COLLÈGE DE FRANCE 1530

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

Elizabeth (Lee) Miller
(1907-1977)
Sans titre, Paris, vers 1930

1

COLLÈGE DE FRANCE 1530

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

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Résumé de l'épisode précédent 1/7

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[1,2,3,4]✉, Weimin Zhang[2,10], Guisheng Zhao[1,2,10], Xinru Zhang[3,5,10], Jiangshan Bai[2], Ran Brosh[2], Aleksandra Wudzinska[2], Emily Huang[2], Hannah Ashe[2], Gwen Ellis[2], Maayan Pour[1,2], Yu Zhao[2], Camila Coelho[2], Yinan Zhu[2], Alexander Miller[6], Jeremy S. Dasen[6], Matthew T. Maurano[2,7], Sang Y. Kim[7], Jef D. Boeke[2,8,9]✉ & Itai Yanai[1,2,8]✉

Résumé

The loss of the tail is among the most notable anatomical changes to have occurred along the evolutionary lineage leading to humans and to the 'anthropomorphous apes'[1–3], with a proposed role in contributing to human bipedalism[4–6]. Yet, the genetic mechanism that facilitated tail-loss evolution in hominoids remains unknown. Here we present evidence that an individual insertion of an Alu element in the genome of the hominoid ancestor may have contributed to tail-loss evolution. We demonstrate that this Alu element—inserted into an intron of the *TBXT* gene[7–9]—pairs with a neighbouring ancestral Alu element encoded in the reverse genomic orientation and leads to a hominoid-specific alternative splicing event. To study the effect of this splicing event, we generated multiple mouse models that express both full-length and exon-skipped isoforms of *Tbxt*, mimicking the expression pattern of its hominoid orthologue *TBXT*. Mice expressing both *Tbxt* isoforms exhibit a complete absence of the tail or a shortened tail depending on the relative abundance of *Tbxt* isoforms expressed at the embryonic tail bud. These results support the notion that the exon-skipped transcript is sufficient to induce a tail-loss phenotype. Moreover, mice expressing the exon-skipped *Tbxt* isoform develop neural tube defects, a condition that affects approximately 1 in 1,000 neonates in humans[10]. Thus, tail-loss evolution may have been associated with an adaptive cost of the potential for neural tube defects, which continue to affect human health today.

Nous présentons des évidences...
..insertion d'un élément Alu dans un intron de TBXT a peut-être contribué à l'évolution de la perte de la queue chez un ancêtre des hominoïdes...

Conclusion développementale d'une étude qui concerne une perte évolutive (titre). Renforcement d'une hypothèse évolutive par une observation expérimentale liée au développement.

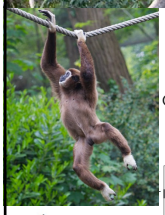
Rhétorique d'association

3

COLLÈGE DE FRANCE 1530

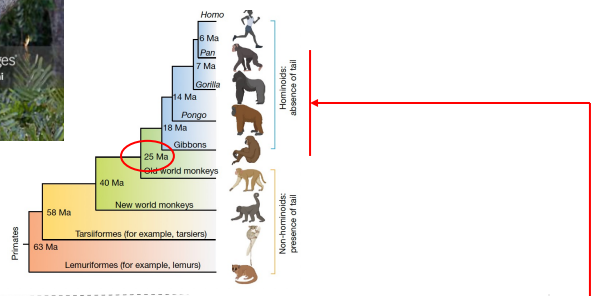
Résumé de l'épisode précédent 2/7

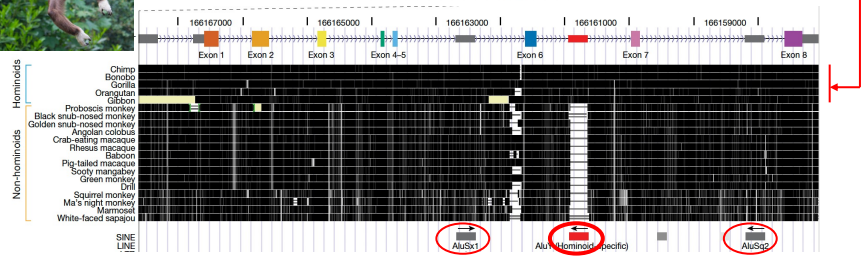
Nasiques



Gibbon

👉 *Observation et hypothèse*





4

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Résumé de l'épisode précédent 3/7

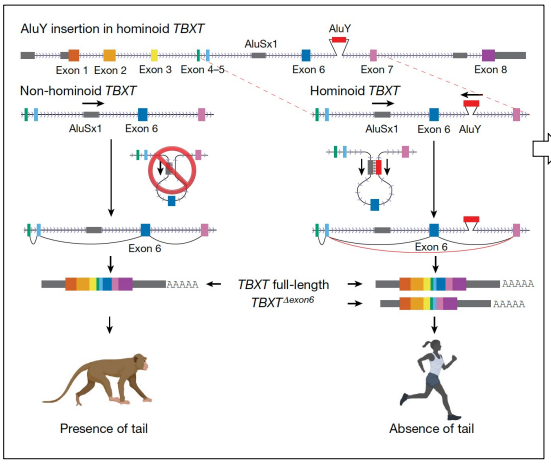
Article

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

https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-9
Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2024
Published online: 28 February 2024

Bo Xia[1,2,6,7], Weimin Zhang[3,8], Guisheng Zhao[3,4,8], Xinru Zhang[3,5,8], Jiangshan Bai[2], Ran Brosh[1], Aleksandra Wudzinska[2], Emily Huang[2], Hannah Ashe[2], Owen Ellis[2], Maayan Pour[1,2], Yu Zhao[3], Camila Cowlin[2], Yiran Zhu[2], Alexander Miller[2], Jeremy S. Dasen[2], Matthew T. Maurano[2,9], Song Y. Kim[3], Jef D. Boeke[3,8,9] & Itai Yanai[1,8,9]

👉 *Observation et hypothèse*



Les ARNs précurseurs ayant deux séquences Alu en orientations opposées vont former un 'RNA stem loop' qui, avec une certaine probabilité, va faire épisser l'exon 5 directement sur le 7, en 'sautant' l'exon 6. Comme un cadre de lecture protéique est conservé dans cette condition, une nouvelle isoforme de la protéine TBXT sera produite, qui sera donc spécifique aux hominoïdes....

