterminer une région autopode.. (chez les amniotes *ad minima*). Il peut fabriquer l'autopode.

**Neoceratodus* ne montre aucune des deux 'caractéristiques *Hox*' qui différencient l'autopode du zeugopode chez les amniotes: 1) la séparation des domaines *Hoxa13* et *Hoxa11*. La présence de DEUX domaines pour les gènes *Hoxd*, le domaine distal n'étant pas relié au domaine proximal.

*L'alternative de Langellotto et al. (pas d'autopode chez *neoceratodus* mais une longue prolongation d'un zeugopode à un stade précoce) n'est pas à éliminer *a priori*.

poisson-zèbre poisson-poumons tétrapodes

Ontogeny

Autopod

Digit domain

Progressive posteriorization

Fin-to-limb transition

Fins Limbs

hoxa13 *alx4* *hand2* *hoxd13* Metapterygial axis

36

La suite...

LETTER

doi:10.1038/nature19802

Digits and fin rays share common developmental histories

Tetsuya Nakamura^{1,2*}, Andrew R. Gebauer^{1,2}, Justin Lemire^{1,2}, Julie Skjerve^{1,2} & Neil H. Shubin^{1,2}

8 SEPTEMBER 2016 | VOL 537 | NATURE | 225

*Partager des histoires développementales (?) Des mécanismes? Des linéages?...

*Des structures homologues (homologie simple, profonde ou ontologique?)

Comment faire avancer la discussion?

Trois angles d'attaque:

*Poursuivre et creuser les analyses chez le ZF (outils génétiques et cellulaires..imagerie..).

*Comparer avec d'autres systèmes 'phylogénétiquement' intéressants afin de voir si telle ou telle hypothèse est confirmée/infirmée.

*Comparer les systèmes de régulations de ces gènes *Hox* en détails pour estimer la profondeur de l'homologie...

37

Comparer les systèmes de régulations

Trois angles d'attaque:

*Poursuivre et creuser les analyses chez le ZF (outils génétiques et cellulaires..imagerie..).

*Comparer avec d'autres systèmes 'phylogénétiquement' intéressants afin de voir si telle ou telle hypothèse est confirmée/infirmée.

*Comparer les systèmes de régulations de ces gènes *Hox* en détails pour estimer la profondeur de l'homologie...



**Neoceratodus* ne montre aucune des deux 'caractéristiques *Hox*' qui différencient l'autopode du zeugopode chez les amniotes: 1) la séparation des domaines *Hoxa13* et *Hoxa11*. La présence de DEUX domaines pour les gènes *Hoxd*, le domaine distal n'étant pas relié au domaine proximal.



L'approche consiste à comprendre comment ces deux caractéristiques sont mises en place du point de vue de la régulation de ces gènes chez les amniotes, de façon à comparer avec les poissons et de voir si ces mécanismes là sont conservés tout ou partie.

38

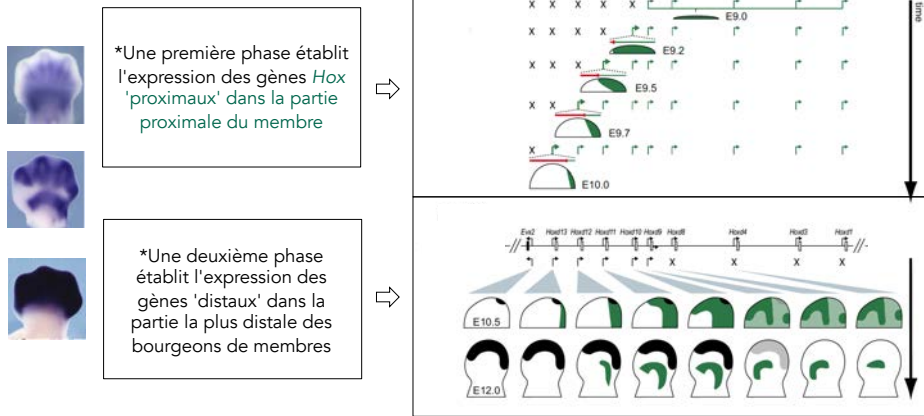
Régulation bimodale des gènes *Hoxd*

Developmental Cell 10, 93-103, January, 2006 © 2006 Elsevier Inc. DOI 10.1016/j.devcel.2005.11.014

Control of *Hoxd* Genes' Collinearity during Early Limb Development

Basile Turchini¹ and Denis Duboule^{1,*}
¹Department of Zoology and Animal Biology and
National Research Centre "Frontiers in Genetics"
University of Geneva

