

# Épigénétique : nous sommes plus que la séquence de nos gènes

## *REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE*

Corpet Armelle\*

\* Ph.D., Maître de Conférences Universitaire, Institut NeuroMyoGène, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR 5310 - INSERM U1217, Lyon, France

### RÉSUMÉ

Au cœur de chacune de nos cellules se trouve l'ADN qui est le porteur de notre information génétique. Cet ADN s'enroule autour de protéines histones pour former une structure nucléoprotéique, la chromatine, qui permet la compaction de l'ADN dans le noyau. Dans cette revue, nous verrons en quoi la chromatine n'est pas inerte mais est au contraire une structure dynamique, porteuse d'une information épigénétique qui permet la modulation de l'expression des gènes participant ainsi à définir l'identité cellulaire. Nous étudierons en quoi l'environnement cellulaire et extra-cellulaire peut influencer les modifications épigénétiques et par conséquent potentiellement altérer le phénotype cellulaire. Enfin, nous discuterons de l'héritabilité des marques épigénétiques à travers les divisions cellulaires méiotiques, soulevant la question d'une transmission à travers les générations de certaines caractéristiques acquises.

**MOTS-CLÉS** : épigénétique ; identité ; hérédité ; environnement.

### Introduction

Qu'est-ce qui définit notre identité ? Cette interrogation anime l'Homme depuis des siècles et peut être abordée sous différents points de vue, de la philosophie à la sociologie en passant par l'évolution et la génétique. Cette question peut également être considérée à différentes échelles, en allant de l'organisme dans sa globalité à l'échelle tissulaire, cellulaire ou moléculaire. Dans cette revue, je vais tenter d'éclairer ce qui définit l'identité des cellules en me focalisant sur le domaine de la génétique et en mettant en lumière les apports d'une nouvelle discipline, l'épigénétique. En utilisant l'organisme humain comme modèle, je montrerai en quoi ces deux disciplines, la génétique et l'épigénétique, auxquelles s'ajoute une composante environnementale, sont complémentaires et essentielles pour définir notre phénotype à l'échelle cellulaire, c'est à dire l'ensemble des caractéristiques visibles, qualifiables ou quantifiables, qui décrivent nos cellules et donc leur identité. Je discuterai également de l'héritabilité

des marques épigénétiques à travers les générations, un point hautement débattu et très en vogue auprès du grand public à l'heure actuelle en raison des implications biomédicales potentielles.

### I. Les marques épigénétiques contribuent à définir l'identité cellulaire

Nous sommes tous issus d'une cellule unique, la cellule-œuf issue de l'union d'un ovule et d'un spermatozoïde lors de la fécondation. Et pourtant, à l'âge adulte, notre corps est composé d'environ 30 000 milliards de cellules (Bianconi et al., 2013; Sender et al., 2016), qui constituent les unités biologiques structurelles et fonctionnelles spécialisées de nos tissus. Parmi les 200 types cellulaires différents présents dans le corps humain, on trouve par exemple les neurones, spécialisés dans la transmission d'informations de par leurs prolongements particuliers ou alors les cellules musculaires aux propriétés contractiles qui vont permettre aux muscles d'exécuter

des mouvements. Nos cellules possèdent toutes le même patrimoine génétique qui a été reçu pour moitié de notre père et pour moitié de notre mère lors de la fécondation puis qui a été copié et transmis fidèlement à travers les divisions cellulaires mitotiques au cours du développement. Ce patrimoine génétique est présent au sein du noyau de nos cellules sous forme d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique), dont la séquence ordonnée des bases (adénine, cytosine, guanine et thymine : A, C, G et T) est le support essentiel de notre information génétique. Historiquement, la génétique, fondée par Gregor Mendel à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, est la science qui étudie la transmission des caractères et de l'information génétique. C'est l'ADN reçu de nos parents qui explique la transmission de certaines caractéristiques visibles à l'échelle de l'organisme, comme la couleur de nos yeux par exemple. L'ensemble de l'ADN constitue le génome qui définit notre identité du point de vue génétique. A l'échelle moléculaire, la génétique s'intéresse à l'expression de l'information génétique : ce sont les gènes portés par l'ADN qui contiennent les instructions autorisant la transcription d'un ARN, copie simple-brin de l'ADN qui sera traduit pour permettre la synthèse de protéines spécialisées, acteurs moléculaires essentiels des cellules (Crick, 1970).

L'ère de la génétique a culminée en 2001 avec l'achèvement quasi-complet du séquençage du génome humain constitué de 3 milliards de paires de bases (Lander et al., 2001; Venter et al., 2001). Pourtant, il apparaît que la connaissance de l'ADN seul ne suffit pas à expliquer comment nos gènes fonctionnent et définissent l'identité de nos cellules. Comment expliquer que nos cellules possédant le même patrimoine génétique présentent des caractéristiques phénotypiques pourtant si différentes ? Il est désormais admis que *l'identité cellulaire est le résultat de l'expression d'une combinaison spécifique de gènes pour chaque type cellulaire*. Chaque cellule n'exprime que quelques milliers de gènes sur les 20 000 gènes environ du génome humain. La question revient donc à comprendre comment les cellules spécifient le niveau de lecture de l'information génétique, c'est à dire comment l'expression des gènes est régulée dans l'espace et dans le temps pour déterminer l'identité cellulaire et son héritabilité. Ce patron d'expression spatial et temporel des gènes doit tout d'abord être établi puis maintenu au cours des divisions cellulaires, deux processus connectés mais distincts.

