

> pourrait voir certaines versions de ces enregistreurs incorporées dans les thérapies cellulaires», bien que ce ne soit pas pour tout de suite, admet-il. «Je ne vais pas injecter mon enregistreur CRISPR à un patient.»

La lutte contre le cancer est le domaine où les nouvelles méthodes pour établir les lignages cellulaires vont probablement d'abord faire leurs preuves. «Le cancer est une maladie de lignées – une maladie de cellules souches», explique Christopher Walsh. Des chercheurs se sont ainsi attelés à la recherche de l'origine des cellules métastatiques qui émergent de la tumeur primaire et envahissent parfois des organes distants. Elles semblent être les cellules cancéreuses les plus difficiles à vaincre et les plus susceptibles de tuer les patients.

Une équipe dirigée par Nick Navin, généticien au centre du cancer MD Anderson de l'université du Texas, à Houston, a publié en mai dernier une généalogie des cellules de deux cancers du côlon. Les résultats ont montré que les cellules métastatiques ayant envahi le foie partageaient un grand nombre de mutations avec les tumeurs primaires dont elles provenaient. Ce qui suggère que les métastases ont émergé à un stade tardif de la tumeur et qu'elles n'ont pas eu besoin de beaucoup de nouvelles mutations pour se répandre.

SUIVRE CHAQUE LIGNÉE TOUT AU LONG DE LA VIE

L'étude des lignages pourrait aussi montrer si les tumeurs se développent à partir d'une seule cellule, comme l'ont avancé des généticiens, ou si, au contraire, elles proviennent de plusieurs cellules, comme le suggèrent des études d'imagerie. Nick Navin pense que des approches similaires pourraient être utilisées pour orienter le traitement. Son équipe, ainsi que d'autres chercheurs, suivent des lignées de cellules cancéreuses chez des patients depuis le début de leur traitement. Ils espèrent que ces études mettront en lumière des lignées résistantes, ce qui aiderait les médecins à choisir des traitements plus adaptés et à les modifier au cours de la thérapie.

Cependant, à l'heure actuelle, dans ce domaine, les promesses devancent de beaucoup la réalité. Et le lignage cellulaire de *C. elegans* effectué par John Sulston domine toujours les tentatives actuelles. Stephen Quake, un bio-ingénieur de l'université Stanford, en Californie, a développé sa propre méthode fondée sur CRISPR pour suivre la généalogie des cellules et, comme John Sulston, il a décidé de la tester sur le petit ver. «C'est intéressant d'avoir une référence», explique-t-il. Avec son équipe, il a séquencé les génomes des cellules d'un animal adulte après avoir introduit des mutations à l'aide de CRISPR durant son développement. L'étude a duré bien moins

longtemps que l'année et demie nécessaire à John Sulston avec son microscope. Mais Stephen Quake note que le résultat obtenu était aussi moins complet. Certes, l'expérience a capté une transition clé dans le développement du ver – à savoir la séparation des cellules destinées à former l'intestin de celles concernant le reste de l'organisme –, mais il manque les

Nous ne savons pas combien de voies différentes il existe pour construire un cœur

Alexander Schier, biologiste du développement
à l'université Harvard

détails d'une grande finesse que John Sulston a observés de ses yeux. «Je vais être totalement franc, je ne suis pas très impressionné par mes résultats», explique Stephen Quake, qui n'a même pas prévu de publier son travail devant la prolifération des publications utilisant la même technique. «Personne n'a encore vraiment réussi pour l'instant», précise-t-il.

John Sulston aurait-il mis la barre trop haut avec *C. elegans*? Selon Jan Philipp Junker, «le concept de généalogie cellulaire est très influencé par le travail de Sulston». Et mériterait d'être repensé.

Chez les poissons, les souris et les humains, chaque généalogie cellulaire est unique et évolue au cours de la vie de l'individu, au fur et à mesure que les tissus se réparent et se régénèrent. Jan Philipp Junker et d'autres espèrent que les nouvelles techniques vont permettre aux biologistes de s'intéresser à la variabilité dans ces arbres généalogiques – entre les individus, entre leurs organes et dans le temps. Comme Alexander Schier le souligne: «Nous ne savons pas combien de voies différentes il existe pour construire un cœur.»

