


COLLÈGE DE FRANCE
 —1530—

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

06 → 27

MAR → MAR
2026 → 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




Allégorie du temps (la vie humaine)
(attribué à Guido Cagnani ca. 1650)



Ouroboros
(Manuscrit médiéval byzantin)

1


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

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Denis Dubouie/2026

COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

Résumé de l'épisode précédent 1/6

nature ecology & evolution 8

Article https://doi.org/10.1038/s41558-024-02346-3

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

2024

Received: 6 February 2022 Evan P. Kingsley^{1,2,3,4}, Emily R. Hager^{1,2}, Jean-Marc Lassance^{1,4}
Accepted: 25 January 2024 Kyle M. Turner^{1,5}, Olivia S. Harringmeyer¹, Christopher Kirby¹,
Published online: 20 February 2024 Beverly I. Neugeboren^{1,6} & Hopi E. Hoekstra^{1,2,3}

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* paralogs. 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*

3

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Denis Dubouie/2026

COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

Résumé de l'épisode précédent 2/6

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 ouverts⁸.

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	<i>Peromyscus</i>
Espèce	
<i>Peromyscus maniculatus</i> <small>(Wagner, 1845)</small>	

4

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

COLLÈGE DE FRANCE
-1530-

Résumé de l'épisode précédent 3/6

nature ecology & evolution

Article

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

Received: 8 February 2022; Accepted: 25 January 2024; Published online: 20 January 2024

Evren P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Orlan D. Herringshaw, Christopher Kirby, Benoit A. Hespelgönner & Roger C. Hankerson

Queues jusqu'à 60% plus longues en forêt...

Utile pour la locomotion? Evolution convergente..

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 habitat³². 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 mice³⁴; and specifically, longer tails are predicted to more effectively promote balance than short tails³⁵.

Sud Michigan (prairie) Nord-ouest Pennsylvanie (Forêt)

Des habitats très différents 10'000 ans..

Différences de longueurs en laboratoire..

5

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

COLLÈGE DE FRANCE
-1530-

Résumé de l'épisode précédent 4/6

nature ecology & evolution

Article

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

Received: 8 February 2022; Accepted: 25 January 2024; Published online: 20 January 2024

Evren P. Kingsley, Emily R. Hager, Jean-Marc Lassance, Kyle M. Turner, Orlan D. Herringshaw, Christopher Kirby, Benoit A. Hespelgönner & Roger C. Hankerson

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

QTL: Quantitative trait locus
LCQ: Locus de caractère quantitatif

4 paires de croisements initiaux

28 nubiterrae/bairdii hétérozygotes

495 animaux F2 analysés pour chercher des QTL

Redistribution des différents variants..

6



nature ecology & evolution

Article <https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-00244-5>

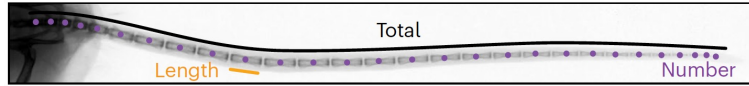
Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Received: 8 February 2022; Accepted: 25 January 2024; Published online: 20 January 2023

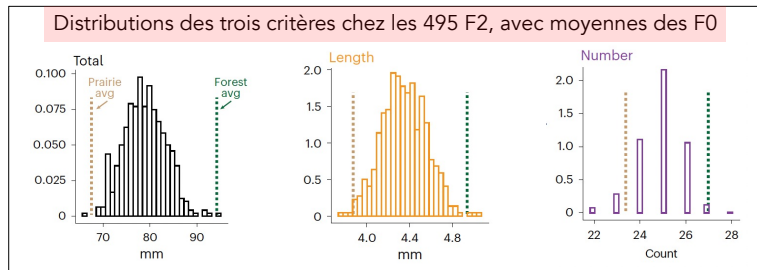
Evren P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance¹, Kyle M. Turner², Orlan D. Herringshaw², Christopher Kirby², Benoit G. Hanguenot³ & Roger D. Hankerson¹

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 caudales



7



nature ecology & evolution

Article <https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-00244-5>

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

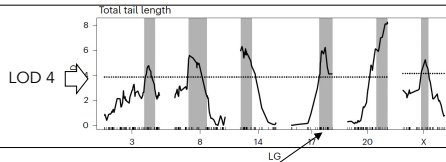
Received: 8 February 2022; Accepted: 25 January 2024; Published online: 20 January 2023

Evren P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance¹, Kyle M. Turner², Orlan D. Herringshaw², Christopher Kirby², Benoit G. Hanguenot³ & Roger D. Hankerson¹

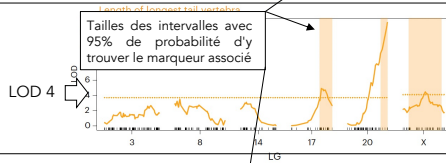
Recherche des loci génétiques impliqués par approche en QTL

Résultats du QTL mapping

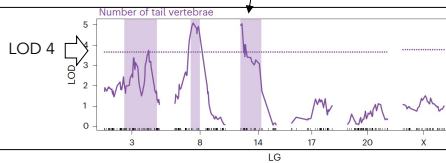
*6 QTLs sont identifiés avec un LOD score au dessus de 4 en considérant la longueur totale de la queue comme trait



*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...)



8



nature ecology & evolution

Article
https://doi.org/10.1093/nue/000-004-00346-3

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

Received: 8 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 January 2024

Erin P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance^{1,2}, Kyle M. Turner¹, Orlan D. Herrington¹, Christopher Kirby¹, Beverly A. Hespeler¹, & Roger C. Hankerson¹

Ces intervalles 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:

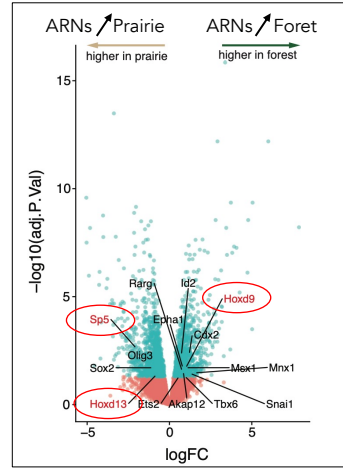
*Dissection de bourgeons de queues chez des fœtus homozygotes f/f et p/p afin de déterminer l'ensemble des ARNs (gènes) exprimés différemment dans ces deux conditions et inclus dans les intervalles QTL

*112 gènes exprimés différemment..

*Chercher dans des bases de données les gènes *mus musculus* importants pour la longueur de la queue.. (155 trouvés)

*Intersecter les deux pools: 5 gènes trouvés!

*vérifier etc..... en particulier LG 3....



nature ecology & evolution

Article
https://doi.org/10.1093/nue/000-004-00346-3

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

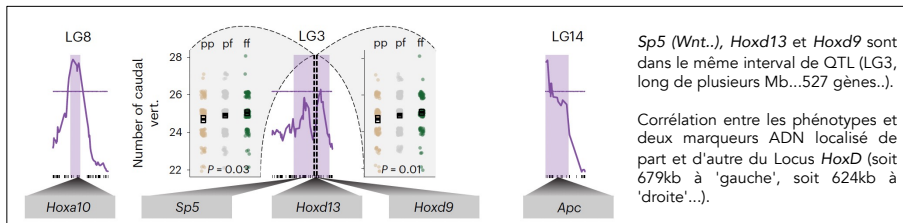
Received: 8 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 January 2024

Erin P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance^{1,2}, Kyle M. Turner¹, Orlan D. Herrington¹, Christopher Kirby¹, Beverly A. Hespeler¹, & Roger C. Hankerson¹

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

Nécessité d'affinement de la recherche de gènes cibles

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



Sp5 (*Wnt.*), *Hoxd13* et *Hoxd9* sont dans le même intervalle de QTL (LG3, long de plusieurs Mb...527 gènes..).

Corrélation entre les phénotypes et deux marqueurs ADN localisé de part et d'autre du Locus *HoxD* (soit 679kb à 'gauche', soit 624kb à 'droite'...).