### ***1.1) De l'établissement au maintien des marques épigénétiques au cours du développement embryonnaire : les différentes définitions de l'épigénétique***

La cellule-œuf est totipotente, c'est à dire qu'elle peut engendrer tous les types cellulaires du corps humain par un processus appelé différenciation cellulaire. L'établissement des différents types cellulaires au cours du développement dépend en grande partie de la liaison coordonnée de centaines de facteurs de transcription qui se lient spécifiquement à certaines séquences d'ADN pour activer ou réprimer les gènes de certaines lignées cellulaires (Peter and Davidson, 2011). Cette phase d'établissement du patron d'expression des gènes se rapproche de la première définition du mot épigénétique

qui a été donnée par Conrad Waddington en 1942 : il propose le terme épigénétique pour étudier la spécialisation des cellules au cours du développement et définit l'épigénétique comme l'étude des mécanismes par lesquels le génotype engendre le phénotype au cours du développement (Deichmann, 2016; Waddington, 1942).

Waddington veut ainsi réconcilier le domaine de la génétique et celui de l'embryologie (appelée biologie du développement actuellement). Il s'appuie sur la théorie de l'épigénèse développée par Aristote, qui stipule que l'organisme se construit progressivement au cours du développement embryonnaire. Cette théorie s'oppose fortement au 18<sup>ème</sup> siècle à la théorie de la préformation qui propose que les structures adultes sont déjà pré-existantes dans la cellule-œuf. Ainsi le terme épigénétique de Waddington rassemble les mots épigénèse et génétique pour mettre en lumière le rôle des gènes joué au cours du développement embryonnaire et comment en étant progressivement 'allumés' ou 'éteints', ces gènes contribuent à la réalisation progressive d'un organisme ayant une organisation bien définie, avec des phénotypes cellulaires distincts. Les mécanismes épigénétiques ainsi énoncés concernent donc la différenciation cellulaire au cours du développement embryonnaire et sont conservés à travers les divisions cellulaires (mitoses). Une révolution conceptuelle a lieu au cours des années 1960-1980s. Cette révolution s'appuie sur des données expérimentales montrant que des cellules différenciées en culture engendrent des cellules présentant le même phénotype après division cellulaire. Les cellules filles héritent donc non seulement de l'ADN de leur cellule-mère, mais aussi de son état d'activité : les gènes actifs le restent et les gènes éteints dans la cellule maternelle sont gardés inactifs dans la cellule-fille. La découverte des acteurs moléculaires non spécifiques de la séquence d'ADN (cf I.2) qui permettent de garder en mémoire l'activité transcriptionnelle de la cellule à travers les divisions cellulaires (phase de maintien) ouvre alors sur une deuxième définition plus moléculaire de l'épigénétique introduite par Riggs et Holliday (puis modifiée par d'autres) (Allis and Jenuwein, 2016; Bird, 2007; Cavalli and Heard, 2019; Deichmann, 2016; Holliday, 1986; Morange, 2005; Riggs et al., 1996). L'épigénétique est alors définie comme l'étude des mécanismes moléculaires qui permettent de changer, de manière héritable, l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN. Les mécanismes épigénétiques permettent ainsi de stabiliser le programme d'expression des gènes établi au cours du développement et de conserver en mémoire l'identité cellulaire (Allis and Jenuwein, 2016).

Cependant, alors que ces deux premières définitions impliquaient nécessairement une héritabilité mitotique de l'état d'activité des gènes (phase de maintien du patron d'expression des gènes dans les cellules à travers les divisions cellulaires), par extension, la définition moléculaire de l'épigénétique s'est élargie pour considérer toutes les molécules connues participant à la régulation épigénétique des gènes, même dans un contexte où on ne considère pas leur fonction dans le maintien de la mémoire cellulaire (Cavalli and Heard, 2019). Alors que cette notion d'héritabilité des marques et molécules épigénétiques à travers les divisions cellulaires fait toujours débat actuellement, il paraît intéressant

de conserver cette troisième définition plus large qui reflète mieux pour les non-spécialistes le vaste domaine de l'épigénétique : « l'épigénétique est l'étude des molécules et mécanismes qui peuvent perpétuer des états alternatifs d'activité des gènes dans le contexte d'une même séquence d'ADN » (Cavalli and Heard, 2019). Cette définition peut donc s'appliquer en l'absence de division cellulaire dans des cellules post-mitotiques comme les neurones par exemple, et se rapproche d'un sens où épigénétique = épi + génétique avec « epi » qui signifie « au-dessus ». L'épigénétique est une couche d'information moléculaire qui se superpose à la séquence d'ADN permettant au génome de fonctionner de manière différentielle dans différents types cellulaires et ainsi de définir l'identité cellulaire (Greally, 2018).