*Deux phases de régulation
distinctes

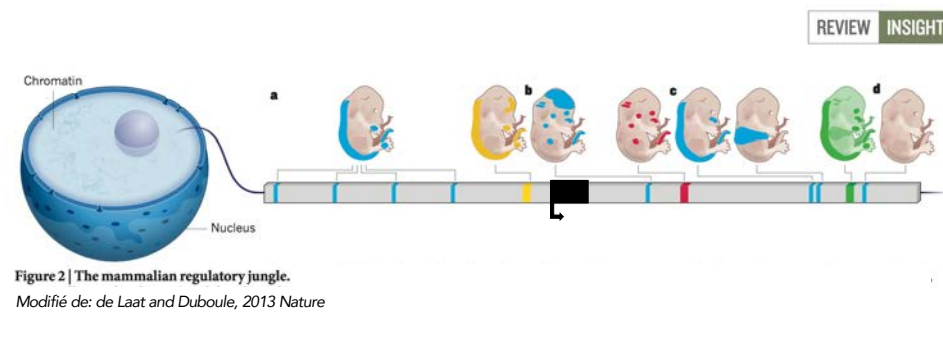


39

Séquences enhancers, paysages de régulations

Rappel cours 2020

Importance des enhancers pour modifier les régulations dans des cellules différentes du même embryon ('paysage de régulation', 2003)



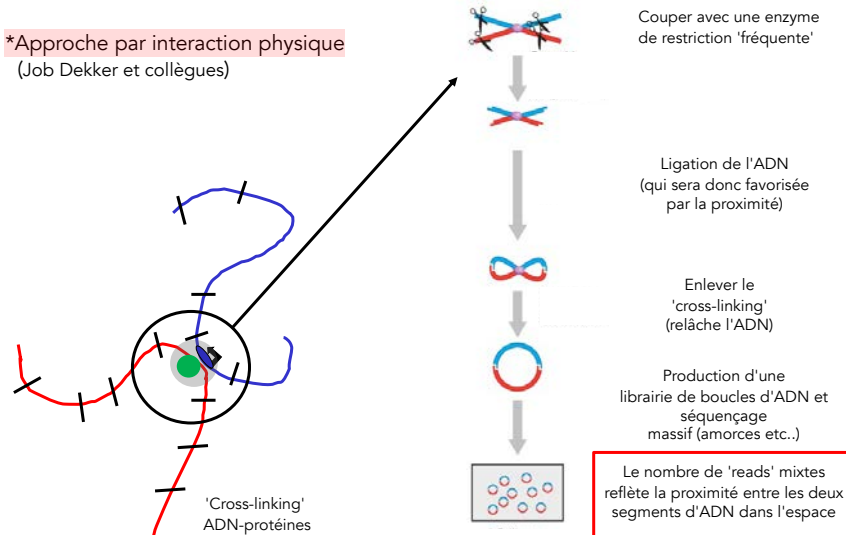
40

Capture de Conformation Chromosomique

Rappel cours 2020

Mais comment fonctionne un enhancer à une telle distance du gène cible?

*Approche par interaction physique
(Job Dekker et collègues)



Adapté de Dekker and Misteli, Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015

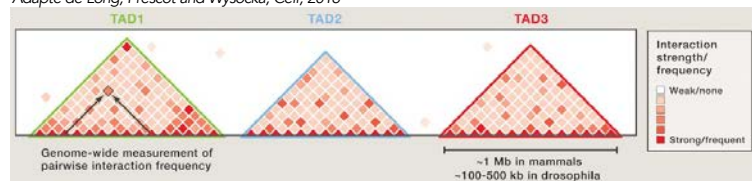
41

Capture de Conformation Chromosomique

Rappel cours 2020

Chromosome Conformation Capture
(3C, 4C, 5C, HiC..)

Adapté de Long, Prescott and Wysocka, Cell, 2016



*Le nombre de reads est représenté par l'intensité de la couleur

*Une carte des interactions au niveau du génome entier (ici sur 2-3 mégabases)

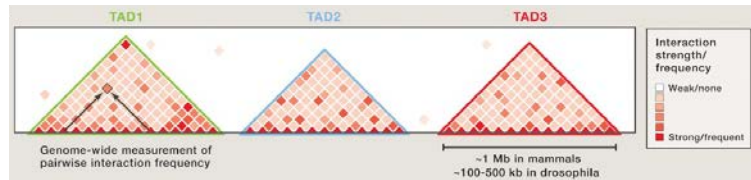


42

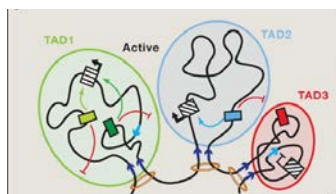
Chromosome Conformation Capture

Chromosome Conformation Capture
(3C, 4C, 5C, HiC..)

TADs: Topologically-associating domains (cours de la Prof. E. Heard)



Adapté de Long, Prescott and Wysocka, Cell, 2016



TADs: Domaines (paysages) d'action des enhanceurs, unités fonctionnelles...

