

Denis Duboule/2026



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

06
MAR
2026

→

27
MAR
2026

COURS

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution des animaux

Partager

Du vendredi 6 mars au
vendredi 27 mars
2026
Voir aussi :
• Denis Duboule

Ajouter le cycle
à mon agenda



1

Denis Duboule/2026



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Collège de France; Chaire:
Evolution du Développement et des Génomes

Cours 2026: L'ADN, acteur et témoin de l'évolution des animaux

Leçon #1: Introduction et objectifs du cours. Un bref résumé d'une brève histoire de l'Evo-Dévo. Introduction au développement et à l'évolution de la queue chez les mammifères.

Leçon #2: TbxT et la disparition de la queue chez les grands singes et chez l'homme. Histoire du locus T, approche ciblée.

Leçon #3: Les gènes Hox et la formation de la queue. Approche par l'analyse globale de variants évolutifs intra-spécifiques

Leçon #4: Les gènes Hox et la formation de la queue. Approches par gains de fonction.

2

Denis Duboule/2026

COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Résumé de l'épisode précédent 1/6

Biology
A Global Approach
TENTH EDITION
Campbell • Reece • Urry • Cain • Wasserman • Minorsky • Jackson

GLOBAL EDITION
10^{ème} Edition

Rappel de la structure d'un gène eucaryote et de l'ARN messager produit après épissage

3

Denis Duboule/2026

COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Résumé de l'épisode précédent 2/6

Review Article

THE EMBO JOURNAL

The splice of life: how alternative splicing shapes regulatory and phenotypic evolution

Carissa Emerson Hunter^{1,2,3} & Yi Xing^{1,4,5,6}

Keywords: Alternative Splicing; Exon Evolution; Splicing Regulation; Comparative Transcriptomics; Phenotypic Diversity
Subject Categories: Evolution & Ecology; RNA Biology
<https://doi.org/10.1038/s44318-025-00666-z>
Received 16 September 2025; Revised 4 December 2025; Accepted 7 December 2025
Published online: 16 January 2026

Figure 1: Alternative splicing patterns and regulation.

A

Exon skipping
Intron retention
Alternative 5' splice sites
Alternative 3' splice sites
Mutually exclusive exons

B

site donneur:
...AG GU^AAGU....
G

site accepteur:
...(Py)10NCAG^AG...
G

Plusieurs façons de générer de la diversité (développementale, évolutive..) par épissages alternatifs avec ou sans maintien du cadre de lecture

4

Denis Duboule/2026

COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Journal of Neurological Diseases 4 (2021) 6143-6158
DOI: 10.1016/j.jnd.2021.04.002
JND Press

Review

Exon-Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy

Shin'ichi Takeda^a, Paula R. Clemens^a and Eric P. Hoffman^{a,*}

Le 'exon skipping' peut être induit sélectivement et représente une approche thérapeutique prometteuse dans un certain nombre de pathologies d'origines génétiques

Panel B.

Le gène de la dystrophine a 79 exons.. ARN de 14kb, gène immense...très grande protéine..

Une forme de DMD implique la délétion de l'exon 52, induisant une erreur du cadre de lecture...(un enfant DMD présentant cette délétion...)

Cette erreur du cadre de lecture peut être compensée par le 'skipping' artificiel de l'exon voisin, en utilisant un oligonucléotide empêchant l'épissage et produisant une DM moins sévère (DM Becker)

Le Viltolarsen, un oligonucléotide antisens ciblant le saut de l'exon 53 du gène DMD autorisé au Japon et aux Etats-Unis en 2020, agit encore sur la progression de la maladie après 4 ans de traitement, confirmant les premières données sur 2 ans. (Théléthon)

Source
Efficacy and Safety of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: Results From the Phase 2, Open-Label, 4-Year Extension Study.
Clemens PR, Rao VK, Connolly AM et al.
J Neuromuscul Dis. 2023 May 2.
Long-Term Functional Efficacy and Safety of Viltolarsen in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy.
Clemens PR, Rao VK, Connolly AM et al. J Neuromuscul Dis. 2022 May 24.

5

Denis Duboule/2026

COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Résumé de l'épisode précédent 3/6

Développement de la queue chez les vertébrés Un paradigme utile et fécond

- *Une structure anatomique visible et variable
- *Une structure souvent adaptée à des conditions environnementales
- *Un développement tardif, donc observable et manipulable
- *Un développement faisant appel à des principes généraux applicables à toutes autres situations (facteurs, voies de signalisations gradients, cellules souches, mouvements cellulaires etc)
- *Une structure d'une grande importance historique dans l'émergence de la génétique du développement chez la souris (Locus T)
- *Une perte caractéristique des Hominoïdes (grands singes) il y a app 25 Mio années, probablement associée à une transition critique

6

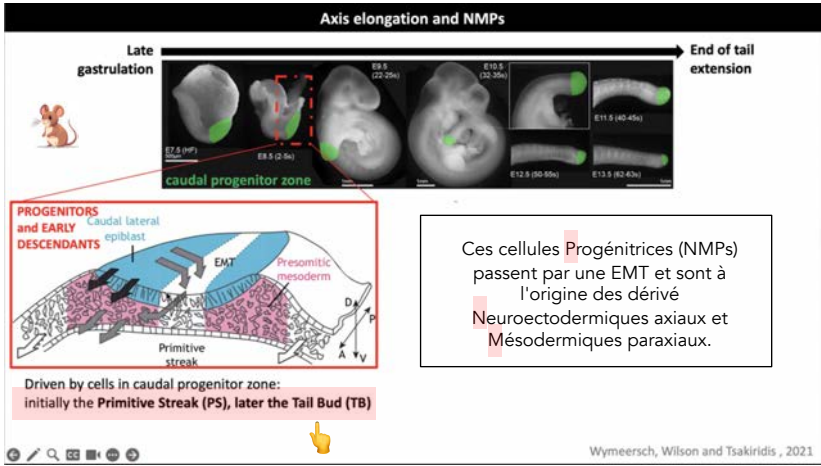
Denis Duboule/2026
 L'ADN, acteur et témoin de l'évolution



**COLLÈGE
DE FRANCE**
 —1530—

Résumé de l'épisode précédent 4/6

Transition entre les 'types' de gastrulation, d'abord par ingression le long de la ligne primitive, puis par formation d'un 'bourgeon de queue'. Les cellules progénitrices (NMPs) sont dans la ligne primitive, puis dans le bourgeon.



Ces cellules Progénitrices (NMPs) passent par une EMT et sont à l'origine des dérivés Neuroectodermiques axiaux et Mésodermiques paraxiaux.