## 1.2) Les marques épigénétiques au niveau moléculaire

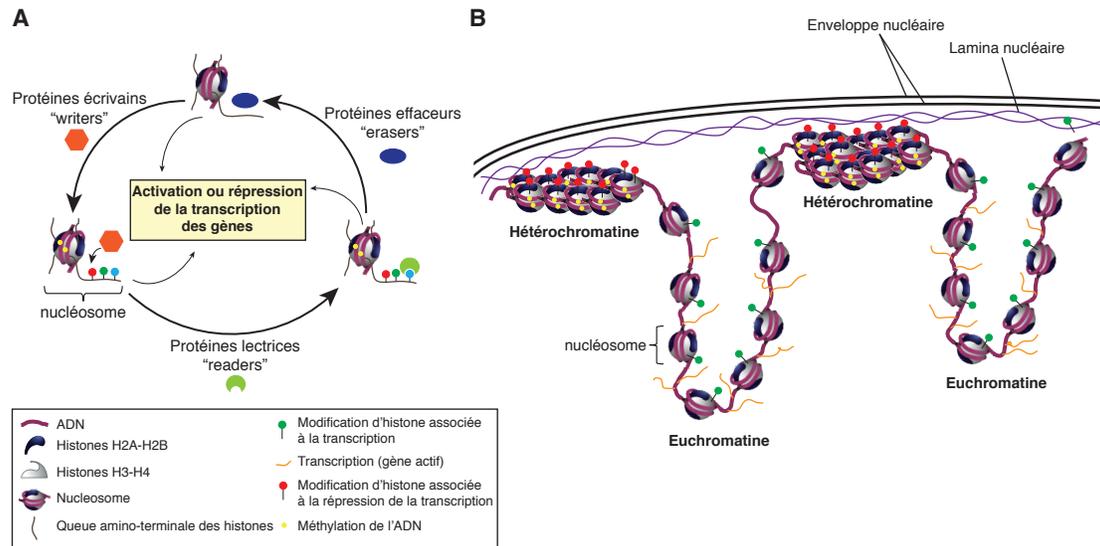
Mais alors quelles sont les marques épigénétiques qui permettent d'établir et de maintenir un patron spécifique d'expression des gènes dans chaque type cellulaire ? Il faut tout d'abord rappeler au niveau moléculaire l'organisation de l'ADN dans le noyau. L'ADN s'enroule autour de protéines spécialisées, les histones, pour former une structure complexe et répétée appelée chromatine dont l'unité de base est appelée le nucléosome (Kornberg, 1974). Cette organisation permet non seulement la compaction d'environ 2 mètres d'ADN dans un noyau de quelques micromètres de diamètre mais est également la principale source d'information épigénétique qui joue un rôle essentiel pour moduler l'accès à l'information génétique et pour préserver les états d'expression des gènes au fil des divisions cellulaires.

Un premier niveau de régulation concerne la chromatine elle-même : elle peut être modifiée au niveau de l'ADN ou au niveau des histones. La méthylation de l'ADN consiste en l'ajout covalent d'un groupement méthyle sur une base cytosine de l'ADN. Lorsqu'elle se produit sur les séquences promotrices des gènes, il y a généralement une répression de l'expression des gènes (Jones, 2012). Les histones peuvent également être modifiées avec de nombreux groupements chimiques différents tels que l'acétylation, la méthylation ou la phosphorylation déposés par des protéines « écrivains » (« writers »). Ces modifications peuvent directement altérer l'enroulement de l'ADN autour des histones, ou alors permettre le recrutement de protéines dites « lectrices » (« readers ») qui reconnaissent les marques portées par les histones et qui influencent la structure locale de la chromatine. Ces modifications d'histones ou l'incorporation d'histones légèrement différentes (variants d'histones) peuvent favoriser ('allumer') ou au contraire bloquer ('éteindre') l'expression des gènes (Bannister and Kouzarides, 2011; Henikoff and Smith, 2015). Par exemple, lorsque les modifications favorisent la compaction de la chromatine, les gènes sous-jacents sont moins accessibles à la machinerie de transcription et le recrutement des facteurs de transcription est inhibé ce qui mène à l'extinction des gènes (Allis and Jenuwein, 2016). Toutes ces modifications constituent autant de marques épigénétiques regroupées sous le terme d'épigénome. Ces modifications sont réversibles et peuvent être effacées par des protéines dites « effaceurs »

(« erasers ») (Figure 1A). De plus, le repliement en 3D de l'ADN au sein du noyau ainsi que la présence d'ARN non-codants ajoute un niveau de régulation supplémentaire dans l'expression du génome (Allis and Jenuwein, 2016).

Ainsi, si l'on considère l'ADN comme une feuille de papier présente dans chacune de nos cellules, cet ADN est replié de façon variée dans les différents types cellulaires pour permettre de réguler l'accessibilité des différents gènes cellulaires : certains sont situés dans des zones peu condensées de la chromatine appelées euchromatine et sont actifs, quand d'autres sont situés dans des zones de chromatine très condensée appelée hétérochromatine et sont alors silencieux (Heitz, 1928). Cette illustration de l'épigénétique par l'art de l'origami met en exergue deux propriétés fondamentales des marques épigénétiques : à partir d'une même séquence d'ADN, on peut définir plusieurs identités cellulaires en « repliant » l'ADN de façon différente grâce à l'ensemble des marques épigénétiques qui définissent des zones plus ou moins condensées de la chromatine (Figure 1B). Ainsi, la cellule est définie à la fois de par le potentiel codant de son génome (les gènes qui vont dicter la couleur de l'œil ou de la peau par exemple) mais aussi de par son épigénome qui définit le patron d'expression des gènes et donc son identité (un mélanocyte). Pour un même génome (feuille de papier), on peut avoir plusieurs épigénomes (origamis). De plus, la deuxième propriété fondamentale des marques épigénétiques est qu'elles sont réversibles. Tel l'origami qui peut être déplié, les marques épigénétiques peuvent être effacées (on parle de reprogrammation) pour permettre de retourner à un état indifférencié. Cette reprogrammation peut être normale lors du développement des gamètes (effacement des marques présentes dans les cellules somatiques pour permettre le développement d'un nouvel individu à partir d'une cellule-œuf) (cf III.1), ou alors induite. La découverte d'un cocktail de 4 facteurs de transcription permettant de reprogrammer des cellules adultes en cellules souches pluripotentes induites par Yamanaka (Takahashi and Yamanaka, 2006; Yamanaka and Blau, 2010) a ouvert une voie excitante pour la modélisation de maladies *in vitro* et pour les thérapies cellulaires en médecine (pour revue (Bellin et al., 2012)).