Vérifications !

5

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Résumé de l'épisode précédent 4/7

Article

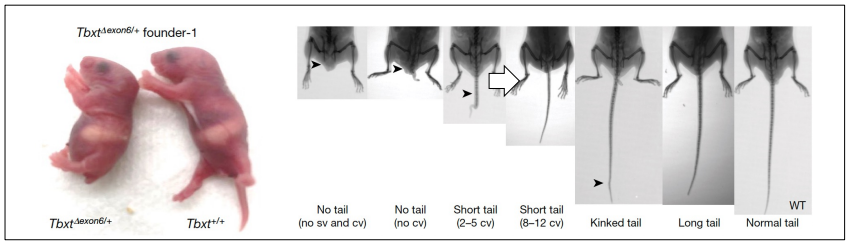
On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-9
Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2024
Published online: 28 February 2024

Bo Xia[1,2,6,7], Weimin Zhang[3,8], Guisheng Zhao[3,4,8], Xinru Zhang[3,5,8], Jiangshan Bai[2], Ran Brosh[1], Aleksandra Wudzinska[2], Emily Huang[2], Hannah Ashe[2], Owen Ellis[2], Maayan Pour[1,2], Yu Zhao[3], Camila Cowlin[2], Yiran Zhu[2], Alexander Miller[2], Jeremy S. Dasen[2], Matthew T. Maurano[2,9], Song Y. Kim[3], Jef D. Boeke[3,8,9] & Itai Yanai[1,8,9]

👉*Vérifications de l'hypothèse*

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



The phenotypes of *Tbxt*$^{\Delta exon6/+}$ 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-tailed (*Tbxt*$^{\Delta exon6/+}$)

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.

✅

6

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Résumé de l'épisode précédent 5/7

Article

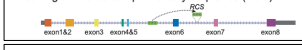
On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-9
Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2024
Published online: 28 February 2024

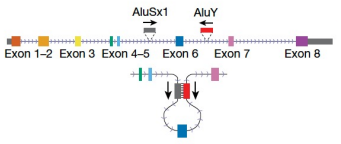
Bo Xia[1,2,6,7], Weimin Zhang[1,6], Guisheng Zhao[1,3,6], Xinru Zhang[1,6], Jiangshan Bai[1], Ran Brosh[1], Aleksandra Wudzinska[1], Emily Huang[1], Hannah Ashe[1], Owen Ellis[1], Maayan Pour[1,4], Yu Zhao[1], Camila Cowins[1], Yiyun Zhu[1], Alexander Miller[1], Jeremy S. Dasen[5], Matthew T. Maurano[1,4], Sung Y. Kim[1], Jef D. Boeke[2,6,8] & Itai Yanai[1,6,8]

👉*Vérifications de l'hypothèse*

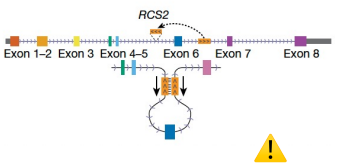
Inserting a reverse complementary sequence (*RCS*) in mESC:



⇨ Pas de souris...



Souris obtenues, hétéro- et homozygotes



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

Les queues ne sont pas plus courtes

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

7

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Résumé de l'épisode précédent 6/7

Article

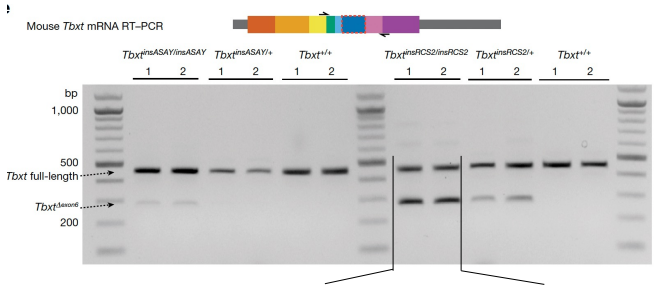
On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-9
Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2024
Published online: 28 February 2024

Bo Xia[1,2,6,7], Weimin Zhang[1,6], Guisheng Zhao[1,3,6], Xinru Zhang[1,6], Jiangshan Bai[1], Ran Brosh[1], Aleksandra Wudzinska[1], Emily Huang[1], Hannah Ashe[1], Owen Ellis[1], Maayan Pour[1,4], Yu Zhao[1], Camila Cowins[1], Yiyun Zhu[1], Alexander Miller[1], Jeremy S. Dasen[5], Matthew T. Maurano[1,4], Sung Y. Kim[1], Jef D. Boeke[2,6,8] & Itai Yanai[1,6,8]

👉*Vérifications de l'hypothèse*

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...)



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

By contrast, *Tbxt*$^{insRCS2/insRCS2}$ embryos expressed higher levels of the *Tbxt*$^{\Delta exon6}$ transcript than the *Tbxt* full-length transcript (Fig. 4e, right).

8

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Résumé de l'épisode précédent 7/7

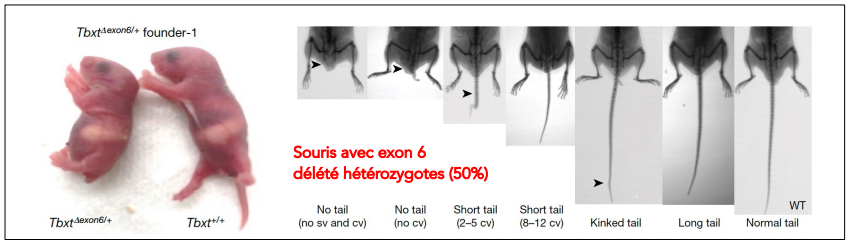
Article

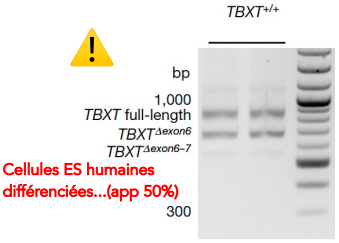
On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-9
Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2024
Published online: 28 February 2024

Bo Xia[1,2,6,7], Weimin Zhang[1,6], Guisheng Zhao[1,3,6], Xinru Zhang[1,6], Jiangshan Bai[1], Ran Brosh[1], Aleksandra Wudzinska[1], Emily Huang[1], Hannah Ashe[1], Owen Ellis[1], Maayan Pour[1,4], Yu Zhao[1], Camila Cowins[1], Yiyun Zhu[1], Alexander Miller[1], Jeremy S. Dasen[5], Matthew T. Maurano[1,7], Song Y. Kim[1], Jef D. Boeke[2,6,8] & Itai Yanai[1,6,8]

👉 *Vérifications de l'hypothèse*





Cellules ES humaines différenciées...(app 50%)

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.