Wymeersch, Wilson and Tsakiridis, 2021

7

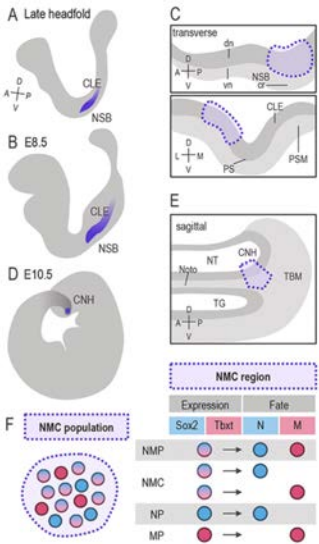
Denis Duboule/2026
 L'ADN, acteur et témoin de l'évolution



**COLLÈGE
DE FRANCE**
 —1530—

Résumé de l'épisode précédent 5/6

Martins-Costa et al.
Neuromesodermal specification during head-to-tail body axis formation



	Expression	Fate
NMP	Sox2	N
NMC	Tbx1	M
NP	Sox2	N
MP	Tbx1	M

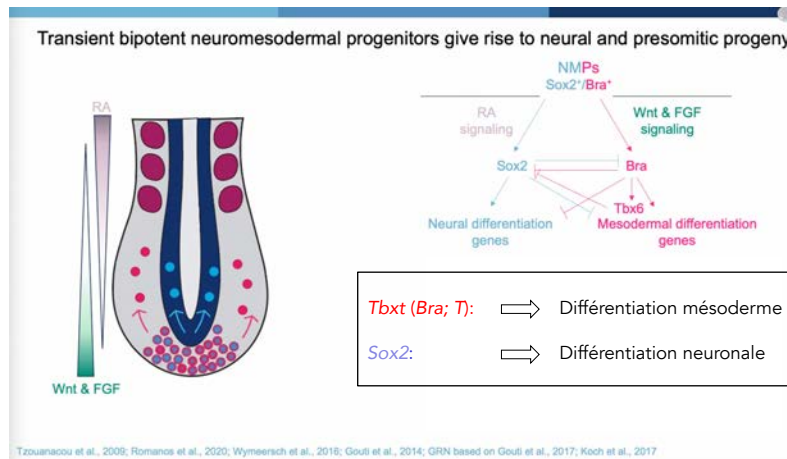
Transition entre les 'types' de gastrulation, d'abord par ingression le long de la ligne primitive, puis par formation d'un 'bourgeon de queue'. Les cellules progénitrices (NMPs) sont dans la ligne primitive, puis dans le bourgeon.

Territoires de localisation des NMPs ou NMCs (neuromesodermal 'competent cells', légèrement différents...)

Effets des gènes Sox2 et Tbx1 au sein de la population
 Within the NMC, more motile cells (Tbx1>Sox2) will be mesoderm and less motile cells (Sox2>Tbx1) will be neural.
 Bénazeraf et al., 2021, 2024

8

Dans le 'bourgeon de queue', ces cellules progénitrices (NMPs) sont sous les mêmes influences de signalisation (*Wnt*, *Fgf*, *RA*), mais se divisent donc en deux sous-populations marquées par l'expression de *Tbxt* (*Bra*) et de *Sox2*



Collège de France; Chaire:
Evolution du Développement et des Génomes

Cours 2026: L'ADN, acteur et témoin de l'évolution des animaux

Leçon #1: Introduction et objectifs du cours. Un bref résumé d'une brève histoire de l'Evo-Dévo. Introduction au développement et à l'évolution de la queue chez les mammifères.

Leçon #2: *TbxT* et la disparition de la queue chez les grands singes et chez l'homme. Histoire du locus *T*, approche ciblée.

Leçon #3: Les gènes *Hox* et la formation de la queue. Approche par l'analyse globale de variants évolutifs intra-spécifiques

Leçon #4: Les gènes *Hox* et la formation de la queue. Approches par gains de fonction.

Denis Duboule/2026



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*) (naissance de la génétique du développement des mammifères)

DOBROVOLSKAIA-ZAWADSKAIA, N., 1927 Sur la mortification spontanée de la queue chez la souris nouveau-née et sur l'existence d'un caractère (facteur héréditaire) non-viable. *C. R. Soc. de Biol.* **97**: 114-119.

DOBROVOLSKAIA-ZAWADSKAIA, N. and KOBOZIEFF, N., 1927 Sur la reproduction des souris anoures. *C. R. Soc. Biol.* **97**: 116-118.

1932 Les souris anoures et la queue filiforme qui se reproduisent entre elles sans disjonction. *C. R. Soc. Biol.* **110**: 782-784.

Nadine Dobrovolskaia-Zawadskaia



1878-1954

- *Médecin-Chirurgienne Russe-Ukrainienne-Française (Kiev..)
- *Exil à Paris post-révolution (1920)
- *Premiers mutants isolés à l'Institut Curie en 1927
- *Criblage génétique aux rayons X et mutant 'Short-tail' (hétérozygote)
- *Mutation 'dominante' ('semi-effet' chez l'hétérozygote déjà)
- *Croisements entre F1 et déviation observée des génotypes
- *Conclusion: Homozygotes létaux
- *Travail poursuivi par Lesley C. Dunn et *al.* aux USA (Columbia)
- *Compréhension des défauts induits entre 1935 et 1945

11

Denis Duboule/2026



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*) (naissance de la génétique du développement des mammifères)

THE INHERITANCE OF TAILLESSNESS (ANURY) IN
THE HOUSE MOUSE

PAUL CHESLEY AND L. C. DUNN²
Columbia University, New York City
Received April 6, 1936

INTRODUCTION

THE short-tailed (Brachyury) mutant form of the house mouse, discovered by DOBROVOLSKAIA-ZAWADSKAIA (1927a), behaves as a dominant to the normal or wild type. The homozygotes show characteristic abnormalities (CHESLEY 1932, 1935) and die *in utero* about eleven days after fertilization.

She studied **chemistry** and **zoology** in **Königsberg** and **Berlin** before she joined **Spemann's** laboratory at the **University of Freiburg** in 1928. She commented on both Spemann's nationalist tendencies and prejudice against women scientists; prejudices she faced as a Jewish woman limited her career options in Germany.

^{[2][3]} Salome started to quietly disagree with Spemann as he and his peers believed adamantly that there was no overlap in genetics and embryonic development. However, it would have not been wise to go against her professor at that time so she kept quiet until later on in her professional career.^[4] In 1932 she received her **doctorate** from the University of Freiburg ^[4] for her work on the embryological limb development of aquatic **salamanders**.^[5] In the same year she married the biochemist **Rudolph Schönheimer**, with whom she escaped from **Nazi Germany** in 1933.^[3]

Wikipedia

Salome Gluecksohn-Waelsch



1907-2007

12

Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (Bra, T)
(naissance de la génétique du développement des mammifères)



Influence de H. Spemann et de la
Entwicklungsmechanik
(héritée de K. Von Baer, W. His..)
'Embryologie causale'

La génétique comme 'expérience naturelle' des gènes...

Des épistémologies différentes...
avant leur fusion dans les années 1980..

13

Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*)
(naissance de la génétique du développement des mammifères)

Références et infos supplémentaires



Le mirage est celui d'une théorie du développement construite sur la base d'interactions entre des protéines de membranes cellulaires, renforcée par la position du locus T à proximité chromosomique du complexe majeur d'histocompatibilité H-2 chez la souris (chromosome 17), l'équivalent du système HLA chez les humains...

Pendant quelques années, le groupe de Jacob fut convaincu que le développement embryonnaire précoce des mammifères reposait sur l'activité d'une famille de protéines localisées dans la membrane cellulaire et codées par une partie spécifique du génome appelé complexe *T*. Dans un modèle élaboré par Dorinda Bennett et Karl Artzt, il est publié dans les meilleures revues les propriétés et les fonctions de ces protéines étaient rapprochées de celles des produits du complexe majeur d'histocompatibilité. Les expériences ultérieures ne confirmeront pas ces hypothèses et le modèle fut abandonné. Cependant son étude révèle comment les biologistes moléculaires concevaient un programme génétique de développement au début des années soixante-dix. Elle montre aussi ce qui permet à un nouveau

14



Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*)
(naissance de la génétique du développement des mammifères)

Hist. Phil. Life Sci., 22 (2000), 397-411

François Jacob's Lab in the Seventies: The *T*-complex
and the Mouse Developmental Genetic Program

Michel Morange

Département de Biologie, Ecole normale supérieure
46 rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France

The *T*-complex model and the genetic program of development

This presentation of the *T*-complex (or *t*-antigen) model, its elaboration and its subsequent failure has a three-fold interest. The first is that it constitutes a good case study of an erroneous model and its abandonment. However, I will not elaborate on this aspect of the study here. Because, understanding how the errors were stabilized in Jacob's lab – at least for a while – would require a micro-sociological analysis of the intellectual or personal affinities and oppositions in the lab. Nevertheless, an interesting aspect of this part of the story is the difficulty with which scientists with different cultures were able to understand and/or criticize their respective data. For instance, the reproducibility and precision of the immunological data were not appreciated, and therefore could not be seriously criticized by the members of the lab who had not been trained to perform these experiments.