Pour Michael Elowitz, ce vaste inconnu pourrait rendre ce genre de travaux révolutionnaires. «Cela changera le genre de questions que l'on se posera.» La cartographie de John Sulston a guidé les biologistes sur un territoire inconnu et ces nouvelles techniques pourraient faire de même. «On ne peut pas vous dire ce que l'on va trouver, mais le sentiment général est que nous allons découvrir de nouveaux continents à explorer.» ■

BIBLIOGRAPHIE

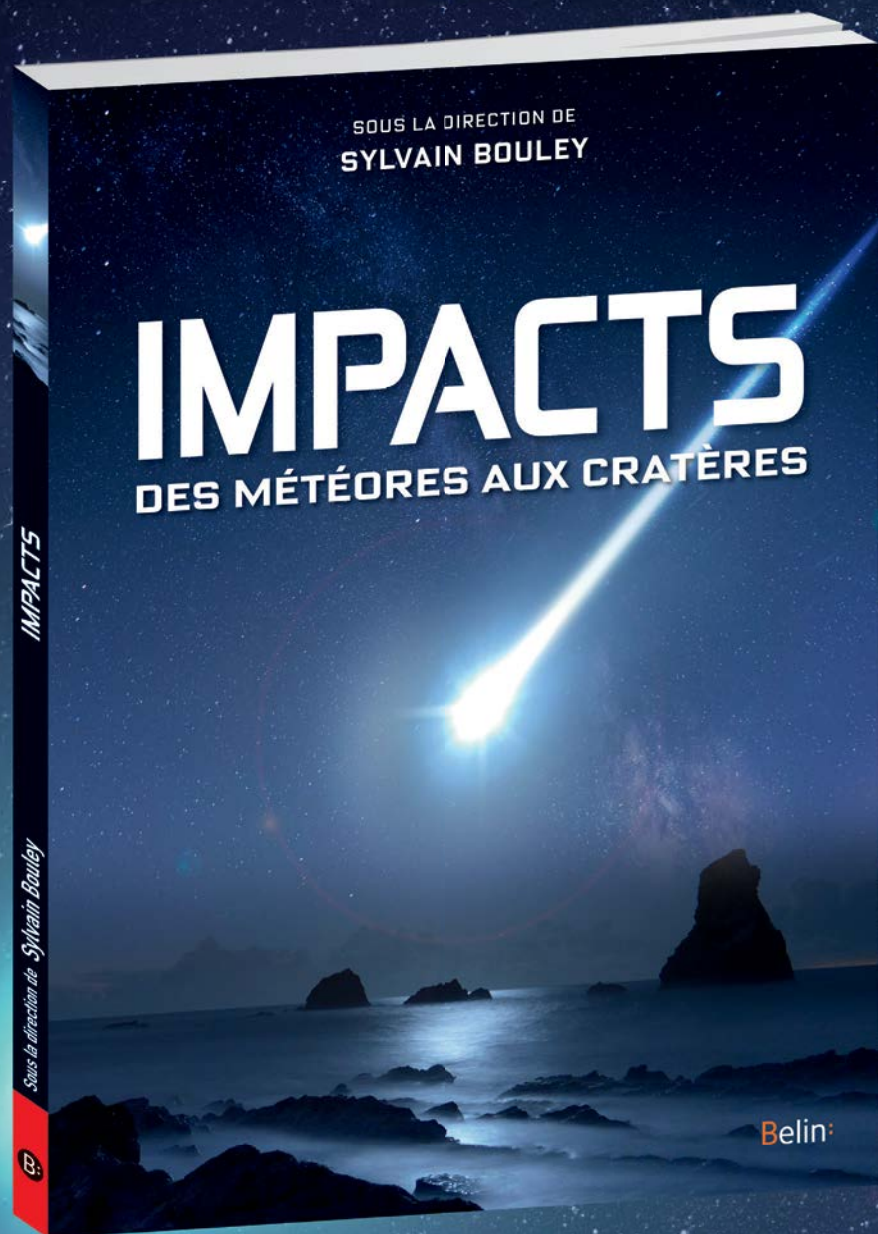
J. E. Sulston et al., **The embryonic cell lineage of the nematode *Caenorhabditis elegans***, *Dev. Biol.*, vol. 100, pp. 64-119, 1983.

D. Frumkin et al., **Genomic variability within an organism exposes its cell lineage tree**, *Plos Comput. Biol.*, vol. 1, e50, 2005.

J. P. Junker et al., **Massively parallel clonal analysis using CRISPR/Cas9 induced genetic scars**, *Biorxiv*, 4 janvier 2017.

R. Kalhor et al., **Rapidly evolving homing CRISPR barcodes**, *Nature Methods*, vol. 14, pp. 195-200, 2017.

Le premier récit complet des
rencontres, parfois catastrophiques,
qui se produisent entre
les astéroïdes et les planètes !