Dosage ratio app 50/50 semble comparable avec la del exon 6 hétérozygote souris et la situation 'normale' humaine, mais pas le phénotype...??

✅

9

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

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Article

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

👉 *Effet de la protéine raccourcie sans aucune protéine normale*

To study the extreme case in which the mice only express $Tbxt^{\Delta exon6}$ transcript and not the *Tbxt* full-length transcript, we investigated the developmental phenotypes of $Tbxt^{\Delta exon6/\Delta exon6}$ mice through intercrossing experiments.

⇩

Croisements trans-hétérozygotes pour obtenir des souris homozygotes pour la délétion de l'exon 6. Ces souris n'ont donc plus de forme 'normale de la protéine TBXT

⇩

⇨ Condition létale à 100%, avec une fenêtre temporelle de létalité allant de E9.5 à la naissance (beaucoup de malformations, dont certaines du système nerveux axial)

⇩

Que fait (ou ne fait pas) cette petite protéine pour phénocopier la perte de fonction de *TbxT*?

10

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Article

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

https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-9
Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2024
Published online: 28 February 2024

Bo Xia[1,2,6,7], Weimin Zhang[1,6], Guisheng Zhao[1,3,6], Xinru Zhang[1,6], Jiangshan Bai[1], Ran Brosh[1], Aleksandra Wudzinska[1], Emily Huang[1], Hannah Ashe[1], Owen Ellis[1], Maayan Pour[1,4], Yu Zhao[1], Camila Cowlin[1], Yiran Zhu[1], Alexander Miller[1], Jeremy S. Dasen[5], Matthew T. Maurano[1,7], Song Y. Kim[1], Jef D. Boeke[2,6,8] & Itai Yanai[1,6,8]

👉 *Effet de la protéine raccourcie sans aucune protéine normale*

Plusieurs explications possibles....

*Changement dans la liaison à l'ADN
*Changement dans la capacité à réguler des gènes cibles
*Changements dans les interactions avec des cofacteurs
*.....

The *Tbxt*$^{\Delta exon6}$ transcript may lead to the production of a shortened transcription factor with limited interactions with other factors or one that exhibits additional functional interactions. To begin to study the effect of this isoform on known *Tbxt* target genes[41], we analysed the transcriptomes of differentiated mouse ES cell lines from the wild-type, *Tbxt*$^{insASAY/insASAY}$, *Tbxt*$^{\Delta exon6/+}$ and *Tbxt*$^{\Delta exon6/\Delta exon6}$ genotypes (Extended Data Fig. 9 and Supplementary Data 5). Gene expression of *Tbxt* targets varied across mouse ES cell lines exhibiting different ratios of long and short *Tbxt* isoforms (Extended Data Fig. 9), which indicated a complicated gene regulation network. Additional work will be required to address the possibility that the combination of the two *Tbxt* isoforms leads to new regulatory functionality.

11

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

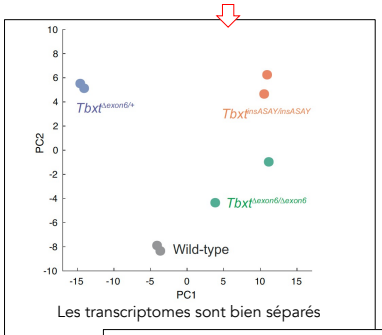
COLLÈGE DE FRANCE 1530

Article

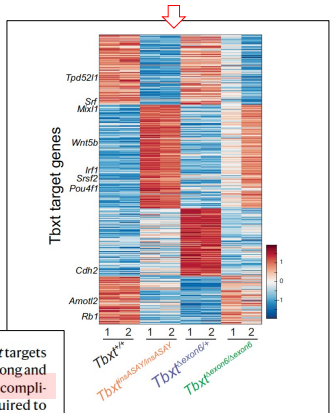
On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

👉 *Effet de la protéine raccourcie sans aucune protéine normale*

Analyse globale des ARNs (transcriptomics, diff. ES cells) et lectures soit en 'Principal Component Analysis' (PCA), soit en comparaisons de groupes de gènes..



Les transcriptomes sont bien séparés



Data Fig. 9 and Supplementary Data 5). Gene expression of *Tbxt* targets varied across mouse ES cell lines exhibiting different ratios of long and short *Tbxt* isoforms (Extended Data Fig. 9), which indicated a complicated gene regulation network. Additional work will be required to address the possibility that the combination of the two *Tbxt* isoforms leads to new regulatory functionality.

12

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Article

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

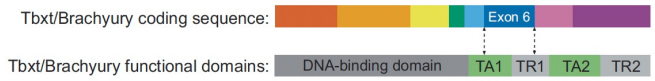
https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-9
Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2024
Published online: 28 February 2024

Bo Xia[1,2,6,7], Weimin Zhang[1,6], Guisheng Zhao[1,3,6], Xinru Zhang[1,6], Jiangshan Bai[1], Ran Brosh[1], Aleksandra Wudzinska[1], Emily Huang[1], Hannah Ashe[1], Owen Ellis[1], Maayan Pour[1,4], Yu Zhao[1], Camila Cowlin[1], Yiran Zhu[1], Alexander Miller[1], Jeremy S. Dasen[5], Matthew T. Maurano[1,7], Song Y. Kim[1], Jef D. Boeke[1,2,6,7] & Itai Yanai[1,2,6,7]

👉 *Discussion 'mécanique'*

Previous studies have shown that the peptide encoded by the exon 6 sequence constitutes part of the transcription regulation domains, but not the DNA-binding domain[9] (Extended Data Fig. 3e,f). Thus, the AS-induced *TBXT*$^{\Delta exon6}$ transcript may encode for a transcription factor with altered transcription regulation function.

Modification du domaine peptidique qui régule la transcription de gènes cibles Et non pas de la liaison à l'ADN



Future work is required to reveal the detailed DNA-binding pattern and the transcription regulation functions that the TBXT(Δexon6) isoform protein may play in mediating mesoderm initiation and tail-loss development.