Problème général et
toujours d'actualité

15



Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*)
(naissance de la génétique du développement des mammifères)

Hist. Phil. Life Sci., 22 (2000), 397-411

François Jacob's Lab in the Seventies: The *T*-complex
and the Mouse Developmental Genetic Program

Michel Morange

Département de Biologie, Ecole normale supérieure
46 rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France

Jacob's disillusionment

In conclusion, let us turn to the attitude of Jacob toward this model and its failure, and the influence it had on his own evolution as a scientist. As we saw, Jacob supported this model, but he did not sign the articles presenting it. Artzt considers that Jacob was afraid to be wrong and thought that the model was too 'way out'. In fact, some of Jacob's closest collaborators questioned early on the reproducibility of the data supporting it. Jacob's cautious attitude is paradigmatic of many scientists' behavior. One might call this attitude a hit-and-run strategy or compare it to the way a cell progresses: it expands its pseudopods where it can, but it retracts them very rapidly when it meets an obstacle, proceeding to look for another way. Such a hit-and-run strategy does not preclude the existence of 'natural obsessions' or long-term stable concepts in the minds of scientists. Such was the case for Jacob, who kept a constant interest in the relation between cancer and de-differentiation.



L'esprit scientifique errant
comme des pseudopodes..

16



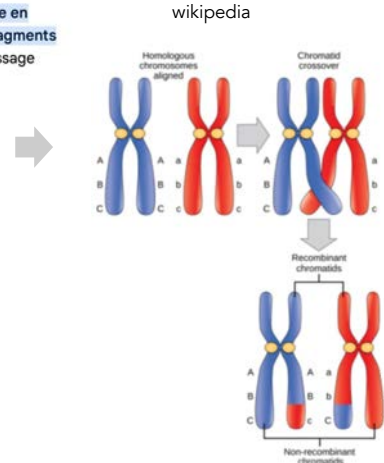
Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*)
(naissance de la génétique du développement des mammifères)

'Cartographie génétique'(ancêtre des cartes moléculaires)

Une carte où les loci sont disposés de façon relative les uns par rapport aux autres

La recombinaison méiotique, se déroulant lors de la prophase I, **consiste en l'appariement des chromosomes homologues, suivi d'échanges de fragments d'ADN, appelés crossing-over, entre chromatides non-sœurs**. Ce brassage intrachromosomique, combiné à la répartition aléatoire (brassage interchromosomique), génère une diversité génétique unique chez les gamètes. [Khan Academy +2](#)

Schéma de la Recombinaison Méiotique (Crossing-over) :



17



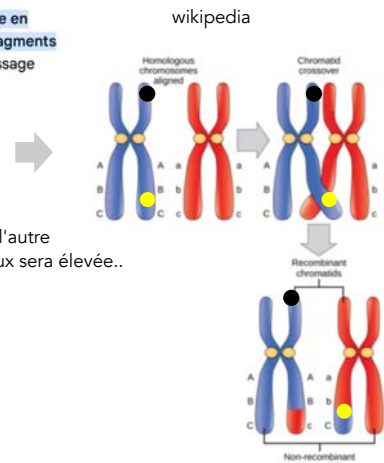
Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*)
(naissance de la génétique du développement des mammifères)

'Cartographie génétique'(ancêtre des cartes moléculaires)

Une carte où les loci sont disposés de façon relative les uns par rapport aux autres

La recombinaison méiotique, se déroulant lors de la prophase I, **consiste en l'appariement des chromosomes homologues, suivi d'échanges de fragments d'ADN, appelés crossing-over, entre chromatides non-sœurs**. Ce brassage intrachromosomique, combiné à la répartition aléatoire (brassage interchromosomique), génère une diversité génétique unique chez les gamètes. [Khan Academy +2](#)

Schéma de la Recombinaison Méiotique (Crossing-over) :



- 1) ● et ● sont deux marqueurs en cis, éloignés l'un de l'autre
et donc la probabilité d'un crossing-over entre les deux sera élevée..

18

Denis Duboule/2026



COLLÈGE DE FRANCE
—1539—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*)
(naissance de la génétique du développement des mammifères)

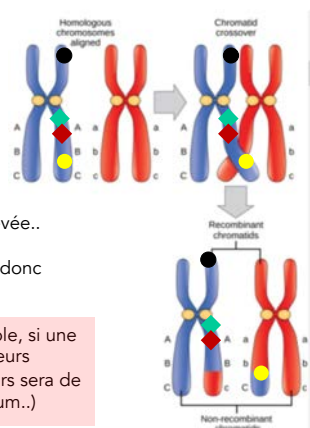
'Cartographie génétique'(ancêtre des cartes moléculaires)
Une carte où les loci sont disposés de façon relative les uns par rapport aux autres

La recombinaison méiotique, se déroulant lors de la prophase I, **consiste en l'appariement des chromosomes homologues, suivi d'échanges de fragments d'ADN, appelés crossing-over, entre chromatides non-sœurs**. Ce brassage intrachromosomique, combiné à la répartition aléatoire (brassage interchromosomique), génère une diversité génétique unique chez les gamètes. Khan Academy +2

Schéma de la Recombinaison Méiotique (Crossing-over) :

- 1) ● et ● sont deux marqueurs en *cis*, éloignés l'un de l'autre et donc la probabilité d'un crossing-over entre les deux sera élevée..
- 2) ◆ et ◆ sont deux marqueurs en *cis*, proches l'un de l'autre, et donc la probabilité d'une recombinaison en méiose sera très basse...

Cette probabilité sera mesurée en % de recombinaison. Par exemple, si une parmi cent mouches/souris montre une séparation de deux marqueurs (caractères, traits particuliers..), alors la distance entre ces marqueurs sera de 1 cM (centimorgan, correspond à app 1Mb (10⁶ pb) (50 cM maximum..)

wikipedia


19

Denis Duboule/2026



COLLÈGE DE FRANCE
—1539—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*)
(naissance de la génétique du développement des mammifères)

'Cartographie génétique'(ancêtre des cartes moléculaires)
Une carte où les loci sont disposés de façon relative les uns par rapport aux autres

Genetic and Physical Mapping of the Mouse *Ulnaless* Locus

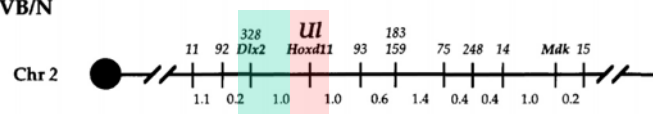
Catherine L. Peichel,* Catherine M. Abbott^{†,1} and Thomas F. Vogt*

*Department of Molecular Biology, Princeton University, Princeton, New Jersey 08544 and [†]MRC Human Genetics Unit, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU, Scotland

Genetics 144: 1757–1767 (December, 1996)

Mapping of the Mouse *Ulnaless* Locus

A. FVB/N



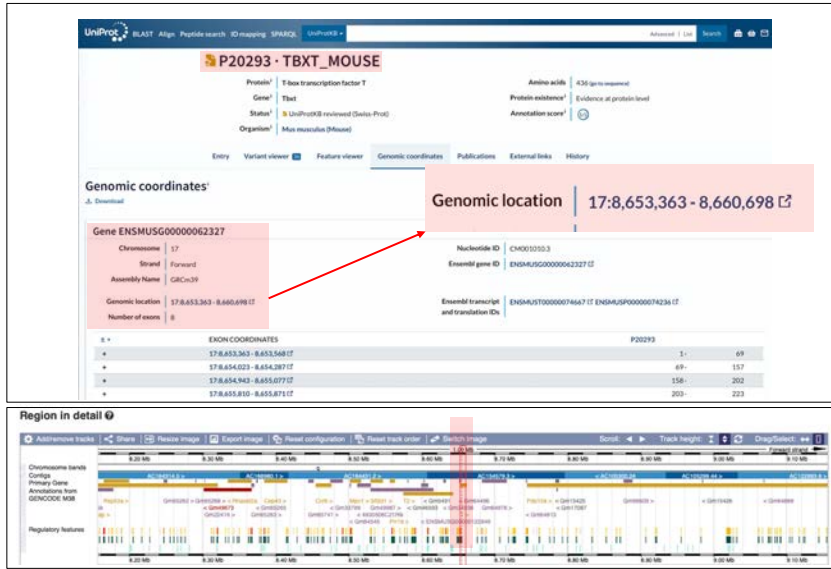
Croisements et recroisements (*backcrosses*) de *mus musculus* intra- ou inter-spécifique..