La durée d'une vie humaine s'est révélée suffisante pour sélectionner chez le renard sauvage des caractères qui font de lui un animal de compagnie.

L'ESSENTIEL

> Les humains ont domestiqué le loup et produit le chien au cours des dernières dizaines de milliers d'années, mais on ignore comment exactement.

> Des chercheurs russes ont tenté de reproduire en accéléré une domestication analogue à celle du loup, en procédant sur des renards à une sélection fondée sur la docilité.

> En quelques générations, ils ont obtenu des renards amicaux et dociles, dotés aussi de certains traits physiques associés à la domestication.

> Après plusieurs dizaines de générations, ces caractéristiques se sont accentuées. L'expérience se poursuit.

LES AUTEURS



LYUDMILA TRUT
professeure à l'Institut
de cytologie
et de génétique
de Novossibirsk
(Fédération de Russie)



LEE ALAN DUGATKIN
éthologue et historien
des sciences
à l'université
de Louisville,
aux États-Unis

Comment transformer un renard en chien

DES RENARDS AU MUSEAU ARRONDI, DOTÉS D'UNE QUEUE TOUFFUE QU'ILS REMUENT DE PLAISIR À LA VUE DES HUMAINS... CES DRÔLES DE CANIDÉS AFFECTUEUX SONT LE FRUIT D'UNE EXPÉRIENCE ORIGINALE MENÉE DEPUIS PRÈS DE 60 ANS EN SIBÉRIE POUR MIEUX COMPRENDRE LA DOMESTICATION.

Il court vers moi, en remuant sa queue. Ses yeux affectueux sont pleins de joie. Il saute dans mes bras et se frotte contre mon visage. Comme un chien le ferait, sauf qu'il s'agit d'un renard argenté de Sibérie.

Cet individu et ses proches parents sont le fruit des 58 générations qui se sont succédé dans le cadre d'une expérience d'élevage sélectif, réalisée afin de tenter de découvrir les secrets de la domestication et de comprendre comment les humains ont pu transformer des loups en de premiers chiens.

J'ai 83 ans aujourd'hui. Quand je repense à cette expérience à laquelle j'ai consacré les trois quarts de ma vie, mes pensées vagabondent parfois jusqu'à cet avertissement >

✓ donné par le renard au petit prince dans le grand classique d'Antoine de Saint-Exupéry: «Tu deviens responsable pour toujours de ce que tu as apprivoisé.»

Je suis donc devenue responsable de ces renards peu de temps après ma première rencontre en 1958 avec mon mentor et ami Dmitri Beliaïev (disparu en 1985). Je terminais mes études à l'université d'État de Moscou quand j'entendis dire que Beliaïev s'apprêtait à rejoindre l'Institut de cytologie et génétique nouvellement fondé à Novossibirsk et qu'il recherchait des étudiants pour participer à une expérience sur la domestication qu'il était sur le point de lancer.

Dès ma première rencontre avec Beliaïev, je fus frappée par le fait qu'il me traitait en égale, moi qui n'étais qu'une étudiante. Il m'expliqua l'idée essentielle de la recherche, qui consistait à étudier le processus de la domestication en «accélééré»: «Je veux produire un chien à partir d'un renard», déclarait-il. Génération après génération, nous allions élever et sélectionner les renards qui interagissaient le plus positivement avec les humains. Si ce processus fonctionnait comme nous pensions qu'il le ferait, la domestication de ces renards – peut-être apparentée au processus qui a transformé des loups en chiens – dévoilerait ses rouages devant nos yeux.

Au moment de quitter le bureau de Beliaïev, je désirais déjà être de l'aventure, ce qui impliquait de partir pour Novossibirsk, la plus grande ville de Sibérie. J'étais enthousiasmée par l'idée de faire partie de la première génération de chercheurs peuplant *Akademgorodok* (littéralement la «petite ville académique»), la cité des sciences nouvellement fondée dans cette ville, et de collaborer avec un homme dont je sentais qu'il s'agissait d'un penseur révolutionnaire. Et c'est ainsi que, peu après, mon mari, notre fille en bas âge et moi prîmes le train pour un long voyage vers l'est depuis Moscou.