Des études ultérieures seront nécessaires pour comprendre l'effet de cette protéine raccourcie (...)

13

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Article

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

https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-9
Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2024
Published online: 28 February 2024

Bo Xia[1,2,6,7], Weimin Zhang[1,6], Guisheng Zhao[1,3,6], Xinru Zhang[1,6], Jiangshan Bai[1], Ran Brosh[1], Aleksandra Wudzinska[1], Emily Huang[1], Hannah Ashe[1], Owen Ellis[1], Maayan Pour[1,4], Yu Zhao[1], Camila Cowlin[1], Yiran Zhu[1], Alexander Miller[1], Jeremy S. Dasen[5], Matthew T. Maurano[1,7], Song Y. Kim[1], Jef D. Boeke[1,2,6,7] & Itai Yanai[1,2,6,7]

👉 *Discussion 'théorique'*

We presented evidence for a plausible evolutionary scenario for tail-loss evolution in hominoids, which involves the insertion of an AluY element into an intron of *TBXT*.

..un scénario évolutif 'plausible' pour la perte de la queue chez les hominoïdes, qui 'implique' l'insertion d'un élément Alu dans le gène TBXT.

DONC: Une proposition (suggestion..?) d'une relation **directe** entre un 'état' de l'ADN et une anatomie

MAIS!

However, even if the AluY insertion substantially influenced tail-loss evolution in hominoids, additional genetic changes may have acted to stabilize the no-tail phenotype

..ce n'est peut-être pas si simple....Stabiliser..?

. Such a possible set of genetic events suggest that a change to the AluY element in modern hominoids would be unlikely to result in the reappearance of the tail. Moreover, tail loss or reduction occurred independently multiple times throughout primate evolution, including in loris (Lorisidae), mandrill (*Mandrillus*) and some species of macaques (*Macaca*). As the genome sequences of an increasing number of primates becomes available[46], it will be interesting to study aspects of convergent evolution involved in the diverse genetic mechanisms that mediated tail-loss evolution.

..peut-être que si l'élément Alu n'était plus là chez les humains, cela ne serait pas suffisant pour faire apparaître une queue....

Evolution convergente de la réduction de la queue dans différents taxons, et l'études... de ces génomes sera donc intéressante à cet égard

DONC: Une proposition (suggestion..?) d'une relation **peut-être pas aussi directe** entre un 'état' de l'ADN et une anatomie

14

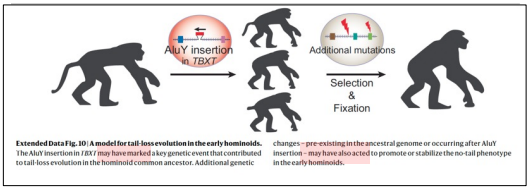
COLLÈGE DE FRANCE 1530

Article

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

https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-9
Received: 14 September 2021
Accepted: 19 January 2024
Published online: 28 February 2024

Bo Xia[1,2,4,5], Weimin Zhang[1,6], Guisheng Zhao[1,2,6], Xinru Zhang[1,2,6], Jiangshan Bai[2], Ran Brosh[1], Aleksandra Wudzinska[1], Emily Huang[1], Hannah Ashe[1], Owen Ellis[1], Maayan Pour[1,2], Yu Zhao[1], Camila Cowles[1], Yiran Zhu[1], Alexander Miller[1], Jeremy S. Dasen[2], Matthew T. Maurano[2,3], Song Y. Kim[1], Jef D. Boeke[1,2,6,7] & Itai Yanai[1,2,6,7]



Extended Data Fig. 10 | A model for tail-loss evolution in the early hominoids. The AluY insertion in *TBXT* may have marked a key genetic event that contributed to tail-loss evolution in the hominoid common ancestor. Additional genetic changes – pre-existing in the ancestral genome or occurring after AluY insertion – may have also acted to promote or stabilize the no-tail phenotype in the early hominoids.

'Rhétorique d'association'

Evolution

Mobile DNA explains why humans don't have tails

Miriam K. Konkel & Emily L. Casanova

Nature **626**, 958-959 (2024)

The lack of a tail is one thing that separates apes – including humans – from other primates. Insertion of a short DNA sequence into a gene that controls tail development could explain tail loss in the common ancestor of apes. **See p.1042**

Physical isolation of primate populations offers an alternative explanation. Tectonic activity that began around 25 million years ago in East Africa, accompanied by volcanism, lake development and the reorganization of river networks, led to notable shifts in climate and the availability of resources. These geographical changes might have happened at the same time as the early apes started to evolve[11]. Early ape ancestors could have become isolated because of climate upheaval. With small population sizes, random genetic drift – such as the fixation of the Alu insertion reported by Xia *et al.* – could have played a larger part than did selection in tail loss[12]. Thus, altered function of the *TBXT* gene in early apes could have resulted from genetic drift in a small, reproductively isolated population, as an adaptive response, or both.

Grand titre en mode *affirmatif*

Petit texte en mode *conditionnel*

15

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

COLLÈGE DE FRANCE 1530

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.*

16

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Après la discussion d'une approche ciblée, dirigée vers l'étude d'un sous-ensemble de gènes connus pour leurs fonctions dans le développement de la queue, l'étude suivante prend un autre angle d'investigation, partant non pas de mutations mais de variants naturels au sein d'une espèce.

La **Souris sylvestre** [1,2,3,4] (*Peromyscus maniculatus*), aussi appelée la **Souris du soir** [1,5], est une espèce de rongeurs de la famille des Cricetidae. Cette souris nocturne est commune en Amérique du Nord.

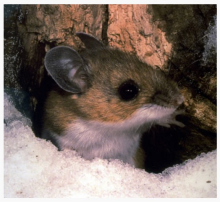
Elle est appelée *deer mouse* (souris cerf) par les anglophones.

2 écotypes différents:

Peromyscus maniculatus est divisé en deux écotypes : l'un possède une longue queue, de larges oreilles et vit dans la forêt; le second possède une queue courte, des petites oreilles et vit dans des habitats ouverts [8].