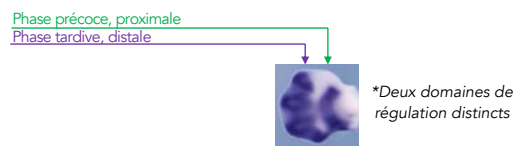
43

Régulation bimodale des gènes Hoxd

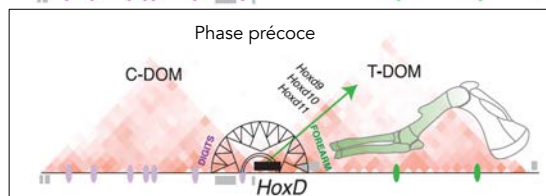
A Switch Between Topological Domains Underlies *HoxD* Genes Collinearity in Mouse Limbs

Guillaume Andrey,¹ Thomas Montavon,^{1,2} Bénédicte Mascré,² Federico Gonzalez,^{1,2} Daan Noordermeer,² Marion Leleu,² Didier Trono,² François Spitz,² Denis Duboule^{1,2,3}

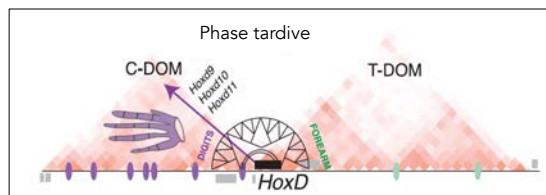
www.sciencemag.org SCIENCE VOL 340 7 JUNE 2013



*La phase précoce implique des enhanceurs localisés dans le domaine de régulation télomérique (T-DOM) et contrôle des gènes *Hoxd* qui 'fabriquent' le bras et l'avant-bras

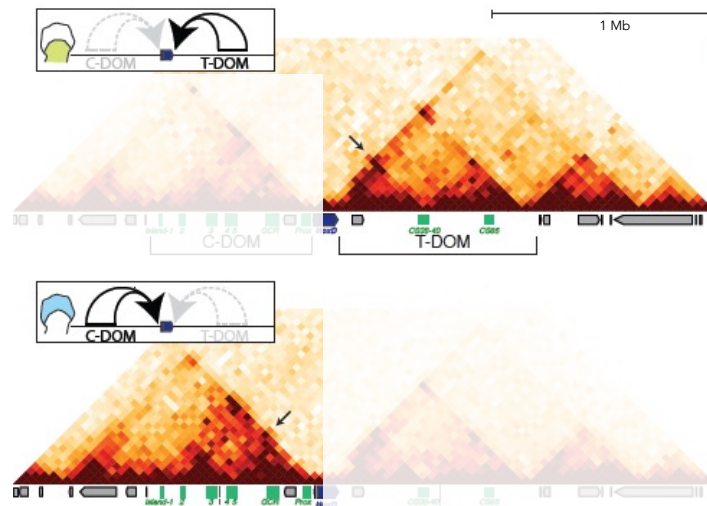


*La phase tardive implique des enhanceurs localisés dans le domaine de régulation centromérique (C-DOM) et contrôle des gènes *Hoxd* qui 'fabriquent' les mains et les pieds (autopodes)



44

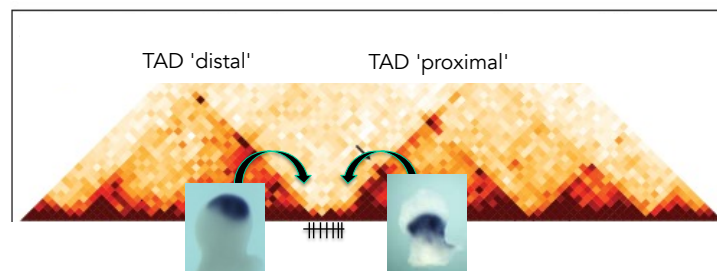
Régulation bimodale des gènes *Hoxd*



Andrey et al., Science 2013; Rodriguez-Carballo et al. Genes & Dev. 2017

45

Homologies 'Super-profondes' (ontologiques)



*Le TAD 'proximal' contient de nombreux enhancers de toutes spécificités, qui contrôlent l'activité des gènes *Hoxd1* à *Hoxd11* dans beaucoup de tissus, organes, à différents temps de développement.

*Le TAD 'distal' contient surtout des enhancers pour la partie distale des membres (et pour les organes génitaux externes..).

Q: A quels moments ces paysages de régulations sont-ils apparus dans l'évolution?

Q: Sont-ils apparus en parallèle ou en série..?