L'hypothèse de Beliaïev relative au processus de la domestication animale était à la fois simple et radicale. Ce chercheur en était venu à penser que la caractéristique définissant l'animal domestiqué était sa docilité. Donc, sur le plan évolutif, la domestication a dû être réalisée par nos ancêtres pour l'essentiel en choisissant les animaux les moins agressifs et les moins craintifs vis-à-vis des humains. La docilité était la clé d'un élevage visant à obtenir les autres caractéristiques recherchées. Que l'on ait recherché du lait, de la viande, de la protection, de la compagnie ou tout autre trait ou bien, il a fallu que nos chiens, vaches, chevaux, chèvres, moutons, cochons et chats soient avant tout dociles.

Beliaïev pensait en outre que la plupart, sinon tous les autres traits que présentent de nombreux animaux domestiques, étaient des



1

sous-produits de la sélection progressive des animaux les plus dociles. Aujourd'hui, nous désignons l'ensemble de ces caractéristiques – une queue frisée, des oreilles pendantes, un pelage marbré, la conservation à l'âge adulte de traits juvéniles (rondeur, museau émoussé), une moindre dépendance vis-à-vis de la reproduction saisonnière stricte – par l'expression «syndrome de domestication».

Et c'est ainsi que, sous la direction de Beliaïev, j'ai élevé des renards et sélectionné les plus dociles d'entre eux

Et c'est ainsi que, sous la direction de Beliaïev, mais aussi avec une certaine part d'autonomie s'agissant des problèmes expérimentaux quotidiens, j'ai élevé des renards, initialement recueillis dans des élevages d'animaux à fourrure de toute l'Union soviétique, et sélectionné les plus dociles d'entre eux.

Chaque année, je faisais passer des tests initiaux à des centaines de renards en



À l'établissement de recherche sibérien, renards et chercheurs prennent la pose (photographies 1 et 2). Lyudmila Trut (photographie 3) caresse Penka, un renardeau né en 1974 de Pushinka, à l'époque où la chercheuse, Pushinka et sa portée vivaient dans la même maison.



appliquant le protocole normalisé que nous avons mis au point. Protégée par des gants de cinq centimètres d'épaisseur, je m'approchais de chaque renard, me plaçais debout face à sa cage fermée, en ouvrais la porte et introduisais un bâton à l'intérieur. Puis j'attribuais une note aux réactions du renard sur une échelle où les individus les plus calmes obtenaient les scores les plus élevés.

LA SÉLECTION DE L'« ÉLITE » RENARDIÈRE

Les premières années, la grande majorité de ces renards ressemblaient davantage à des dragons cracheurs de feu qu'à des chiens: ils devenaient extrêmement agressifs lorsque je m'approchais ou plaçais le bâton dans la cage. Ces «renards à faible score» auraient aimé m'arracher la main, j'en suis sûre. D'autres renards avaient un score faible parce qu'ils se tapissaient au fond de leur cage tellement ils avaient peur. Mais un petit nombre d'animaux restaient calmes durant le test, en observant ce qui se passait sans réagir d'une façon ou de l'autre. Ce sont ces animaux que nous sélectionnions afin qu'ils se reproduisent et donnent naissance à la génération suivante. À chaque génération, je notais tous les détails du développement de chaque individu, depuis le stade de nouveau-né jusqu'à celui d'adulte. Nous prenions particulièrement soin d'éviter la consanguinité, car ses effets génétiques négatifs auraient pu fausser les résultats de notre expérience.

Même les renards calmes des quelques générations initiales n'étaient pas

particulièrement «sociables» envers les gens – dont ils semblaient tolérer, mais pas apprécier, la présence. Toutefois, un indice prometteur m'indiquait déjà de ce qui allait advenir à la quatrième puis à la cinquième génération: certains renardeaux, à peine capables de marcher, remuaient leur petite queue lorsque je m'approchais d'eux. Puis vint la génération six.

Comme nous l'avons écrit en 2009 dans la revue *Bioessays*, «à la sixième génération, sont apparus des renardeaux qui recherchaient avec empressement le contact humain, en remuant la queue, en gémissant, en poussant de petits cris plaintifs et en léchant à la façon d'un chien». L'apparition de cet ensemble de traits comportementaux était si frappante que nous avons qualifié ces animaux d'«élite». Ces petits renards levaient même les yeux quand ils entendaient leur nom. Comme nous l'avons écrit dans notre contribution à la seconde édition d'un livre sur la génétique du chien en 2012 (*The Genetics of the Dog*, CABI Publishing), tout indiquait qu'ils désiraient très vivement la compagnie de l'homme. En outre, ces renardeaux apprivoisés réagissaient à des stimuli sonores deux jours plus tôt et ouvraient les yeux un jour plus tôt que leurs congénères non apprivoisés, comme s'ils se préparaient à interagir avec les gens le plus tôt possible.