Ainsi, au sein de la cellule-œuf, l'information génétique transmise par les gamètes va permettre l'exécution d'un programme développemental d'activation des gènes puis le patron d'expression des gènes sera conservé en mémoire grâce aux marques épigénétiques établies au cours du développement embryonnaire, et qui seront perpétuées même en l'absence du stimulus inducteur. Ces marques épigénétiques sont transmises de façon fidèle aux cellules-filles grâce à un ensemble de complexes protéiques épigénétiques qui maintiennent les modifications d'histones et de l'ADN au cours des divisions cellulaires. Les processus impliqués très complexes font l'objet de recherches intenses à l'heure actuelle et ne seront pas discutés dans cette revue (pour revue (Alabert and Groth, 2012)). Cependant, il apparaît clair qu'un ensemble de boucles de renforcement positives sont à l'œuvre au sein des cellules pour maintenir la mémoire de l'état chromatinien, assurant ainsi la stabilité de la mémoire cellulaire (Reinberg and Vales, 2018). Nos



**Figure 1 . A. Dynamique des marques épigénétiques. B. Les marques épigénétiques modulent l'expression des gènes.**

**A :** L'ADN (violet) s'enroule autour des protéines histones pour former le nucléosome, l'unité de base de la chromatine. Des modifications (groupements chimiques) peuvent être déposées sur les queues amino-terminales des histones ou sur l'ADN par des protéines écrivains (« writers »). Ces marques épigénétiques peuvent être lues par des protéines lectrices (« readers ») ou effacées par des protéines effaceurs (« erasers »). L'ensemble des modifications épigénétiques et leur régulation contribuent à moduler de façon dynamique la transcription des gènes. Modifié d'après (Falkenberg and Johnstone, 2014).

**B :** Au sein du noyau, l'ADN peut être modifié par l'ajout d'un groupement méthyle (en jaune) sur une cytosine. Les histones sont également la cible de modifications post-traductionnelles par ajout de groupements chimiques (acétylation, méthylation). Ces marques peuvent favoriser la transcription des gènes (en vert) ou au contraire la réprimer (en rouge). La compaction plus importante des nucléosomes près de l'enveloppe nucléaire définit des zones d'hétérochromatine, principalement répressives, au contraire des zones d'euchromatine plus relâchées dans lesquelles les gènes sont actifs. Des changements environnementaux, le vieillissement cellulaire ou des mutations dans les gènes codant pour la machinerie épigénétique affectent la dynamique des marques épigénétiques, menant à une augmentation de l'expression stochastique des gènes et potentiellement à des maladies telles que le cancer. Modifié d'après (Feinberg, 2018)

cellules se divisent quotidiennement et il est heureux qu'elles gardent en mémoire leur identité : une cellule de peau qui se divise ne pas va subitement se transformer en neurone, ce qui assure l'homéostasie physiologique dans notre corps.

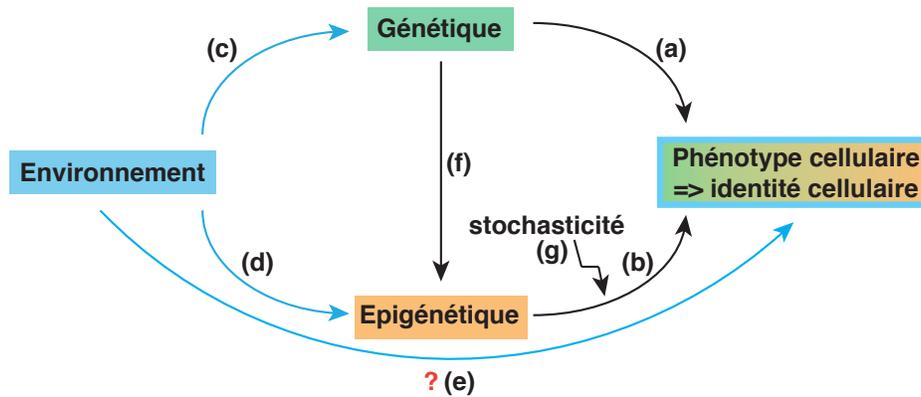
## II. Quelle influence de l'environnement sur l'épigénétique ?

### II.1) Quand et comment est-ce que l'environnement peut-il influencer les marques épigénétiques ?

Nous venons de voir dans cette première partie que l'identité cellulaire est le résultat d'une balance complexe entre génétique et épigénétique (Figure 2). Cet équilibre illustre les doubles contributions de l'inné et de l'acquis au phénotype cellulaire. La part de génétique, innée, va définir à l'échelle cellulaire quelles protéines pourront être fabriquées par les cellules (et donc la couleur de l'œil par exemple) (Figure 2a). Les marques épigénétiques acquises au cours du développement précoce participent à la définition du phénotype cellulaire (détermination d'une cellule pigmentaire de l'iris par exemple) (Figure 2b). Mais cette dichotomie doit être dépassée pour intégrer l'environnement dans un modèle plus complexe où les effets environnementaux interagissent avec la génétique et l'épigénétique pour enrichir la diversité des phénotypes cellulaires possibles (et expliquer les différences entre individus à l'échelle de l'organisme entier). L'environnement peut tout d'abord altérer le

programme génétique inné en créant des mutations génétiques qui peuvent modifier le phénotype (Figure 2c). Une mutation du gène *White* induite par des radiations chez la *Drosophile* provoque l'apparition d'un œil blanc au lieu d'un œil rouge brique par exemple.