Distance génétique = 1 cM (app 1 Mb); Distance réelle = 4'151'445 bp (Chr. 2: ca. 182 Mb; 2% 'écart')

20



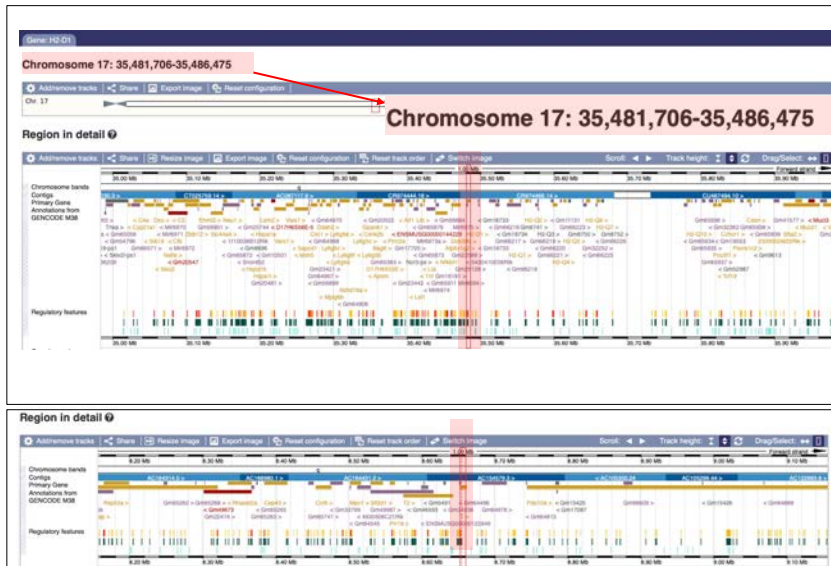
Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*)
(naissance de la génétique du développement des mammifères)



21



Une brève histoire du locus T et de *Tbxt* (*Bra*, *T*)
(naissance de la génétique du développement des mammifères)



22

Cloning of the *T* gene required in mesoderm formation in the mouse

NATURE • VOL 343 • 15 FEBRUARY 1990

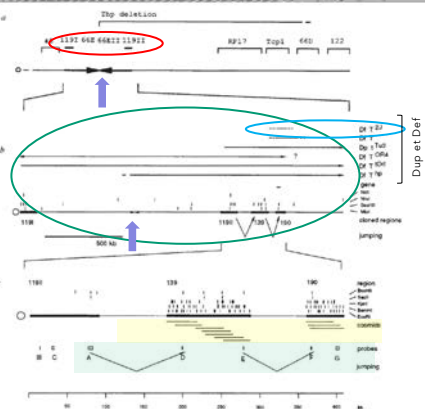
**Bernhard G. Herrmann¹, Siegfried Labeit², Annemarie Poustka³, Thomas R. King¹
& Hans Lehrach¹**

* Laboratory of Molecular Embryology, National Institute for Medical Research, The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, UK

‡ European Molecular Biology Laboratory, Meyerhofstrasse 1, 6900 Heidelberg, FRG

§ Laboratory of Genetics and McArdle laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin 53706, USA

*Imperial Cancer Research Fund Laboratory, Lincoln's Inn Fields, PO Box No. 123, London WC2A 3PX, UK



*T est sur le chromosome 17 proximal

*Microdissection du chromosome
en métaphase

*Fabrication d'une librairie ADN

*Cartographie de ces fragments par rapport au locus T (% recombinaison)

*Sélection de deux fragments proches de T (#119 et #66) mais...

*Fragments à double... donc une duplication inversée (650Kb)

*Point de cassure d'une
délétion/perte de fonction T^{hp}
est entre ces duplicats

*T (phénotype) plus proche de 119II
que 119I

*Clonage de cosmides et marche chromosomique...jumping clones..

*Analyses de petites délétions.

*Bingo! T (?)

23

Cloning of the *T* gene required in mesoderm formation in the mouse

NATURE · VOL 343 · 15 FEBRUARY 1990

Bernhard G. Herrmann¹, Siegfried Labeit², Annemarie Poustka³, Thomas R. King¹
& Hans Lehrach¹

*Laboratory of Molecular Embryology, National Institute for Medical Research, The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, UK

§ German Cancer Research Center, Im Neuenheimer Feld 280, 6900 Heidelberg, FR

*Imperial Cancer Research Fund Laboratory, Lincoln's Inn Fields, PO Box No. 123, London WC2A 3PX, UK

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

*Clonage d'un cDNA (bibliothèque)

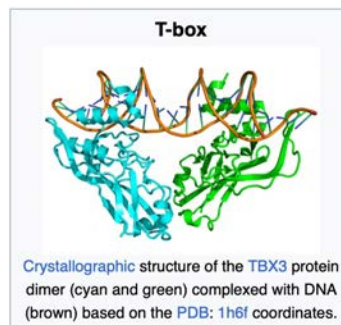
*Séquencage ADN

*Recherche de cadre de lecture protéique

We determined the complete nucleotide sequence of clone pme75 (Fig. 5) and partial sequences of two other cDNA clones that extend less at the 5' end. We identified a single long open reading frame of 436 amino-acid residues, preceded by two in-frame stop codons at bases 13-15 and bases 49-52. The predicted *T* gene product does not have significant homology with any known protein stored in the PIR2 and NBRF databases. It does not seem to have a signal peptide or a potential

The *T* gene is highly conserved among vertebrates, indicating that its function is also required in other vertebrates. The predicted *T* gene product is not related to any protein in the available data libraries. It lacks a signal peptide and a membrane-spanning region, indicating that it has an intracellular or possibly nuclear localization.

[illegible]



Wikipedia

T-box refers to a group of **transcription factors** involved in **embryonic limb** and **heart** development.^[1] Every T-box protein has a relatively large DNA-binding domain, generally comprising about a third of the entire protein that is both necessary and sufficient for sequence-specific DNA binding. All members of the T-box gene family bind to the "T-box", a DNA consensus sequence of TCACACCT.^[2]

Wikipedia

25

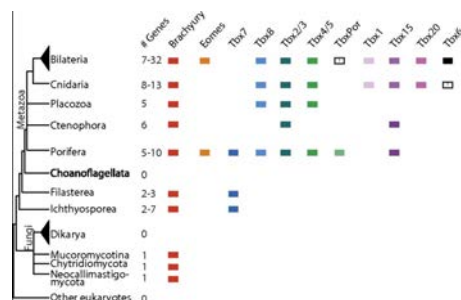
2013

Early evolution of the T-box transcription factor family

Arnau Sebà-Pedrós^{1,2,3}, Ana Ariza-Cosano^{1,2}, Matthew T. Weirauch⁶, Sven Leininger⁶, Ally Yang⁷, Guifré Torruella⁴,

Marin Adamski¹, Maja Adamska², Timothy R. Hughes³, José Luis Gómez-Skarmeta^{4,5}, and Iñaki Ruiz-Trillo^{6,7,8,9}

Edited by W. Ford Doolittle, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada, and approved August 13, 2013 (received for review May 24, 2013).