While the maintenance of this association across the *Hoxd* locus does not rule out contributions of other genes in this interval, it reinforces *Hoxd13* as a strong candidate.





nature ecology & evolution

Article <https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-00344-3>

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

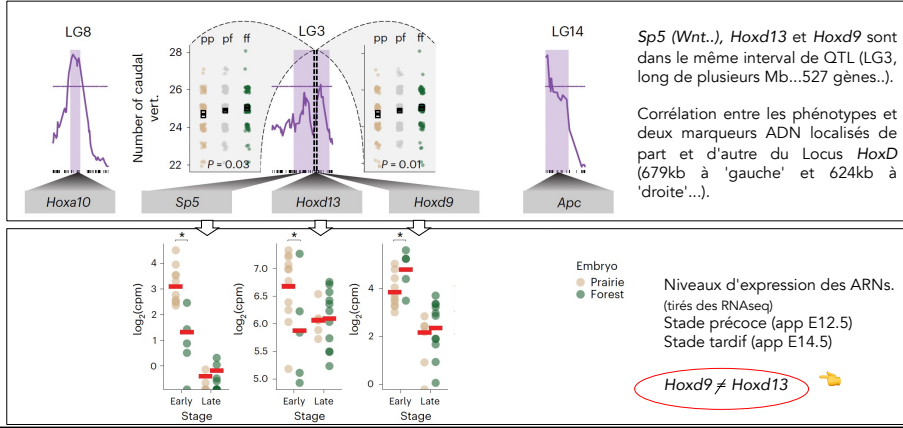
Received: 8 February 2022; Accepted: 25 January 2024; Published online: 20 January 2024

Erin P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance¹, Kyle M. Turner², Orlan D. Herrington², Christopher Kirby², Benoit A. Hanguenot³ & Roger C. Hankerson¹

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

Nécessité d'affinement de la recherche de gènes cibles

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



11



nature ecology & evolution

Article <https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-00344-3>

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

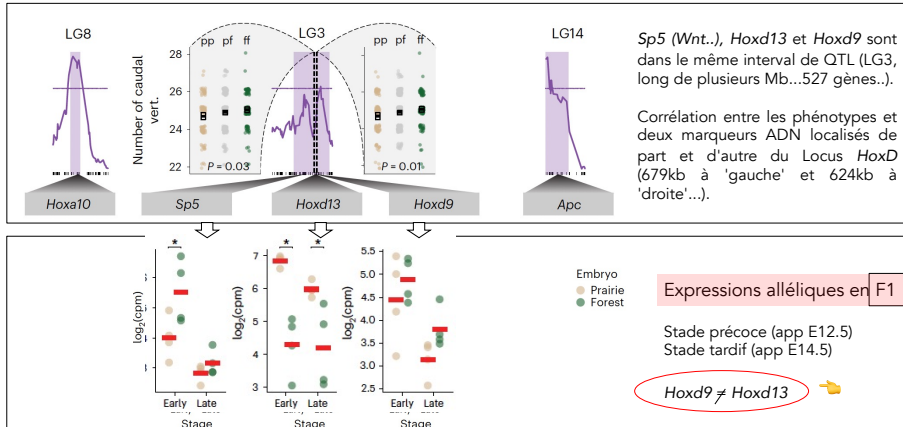
Received: 8 February 2022; Accepted: 25 January 2024; Published online: 20 January 2024

Erin P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance¹, Kyle M. Turner², Orlan D. Herrington², Christopher Kirby², Benoit A. Hanguenot³ & Roger C. Hankerson¹

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

Nécessité d'affinement de la recherche de gènes cibles

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



12

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Denis Duboulet/2026
COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

nature ecology & evolution

Article <https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-02344-3>

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

Received: 8 February 2022; Accepted: 25 January 2024; Published online: 20 January 2024

Evan P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance¹, Kyle M. Turner², Orlan D. Herrington³, Christopher Kirby⁴, Benoit A. Hespelgones⁵, & Roger C. Henkelson⁶

Comparaison des séquences protéiques:
Le type 'prairie' a une insertion de 3bp correspondant à un résidu Alanine supplémentaire et spécifique.

Rajout d'un seul résidu Ala

Hoxd13 amino acid alignment

	105	115	125
Human	A P T P A A	- A A A A P P S A P A L G Y G	
Flying squirrel	A P A P A A	- A A A A P P G A P A L G Y G	
Mouse	A P A A A A	- T A A A P P G A P A L G Y G	
Rat	A P A A A A	- T A A A P P G A P A L G Y G	
Golden hamster	A P A A A A	- T A A A P P G A P A L G Y G	
Chinese hamster	A P A A A A	- T A A A P P G A P A L G Y G	
Prairie vole	A P A A A A	- T A A A P P G A P A L G Y G	
California mouse	A P A A A A	- T A A A P P G A P A L G Y G	
White-footed mouse	A P A A A A	- T A A A P P G A P A L G Y G	
Oldfield mouse	A P A A A A	- T A A A P P G A P A L G Y G	
Forest deer mouse	A P A A A A	- T A A A P P G A P A L G Y G	
Prairie deer mouse	A P A A A A	- T A A A P P G A P A L G Y G	
Consistency	* * 8 7 * *	0 7 * * * * 8 * * * * * *	

↑

© 1998 Oxford University Press Human Molecular Genetics, 1998, Vol. 7, No. 6 1033-1038

A new spontaneous mouse mutation of *Hoxd13* with a polyalanine expansion and phenotype similar to human synpolydactyly

Kenneth R. Johnson¹, Hope O. Sweet¹, Leah Rae Donahue¹, Pat Ward-Balby¹, Roderick T. Bronson and Muriel T. Davison

The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME 04609, USA

Developmental Biology 227, 345-353 (2001)
doi:10.1093/dev/2201.0362, available online at <http://www.oxfordjournals.org/>

The Mouse (*Hoxd13*^{109Ala}) Mutation, a Polyalanine Expansion Similar to Human Type II Synpolydactyly (SPD), Disrupts the Function but Not the Expression of Other *Hoxd* Genes

Sylvia Bruneau,^{*} Kenneth R. Johnson,[†] Masakazu Yamamoto,[‡] Atsushi Kuroiwa,[‡] and Denis Duboulet[§]

^{*}Department of Zoology and Animal Biology, University of Geneva, Sciences III, Quai Ernest Ansermet 30, 1211 Geneva 4, Switzerland; [†]The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine 04609; and [‡]Division of Biological Science, Nagoya University, Nagoya, Japan

Dans le mutant spontané *spd^h* chez *mus musculus*:

Amplification de 15 Ala à 22 Ala

Dans le syndrome humain synpolydactylie:

Amplification de 15 Ala à 22-29 Ala

13

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

Denis Duboulet/2026
COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

nature ecology & evolution

Article <https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-02344-3>

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

Received: 8 February 2022; Accepted: 25 January 2024; Published online: 20 January 2024

Evan P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance¹, Kyle M. Turner², Orlan D. Herrington³, Christopher Kirby⁴, Benoit A. Hespelgones⁵, & Roger C. Henkelson⁶

Reconstitution du gain de UN résidu Alanine chez *mus musculus* par les outils CRISPR/Cas9:

Mesure du nombre de vertèbres chez les homozygotes mutants:

Mus Hoxd13^{109Ala} CRISPR

Number of caudal vert.

Genotype	n	Mean
+/+	22	~36.7
+/A	55	~36.7
A/A	37	~36.7

NS

Pas de changement notable 😞

When we intercrossed animals heterozygous for the CRISPR edit and counted the number of caudal vertebrae in second-generation pups at birth (P0; n = 114), we found no significant effect of the alanine insertion on vertebra number: mice that were homozygous for the 109Ala insertion had a mean of 34.9 vertebrae compared with the wild type 34.7 (one-way ANOVA, $F_{2,111} = 0.90$ and $P = 0.41$, power to detect a difference of 0.52 vertebrae at 0.05 significance of 0.72) (Fig. 4f), noting that our power to detect vertebra number differences in this experiment is influenced by the strength of the phenotypic effect and dominance effects of the insertion. Together, these results suggest that variation in the *Hoxd13* coding region does not affect vertebra number, and instead points to a change in the *cis*-acting regulation of *Hoxd13* expression during a critical time for tail elongation as a likely genetic mechanism.