Mais l'environnement peut aussi influencer directement l'établissement des marques épigénétiques (Figure 2d). Comment est-ce que cela peut se produire ? De façon intéressante, les enzymes de modifications (« writers ») qui déposent les marques épigénétiques sont dépendantes de la présence de co-facteurs tels que le groupement SAM (S-Adenosyl Methionine) pour la méthylation de l'ADN ou des histones, dont la disponibilité est le reflet du métabolisme cellulaire (pour revue (Berger and Sassone-Corsi, 2015)). Ainsi, des nourritures riches en groupements méthyles (acide folique ou vitamines B6 et B12) vont augmenter la disponibilité en facteur SAM et donc la possibilité de méthyler l'ADN ou les histones. L'environnement extérieur aux cellules influence donc leur métabolisme cellulaire ce qui impacte directement sur la dynamique d'établissement ou le maintien de l'épigénome. À l'inverse, des composés toxiques tels que le tabac ou le Bisphénol A (BPA) peuvent altérer le profil de méthylation de loci spécifiques de l'ADN entraînant par exemple l'extinction de gènes suppresseurs de tumeurs (pour revue (Feil and Fraga, 2012)). Le vieillissement cellulaire implique aussi un certain nombre de modifications épigénétiques globales au niveau de la chromatine, et des modifications du métabolisme cellulaire telles que la restriction calorique pourraient ralentir le vieillissement via un impact sur la



**Figure 2 Le phénotype cellulaire est le résultat d’une balance complexe entre génétique, épigénétique et environnement.**

(a) La part de génétique, innée, va définir à l’échelle cellulaire quelles protéines pourront être fabriquées par les cellules et donc en partie leur phénotype. (b) L’épigénétique vient moduler le programme d’expression des gènes dans les différents types cellulaires, participant à la réalisation du phénotype cellulaire. (c) Les mutations génétiques peuvent être induites par l’environnement (molécules chimiques, rayonnements UVs) : elles altèrent le programme inné et peuvent modifier le phénotype. (d) L’environnement peut aussi influencer l’établissement et le maintien des marques épigénétiques, notamment via une modification du métabolisme cellulaire qui impacte directement sur la disponibilité en co-facteurs pour les enzymes de modifications épigénétiques. (e) Est-ce que l’environnement peut influencer le phénotype cellulaire via l’épigénétique ? Il reste à démontrer le lien de causalité direct entre les modifications phénotypiques observées à l’échelle cellulaire(/organisme) et les effets environnementaux sur les marques épigénétiques. (f) L’établissement des marques épigénétiques peut aussi être influencée par la génétique : des polymorphismes ou des mutations génétiques peuvent altérer les enzymes de modifications épigénétiques et donc altérer le phénotype cellulaire. (g) Une certaine stochasticité entraîne un maintien plus ou moins fidèle des marques épigénétiques dans les cellules, et altère donc potentiellement leur identité.

dynamique de la chromatine (Berger and Sassone-Corsi, 2015). Ce que nous mangeons ou ce que nous respirons peut donc influencer l’expression de certains gènes dans l’organisme via des modifications épigénétiques mais il reste à prouver si ces effets sont directs ou indirects.

Quand est-ce que l’environnement peut-il modifier les marques épigénétiques et est-ce que cette influence a les mêmes impacts au cours du temps ? A partir d’études épidémiologiques chez l’homme, Barker formule l’hypothèse d’une origine développementale de la santé et des maladies appelée DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease) (Barker, 1990; Gluckman et al., 2009). Cette hypothèse suggère que l’exposition à des facteurs environnementaux toxiques (produits chimiques, stress, infections etc) au cours de la vie foetale intra-utérine ou lors du développement pendant les premières années de vie pourrait prédisposer un individu à développer certaines maladies une fois adulte. Ces deux fenêtres temporelles sont des fenêtres de susceptibilité importante pendant lesquelles sont établies les modifications épigénétiques. Ainsi une alimentation pauvre en acide folique pendant le développement foetal aura un impact plus sévère sur l’établissement des marques de méthylation et donc potentiellement sur certaines maladies, qu’à l’âge adulte où les marques sont déjà établies. Chez l’homme, une étude rétrospective a étudié le niveau de méthylation du gène de croissance IGF2 chez des individus conçus pendant la grande famine hollandaise en 1944-45 comparé aux frères et sœurs nés en-dehors de la période de famine (Heijmans et al., 2008). Il a été observé une baisse de méthylation significative de ce gène chez les individus conçus pendant la famine (baisse observée chez les individus 60 ans après leur naissance), associée à des défauts métaboliques tels que le diabète, l’obésité ou des maladies cardiovasculaires. Cette étude démontre donc l’importance du développement précoce pour l’établissement des marques épigénétiques, mais d’une façon générale, il

reste cependant à établir de façon rigoureuse le lien de causalité entre les modifications épigénétiques observées et la modification des phénotypes chez les humains (cf II.2). Une étude a récemment montré qu’un manque de maternage de la mère sur ces souriceaux entraîne une baisse de méthylation de l’ADN (modification épigénétique), mais également une mobilisation d’éléments génétiques mobiles entraînant donc à la fois des modifications épigénétiques et génétiques chez les souriceaux suggérant que les facteurs environnementaux peuvent influencer les deux composantes génétiques et épigénétiques (Bedrosian et al., 2018) (Figure 2c et d).