Q: La présence et l'origine de ces paysages de régulations chez des espèces différentes peuvent-ils nous renseigner sur l'évolution des organes/structures qu'ils contrôlent? (homologie 'ontologique')

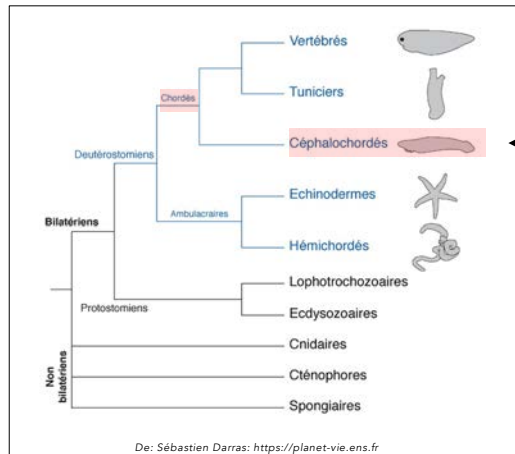
46

Evolution des régulations au locus *HoxD*, l'*Amphioxus*

A single three-dimensional chromatin compartment in amphioxus indicates a stepwise evolution of vertebrate Hox bimodal regulation

Rafael D Acemel^{1,3}, Juan J Tena^{1,3}, Ibai Irastorza-Azcarte^{1,3}, Ferdinand Marlétaz^{2,3}, Carlos Gómez-Marín¹, Elisa de la Calle-Mustienes¹, Stéphanie Bertrand³, Sergio G Díaz¹, Daniel Aldeas¹, Jean-Marc Aurry⁴, Sophie Mangenot⁴, Peter W H Holland², Damien P Devos¹, Ignacio Maeso¹, Hector Escrivá³ & José Luis Gómez-Skarmeta¹

VOLUME 48 | NUMBER 3 | MARCH 2016 NATURE GENETICS



De: Sébastien Darras: <https://planet-vie.ens.fr>

Branchiostoma lanceolatum



	Amphioxus
	Classification
Règne	Animalia
Embranchement	Chordata
Classe	Cephalochordata
Ordre	Amphioxiformes
Famille	Branchiostomatidae
Genre	Branchiostoma
	Espèce
	<i>Branchiostoma lanceolatum</i> (Pallas, 1774)
	Le lancelet

Le lancelet

Quelques caractères des céphalochordés
qui en font des chordés:

- *Présence d'une notochorde (rigide)
- *Tube nerveux dorsal (épineuriens)
- *Fentes pharyngiennes
- *Queue post-anale

47

Etude de l'Amphioxus, gènes Hox

Pascual-Ariza et al. *EvoDevo* 2012, **3**:28
http://www.evodevojournal.com/content/3/1/28



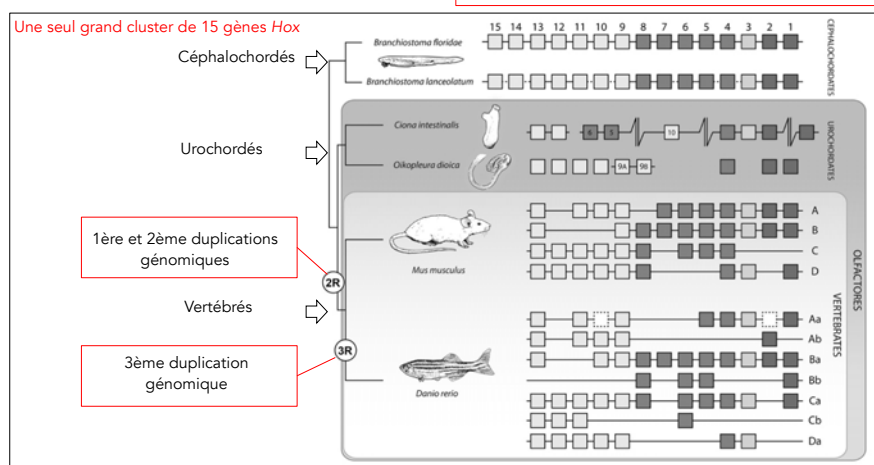
RESEARCH

Open Access

Broken colinearity of the amphioxus *Hox* cluster

Juan Pascual-Anaya^{1,2}, Noritaka Adachi², Susana Álvarez², Shigeru Kuratani², Salvatore D'Aniello^{1,4*} and Jordi García-Fernández^{1*}

L'amphioxus (ainsi que les uro-chordés) est particulièrement intéressant dans l'étude de l'évolution fonctionnelle des génomes car il représente une forme proche de la 'formule génomique ancestrale', avant les duplications génomiques qui accompagnèrent l'émergence des vertébrés (bien que ce soit un animal vivant...).



48

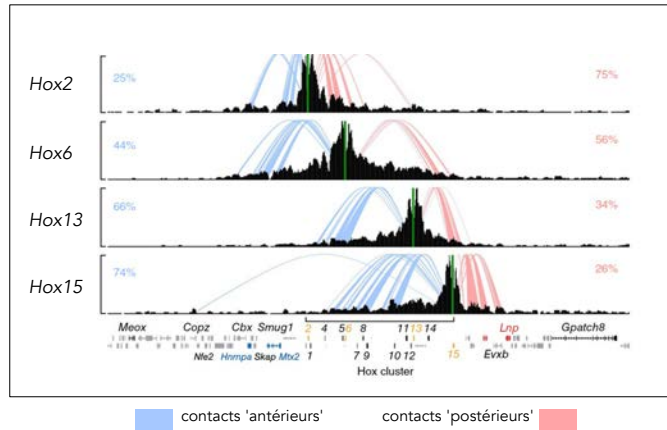
Etude de l'Amphioxus, régulation bimodale