Un changement dans la régulation de l'expression du gène plutôt que dans la structure de la protéine

14



Cell, Vol. 91, 639-648, November 28, 1997, Copyright ©1997 by Cell Press

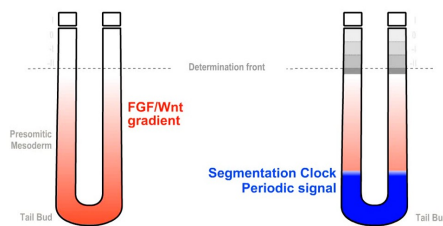
Avian *hairy* Gene Expression Identifies a Molecular Clock Linked to Vertebrate Segmentation and Somitogenesis

Isabel Palmeirim,^{*} Domingos Henrique,^{1,§} David Ish-Horowitz,¹ and Olivier Pourquié^{1,†}
^{*}Institut d'Embryologie Cellulaire et Moléculaire du Centre National de la Recherche Scientifique et du Collège de France

Retour des auteurs sur les causes morphologiques de l'élongation de la queue. Quel(s) est (sont) donc le(s) mécanisme(s) qui varie(nt) entre les deux écotypes?

Les vertèbres dérivent des somites, qui sont eux-mêmes produits par le mésoderme présomitique (PSM), suite à l'action de l'horloge de segmentation'.

Voir cours 2023, leçon #3: <https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/cours/les-temps-du-developpement-embryonnaire>



Gradient avec une source postérieure, fixant un 'front de détermination'

Oscillateur moléculaire intrinsèque aux cellules

Source: O. Pourquié

15



Signalling dynamics in vertebrate segmentation

Alexis Hubaud^{1,2} and Olivier Pourquié^{1,2}

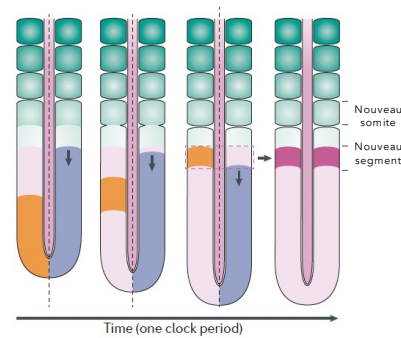
NATURE REVIEWS | MOLECULAR CELL BIOLOGY

VOLUME 15 | NOVEMBER 2014 | 709

*Formation du gradient de Fgf8(Fgf4, Wnt3a?) par un mécanisme de dégradation de l'ARN après sa production dans des cellules postérieures.


*Le front de détermination, défini par des seuils de ces gradients, se déplace donc avec le temps vers le postérieur et va 'rencontrer' les cellules oscillantes, créant ainsi une fenêtre particulière où l'évènement cellulaire va se passer.

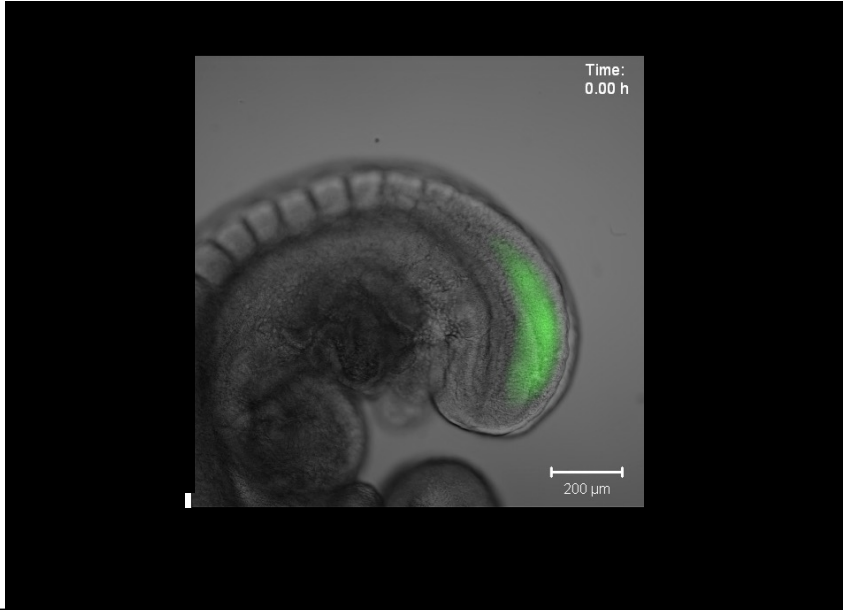
*Le nouveau segment (magenta) est déterminé par la combinaison de deux inputs; d'une part le front de détermination (bleu) qui descend vers le postérieur en même temps que l'élongation de l'embryon et, d'autre part, la rencontre avec l'horloge de segmentation dont la vague d'oscillations 'remonte' le PSM du postérieur vers l'antérieur.



16




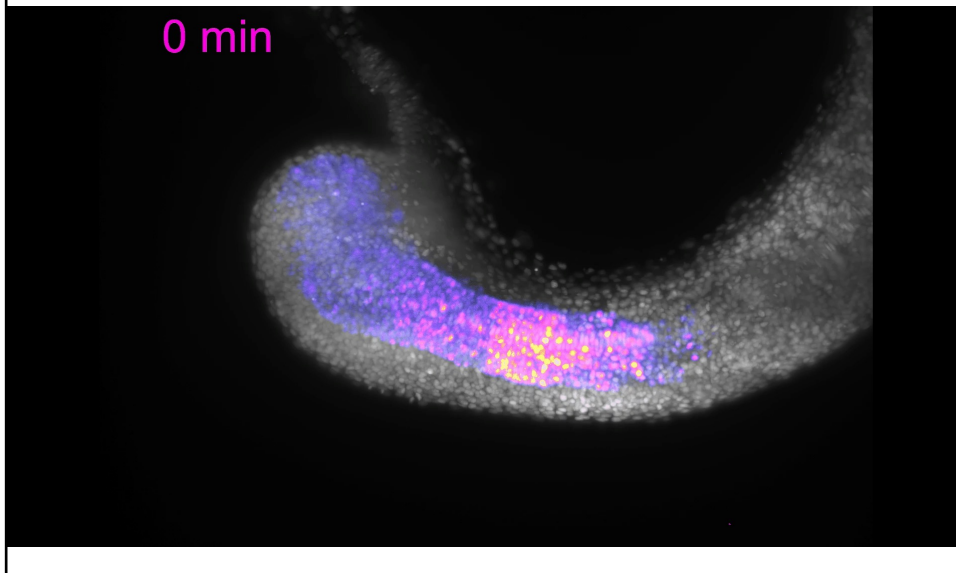
 Aulehla et al., (2008)



17



  Andy Oates (EPFL, Lausanne)



18

nature ecology & evolution

Article
<https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-00244-3>

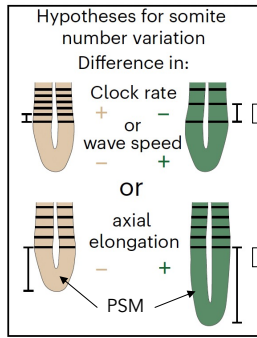
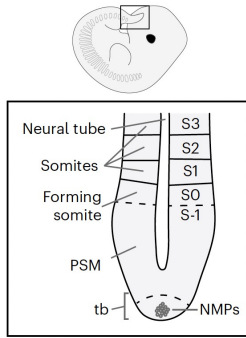
Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Received: 8 February 2022
 Accepted: 25 January 2024
 Published online: 20 January 2024

Esra P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance^{1,2}, Kyle M. Turner¹, Orlan D. Herrington¹, Christopher Kirby¹, Benoit A. Hanguenon¹ & Roger C. Hankerson¹

Retour des auteurs sur les causes morphologiques de l'élongation de la queue. Quel(s) est (sont) donc le(s) mécanisme(s) qui varie(nt) entre les deux écotypes?

Les vertèbres dérivent des somites, qui sont eux-mêmes produits par le mésoderme présomitique (PSM), suite à l'action de l'horloge de segmentation'.



2 hypothèses principales:

1) Différence dans la fréquence de l'horloge, vitesse du front de détermination... (même quantité de PSM, horloge différente).

2) Augmentation de la quantité de PSM, turn-over de la niche NMP etc.. (quantité de PSM différente, même horloge..)