## II.2) Est-ce que l’environnement peut influencer les phénotypes via l’épigénétique ?

Nous avons vu que l’environnement peut altérer le patron des marques épigénétiques, mais est-ce que l’environnement peut influencer directement le phénotype cellulaire via l’épigénétique ? (Figure 2e). Chez l’homme, lorsque des changements sont observés suite à des modifications environnementales (Gluckman et al., 2009), il est difficile d’évaluer la part de causalité de la génétique et de l’épigénétique dans les modifications du phénotype car les individus analysés sont tous différents génétiquement et les expositions sont le plus souvent multifactorielles. L’utilisation de souris génétiquement identiques permet de s’affranchir de la variabilité génétique et a permis de démontrer que des effets environnementaux via la nutrition pendant le développement entraînent une modification spécifique de la méthylation de l’ADN en certains loci du génome et une altération du phénotype. Un des exemples les plus décrits concerne le locus *A<sup>VY</sup>* (Agouti viable yellow) dont l’expression est dépendante du niveau de méthylation de l’ADN sur une région en amont du gène *Agouti* qui détermine la couleur du pelage de la souris.

Lorsque la région est peu méthylée, la souris a un pelage jaune, est obèse, diabétique et prédisposée à développer des cancers, tandis que lorsque la région est fortement méthylée, la souris a un pelage marron et ne montre pas de susceptibilité particulière aux maladies (Morgan et al., 1999; Waterland et al., 2006). Si une souris gestante est soumise à un régime riche en groupements méthyles, la majorité de la descendance porte un pelage marron, alors que lorsqu'elle est exposée à des perturbateurs de types BPA qui altèrent la méthylation de l'ADN, la majorité de la descendance est jaune et malade. Ainsi, un simple changement nutritionnel chez des souris génétiquement identiques provoque une modification profonde des phénotypes, via des changements épigénétiques sur des locis spécifiques (Feil and Fraga, 2012).

De façon importante, est-ce que les changements d'état épigénétiques liés à l'environnement sont transmis à travers les divisions cellulaires ? Tout dépend de la fenêtre d'exposition environnementale (cf II.1), mais une fois établi, l'épigénome est relativement stable ce qui est heureux. Si l'on considère l'exemple du locus *A<sup>vy</sup>* chez la souris, la modification de la nutrition impacte uniquement la couleur du pelage chez les nouveaux-nés, mais pas la couleur du pelage établie chez la mère montrant la stabilité de ce phénotype. De même, nos cellules humaines conservent leur identité au fil des divisions malgré les changements environnementaux auxquelles elles sont exposées. Chez l'homme, il reste très mal compris si les modifications épigénétiques observées sont substantiellement importantes et si elles peuvent participer aux changements de phénotypes induits par l'environnement à l'échelle de l'organisme. La découverte récente d'enzymes de modification des histones directement sensibles au taux d'oxygène cellulaire est une première étape dans cette direction (Batie et al., 2019; Chakraborty et al., 2019) mais il reste important de ne pas s'emballer. Malgré son nom qui peut prêter à confusion, l'épigénétique n'est pas au-dessus de la génétique mais est complémentaire de la génétique dont il ne faut pas nier l'importance ; nos caractéristiques phénotypiques sont le produit complexe des interactions entre 3 composantes essentielles : génétique, épigénétique et environnement.

Enfin, les chercheurs prennent de plus en plus conscience que des changements épigénétiques majeurs peuvent aussi être induits par des mutations génétiques touchant directement les composants de la machinerie épigénétique et ainsi altérer le phénotype cellulaire (Figure 2f). De nombreuses études montrent l'importance de cette interconnection entre génétique et épigénétique notamment dans le cadre du cancer où les mutations génétiques qui s'accumulent dans les tumeurs peuvent contribuer à l'altération de l'épigénome cellulaire et contribuer à une augmentation de l'expression stochastique des gènes qui alimente le cancer (pour revue (Baylin and Jones, 2016)).

### **II.3) Une petite dose de hasard dans tout cela ?**

Il ne faut pas oublier la présence d'une certaine stochasticité et du hasard à l'échelle du vivant. L'idée de programmes génétiques et épigénétiques immuables et déterministes est désormais battue en brèche. La construc-

tion de tout nouvel organisme se fait avec sa part de nécessité mais aussi de hasard<sup>1</sup>. Chez les humains, le hasard intervient au niveau moléculaire et cellulaire lors du développement de l'embryon. L'étude de cellules uniques, facilitée par les nouvelles approches technologiques telles que le séquençage haut-débit à l'échelle de la cellule unique, va à l'encontre de processus biologiques rigides et introduit une part de hasard dans cette contribution duale inné/acquis. A l'intérieur des cellules, les molécules bougent et les gènes sont activés de façon intrinsèquement aléatoire (Elowitz et al., 2002; Kærn et al., 2005). Une étude a récemment démontré que l'expression des gènes est fondamentalement variable entre cellules identiques au cours de la différenciation cellulaire, ce qui est masqué quand on regarde l'expression des gènes à l'échelle de la population cellulaire. De plus, il existe un pic de variabilité de l'expression des gènes au niveau cellulaire qui précède la décision d'engagement dans une voie de différenciation (Richard et al., 2016). A l'échelle de l'embryon humain, les cellules individuelles suivent des destins légèrement différents d'un embryon à un autre. Ainsi la différenciation cellulaire n'est pas un « simple » programme exécuté de façon identique par toutes les cellules, mais est fondamentalement dynamique et comporte une part de plasticité gouvernée par les réseaux moléculaires aléatoires sous-jacents.