Tous les humains, même les plus endurcis, qui rencontraient des renards d'«élite» tombaient sous leur charme. Un soir, après le départ des membres de l'équipe, Beliaïev fit entrer dans notre établissement de recherche un certain général Lukov. Ce célèbre officier de l'armée soviétique était un homme austère et endurci par les horreurs de la guerre. Toutefois, quand j'ouvris la cage de l'une des

► femelles d'«élite» et que celle-ci se mit à gambader avant de venir se coucher près de moi, l'attitude digne du général disparut complètement. Apparemment étonné, il s'approcha de la renarde, s'accroupit et se mit à lui caresser longuement la tête.

Au sein de cette sixième génération, les membres de l'élite ne constituaient que 2 % des renards élevés, mais leur nombre augmenta ensuite à chaque génération, de sorte qu'ils représentent aujourd'hui 70 % de l'effectif.

LES EMBRYONS TRANSPLANTÉS MONTRENT L'IMPLICATION DE LA GÉNÉTIQUE

Beliaïev et moi étions des généticiens de formation. Or toute expérience sur la domestication est aussi une étude de génétique évolutive. En particulier, nous voulions être certains que les changements observés chez les renards domestiqués étaient bien d'origine génétique. Nous avons donc mis au point un protocole impliquant des renards dociles et des renards issus d'un autre groupe constitué au cours de notre expérience: des animaux sélectionnés parce qu'ils se montraient agressifs envers les humains. Des générations de sélection au sein de ce groupe avaient en effet conduit à ce que nous pourrions décrire comme un équivalent, chez les renards, du Cerbère, ce chien à plusieurs têtes qui garde la porte des enfers dans la mythologie grecque. Ces renards-là étaient méchants, aucun doute là-dessus.

Notre idée était de transplanter des embryons provenant de mères dociles dans l'utérus de mères agressives, et vice-versa. Si les renardeaux nouveau-nés se comportaient comme leur mère biologique, et non comme leur mère porteuse, nous pourrions être sûrs que la docilité et l'agressivité sont des caractères fondamentalement génétiques.

Chaque transplantation impliquait deux femelles en gestation depuis une semaine environ, l'une docile et l'autre aggressive. Après les avoir anesthésiées, je faisais une incision chirurgicale dans l'abdomen de l'une d'elles et localisais l'utérus et ses trompes droite et gauche contenant chacune des embryons implantés. J'enlevais alors les embryons d'une trompe de la femelle donneuse et les plaçais doucement dans un liquide nutritif. Je répétais ensuite la procédure, retirant les embryons de l'une des trompes de la femelle receveuse, mais cette fois en remplaçant ceux-ci par les embryons provenant de la femelle donneuse. Dans certaines de ces transplantations, la donneuse était une femelle docile et la receveuse une femelle aggressive. Les rôles étaient inversés dans d'autres transplantations.

Toutefois, sept semaines plus tard, après la naissance des renardeaux, nous devions déterminer quels membres de la portée



descendaient biologiquement de la mère et lesquels avaient été transplantés. Les renards eux-mêmes m'aiderent à résoudre ce problème: chez ces animaux, la couleur du pelage est en effet une caractéristique génétique, de sorte qu'elle pouvait servir de marqueur de leur lignée. Il suffisait de la définir assez bien.

Avec mon amie et collègue de longue date Tamara Kuzhutova, nous notions scrupuleusement le comportement adopté par les renardeaux dès leurs premières interactions avec des humains. Je me souviens en particulier d'une femelle aggressive et de ses petits, certains agressifs et d'autres pas. Même s'ils marchaient à peine, les renardeaux dociles se précipitaient vers la porte de la cage en remuant la queue dès qu'un humain se trouvait à proximité. Ce comportement inapproprié semblait agacer la mère, qui grognait, les saisissait par le cou et les lançait vers l'arrière de la «tanière» aménagée dans la cage.

Quant aux descendants biologiques de la mère aggressive, ils répondaient aux attentes de celle-ci: ils grognaient de façon aggressive et couraient d'eux-mêmes vers le fond de la cage. Nous avons observé ce comportement à maintes reprises: les renardeaux se comportaient comme leur mère biologique, et non comme leur mère porteuse. La docilité et l'agressivité envers les humains étaient donc bien des traits génétiques.

En 1974, nous en étions à 15 générations expérimentales. Comme Beliaïev l'avait prédit,

Ce renardeau domestiqué apprécie le contact avec l'homme. Son museau arrondi et son pelage tacheté diffèrent de ceux de ses ancêtres.