Wikipedia

Peromyscus maniculatus



Souris sylvestre

Classification	
Règne	Animalia
Embr.	Chordata
Sous-embr.	Vertebrata
Classe	Mammalia
Sous-classe	Theria
Infra-classe	Eutheria
Ordre	Rodentia
Sous-ordre	Myomorpha
Famille	Cricetidae
Sous-famille	Neotominae
Genre	*Peromyscus*
Espèce	
Peromyscus maniculatus (Wagner, 1845)	

17

COLLÈGE DE FRANCE 1530

nature ecology & evolution

Article — https://doi.org/10.1038/s41559-024-02346-3

Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

2024

Received: 6 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 February 2024

Evan P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Olivia S. Harringmeyer, Christopher Kirby, Beverly I. Neugeboren & Hopi E. Hoekstra

Résumé

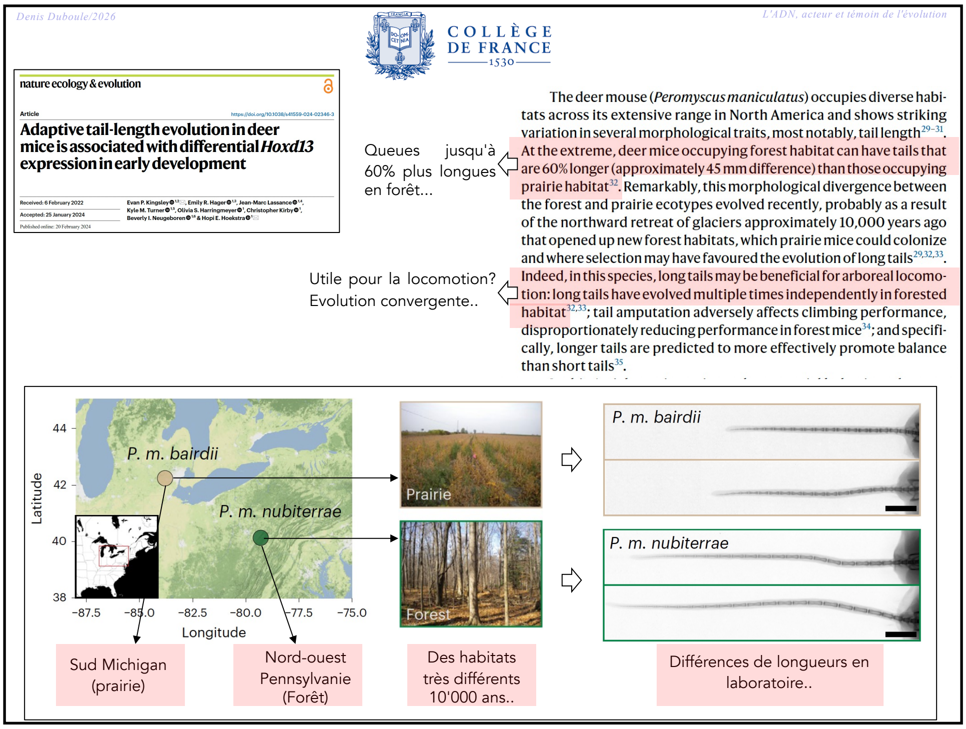
Variation in the size and number of axial segments underlies much of the diversity in animal body plans. Here we investigate the evolutionary, genetic and developmental mechanisms driving tail-length differences between forest and prairie ecotypes of deer mice (*Peromyscus maniculatus*). We first show that long-tailed forest mice perform better in an arboreal locomotion assay, consistent with tails being important for balance during climbing. We then identify six genomic regions that contribute to differences in tail length, three of which associate with caudal vertebra length and the other three with vertebra number. For all six loci, the forest allele increases tail length, indicative of the cumulative effect of natural selection. Two of the genomic regions associated with variation in vertebra number contain Hox gene clusters. Of those, we find an allele-specific decrease in *Hoxd13* expression in the embryonic tail bud of long-tailed forest mice, consistent with its role in axial elongation. Additionally, we find that forest embryos have more presomitic mesoderm than prairie embryos and that this correlates with an increase in the number of neuromesodermal progenitors, which are modulated by Hox13 paralogues. Together, these results suggest a role for *Hoxd13* in the development of natural variation in adaptive morphology on a microevolutionary timescale.

⇨ D'abord, recherche d'une pression de sélection sur la longueur de la queue (adaptabilité, fitness)

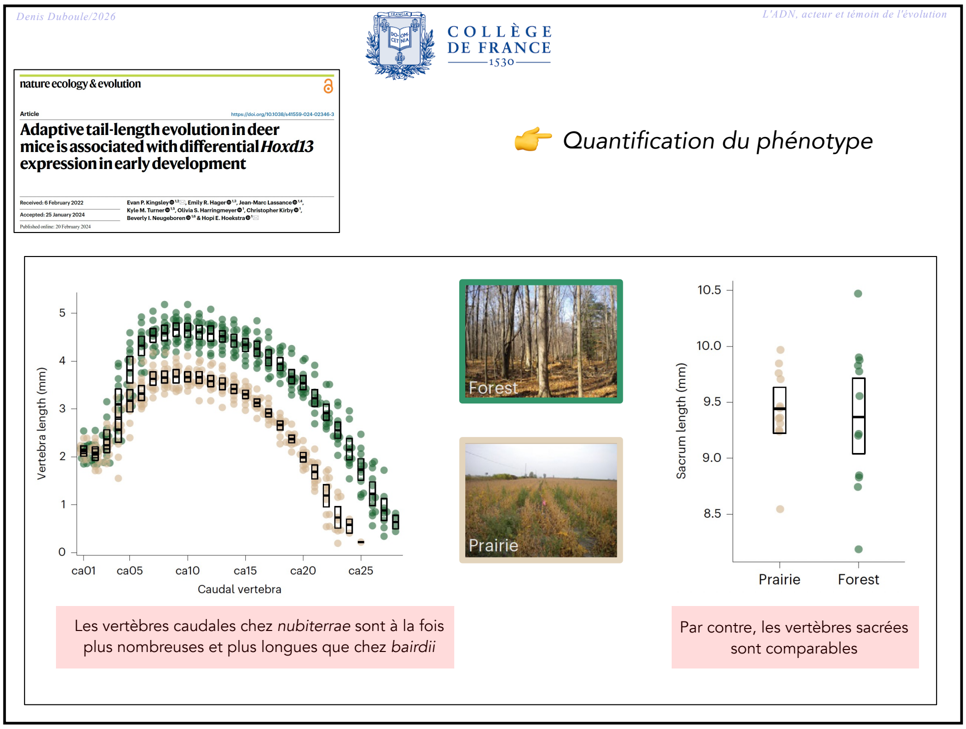
⇨ L'approche non biaisée révèle 6 loci génomiques potentiellement impliqués, suggérant un effet cumulatif face à la sélection