Au niveau des marques épigénétiques, la part du hasard est également existante. Une fois établie au cours du développement embryonnaire, les marques épigénétiques sont en principe, relativement stables et transmises de façon fidèle à travers les divisions cellulaires (Alabert and Groth, 2012). Cependant, à certains locis de l'ADN, les marques épigénétiques peuvent être modifiées de façon aléatoire dans ce qu'on appelle 'la dérive épigénétique' (« epigenetic drift ») (Figure 2g). Cette composante stochastique peut être à la fois intrinsèque à la cellule, ou liée à des facteurs environnementaux externes et peut potentiellement altérer l'expression des gènes et même le phénotype (pour revue (Feil and Fraga, 2012)). Ainsi, même s'il n'y a pas de forte contribution du hasard au cours du développement embryonnaire (il aboutit à un humain de même plan d'organisation à chaque fois), il y a incontestablement une petite part d'aléa. Ceci pourrait potentiellement expliquer pourquoi des jumeaux monozygotes, qui possèdent le même ADN, sont très légèrement différents dès la naissance. De plus, les différences épigénétiques s'accroissent de manière aléatoire au fil des divisions cellulaires. Ainsi l'étude de populations de jumeaux monozygotes a montré que le patron des marques épigénétiques diverge de plus en plus au fur et à mesure qu'ils vieillissent et que ces différences épigénétiques sont reliées à des changements dans l'expression des gènes (Fraga et al., 2005; Wong et al., 2010). L'accumulation des changements épigénétiques

<sup>1</sup> Le hasard est le principe déclencheur d'événements non liés à une cause connue. En biologie, le hasard ( la contingence) fait partie intégrante de la théorie synthétique de l'évolution qui précise que l'apparition de nouvelles variations du phénotype se fait par des mutations génétiques intervenant au hasard. Il ne peut se réduire négativement à une simple ignorance des causes, mais produit objectivement des effets réels et observables, à l'échelle cellulaire (cf texte) mais aussi à l'échelle de l'individu. Ainsi, l'identité d'un individu se construit de manière graduelle en fonction de la singularité de chacun en relation avec le milieu extérieur métastable, source de hasard. Ce processus d'individuation graduel n'est donc ni déterministe, ni totalement dénué de signification mais se produit à la rencontre entre la singularité de l'individu et le hasard qui devient un opérateur à part entière dans l'invention de structurations nouvelles (pour lecture (Morizot, 2016)).

observées est plus importante lorsque les jumeaux ont été exposés à des facteurs environnementaux externes (nutrition, tabagisme etc) différents que lorsqu'ils ont vécu selon le même style de vie. L'accumulation de ces changements se fait probablement à un rythme plus rapide que les mutations génétiques car les conséquences sur la survie cellulaire sont moins dramatiques et les cellules n'ont pas développé un arsenal aussi pointu de corrections que pour les mutations génétiques. De façon intéressante, l'accumulation de différences de méthylation de l'ADN sur certains sites spécifiques peut être corrélée à l'âge des personnes avec ce qu'on appelle l'horloge épigénétique (Horvath and Raj, 2018). Cette horloge épigénétique semble être influencée par le style de vie et l'environnement (nutrition, tabagisme, stress etc) et de façon importante est corrélée à une augmentation du risque de maladies lorsqu'elle est accélérée. Cependant, encore une fois, il reste à comprendre au niveau moléculaire dans quelle mesure ces variations épigénétiques peuvent modifier les phénotypes ou le risque de développer certaines maladies (Berger and Sassone-Corsi, 2015; Fraga et al., 2005; Horvath and Raj, 2018).

### III. Héritéité épigénétique transgénérationnelle ?

Après avoir décrit le phénotype cellulaire comme le résultat d'une contribution mélangée de génétique, d'épigénétique, de facteurs environnementaux et d'une part de hasard, je vais maintenant m'attacher à essayer de discuter brièvement une potentielle héritabilité épigénétique transgénérationnelle. Cette héritabilité concerne la transmission des marques à travers les processus cellulaires de méiose puis de fécondation et est différente du maintien des marques épigénétiques au cours des mitoses dont nous avons déjà parlé (une cellule de peau qui se divise reste une cellule de peau). Alors que nos cellules ont acquis des marques épigénétiques au cours de leur vie et de leur exposition environnementale, il reste donc à comprendre si ces marques peuvent être transmises (et comment) à la génération suivante, de même que l'ADN est transmis pour moitié à nos descendants via les gamètes. Cette question est prolongée par l'importance ou non des processus épigénétiques dans l'évolution. La théorie synthétique de l'évolution postule en effet que les variations génétiques héréditaires entraînent une diversité de phénotypes sur lesquels s'applique la sélection naturelle et a conduit à penser que seul l'ADN est transmis entre générations. Mais la découverte que de l'information non encodée par l'ADN peut être héritée à travers les générations (information parentale, écologique, culturelle, de comportement etc) conduit à repenser et élargir la théorie de l'évolution (pour revue, (Danchin et al., 2011)). Les différences phénotypiques pourraient être transmises entre générations sans modifications de l'ADN fournissant un autre substrat pour l'action de la sélection naturelle (Danchin et al., 2011). Cette question de la transmission des états épigénétiques d'une génération à l'autre (intergénérationnelle) ou sur plusieurs générations (transgénérationnelle) est source d'un grand débat actuellement et porte un doux parfum d'hérésie qui conduit à un cer-

tain nombre de titres abusifs dans la presse grand public<sup>2</sup>.