A single three-dimensional chromatin compartment in amphioxus indicates a stepwise evolution of vertebrate Hox bimodal regulation

Rafael D Acemolli^{1,2}, Juan J Tena^{1,2}, Ibai Irastorza-Azcárate^{1,2}, Ferdinand Marletta^{1,2}, Carlos Gómez-Marín¹, Elisa de la Calle-Mustienes¹, Stéphanie Bertrand², Sergio G Díaz², Daniel Alda², Jean-Marc Aubry², Sophie Mangenot², Peter W H Holland², Damien P Devos¹, Ignacio Maeso¹, Hector Escriva² & José Luis Gómez-Skarmeta¹

VOLUME 48 | NUMBER 3 | MARCH 2016 | NATURE GENETICS

Chez Amphioxus, la structure semble correspondre à un seul domaine, sans séparation claire des contacts d'un côté ou de l'autre.



49

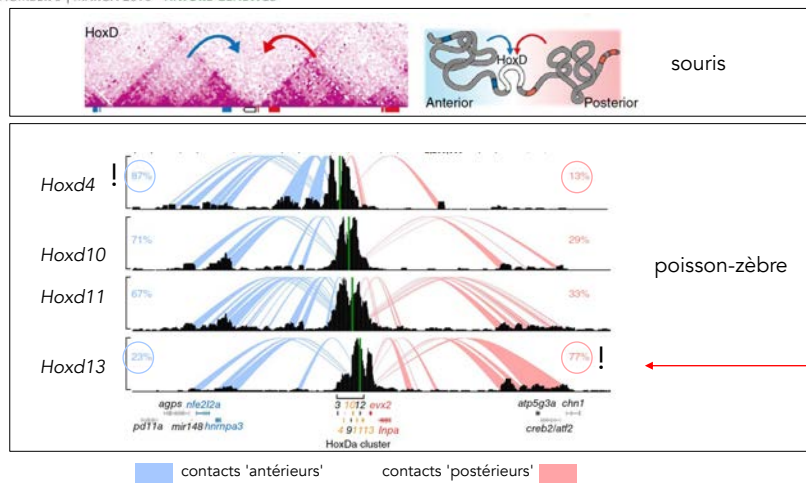
Etude de l'Amphioxus, régulation bimodale

A single three-dimensional chromatin compartment in amphioxus indicates a stepwise evolution of vertebrate Hox bimodal regulation

Rafael D Acemolli^{1,2}, Juan J Tena^{1,2}, Ibai Irastorza-Azcárate^{1,2}, Ferdinand Marletta^{1,2}, Carlos Gómez-Marín¹, Elisa de la Calle-Mustienes¹, Stéphanie Bertrand², Sergio G Díaz², Daniel Alda², Jean-Marc Aubry², Sophie Mangenot², Peter W H Holland², Damien P Devos¹, Ignacio Maeso¹, Hector Escriva² & José Luis Gómez-Skarmeta¹

VOLUME 48 | NUMBER 3 | MARCH 2016 | NATURE GENETICS

Chez le poisson-zèbre, la structure en deux TADs séparant le cluster de gènes est conservée. Mais la séparation des contacts est moins stricte que chez la souris...



50

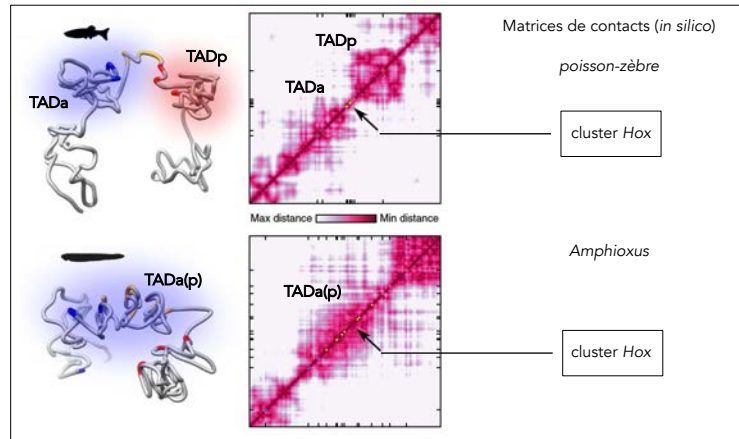
Etude de l'Amphioxus, régulation unimodale...

A single three-dimensional chromatin compartment in amphioxus indicates a stepwise evolution of vertebrate Hox bimodal regulation

Rafael D Acemol^{1,5}, Juan J Tena^{1,5}, Ibai Irastorza-Azcárate^{1,5}, Ferdinand Marlétaz^{1,5}, Carlos Gómez-Marín¹, Elisa de la Calle-Mustienes¹, Stéphanie Bertrand², Sergio G Díaz³, Daniel Aldén³, Jean-Marc Aubry⁴, Sophie Mangenot⁴, Peter W H Holland², Damien P Devos¹, Ignacio Maeso³, Hector Escriva² & José Luis Gómez-Skarmeta¹

VOLUME 48 | NUMBER 3 | MARCH 2016 | NATURE GENETICS

Chez Amphioxus, la structure semble correspondre à un seul domaine, sans séparation claire des contacts d'un côté ou de l'autre. Bien visible en 'HiC virtuel'...