⇨ Deux de ces variants mappent sur des clusters de gènes *Hox*, dont un affectant l'expression de *Hoxd13*

18


Denis Duboule/2026
L'ADN, acteur et témoin de l'évolution
COLLÈGE DE FRANCE 1530
nature ecology & evolution
Article
Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential Hoxd13 expression in early development
Received: 6 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 February 2024
The deer mouse (Peromyscus maniculatus) occupies diverse habitats across its extensive range in North America and shows striking variation in several morphological traits, most notably, tail length[29–31]. At the extreme, deer mice occupying forest habitat can have tails that are 60% longer (approximately 45 mm difference) than those occupying prairie habitat[32]. Remarkably, this morphological divergence between the forest and prairie ecotypes evolved recently, probably as a result of the northward retreat of glaciers approximately 10,000 years ago that opened up new forest habitats, which prairie mice could colonize and where selection may have favoured the evolution of long tails[29,32,33]. Indeed, in this species, long tails may be beneficial for arboreal locomotion: long tails have evolved multiple times independently in forested habitat[32,33]; tail amputation adversely affects climbing performance, disproportionately reducing performance in forest mice[34]; and specifically, longer tails are predicted to more effectively promote balance than short tails[35].
Queues jusqu'à 60% plus longues en forêt…
Utile pour la locomotion? Evolution convergente..
P. m. bairdii
P. m. nubiterrae
Latitude
Longitude
Prairie
Forest
Sud Michigan (prairie)
Nord-ouest Pennsylvanie (Forêt)
Des habitats très différents 10'000 ans..
Différences de longueurs en laboratoire..

19


Denis Duboule/2026
L'ADN, acteur et témoin de l'évolution
COLLÈGE DE FRANCE 1530
nature ecology & evolution
Article
Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential Hoxd13 expression in early development
Quantification du phénotype
Vertebra length (mm)
Caudal vertebra
Forest
Prairie
Sacrum length (mm)
Les vertèbres caudales chez nubiterrae sont à la fois plus nombreuses et plus longues que chez bairdii
Par contre, les vertèbres sacrées sont comparables

20

COLLÈGE DE FRANCE 1530

nature ecology & evolution

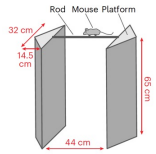
Article

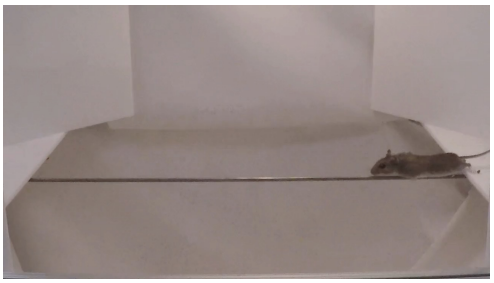
Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

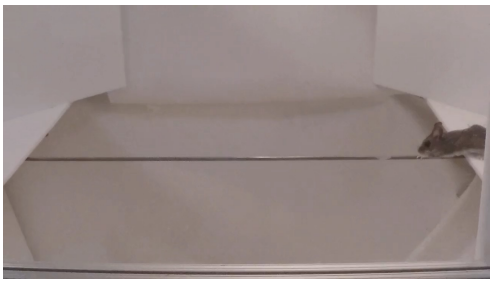
Received: 6 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 February 2024

Evan P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Olivia S. Harringmeyer, Christopher Kirby, Beverly I. Neugeboren & Hopi E. Hoekstra

👉 *Utilité de la queue en milieu arboricole?*







21

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

COLLÈGE DE FRANCE 1530

nature ecology & evolution

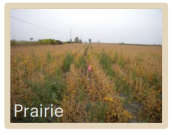
Article

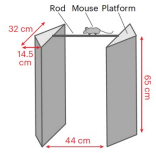
Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

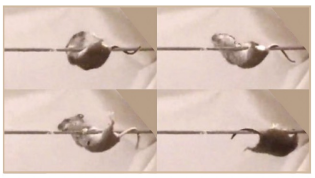
Received: 6 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 February 2024

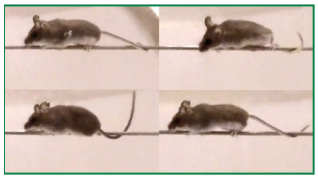
Evan P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Olivia S. Harringmeyer, Christopher Kirby, Beverly I. Neugeboren & Hopi E. Hoekstra

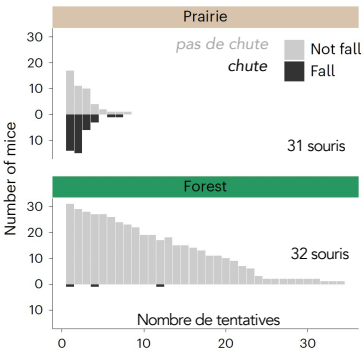
👉 *Utilité de la queue en milieu arboricole?*











Le nombre de chutes est plus élevé chez les souris des prairies, à queues courtes...
(souris élevées en laboratoire X générations!)

22

COLLÈGE DE FRANCE 1530

nature ecology & evolution

Article

Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Received: 6 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 February 2024

Evan P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Olivia S. Harringmeyer, Christopher Kirby, Beverly I. Neugeboren & Hopi E. Hoekstra

👉 *Utilité de la queue en milieu arboricole?*

⚠ nor does this assay allow us to disentangle the roles of any behavioural (for example, balance and skilled movements) or additional morphological differences (for example, foot size and whisker length) that also may contribute to climbing performance.

Elizabeth (Lee) Miller
(1907-1977)
Sans titre, Paris, vers 1930

23

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Review Article | Published: October 2002

Human genetics and disease

Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission

Jose L. Badano & Nicholas Katsanis

nature reviews genetics

Modèle d'architecture génétique

Simple → *Complexe*

Monogénique | **Oligogénique** | **Polygénique** | **Omnigénique**

Effet du variant génétique sur le phénotype

Fréquence des variants génétiques

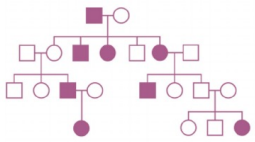
Monogénique	Oligogénique	Polygénique	Omnigénique
Mucoviscidose Drépanocytose Tolérance au lactose anémie falciforme	Pigmentation de la peau Cancers héréditaires **Mucoviscidose**	**Taille** Diabète de type 2 Maladie de Crohn	**Taille** Schizophrénie Autisme

24

COLLÈGE DE FRANCE 1530

Liaison *versus* association pour l'étude des traits complexes

Analyse de liaison



Analyse par *QTL
(plutôt mono- ou oligogénique)
Structure familiale...
Probabilité d'*hériter* ensemble..