Donc: mesures comparatives soit du dernier somite produit (S1; hypothèse 1), soit de la longueur du PSM (hypothèse 2), dans les deux écotypes.

nature ecology & evolution

Article
<https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-00244-3>

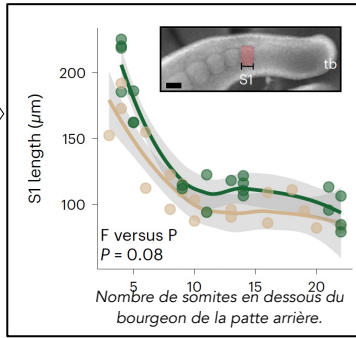
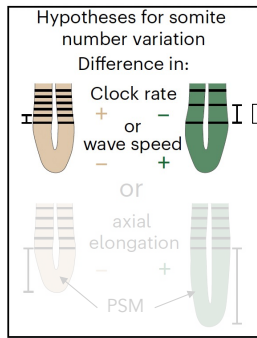
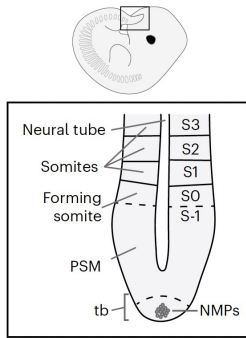
Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Received: 8 February 2022
 Accepted: 25 January 2024
 Published online: 20 January 2024

Esra P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance^{1,2}, Kyle M. Turner¹, Orlan D. Herrington¹, Christopher Kirby¹, Benoit A. Hanguenon¹ & Roger C. Hankerson¹

Retour des auteurs sur les causes morphologiques de l'élongation de la queue. Quel(s) est (sont) donc le(s) mécanisme(s) qui varie(nt) entre les deux écotypes?

Les vertèbres dérivent des somites, qui sont eux-mêmes produits par le mésoderme présomitique (PSM), suite à l'action de l'horloge de segmentation'.



Conclusion. L'horloge de segmentation semble fonctionner de la même façon dans les deux écotypes



nature ecology & evolution

Article
https://doi.org/10.1093/neco/etab004-02446-3

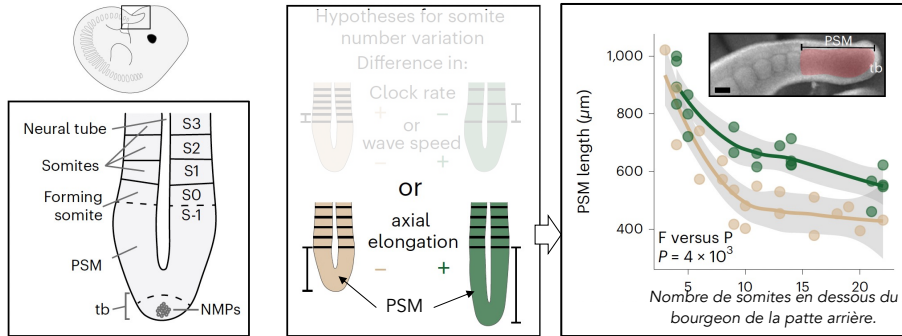
Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Received: 8 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 January 2024

Evans P. Knapley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lasance¹, Kyle M. Turner², Orlan D. Herwig², Christopher Kirby³, Beverly A. Hespeler⁴ & Roger C. Hankerson¹

Retour des auteurs sur les causes morphologiques de l'élongation de la queue. Quel(s) est (sont) donc le(s) mécanisme(s) qui varie(nt) entre les deux écotypes?

Les vertèbres dérivent des somites, qui sont eux-mêmes produits par le mésoderme présomitique (PSM), suite à l'action de l'horloge de segmentation'.

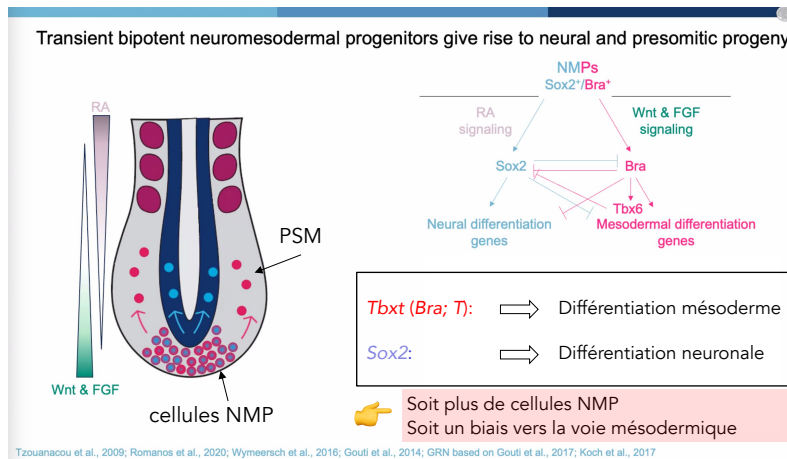


Conclusion. La quantité de PSM est plus importante chez l'écotype forêt, bien que comparable en début d'élongation. **Par quel mécanisme?**

21



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*



22



nature ecology & evolution

Article
https://doi.org/10.1093/nhe/00-004-00344-3

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

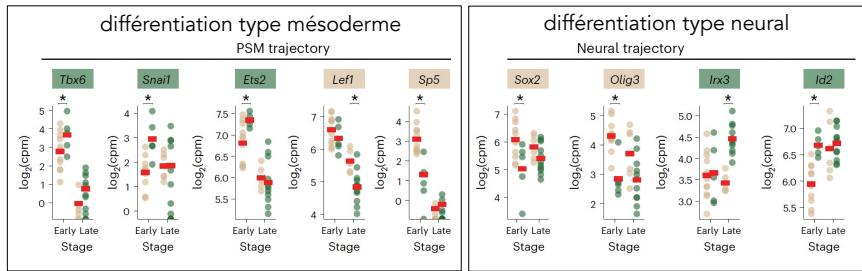
Received: 8 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 January 2024

Erin P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance¹, Ryan M. Turner², Orlan D. Herrington², Christopher Kirby², Benoit A. Hanguenot¹ & Roger C. Hanken¹

Retour des auteurs sur les causes morphologiques de l'élongation de la queue. Quel(s) est (sont) donc le(s) mécanisme(s) qui varie(nt) entre les deux écotypes?

Comment peut-on avoir plus de PSM dans l'écotype forêt?

Dosages des ARNs de gènes marqueurs, soit pour les cellules NMP, soit pour les voies de différenciations neurale ou mésodermique



Pas de différence notable entre les écotypes dans la distribution des types cellulaires !

23



nature ecology & evolution

Article
https://doi.org/10.1093/nhe/00-004-00344-3

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

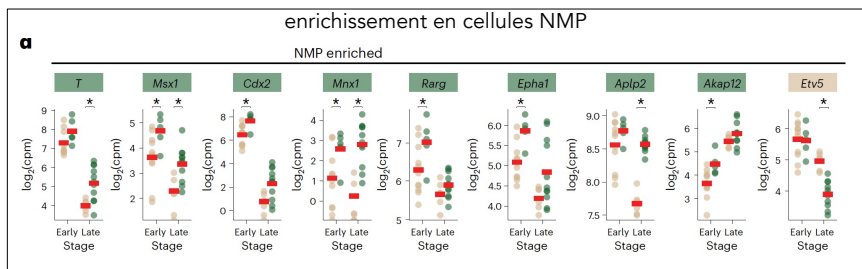
Received: 8 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 January 2024

Erin P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance¹, Ryan M. Turner², Orlan D. Herrington², Christopher Kirby², Benoit A. Hanguenot¹ & Roger C. Hanken¹

Retour des auteurs sur les causes morphologiques de l'élongation de la queue. Quel(s) est (sont) donc le(s) mécanisme(s) qui varie(nt) entre les deux écotypes?

Comment peut-on avoir plus de PSM dans l'écotype forêt?

Dosages des ARNs de gènes marqueurs, soit pour les cellules NMP, soit pour les voies de différenciations neurale ou mésodermique



Une différence significative dans le nombre de cellules NMP, avec une augmentation dans l'écotype forêt !