51

Etude de l'Amphioxus, régulation unimodale...

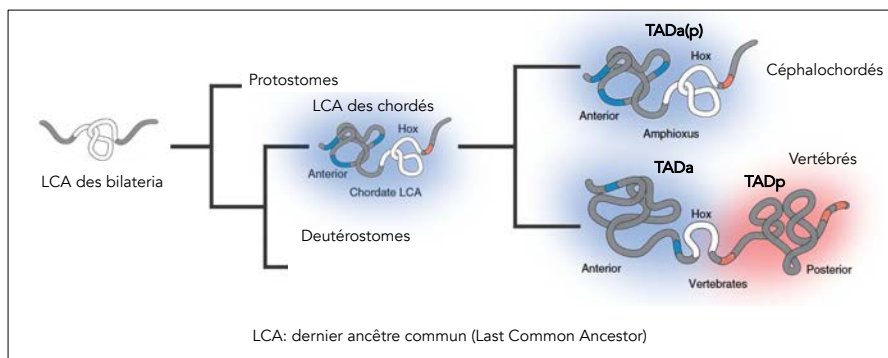
A single three-dimensional chromatin compartment in amphioxus indicates a stepwise evolution of vertebrate Hox bimodal regulation

Rafael D Acemol^{1,5}, Juan J Tena^{1,5}, Ibai Irastorza-Azcárate^{1,5}, Ferdinand Marlétaz^{1,5}, Carlos Gómez-Marín¹, Elisa de la Calle-Mustienes¹, Stéphanie Bertrand², Sergio G Díaz³, Daniel Aldén³, Jean-Marc Aubry⁴, Sophie Mangenot⁴, Peter W H Holland², Damien P Devos¹, Ignacio Maeso³, Hector Escriva² & José Luis Gómez-Skarmeta¹

VOLUME 48 | NUMBER 3 | MARCH 2016 | NATURE GENETICS

Hypothèse: Les domaines de régulations (TAD) apparaissent à des temps différents et sont déjà présents à l'origine des vertébrés.

Q: Sont-ils fonctionnellement comparables?



52

Origine des TADs ou...des régulations?

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS BIOLOGY

Conservation and Divergence of Regulatory Strategies at *Hox* Loci and the Origin of Tetrapod Digits

Joost M. Woltering¹, Daan Noordermeer², Marion Leleu², Denis Duboule^{1,2*}

¹ Department of Genetics and Evolution, University of Geneva, Geneva, Switzerland, ² School of Life Sciences, Federal Institute of Technology, Lausanne, Switzerland

January 2014 | Volume 12 | Issue 1 | e1001773

Pour une approche fonctionnelle, par transgénèse de TADs entiers, le génome du poisson zèbre n'est pas pratique (bien que deux fois plus petit que celui de la souris). Le choix se porte sur le *tétraodon nigroviridis*.

- *'Tétraodon vert' ou 'poisson ballon à points verts'
- *Le plus petit des tétraodons (10-15cm)
- *Sri-Lanka, Indonésie
- *Eau chaude, saumâtre
- *Il gonfle lorsqu'il se sent menacé...



Dichotomycere nigroviridis	
	
Classification	
Règne	Animalia
Embranchement	Chordata
Sous-embr.	Vertebrata
Super-classe	Osteichthyes
Ordre	Tetraodontiformes
Famille	Tetraodontidae
Genre	Tetraodon
Espèce	
Tetraodon nigroviridis	

53

Tetraodontiformes



Molecular Phylogenetics and Evolution
Volume 69, Issue 1, October 2013, Pages 177-187

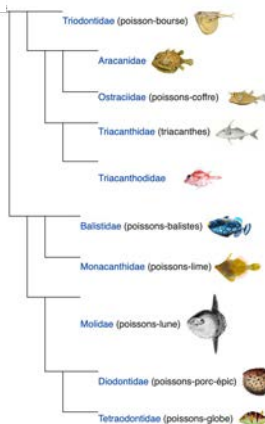


A new phylogeny of tetraodontiform fishes (Tetraodontiformes, Acanthomorpha) based on 22 loci

Francesco Santini^{1,2}, J. R. B., Laurie Sorenson¹, Michael E. Alfaro^{1,2}

téléostéens...
(infra-classe)

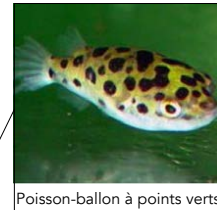
tétraodontiformes...
(ordre)