TbxT, premier gène d'une grande famille,
très ancienne

Li et al. *Cell Communication and Signaling* (2024) 22:350
<https://doi.org/10.1186/s12964-024-01719-2>

2024

Cell Communication
and Signaling

REVIEW Open Access

Context-dependent T-BOX transcription factor family: from biology to targeted therapy

Siwen Li¹, Xiangyuan Luo¹, Mengyu Sun¹, Yijun Wang¹, Zerui Zhang², Junqing Jiang¹, Dian Hu¹, Jiaqian Zhang¹, Zhanglan Wu¹, Yufei Wang¹, Wenjie Huang^{1,2*} and Limin Xia^{1,2*}



Plus de 20 gènes avec des fonctions critiques pendant le développement et la physiologie

26

Denis Duboule/2026



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Article

On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

1042 | Nature | Vol 626 | 29 February 2024

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-8>
Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2024
Published online: 28 February 2024

Bo Xia^{1,2,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000,1001,1002,1003,1004,1005,1006,1007,1008,1009,1010,1011,1012,1013,1014,1015,1016,1017,1018,1019,1020,1021,1022,1023,1024,1025,1026,1027,1028,1029,1030,1031,1032,1033,1034,1035,1036,1037,1038,1039,1040,1041,1042,1043,1044,1045,1046,1047,1048,1049,1050,1051,1052,1053,1054,1055,1056,1057,1058,1059,1060,1061,1062,1063,1064,1065,1066,1067,1068,1069,1070,1071,1072,1073,1074,1075,1076,1077,1078,1079,1080,1081,1082,1083,1084,1085,1086,1087,1088,1089,1090,1091,1092,1093,1094,1095,1096,1097,1098,1099,1100,1101,1102,1103,1104,1105,1106,1107,1108,1109,1110,1111,1112,1113,1114,1115,1116,1117,1118,1119,1120,1121,1122,1123,1124,1125,1126,1127,1128,1129,1130,1131,1132,1133,1134,1135,1136,1137,1138,1139,1140,1141,1142,1143,1144,1145,1146,1147,1148,1149,1150,1151,1152,1153,1154,1155,1156,1157,1158,1159,1160,1161,1162,1163,1164,1165,1166,1167,1168,1169,1170,1171,1172,1173,1174,1175,1176,1177,1178,1179,1180,1181,1182,1183,1184,1185,1186,1187,1188,1189,1190,1191,1192,1193,1194,1195,1196,1197,1198,1199,1200,1201,1202,1203,1204,1205,1206,1207,1208,1209,1210,1211,1212,1213,1214,1215,1216,1217,1218,1219,1220,1221,1222,1223,1224,1225,1226,1227,1228,1229,1230,1231,1232,1233,1234,1235,1236,1237,1238,1239,1240,1241,1242,1243,1244,1245,1246,1247,1248,1249,1250,1251,1252,1253,1254,1255,1256,1257,1258,1259,1260,1261,1262,1263,1264,1265,1266,1267,1268,1269,1270,1271,1272,1273,1274,1275,1276,1277,1278,1279,1280,1281,1282,1283,1284,1285,1286,1287,1288,1289,1290,1291,1292,1293,1294,1295,1296,1297,1298,1299,1300,1301,1302,1303,1304,1305,1306,1307,1308,1309,1310,1311,1312,1313,1314,1315,1316,1317,1318,1319,1320,1321,1322,1323,1324,1325,1326,1327,1328,1329,1330,1331,1332,1333,1334,1335,1336,1337,1338,1339,1340,1341,1342,1343,1344,1345,1346,1347,1348,1349,1350,1351,1352,1353,1354,1355,1356,1357,1358,1359,1360,1361,1362,1363,1364,1365,1366,1367,1368,1369,1370,1371,1372,1373,1374,1375,1376,1377,1378,1379,1380,1381,1382,1383,1384,1385,1386,1387,1388,1389,1390,1391,1392,1393,1394,1395,1396,1397,1398,1399,1400,1401,1402,1403,1404,1405,1406,1407,1408,1409,1410,1411,1412,1413,1414,1415,1416,1417,1418,1419,1420,1421,1422,1423,1424,1425,1426,1427,1428,1429,1430,1431,1432,1433,1434,1435,1436,1437,1438,1439,1440,1441,1442,1443,1444,1445,1446,1447,1448,1449,1450,1451,1452,1453,1454,1455,1456,1457,1458,1459,1460,1461,1462,1463,1464,1465,1466,1467,1468,1469,1470,1471,1472,1473,1474,1475,1476,1477,1478,1479,1480,1481,1482,1483,1484,1485,1486,1487,1488,1489,1490,1491,1492,1493,1494,1495,1496,1497,1498,1499,1500,1501,1502,1503,1504,1505,1506,1507,1508,1509,1510,1511,1512,1513,1514,1515,1516,1517,1518,1519,1520,1521,1522,1523,1524,1525,1526,1527,1528,1529,1530,1531,1532,1533,1534,1535,1536,1537,1538,1539,1540,1541,1542,1543,1544,1545,1546,1547,1548,1549,1550,1551,1552,1553,1554,1555,1556,1557,1558,1559,1560,1561,1562,1563,1564,1565,1566,1567,1568,1569,1570,1571,1572,1573,1574,1575,1576,1577,1578,1579,1580,1581,1582,1583,1584,1585,1586,1587,1588,1589,1590,1591,1592,1593,1594,1595,1596,1597,1598,1599,1600,1601,1602,1603,1604,1605,1606,1607,1608,1609,1610,1611,1612,1613,1614,1615,1616,1617,1618,1619,1620,1621,1622,1623,1624,1625,1626,1627,1628,1629,1630,1631,1632,1633,1634,1635,1636,1637,1638,1639,1640,1641,1642,1643,1644,1645,1646,1647,1648,1649,1650,1651,1652,1653,1654,1655,1656,1657,1658,1659,1660,1661,1662,1663,1664,1665,1666,1667,1668,1669,1670,1671,1672,1673,1674,1675,1676,1677,1678,1679,1680,1681,1682,1683,1684,1685,1686,1687,1688,1689,1690,1691,1692,1693,1694,1695,1696,1697,1698,1699,1700,1701,1702,1703,1704,1705,1706,1707,1708,1709,1710,1711,1712,1713,1714,1715,1716,1717,1718,1719,1720,1721,1722,