24



nature ecology & evolution

Article
https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-00346-3

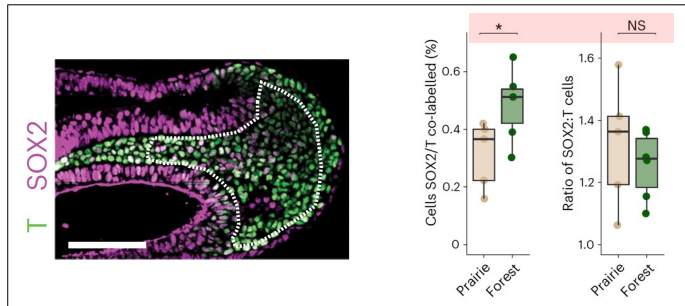
Adaptive tail-length evolution in deer mice is associated with differential *Hoxd13* expression in early development

Received: 8 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 January 2024

Erin P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance¹, Kyle M. Turner², Orlan D. Herrington², Christopher Kirby³, Benoit G. Hanguenot⁴ & Roger C. Hankerson⁴

Retour des auteurs sur les causes morphologiques de l'élongation de la queue. Quel(s) est (sont) donc le(s) mécanisme(s) qui varie(nt) entre les deux écotypes?

Vérification par comptage direct du nombre de cellules NMP dans les deux écotypes



Comptage sur une série de section histologiques voisines

Conclusion: Thus, the results from the transcriptomic and immunohistochemistry experiments together suggest that differences in NMP abundance probably contribute to differences in PSM size between forest and prairie ecotypes.



nature ecology & evolution

Article
https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-00346-3

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

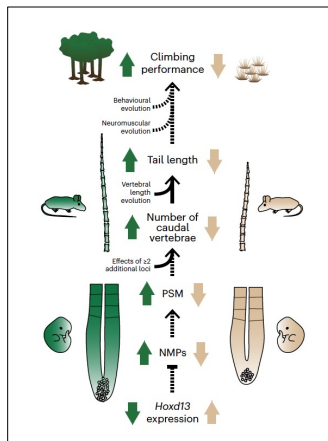
Received: 8 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 January 2024

Erin P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance¹, Kyle M. Turner², Orlan D. Herrington², Christopher Kirby³, Benoit G. Hanguenot⁴ & Roger C. Hankerson⁴

Here, we provide evidence that *cis*-acting mutation(s) causing gene expression changes in *Hoxd13* may act through developmental changes to the PSM and its progenitor cells, thus contributing to segment number variation within a single species of deer mouse. Together, this work and parallel work showing *cis*-regulatory changes in *Hoxb* associated with spine number variation in stickleback fish⁴⁵, demonstrate how Hox genes can contribute to adaptive morphological evolution even on microevolutionary scales in the wild.

*Pas de différence dans la fonction des protéines HOXD13
*Diminution de l'expression du gène *Hoxd13*

Par conséquent: mutation(s) en *cis*... (une -des- différence-s doit-vent se trouver dans l'intervalle du QTL, donc 'en-cis').



*Flèches traitillées: Relations potentielles (suggérées)
*Flèches pleines: Relations causales
*Flèches colorées: Effets relatifs sur chaque trait considéré dans les deux écotypes



nature ecology & evolution



Article <https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-00346-3>

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

Received: 8 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 January 2024

Erin P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance^{1,2},
Kylie M. Turner¹, Orlan D. Herrington¹, Christopher Kirby¹,
Benoît A. Hingray^{1,3} & Roger C. Hankerson¹

Quelques points de discussion:

Support for natural selection on tail length in deer mice stems from multiple lines of evidence. First, tail length correlates with habitat, even when corrected for genetic relatedness³¹. Tail-length differences are maintained despite high levels of gene flow connecting forest and prairie populations³². Our QTL mapping results provide additional, independent evidence that supports a possible role of selection: all six detected tail-length QTL have allelic effects in the same direction as the overall tail length difference between ecotypes (that is, forest alleles are always associated with longer tails and prairie alleles with shorter tails), a result unlikely to occur by chance. Importantly, these findings are all consistent with the hypothesis of divergent selection acting on tail length: that not only are long tails favoured in forest habitat, but also short tails are favoured in prairie habitat³³. In the latter case, long tails are probably costly to produce, are a source of heat loss, can be subject to injury and/or may be an additional target for predation^{37,62,74}; therefore, without the benefit of, for example, improving climbing performance, the cost of having a long tail outweighs the benefit in terrestrial mice inhabiting open prairie habitats.

Ces résultats suggèrent l'action de la sélection naturelle:

⇒ Tout les QTLs vont dans la même 'direction' (queue plus longue dans l'écotype forêt). Donc peu de place au hasard.

⇒ Sélection pour la longueur dans l'écotype forêt, mais également sélection contre dans l'écotype prairie... (prédation, déperdition de chaleur, blessures etc...)

27



nature ecology & evolution



Article <https://doi.org/10.1093/nhe/000-004-00346-3>

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

Received: 8 February 2022
Accepted: 25 January 2024
Published online: 20 January 2024

Erin P. Kingsley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lassance^{1,2},
Kylie M. Turner¹, Orlan D. Herrington¹, Christopher Kirby¹,
Benoît A. Hingray^{1,3} & Roger C. Hankerson¹

Quelques points de discussion:

As the total variation explained by these six regions together is 24%, this also suggests that many additional loci of small effect were not detectable given the size of our mapping population. Thus, a role for *Hoxd13* would be accompanied by several (possibly many) other genes in establishing vertebra number differences between ecotypes.

⇒ Quand tout les QTLs sont considérés, seuls 24% de la différence sont 'expliqués'. Donc beaucoup d'autres éléments génétiques doivent être impliqués, à des niveaux très bas...(non détectés par cette approche)

28

L'ADN, acteur et témoin de l'évolution

COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

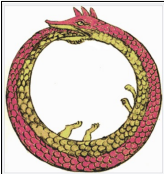
nature ecology & evolution

Article <https://doi.org/10.1093/nhe/000-000-000-0000000>

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

Received: 8 February 2022 Evan P. Knapley¹, Emily R. Hager¹, Jean-Marc Lasance¹,
Accepted: 25 January 2024 Kyle M. Turner², Oluwa S. Heringway², Christopher Kirby³,
Published online: 20 January 2023 Beverly A. Heringway², & Roger C. Hankerson²

**Retour à une approche ciblée
(gain de fonction)**



Ouroboros
(qui se mord la queue)

Cette étude suggère qu'une (légère) perte de fonction du gène *Hoxd13* participe (avec d'autres gènes *Hox* et de nombreux autres loci de moindre importance) à l'élongation de la queue. Le mécanisme proposé (augmentation du nombre de cellules NMP et par conséquent de la quantité de PSM) suggère qu'une sur-exposition de ces cellules aux protéines codées par ces gènes *Hox13* devrait conduire à l'effet inverse, soit à la réduction de la longueur de la queue.

(Renversement du questionnement puisque cette approche est antérieure à l'étude en QTLs.. Les gènes *Hox* étaient répertoriés (connus) comme étant impliqués dans ce phénomène d'élongation du tronc suite à des expériences précédentes de gain de fonction (...et donc sélectionnés dans l'approche en QTL....).

29

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.

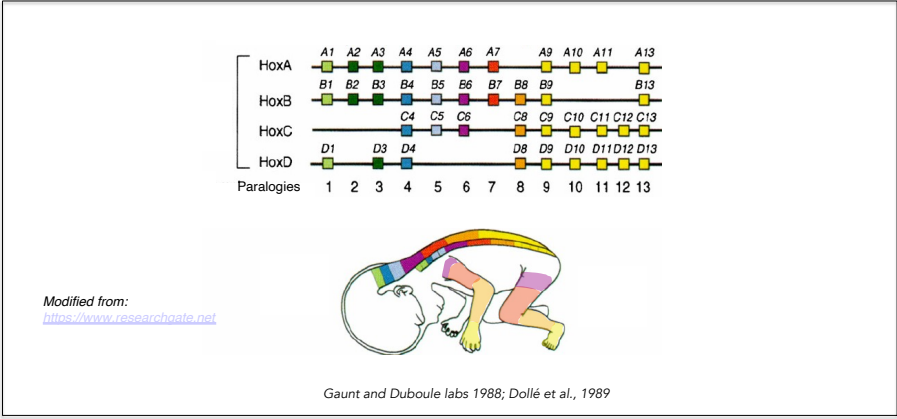
Leçon #3: Les gènes *Hox* et la formation de la queue. Approche par l'analyse globale de variants évolutifs intra-spécifiques