Baliste Picasso



Poisson lune



Poisson-ballon à points verts

54

Origine des TADs ou...des régulations?

articles

Genome duplication in the teleost fish *Tetraodon nigroviridis* reveals the early vertebrate proto-karyotype

Olivier Jaillon¹, Jean-Marc Aury², Frédéric Brunet¹, Jean-Louis Petit¹, Nicole Stange-Thomann¹, Evan Mauceli¹, Laurence Bouneau¹, Claude Fischer¹, Catherine David-Cordier¹, Maki Bernot¹, Sophie Nicaise¹, David Jaffe¹, Shella Fisher¹, Georges Lathier¹, Corine Drouot¹, Baptiste Seguret¹, Carole Dauterive¹, Marcel Schaeuble¹, Michael Levy¹, Nathalie Boulard¹, Sergi Castellana¹, Veronique Arlunowicz¹, Claire Jabin¹, Valérie Castelli¹, Michael Katinka¹, Benoît Vacherie¹, Christian Blomont¹, Zineb Shali¹, Laurence Cattolico¹, Julie Poulain¹, Wout de Boer¹, Carole Oussed¹, Simon Duprat¹, Philippe Brothier¹, Jean-Pierre Coussonneau¹, Jérôme Gony¹, Gauthier Pons¹, Guillaume Lardier¹, Charles Chappier¹, Kevin J. McKernan¹, Paul McKernan¹, Stephanie Bonak¹, Manolis Kellis¹, Jean-Nicolas Volff¹, Rodolfo Galgali¹, Michael G. Zody¹, Jit M. Meisner¹, Karelina Lindblad-Toh¹, Bruce Birren¹, Chad Nusbaum¹, Daniel Kahn¹, Marc Robinson-Rechavi¹, Vincent Laudat¹, Vincent Schachner¹, Francis Queller¹, William Saurin¹, Claude Seargent¹, Patrick Wincker¹, Eric S. Lander^{1,2,3}, Jean Wideschbach¹ & Hugues Roost Croffas¹

NATURE | VOL 431 | 21 OCTOBER 2004 |

Dichotomyctere nigroviridis



Classification	
Règne	Animalia
Embranchement	Chordata
Sous-embr.	Vertebrata
Super-classe	Osteichthyes
Ordre	Tetraodontiformes
Famille	Tetraodontidae
Genre	Tetraodon
Espèce	<i>Tetraodon nigroviridis</i>

Abstract

Tetraodon nigroviridis is a freshwater puffer fish with the smallest known vertebrate genome. Here, we report a draft genome sequence with long-range linkage and substantial anchoring to the 21 *Tetraodon* chromosomes. Genome analysis provides a greatly improved fish gene catalogue, including identifying key genes previously thought to be absent in fish. Comparison with other vertebrates and a urochordate indicates that fish proteins have diverged markedly faster than their mammalian homologues. Comparison with the human genome suggests ~900 previously unannotated human genes. Analysis of the *Tetraodon* and human genomes shows that whole-genome duplication occurred in the teleost fish lineage, subsequent to its divergence from mammals. The analysis also makes it possible to infer the basic structure of the ancestral bony vertebrate genome, which was composed of 12 chromosomes, and to reconstruct much of the evolutionary history of ancient and recent chromosome rearrangements leading to the modern human karyotype.

Finally, the overall genome size was directly measured by flow cytometry experiments on several fish; an average value of 340 Mb was obtained, consistent with the sequence assembly and smaller than the previously reported estimate of 350–400 Mb.

ZF: 1.4x10⁹, ca. 5 fois plus petit

55

Origine des TADs ou...des régulations?

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Conservation and Divergence of Regulatory Strategies at *Hox* Loci and the Origin of Tetrapod Digits

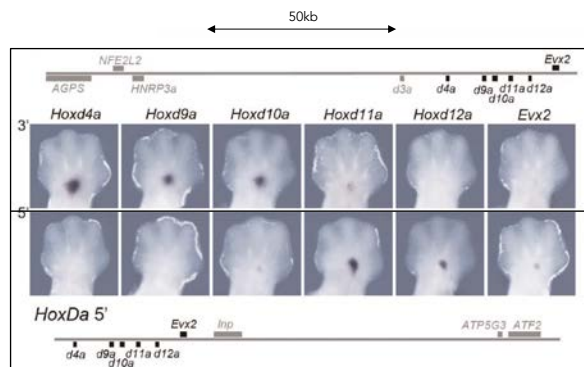
Joost M. Woltering¹, Daan Noordermeer², Marion Leleu³, Denis Duboule^{1,2,3}

¹ Department of Genetics and Evolution, University of Geneva, Geneva, Switzerland, ² School of Life Sciences, Federal Institute of Technology, Lausanne, Switzerland

January 2014 | Volume 12 | Issue 1 | e1001773

BAC: Chromosome artificiel de bactérie, un grand morceau d'ADN qui peut être maintenu et amplifié en bactéries et utilisé comme transgène (100-200kb)

Un BAC couvrant les domaines de régulation 'postérieurs' des clusters *HoxAa* et *HoxAb* de *tetraodon nigroviridis* sont introduits dans la souris..