1723,1724,1725,1726,1727,1728,1729,1730,1731,1732,1733,1734,1735,1736,1737,1738,1739,1740,1741,1742,1743,1744,1745,1746,1747,1748,1749,1750,1751,1752,1753,1754,1755,1756,1757,1758,1759,1760,1761,1762,1763,1764,1765,1766,1767,1768,1769,1770,1771,1772,1773,1774,1775,1776,1777,1778,1779,1780,1781,1782,1783,1784,1785,1786,1787,1788,1789,1790,1791,1792,1793,1794,1795,1796,1797,1798,1799,1800,1801,1802,1803,1804,1805,1806,1807,1808,1809,1810,1811,1812,1813,1814,1815,1816,1817,1818,1819,1820,1821,1822,1823,1824,1825,1826,1827,1828,1829,1830,1831,1832,1833,1834,1835,1836,1837,1838,1839,1840,1841,1842,1843,1844,1845,1846,1847,1848,1849,1850,1851,1852,1853,1854,1855,1856,1857,1858,1859,1860,1861,1862,1863,1864,1865,1866,1867,1868,1869,1870,1871,1872,1873,1874,1875,1876,1877,1878,1879,1880,1881,1882,1883,1884,1885,1886,1887,1888,1889,1890,1891,1892,1893,1894,1895,1896,1897,1898,1899,1900,1901,1902,1903,1904,1905,1906,1907,1908,1909,1910,1911,1912,1913,1914,1915,1916,1917,1918,1919,1920,1921,1922,1923,1924,1925,1926,1927,1928,1929,1930,1931,1932,1933,1934,1935,1936,1937,1938,1939,1940,1941,1942,1943,1944,1945,1946,1947,1948,1949,1950,1951,1952,1953,1954,1955,1956,1957,1958,1959,1960,1961,1962,1963,1964,1965,1966,1967,1968,1969,1970,1971,1972,1973,1974,1975,1976,1977,1978,1979,1980,1981,1982,1983,1984,1985,1986,1987,1988,1989,1990,1991,1992,1993,1994,1995,1996,1997,1998,1999,2000,2001,2002,2003,2004,2005,2006,2007,2008,2009,2010,2011,2012,2013,2014,2015,2016,2017,2018,2019,2020,2021,2022,2023,2024,2025,2026,2027,2028,2029,2030,2031,2032,2033,2034,2035,2036,2037,2038,2039,2040,2041,2042,2043,2044,2045,2046,2047,2048,2049,2050,2051,2052,2053,2054,2055,2056,2057,2058,2059,2060,2061,2062,2063,2064,2065,2066,2067,2068,2069,2070,2071,2072,2073,2074,2075,2076,2077,2078,2079,2080,2081,2082,2083,2084,2085,2086,2087,2088,2089,2090,2091,2092,2093,2094,2095,2096,2097,2098,2099,2100,2101,2102,2103,2104,2105,2106,2107,2108,2109,2110,2111,2112,2113,2114,2115,2116,2117,2118,2119,2120,2121,2122,2123,2124,2125,2126,2127,2128,2129,2130,2131,2132,2133,2134,2135,2136,2137,2138,2139,2140,2141,2142,2143,2144,2145,2146,2147,2148,2149,2150,2151,2152,2153,2154,2155,2156,2157,2158,2159,2160,2161,2162,2163,2164,2165,2166,2167,2168,2169,2170,2171,2172,2173,2174,2175,2176,2177,2178,2179,2180,2181,2182,2183,2184,2185,2186,2187,2188,2189,2190,2191,2192,2193,2194,2195,2196,2197,2198,2199,2200,2201,2202,2203,2204,2205,2206,2207,2208,2209,2210,2211,2212,2213,2214,2215,2216,2217,2218,2219,2220,2221,2222,2223,2224,2225,2226,2227,2228,2229,2230,2231,2232,2233,2234,2235,2236,2237,2238,2239,2240,2241,2242,2243,2244,2245,2246,2247,2248,2249,2250,2251,2252,2253,2254,2255,2256,2257,2258,2259,2260,2261,2262,2263,2264,2265,2266,2267,2268,2269,2270,2271,2272,2273,2274,2275,2276,2277,2278,2279,2280,2281,2282,2283,2284,2285,2286,2287,2288,2289,2290,2291,2292,2293,2294,2295,2296,2297,2298,2299,2300,2301,2302,2303,2304,2305,2306,2307,2308,2309,2310,2311,2312,2313,2314,2315,2316,2317,2318,2319,2320,2321,2322,2323,2324,2325,2326,2327,2328,2329,2330,2331,2332,2333,2334,2335,2336,2337,2338,2339,2340,2341,2342,2343,2344,2345,2346,2347,2348,2349,2350,2351,2352,2353,2354,2355,2356,2357,2358,2359,2360,2361,2362,2363,2364,2365,2366,2367,2368,2369,2370,2371,2372,2373,2374,2375,2376,2377,2378,2379,2380,2381,2382,2383,2384,2385,2386,2387,2388,2389,2390,2391,2392,2393,2394,2395,2396,2397,2398,2399,2400,2401,2402,2403,2404,2405,2406,2407,2408,2409,2410,2411,2412,2413,2414,2415,2416,2417,2418,2419,2420,2421,2422,2423,2424,2425,2426,2427,2428,2429,2430,2431,2432,2433,2434,2435,2436,2437,2438,2439,2440,2441,2442,2443,2444,2445,2446,2447,2448,2449,2450,2451,2452,2453,2454,2455,2456,2457,2458,2459,2460,2461,2462,2463,2464,2465,2466,2467,2468,2469,2470,2471,2472,2473,2474,2475,2476,2477,2478,2479,2480,2481,2482,2483,2484,2485,2486,2487,2488,2489,2490,2491,2492,2493,2494,2495,2496,2497,2498,2499,2500,2501,2502,2503,2504,2505,2506,2507,2508,2509,2510,2511,2512,2513,2514,2515,2516,2517,2518,2519,2520,2521,2522,2523,2524,2525,2526,2527,2528,2529,2530,2531,2532,2533,2534,2535,2536,2537,2538,2539,2540,2541,2542,2543,2544,2545,2546,2547,2548,2549,2550,2551,2552,2553,2554,2555,2556,2557,2558,2559,2560,2561,2562,2563,2564,2565,2566,2567,2568,2569,2570,2571,2572,2573,2574,2575,2576,2577,2578,2579,2580,2581,2582,2583,2584,2585,2586,2587,2588,2589,2590,2591,2592,2593,2594,2595,2596,2597,2598,2599,2600,2601,2602,2603,2604,2605,2606,2607,2608,2609,2610,2611,2612,2613,2614,2615,2616,2617,2618,2619,2620,2621,2622,2623,2624,2625,2626,2627,2628,2629,2630,2631,2632,2633,2634,2635,2636,2637,2638,2639,2640,2641}