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

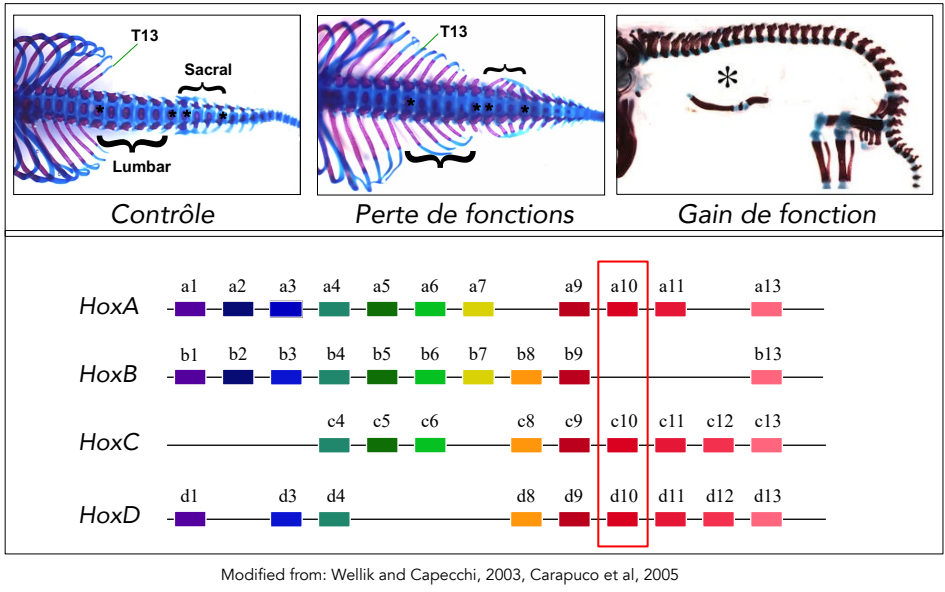
30



**Les positions des domaines d'expressions des ARNs Hox et leurs timings précis d'activation corrélerent avec les positions respectives des gènes sur les clusters.*




31



32




Etudes de l'implication possible des gènes *Hox13* dans la croissance et l'extension du bourgeon caudal


Developmental Cell
Article

***Cdx* and *Hox* Genes Differentially Regulate Posterior Axial Growth in Mammalian Embryos**

Teddy Young,¹ Jennifer Elizabeth Rowland,^{2,6} Cesca van de Ven,^{1,6} Monika Bialecka,¹ Ana Novoa,² Marta Carapuco,² Johan van Nes,^{1,2} Wim de Graaf,¹ Isabelle Duluc,² Jean-Noël Freund,² Felix Beck,⁴ Moisés Mallo,^{2,5} and Jacqueline Deschamps^{1,2}

¹Hubrecht Institute-KNAW and University Medical Center, 3584 CT Utrecht, The Netherlands


Developmental Cell
Article


Tail Bud Progenitor Activity Relies on a Network Comprising *Gdf11*, *Lin28*, and *Hox13* Genes

Rita Aires,¹ Luísa de Lemos,¹ Ana Novoa,¹ Amon Dias Jurberg,^{1,4} Bénédicte Mascroz,¹ Denis Duboule,^{2,3} and Moisés Mallo^{1,5,*}

¹Instituto Gulbenkian de Ciência, Rua da Quinta Grande 6, 2780-156 Oeiras, Portugal
²Department of Genetics and Evolution, University of Geneva, Sciences III, 1211 Geneva 4, Switzerland
³School of Life Sciences, Ecole Polytechnique Fédérale, 1015 Lausanne, Switzerland

33




Developmental Cell
Article

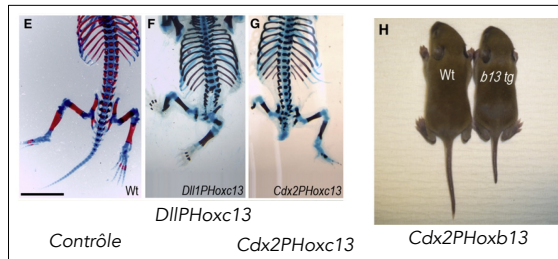
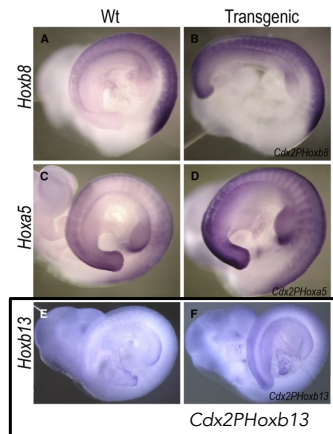
***Cdx* and *Hox* Genes Differentially Regulate Posterior Axial Growth in Mammalian Embryos**

Teddy Young,¹ Jennifer Elizabeth Rowland,^{2,6} Cesca van de Ven,^{1,6} Monika Bialecka,¹ Ana Novoa,² Marta Carapuco,² Johan van Nes,^{1,2} Wim de Graaf,¹ Isabelle Duluc,² Jean-Noël Freund,² Felix Beck,⁴ Moisés Mallo,^{2,5} and Jacqueline Deschamps^{1,2}

¹Hubrecht Institute-KNAW and University Medical Center, 3584 CT Utrecht, The Netherlands

Transgenes expressing *Hox13* genes from NMP or PSM-specific promoters:

Delta1 (Dll)
Cdx2
Tbxt



Generation of Transgenic Constructs and Mice

To construct the *Cdx2PHoxb8*, *Cdx2PHoxa5*, *Cdx2PHoxa13*, and *Cdx2PHoxb13* transgenes, full-length cDNAs for *Hoxb8* (W.deG. and J.D., unpublished data), *Hoxa5* (a kind gift of L. Jeannotte, Quebec), *Hoxa13* (a kind gift of J. Innis, Michigan), *Hoxb13* (a kind gift of D. Wellik, Michigan) were cloned behind the 9.4 kb *Cdx2* promoter fragment (Benahmed et al.

34



PNAS

RESEARCH ARTICLE | DEVELOPMENTAL BIOLOGY

OPEN ACCESS



CTCF-dependent insulation of *Hoxb13* and the heterochronic control of tail length

Lucille Lopez-Delisle¹, Jozsef Zakany¹, Célia Bochaton¹, Pierre Ostell², Alexandre Mayran³, Fabrice Darbellay², Bénédicte Mascrez², Hocine Rekaik⁴, and Denis Duboule^{1,2,4}

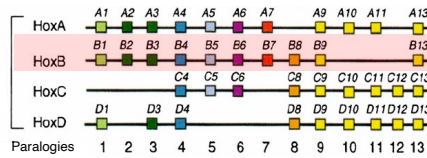
*Trouver des conditions expérimentales dans lesquelles un gène *Hox13* serait exprimé trop tôt, donc de façon trop antérieure, mais dans des conditions physiologiques, i.e. dans les cellules appropriées et à la dose exacte.



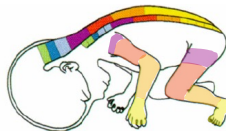
*Modifier la topologie d'un cluster de gène *Hox* de façon à 'positionner' le gène *Hox13* à la place d'un gène plus 'antérieur' afin que *Hox13* soit activé simplement un peu trop tôt...(rien d'autre ne change..).



*Le cluster *HoxB* a perdu les gènes 10, 11, et 12 mais a conservé le gène *Hoxb13* (comme chez les autres vertébrés). Cependant, la distance entre *Hoxb9* et *Hoxb13* est conservée et donc comparable aux autres clusters.