Une expression proximale est détectée (zeugopode distal, mésopode?), mais aucune expression distale n'est observée, ni avec le BAC 'antérieur', ni avec le BAC 'postérieur'

56

Origine des TADs ou...des régulations?

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS BIOLOGY

Conservation and Divergence of Regulatory Strategies at Hox Loci and the Origin of Tetrapod Digits

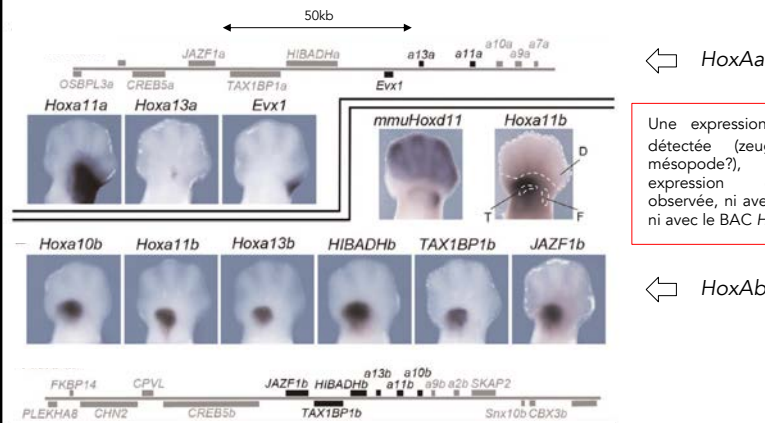
Joost M. Woltering¹, Daan Noordermeer², Marion Leleu², Denis Duboule^{1,2*}

¹ Department of Genetics and Evolution, University of Geneva, Geneva, Switzerland, ² School of Life Sciences, Federal Institute of Technology, Lausanne, Switzerland

January 2014 | Volume 12 | Issue 1 | e1001773

BAC: Chromosome artificiel de bactérie, un grand morceau d'ADN qui peut être maintenu et amplifié en bactéries et utilisé comme transgène (100-200kb)

Deux BACs couvrant les domaines de régulation 'postérieurs' des clusters *HoxAa* et *HoxAb* de *tétraodon nigroviridis* sont introduits dans la souris..



57

Origine des TADs ou...des régulations?

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS BIOLOGY

Conservation and Divergence of Regulatory Strategies at Hox Loci and the Origin of Tetrapod Digits

Joost M. Woltering¹, Daan Noordermeer², Marion Leleu², Denis Duboule^{1,2*}

¹ Department of Genetics and Evolution, University of Geneva, Geneva, Switzerland, ² School of Life Sciences, Federal Institute of Technology, Lausanne, Switzerland

January 2014 | Volume 12 | Issue 1 | e1001773

Conclusions de cette étude:
(et du cours?)

Abstract

The evolution of tetrapod limbs from fish fins enabled the conquest of land by vertebrates and thus represents a key step in evolution. Despite the use of comparative gene expression analyses, critical aspects of this transformation remain controversial, in particular the origin of digits. *Hoxa* and *Hoxd* genes are essential for the specification of the different limb segments and their functional abrogation leads to large truncations of the appendages. Here we show that the selective transcription of mouse *Hoxa* genes in proximal and distal limbs is related to a bimodal higher order chromatin structure, similar to that reported for *Hoxd* genes, thus revealing a generic regulatory strategy implemented by both gene clusters during limb development. We found the same bimodal chromatin architecture in fish embryos, indicating that the regulatory mechanism used to pattern tetrapod limbs may predate the divergence between fish and tetrapods. However, when assessed in mice, both fish regulatory landscapes triggered transcription in proximal rather than distal limb territories, supporting an evolutionary scenario whereby digits arose as tetrapod novelties through genetic retrofitting of preexisting regulatory landscapes. We discuss the possibility to consider regulatory circuitries, rather than expression patterns, as essential parameters to define evolutionary synapomorphies.

Nous avons trouvé la même organisation structurelle bimodale de la chromatine chez les poissons, ce qui suggère que les mécanismes de régulations utilisés pour le 'patterning' des membres tétrapodes pourraient prédater la divergence évolutive entre les poissons et les tétrapodes. Cependant, lorsque analysés chez la souris, les paysages de régulations des clusters *Hox* du poisson ne stimulent la transcription des gènes *Hox* que dans la partie proximale, plutôt que dans les territoires distaux. Cette observation parle en faveur d'un scénario par lequel les doigts des tétrapodes sont des nouveautés évolutives, apparues grâce à la pré-existence et à l'utilisation (retrofitting) de structures de régulations.

Nous discutons la possibilité de considérer les circuits de régulations, plutôt que les patrons d'expression géniques, comme paramètres essentiels pour définir des [...] synapomorphies évolutives [homologie ontologique..]

58