Analyse d'association

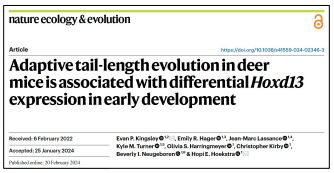
Analyse par *QTL (cartographie d'intervalles)

*GWAS (genome-wide association studies)
X loci quantitatifs....
Structure de populations
Fréquence d'association...SNPs (1/1000 bp..)
déséquilibre de liaison (LD)

Human Evolutionary Genetics, Garland Science, 2014
Risch, N. & Merikangas, K. The future of genetic studies of complex human diseases.
Science 273, 1516–1517 (1996).

25

COLLÈGE DE FRANCE 1530


nature ecology & evolution

Article

Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

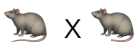
Received: 6 February 2022
Accepted: 25 January 2024

Evan P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Olivia S. Harringmeyer, Christopher Kirby, Beverly I. Neugebauer & Hopi E. Hoekstra

👉 *Recherche des loci génétiques impliqués par approche en QTL*
(cartographie d'intervalles)

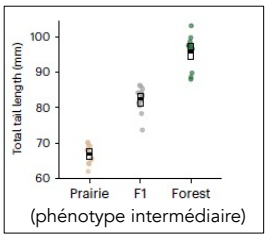
QTL: Quantitative trait locus
LCQ: Locus de caractère quantitatif

♂ ♀



nubiterrae *bairdii*

4 paires de croisements initiaux



(phénotype intermédiaire)

F1 X F1
F1 (*Filial*) 'inter-crossed'

28 *nubiterrae/bairdii* hétérozygotes

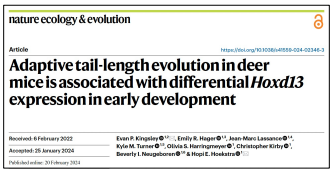
F2

Redistribution des différents variants..

495 animaux F2 analysés pour chercher des QTL

26

COLLÈGE DE FRANCE 1530


nature ecology & evolution

Article

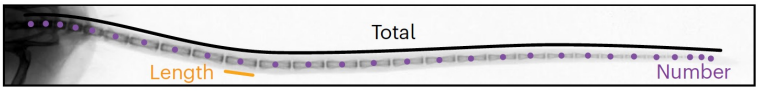
Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Received: 6 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 February 2024

Evan P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Olivia S. Harringmeyer, Christopher Kirby, Beverly I. Neugebauer & Hopi E. Hoekstra

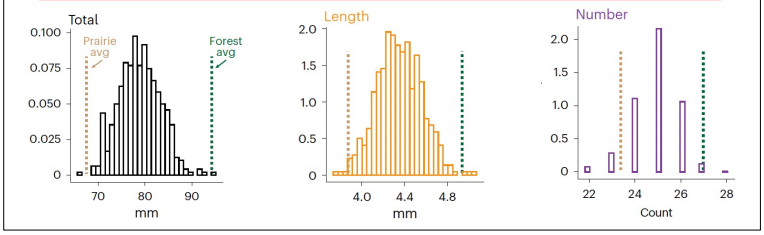
👉 *Recherche des loci génétiques impliqués par approche en QTL*

Critères de la recherche:



1) Longueur totale de la queue
2) Longueur de la plus longue des vertèbres caudales
3) Nombre de vertèbres caudale

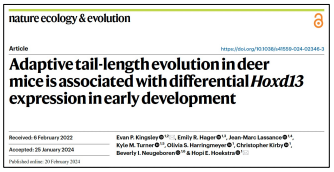
Distributions des trois critères chez les 495 F2, avec moyennes des F0



27

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

COLLÈGE DE FRANCE 1530


nature ecology & evolution

Article

Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Received: 6 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 February 2024

Evan P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Olivia S. Harringmeyer, Christopher Kirby, Beverly I. Neugebauer & Hopi E. Hoekstra

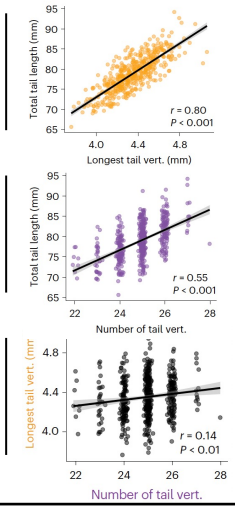
👉 *Recherche des loci génétiques impliqués par approche en QTL*

1) Longueur totale de la queue
2) Longueur de la plus longue des vertèbres caudales
3) Nombre de vertèbres caudale

1) et 2) sont hautement corrélés avec la taille globale du corps et sont donc 'normalisés' par la taille du sacrum

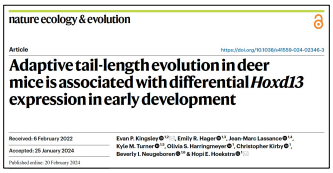
Chez les animaux F2, la taille des vertèbres et leur nombre sont hautement corrélés avec la longueur totale de la queue

Mais...la longueur maximale des vertèbres est peu corrélée avec leur nombre, suggérant des mécanismes génétiques différents



28

COLLÈGE DE FRANCE 1530


nature ecology & evolution

Article

Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Received: 6 February 2022 Accepted: 25 January 2024

Evan P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Olivia S. Harringmeyer, Christopher Kirby, Beverly I. Neugebauer & Hopi E. Hoekstra

Published online: 20 February 2024

👉 *Recherche des loci génétiques impliqués par approche en QTL*

Approche par analyse en QTL (*'interval mapping'*)

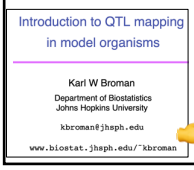
*Il s'agit d'associer un trait phénotypique distribué de façon quantitative dans une population, à des marqueurs génétiques connus, qui ségrègent (.e.g., suite à des croisements). Dans le 'interval mapping' l'association est faite avec un intervalle d'ADN (entre deux marqueurs).