Modified from:
<https://www.researchgate.net>



Gaunt and Duboule labs 1988; Dollé et al., 1989

PNAS

RESEARCH ARTICLE | DEVELOPMENTAL BIOLOGY

OPEN ACCESS



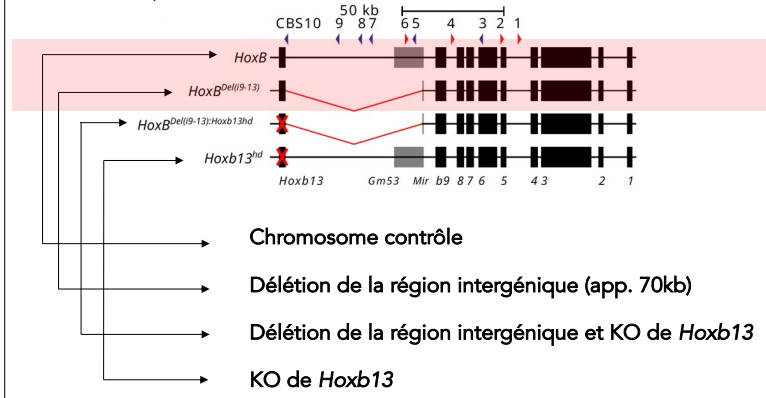
CTCF-dependent insulation of *Hoxb13* and the heterochronic control of tail length

Lucille Lopez-Delisle¹, Josef Zakany¹, Cella Bocharov¹, Pierre Orsini², Alexandre Mayran¹, Fabrice Darbellet¹, Bénédicte Macrez², Hoare Rakak¹, and Denis Duboulet^{1,2}



Ingénierie de chromosomes
chez la souris par utilisation
des outils *Crispr/Cas9*:

Schéma expérimental



37

PNAS

RESEARCH ARTICLE | DEVELOPMENTAL BIOLOGY

OPEN ACCESS

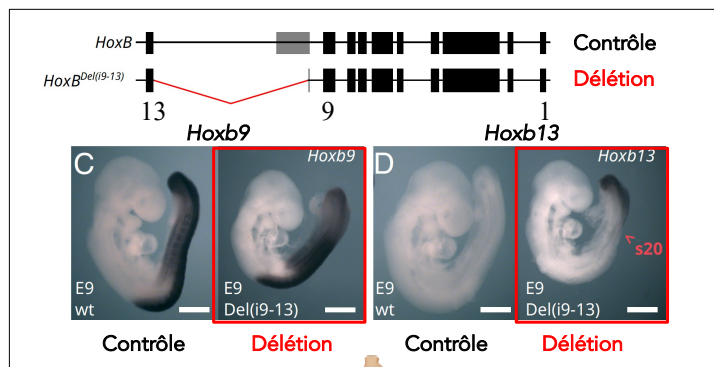


CTCF-dependent insulation of *Hoxb13* and the heterochronic control of tail length

Lucille Lopez-Delisle¹, Josef Zakany¹, Cella Bocharov¹, Pierre Orsini², Alexandre Mayran¹, Fabrice Darbellet¹, Bénédicte Macrez², Hoare Rakak¹, and Denis Duboulet^{1,2}




Ingénierie de chromosomes
chez la souris par utilisation
des outils *Crispr/Cas9*:



Conclusion: Lorsque *Hoxb13* est placé à la position d'un 'virtuel *Hoxb10*', son temps d'activation correspond à celui de ce gène 'virtuel' et, par conséquent, son expression est trop antérieure (hétérochronie conduisant à une hétérotopie..)

38

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




COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

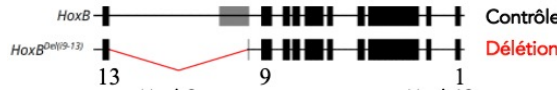
PNAS RESEARCH ARTICLE DEVELOPMENTAL BIOLOGY OPEN ACCESS


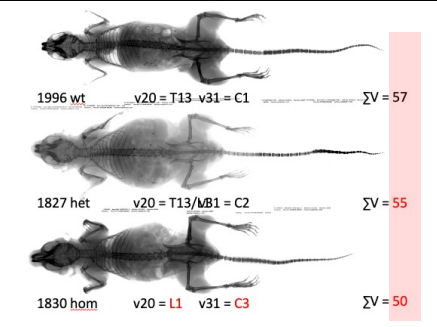
CTCF-dependent insulation of *Hoxb13* and the heterochronic control of tail length

Lucille Lopez-Delisle¹, Josef Zakany¹, Cella Bocharov¹, Pierre Otszel², Alexandre Mayran², Fabrice Darbellet³, Bénédicte Macrez², Hooire Bekak⁴, and Denis Duboulet^{1,4}

Ingénierie de chromosomes chez la souris par utilisation des outils *Crispr/Cas9*:






1996 wt	v20 = T13 v31 = C1	ΣV = 57
1827 het	v20 = T13/MB1 = C2	ΣV = 55
1830 hom	v20 = L1 v31 = C3	ΣV = 50

39

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




COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

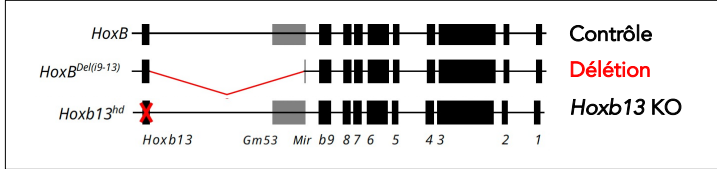
PNAS RESEARCH ARTICLE DEVELOPMENTAL BIOLOGY OPEN ACCESS

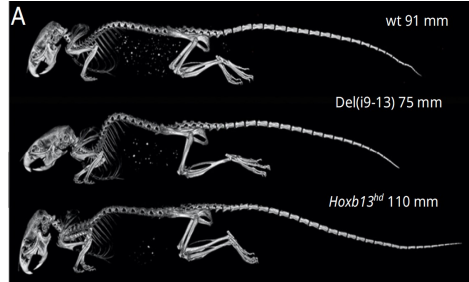
CTCF-dependent insulation of *Hoxb13* and the heterochronic control of tail length

Lucille Lopez-Delisle¹, Josef Zakany¹, Cella Bocharov¹, Pierre Otszel², Alexandre Mayran², Fabrice Darbellet³, Bénédicte Macrez², Hooire Bekak⁴, and Denis Duboulet^{1,4}

Ingénierie de chromosomes chez la souris par utilisation des outils *Crispr/Cas9*:







Contrôle

Délétion


Hoxb13 KO

Conclusions:

- 1) L'extension antérieure du domaine d'expression de *Hoxb13* raccourci la queue.
- 2) L'abrogation de la fonction de *Hoxb13* en conservant un cluster de gènes intact rallonge la queue (Capecchi et al.)

40

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



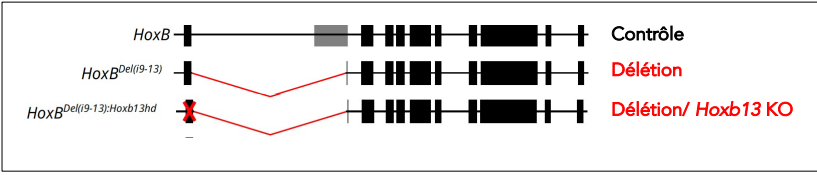
COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

PNAS RESEARCH ARTICLE | DEVELOPMENTAL BIOLOGY OPEN ACCESS

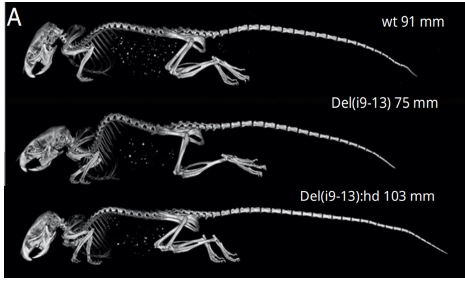
CTCF-dependent insulation of *Hoxb13* and the heterochronic control of tail length

Lucille Lopez-Delisle¹, Josef Zakany¹, Céline Bocharon¹, Pierre Otsell², Alexandre Mayran¹, Fabrice Darbelley¹, Bénédicte Macrez², Hooire Babak^{1,3}, and Denis Duboule^{1,4}

Ingénierie de chromosomes chez la souris par utilisation des outils *Crispr/Cas9*:



A



Contrôle

Délétion


Délétion/*Hoxb13* KO

Conclusion:

1) La protéine HOXB13 est bien responsable du phénotype observé. Il s'agit donc bien d'un gain de fonction de ce gène qui interfère avec la longueur de la queue.