Article

On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

Received: 16 September 2021
Accepted: 19 January 2022
Published online: 28 February 2024

👉 Observation et hypothèse

Examining non-coding hominoid-specific variants among the genes related to tail development (Methods), we recognized an Alu element in the sixth intron of the hominoid *TBXT* gene^{7,8}



the following notable combination of features: (1) a hominoid-specific phylogenetic distribution; (2) presence in a gene known for its involvement in tail formation; and (3) proximity and orientation relative to a neighbouring Alu element. First, this particular hominoid-specific Alu element is from the AluY subfamily, a relatively 'young' but not human-specific subfamily shared among the genomes of hominoids and Old World monkeys. Moreover, the inferred insertion time—given the phylogenetic distribution (Fig. 1a)—coincides with the evolutionary period when early hominoids lost their tails²⁴.

Alu élément présent dans TBXT chez les hominoïdes seulement...

AluY sont des éléments assez 'jeunes' dont la date d'insertion estimée correspond app au moment de la perte de la queue chez les hominoïdes... (présents chez les cercopithèques –old world monkeys–)

Séquences 'Alu'

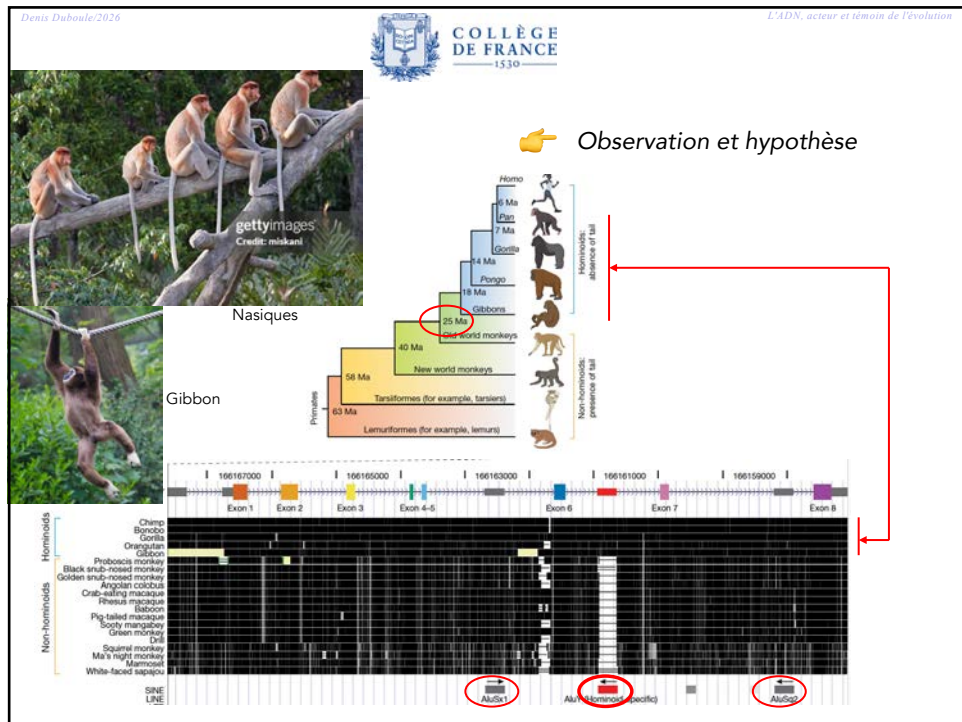
Une **séquence Alu** est un court fragment d'**ADN** appartenant à la famille des **éléments nucléaires dispersés courts** ou SINE (*short interspersed nuclear element*). Elles sont caractérisées par la présence d'un site de restriction de l'**endonucléase de restriction Alu** (5'-AGCT-3'). Elle provient de la **rétrotransposition** de l'ARN 7SL (Cet ARN non codant fait normalement partie du complexe appelé **particule de reconnaissance du signal**, qui intervient lors de la synthèse par le **ribosome** des **protéines membranaires** et des protéines **excrtées**) qui a eu lieu chez l'ancêtre commun des **Euarchontoglosses**. Cette séquence a évolué en séquence **Alu** chez les primates. Elle est longue d'environ 300 pb et ne comporte aucun gène.

On pense que certaines séquences *Alu* sont capables de se transposer dans le génome. Elles seraient transcrites en ARN par l'ARN polymérase III avant d'être rétrotransposées ADN, en utilisant la machinerie des éléments LINE-1, d'autres séquences répétées appartenant à la famille des éléments nucléaires dispersés longs².

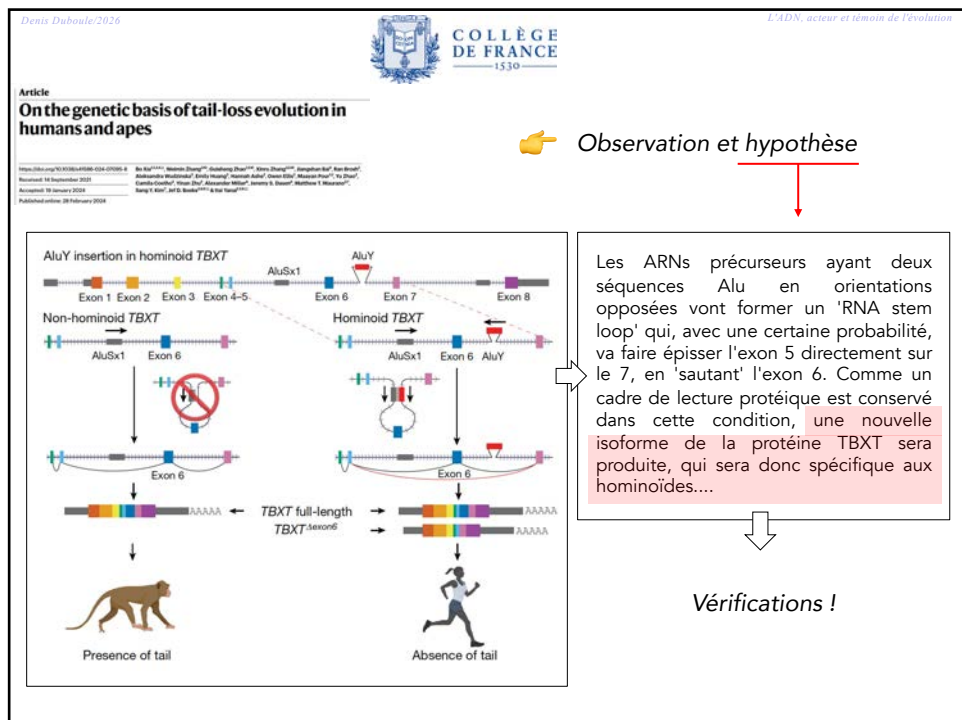
Les séquences Alu sont les **répétitions dispersées** (ou éléments mobiles) les plus abondants du **génom humain** (1 090 000 séquences Alu³), réparties dans l'ensemble des chromosomes, ce qui représente environ 10 % du génome humain⁴. À titre de comparaison, l'ensemble des SINE (comprenant les séquences Alu, MIR et MIR3) équivalait à 13,14 % du génome humain.

Les séquences Alu peuvent se regrouper en plusieurs catégories, de séquences nucléotidiques légèrement différentes. Les deux principaux groupes sont appelés AluJ et AluS⁵. La première est la plus ancienne dans notre génome et serait apparue il y a environ 65 millions d'années, elle est aujourd'hui largement inactive. La famille AluS est apparue plus récemment, il y a environ 30 millions d'années, et contient encore certaines séquences actives, c'est-à-dire capables de transposition dans notre génome. Un sous-groupe d'AluS, appelé AluY contient en particulier le plus grand nombre de ces éléments actifs⁶.

wikipedia



31



32

Article
On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

Received: 16 September 2021
Accepted: 19 January 2022
Published online: 28 February 2024

👉 Vérifications de l'hypothèse

1) Y a-t-il effectivement un épissage anormal lié aux éléments Alu?

HuESC différenciées en mésoderme (T actif..)



33

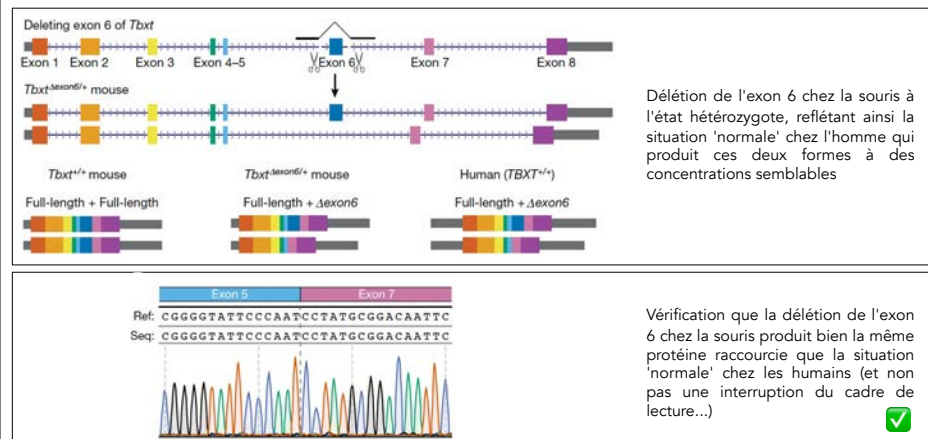
Article

On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2022
Published online: 28 February 2022

👉 Vérifications de l'hypothèse

1) La présence de la protéine raccourcie (sans l'exon 6) est elle suffisante pour induire le phénotype brachyurie?