*La significativité statistique de cette association est indiquée par le LOD score:

Logarithme des probabilités (Odds) : Le LOD score est le log10 du rapport entre la probabilité d'observer les données si les loci sont liés (à une certaine distance de recombinaison θ) et la probabilité qu'ils soient indépendants (liaison non-liée ou $\theta = 0.5$).

Indicateur de proximité : Un score LOD élevé (positif) signifie que les loci sont probablement très proches sur le chromosome et partagent un lien de descendance.

Score LOD = 2 : Pas significatif (pas liés.. aléatoire)
Score LOD = 3 ou plus: Significatif (1/1000 chance d'être aléatoire)


Introduction to QTL mapping in model organisms

Karl W Broman

Department of Biostatistics
Johns Hopkins University

kbroman@jhsph.edu

www.biostat.jhsph.edu/~kbroman

👉 https://www.biostat.wisc.edu/~kbroman/teaching/misc/quantGenet/quantGenet3.pdf

29

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

COLLÈGE DE FRANCE 1530

nature ecology & evolution

Article

Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Received: 6 February 2022 Accepted: 25 January 2024

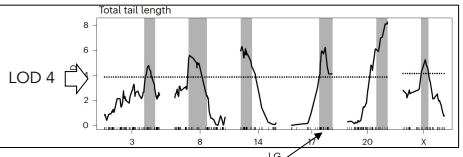
Evan P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Olivia S. Harringmeyer, Christopher Kirby, Beverly I. Neugebauer & Hopi E. Hoekstra

Published online: 20 February 2024

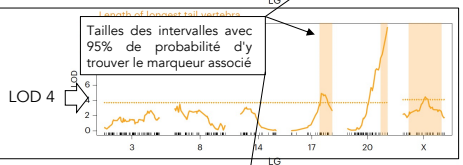
👉 *Recherche des loci génétiques impliqués par approche en QTL*

Résultats du QTL mapping

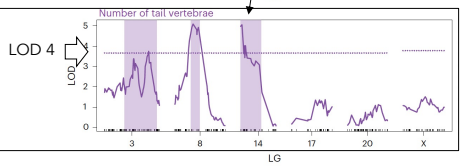
*6 QTLs sont identifiés avec un LOD score au dessus de 4 en considérant la **longueur totale de la queue** comme trait



*3 de ces mêmes QTLs sont également identifiés en considérant la **longueur de la plus longue des vertèbres**...



*les 3 autres QTLs sont identifiés en prenant le **nombre de vertèbres caudales** comme trait..(confirmant la non-corrélation entre ces deux derniers traits...)



30

COLLÈGE DE FRANCE 1530

nature ecology & evolution

Article

Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

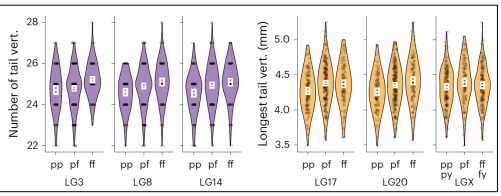
Received: 6 February 2022 Accepted: 25 January 2024 Published online: 20 February 2024

Evan P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Olivia S. Harringmeyer, Christopher Kirby, Beverly I. Neugeboren & Hopi E. Hoekstra

👉 *Recherche des loci génétiques impliqués par approche en QTL*

Effets simples et cumulatifs des QTLs

LG: Linkage groups (chromosomes)
pp: allèle (marqueur, intervalle..) prairie/prairie
pf: allèle prairie/forêt
ff: allèle forêt/forêt



By examining the effects of each QTL, we estimated the dominance patterns of each allele. We found that alleles inherited from the forest parent exhibit incomplete dominance (Fig. 3f and Supplementary Table 1), with varying degrees of mean dominance-effect estimates ranging from −0.06 to 1.55 (ref. 39). In a multiple-QTL model, additive effects of forest alleles at the three vertebra-length QTL ranged from 0.02 mm to 0.10 mm, while the additive effects of forest alleles at vertebra-number QTL were nearly equal (0.26 to 0.29). Thus, an individual with all three forest alleles at the vertebra-length QTL had, on average, a 0.32 mm longer vertebra and at the three vertebra-number QTL, had an average of 1.66 more vertebrae than an animal with prairie alleles at the respective loci. Together, these major-effect QTL explained approximately 33% of the difference of mean vertebra length and 43% of the mean vertebra number difference between forest and prairie ecotypes.

*On peut prendre chaque QTL et estimer sa 'participation' dans le trait correspondant observé

*Ainsi, les animaux montrant les 3 QTLs de type ff pour le nombre de vertèbres caudales (les trois allèles f/f) auront en moyenne 1.7 (!) vertèbres de plus que la moyenne des animaux ayant les trois allèle pp. Ces trois QTLs expliquent 43% de la variation totale.

*Par ailleurs, les animaux ayant les trois allèles ff pour la longueur des vertèbres auront en moyenne des vertèbres plus longues de 0.32 mm que les animaux triples pp. Ces trois QTLs expliquent 33% de la variation totale.

31

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

COLLÈGE DE FRANCE 1530

nature ecology & evolution

Article

Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Ces intervals de QTL sont larges et contiennent de nombreux gènes..

Nécessité d'affinement de la recherche de gènes cibles

La queue se développe chez le fœtus, donc:

*Dissection de bourgeons de queues chez des fœtus homozygotes f/f et p/p afin de déterminer l'ensemble des ARNs (gènes) exprimés différemment dans ces deux conditions.

⇩

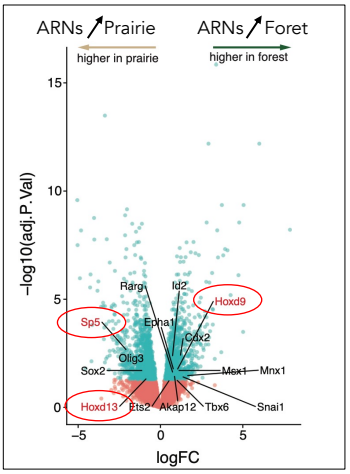
*Définir parmi ces gènes ceux ayant un effet possible sur la queue, présents dans les databases de mutations de *mus musculus* (souris de laboratoire).

⇩

*Croiser ces données avec les gènes présents dans les intervals de QTLs....

⇩

*Vérification ....



32