41

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



COLLÈGE DE FRANCE
—1530—

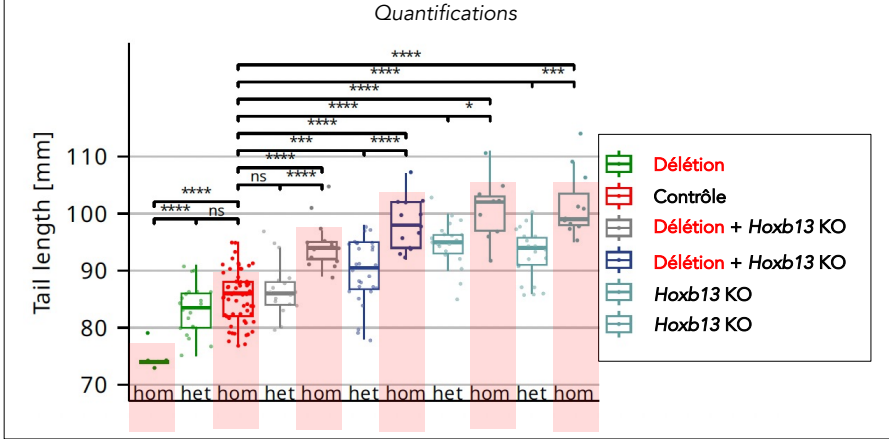
PNAS RESEARCH ARTICLE | DEVELOPMENTAL BIOLOGY OPEN ACCESS

CTCF-dependent insulation of *Hoxb13* and the heterochronic control of tail length

Lucille Lopez-Delisle¹, Josef Zakany¹, Céline Bocharon¹, Pierre Otsell², Alexandre Mayran¹, Fabrice Darbelley¹, Bénédicte Macrez², Hooire Babak^{1,3}, and Denis Duboule^{1,4}

Ingénierie de chromosomes chez la souris par utilisation des outils *Crispr/Cas9*:

Quantifications



42



PNAS

RESEARCH ARTICLE DEVELOPMENTAL BIOLOGY

OPEN ACCESS

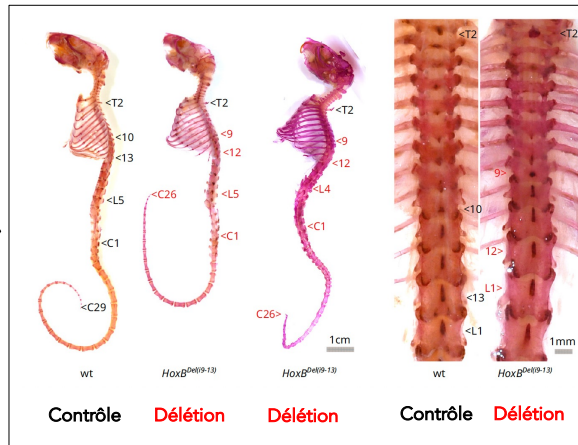
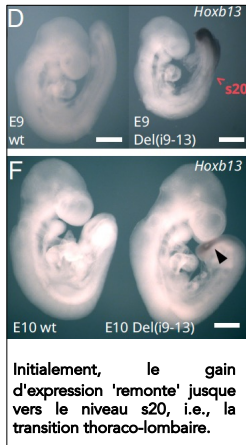


CTCF-dependent insulation of *Hoxb13* and the heterochronic control of tail length

Lucille Lopez-Delisle¹, Zeyad Zakari¹, Kella Bocharon¹, Pierre Ossel², Alexandre Mayran¹, Fabrice Darbellet¹, Bénédicte Maccroz¹, Hoare Rakak¹, and Denis Duboule^{1,2}



Ingénierie de chromosomes chez la souris par utilisation des outils *Crispr/Cas9*:



43

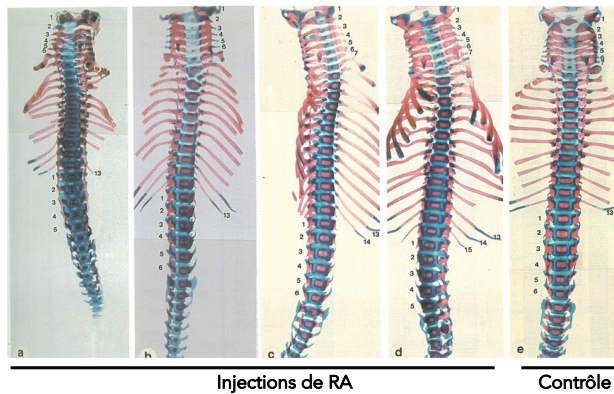


Cell, Vol. 67, 69–104, October 4, 1991, Copyright © 1991 by Cell Press

Homeotic Transformations of Murine Vertebrae and Concomitant Alteration of *Hox* Codes Induced by Retinoic Acid

Michael Kessel and Peter Gruss
Abteilung für Molekulare Zellbiologie
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie
P.O. Box 2841
D-3400 Göttingen
Federal Republic of Germany

Variations de la formule vertébrale suite à des injections d'acide rétinoïque (RA) dans des mères gestantes aux jours 7 ou 8 (phénotypes accompagnés par des changements de domaines *Hox*...)



44

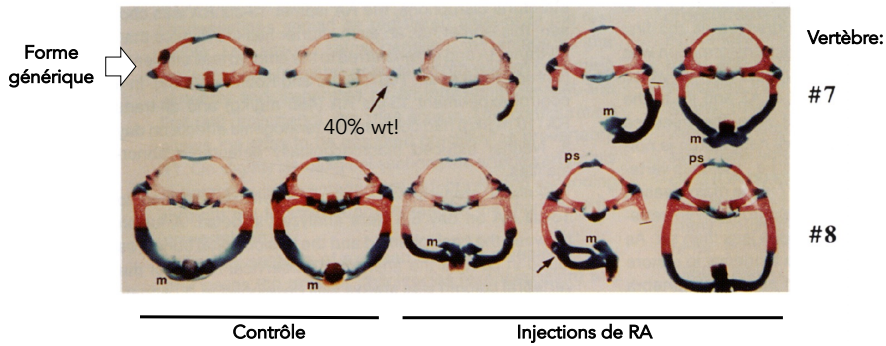


Cell, Vol. 67, 89-104, October 4, 1991, Copyright © 1991 by Cell Press

Homeotic Transformations of Murine Vertebrae and Concomitant Alteration of *Hox* Codes Induced by Retinoic Acid

Michael Kessel and Peter Gruss
Abteilung für Molekulare Zellbiologie
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie
P.O. Box 2841
D-3400 Göttingen
Federal Republic of Germany

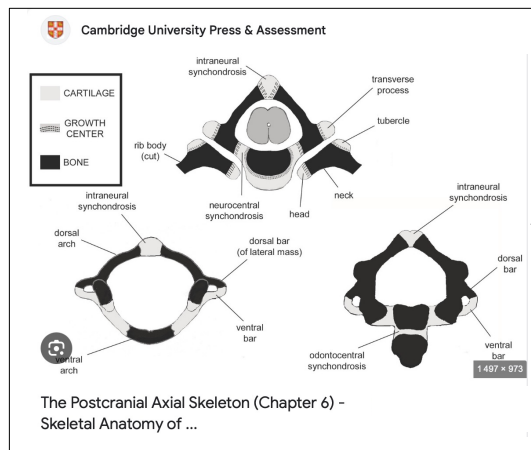
Variations de la formule vertébrale suite à des injections d'acide rétinoïque (RA) dans des mères gestantes aux jours 7 ou 8 (phénotypes accompagnés par des changements de domaines *Hox*...)



45



Les vertèbres sont construites de façon modulaire, avec des centres d'ossification primaires et secondaires qui s'intègrent dans une forme relativement générique provenant de la formation initiale de la structure par les cellules du sclérotome.



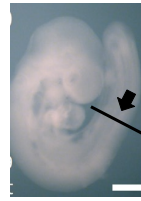
Formes construites par des modifications locales des taux de croissances des modèles cartilagineux, d'extension des centres d'ossifications etc

How to build the initial generic structure ?

46



Les vertèbres sont construites de façon modulaire, avec des centres d'ossification primaires et secondaires qui s'intègrent dans une forme relativement générique provenant de la formation initiale de la structure par les cellules du sclérotome.



Patterning and Differentiation of the Vertebrate Spine

Jérôme Chal¹ and Olivier Pourquie^{1,2,3}
¹Stowers Institute for Medical Research
²Howard Hughes Medical Institute
³Department of Anatomy and Cell Biology
The University of Kansas School of Medicine
Kansas City, Kansas 66103

Sclérotome:

- 1) transformation des cellules (EMT)
- 2) Migration des cellules