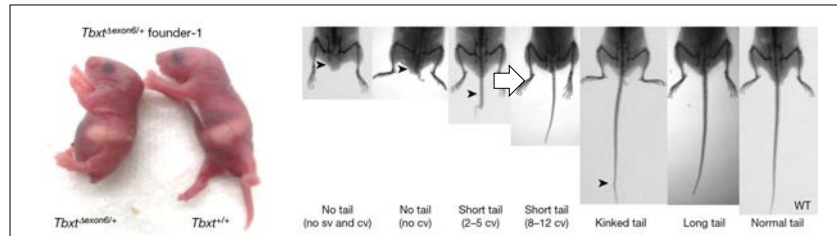


34

Article

On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

Received: 16 September 2021
Accepted: 19 January 2022
Published online: 28 February 2024



The phenotypes of *Tbxr*^{deconf/s} mice exhibited strong but heterogeneous tail morphologies, including no-tail and short-tail phenotypes (Fig. 3d,e and Extended Data Fig. 5b,c). Specifically, 21 out of the 63 heterozygous mice showed tail phenotypes, whereas none of their 35 wild-type littermates showed phenotypes (Table 1). The incomplete penetrance of phenotypes among the heterozygotes was stable across generations and founder lines: no-tail or short-tail (*Tbxr*^{deconf/s})

Phénotype hétérogène (21/63), et hétérogène à chaque génération de mutants, indépendamment des parents.. La présence de la forme courte de la protéine semble donc causer le phénotype.



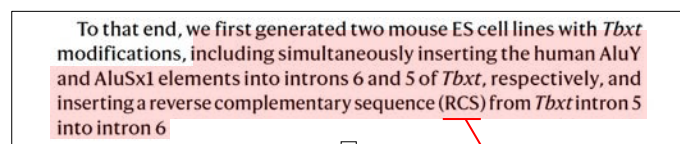
👉 Vérifications de l'hypothèse

1) La présence de la protéine raccourcie (sans l'exon 6) est elle suffisante pour induire le phénotype brachyurie?

Article

On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2022
Published online: 28 February 2022



RCS: 'Séquence complémentaire inverse'

Deux stratégies:

*Reproduire chez la souris la même configuration génétique de *Tbxt* que chez les humains, en introduisant les séquences AluY et AluSx1 aux endroits orthologues du locus murin.

*Introduire dans *Tbxt* murin une séquences complémentaires inverses (non-Alu-like..) déjà présente dans l'intron 5, pour voir si la complémentarité seule suffit à l'exon-skipping'.

Vérification que les cellules ES expriment les deux formes et passer en souris....

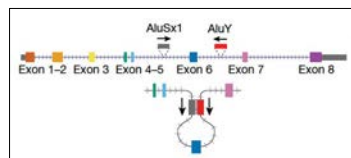
👉 Vérifications de l'hypothèse

1) Le mécanisme potentiel de 'exon-skipping' est-il vraiment la cause du raccourcissement de la protéine?

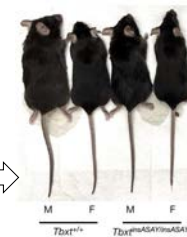
Article

On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

Received: 16 September 2021
Accepted: 19 January 2022
Published online: 28 February 2024



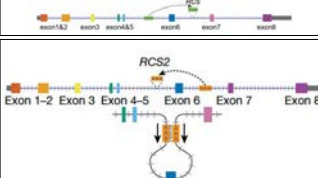
Souris obtenues, hétéro- et homozygotes



Les queues ne sont pas plus courtes

👉 Vérifications de l'hypothèse

Inserting a reverse complementary sequence (RCS) in mESC.



➡ Pas de souris...

Souris RCS initialeS non-obtenues, mais le CRISPR induit fortuitement un couper-coller d'une séquence exonique 'hasardeuse'..: RCS2

Les queues sont plus courtes de 10% mais absentes quand RCS2 est croisé avec del exon 6 (100% absence), donc une forte potentialisation de l'effet de del exon 6 seul

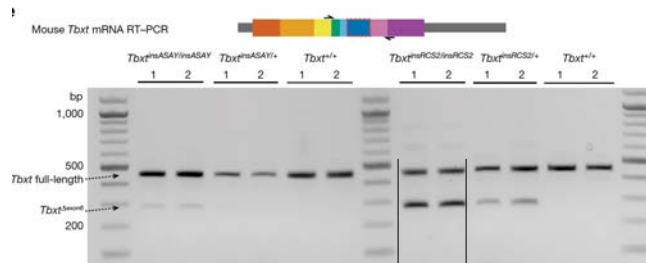
37

Article

On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

Received: 16 September 2021
Accepted: 19 January 2022
Published online: 28 February 2024

Observation et 'quantifications' des formes de TBXT à partir d'ARNs de bourgeons de queues de souris à E10.5 (quand *TbxT* est encore actif...)



Tbxt^{intRCS2/mRCS2} embryos expressed higher levels of the *Tbxt*^{decon} transcript than the *Tbxt* full-length transcript (Fig. 4e, right).

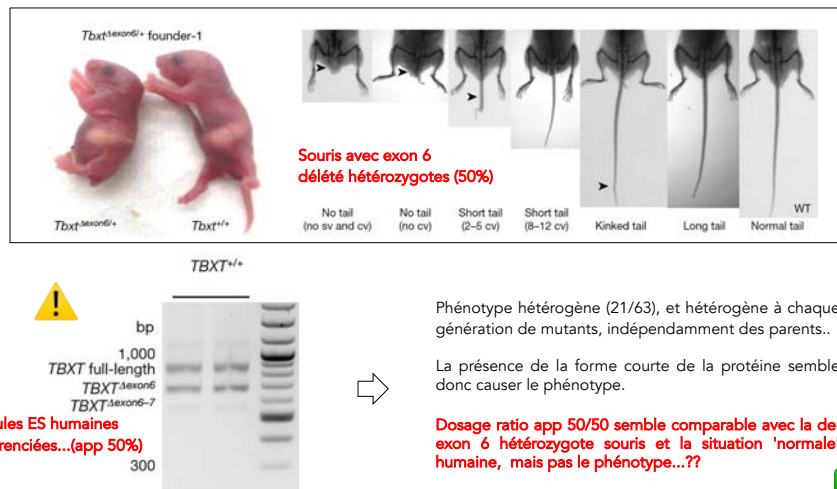
Souris RCS2/RCS2 qui ont une réduction de la queue de 10%, en produisant plus de forme 'sans exon 6' qu'avec...

38

Article

On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

Received: 16 September 2021
Accepted: 19 January 2022
Published online: 28 February 2024

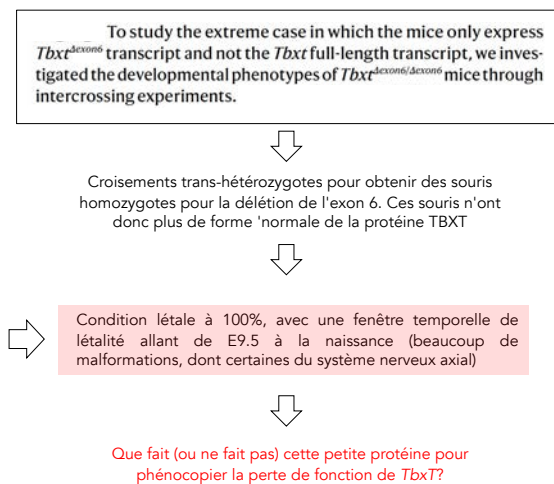


39

Article

On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

Received: 16 September 2021
Accepted: 19 January 2022
Published online: 28 February 2024



40