#### III.1) Reprogrammation des marques épigénétiques

L'héritéité épigénétique à travers les générations implique une héritéité épigénétique méiotique, c'est à dire une héritéité des états épigénétiques lors de la formation des gamètes. Alors que ce phénomène est présent chez les plantes (pour revue (Heard and Martienssen, 2014)), il en est autrement pour les mammifères chez qui la lignée germinale (lignée qui sert à la fabrication des cellules gamétiques) est séparée du reste des cellules somatiques. Weizmann a d'ailleurs postulé depuis plus de 100 ans que l'information ne peut passer que des cellules germinales aux cellules somatiques, mais pas l'inverse (Weizmann, 1893). Ainsi, une information qui serait acquise par nos cellules somatiques ne peut pas être transmise à la génération suivante via les gamètes. Ceci paraît intuitif et aujourd'hui encore, on se doute aisément que si les cellules musculaires sont hyper développées chez un individu suite à une activité physique intense, le nouveau-né de la génération suivante ne possèdera pas pour autant des muscles hyper développés. Il reste cependant très difficile de quantifier l'impact d'une éventuelle héritéité épigénétique en raison de multiples facteurs confondants tels que la contribution maternelle, les fluides séminaux, des changements *in utero* ou des effets post-nataux qui vont tous influencer le phénotype indépendamment des marques épigénétiques.

Chez les mammifères, deux grandes vagues de reprogrammation à chaque génération (immédiatement après la fécondation et lors du développement des gamètes) assurent la remise à zéro de la quasi-totalité des marques épigénétiques, de la méthylation de l'ADN aux modifications d'histones et à l'organisation 3D de l'ADN qui sont ensuite progressivement réétablies après la fécondation (pour revue (Cantone and Fisher, 2013)). Ainsi après la fécondation, l'effacement des marques spécifiques des gamètes assure la mise en œuvre d'une cellule-œuf totipotente qui pourra rétablir les marques épigénétiques lors de la différenciation cellulaire, et les cellules gamétiques effaceront les marques épigénétiques pour en restaurer

<sup>2</sup> Le débat sur l'héritéité des caractères acquis est vif depuis le milieu du 19<sup>ème</sup> siècle jusqu'au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle. C'est assurément une question essentielle de par les conséquences et la signification profonde apportées par les réponses qu'on lui donne. Sans parler d'héritéité des caractères acquis, Lamarck postule que tout ce qui a été acquis dans l'organisation des individus pendant leur vie est transmis à travers les générations. Darwin propose une théorie pour expliquer cette transmission sous le nom d'hypothèse de la pangénèse : des corpuscules qu'il appelait gemmules allaient des cellules somatiques (du corps) aux cellules germinales ce qui expliquait l'héritéité (sans distinction claire entre transmission des caractères acquis et caractères héréditaires innés). A la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, Weissmann, un biologiste allemand, s'inscrit avec force contre l'héritéité des caractères acquis par le corps avec la théorie du plasma germinatif qui postule que les descendants reçoivent uniquement l'information génétique provenant des noyaux de la lignée germinale des parents. Weissman démontre que des mutilations (perte de queue de la souris) ne sont pas transmises aux descendants sur un grand nombre de générations et inaugure le néodarwinisme qui postule que seule l'information génétique de la lignée germinale (portée par les chromosomes comme démontré plus tard) est transmise aux descendants. Mais cette démonstration ne démontre pas l'inexistence de toute héritéité des caractères acquis. Cette notion sera remise en avant par les néo-lamarckiens (auxquels Weissmann s'oppose vivement), jusqu'à la tumultueuse affaire Lyssenko au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle. Aujourd'hui, même s'il est clair que des nombreuses héritéités « non-génétiques » existent (transmission de traits culturels par exemple), « l'héritéité acquise est aujourd'hui presque généralement niée pour des raisons puissantes, à la fois d'ordre théorique et expérimental » (Jean Rostand). Cependant, depuis les années 2000, des cas précis ont démontré l'héritéité des caractères acquis dans certains cas et sous certaines modalités, et dont l'épigénétique pourrait constituer un mécanisme d'explication (cf texte).

de nouvelles spécifiques de leur phénotype. Ainsi, les modifications épigénétiques acquises dans nos cellules (sous l'impact de l'environnement) ne semblent pas être transmises à travers les générations, assurant la stabilité de notre organisme.

### **III.2) Est-ce que les marques épigénétiques et caractères acquis peuvent être transmis aux générations suivantes ?**

Cependant, un certain nombre d'études chez les rongeurs ont attiré l'attention du grand public en montrant que la nourriture ou l'exposition à des produits chimiques induisaient des changements phénotypiques pouvant être transmis à la descendance sur plusieurs générations d'individus génétiquement identiques (Dias and Ressler, 2013; Ng et al., 2010; Radford et al., 2014). Ces changements sont induits même lors de fécondations *in vitro* permettant de s'affranchir de certains facteurs confondants tels que les fluides séminaux ou les contacts entre mâles et femelles. Ils impliqueraient des changements de méthylation sur des locis spécifiques dans le sperme (reprogrammation incomplète) ou alors la présence de petits ARNs non-codants dans les spermatozoïdes, qui seraient injectés avec l'ADN dans l'ovocyte lors de la fécondation (pour revue (Chen et al., 2016)). Chez l'homme, il existe très peu d'études sur ce sujet suggérant que cette hérédité épigénétique transgénérationnelle est limitée, même si elle est possible. L'étude de la cohorte d'Overkållix a établi des liens entre la nutrition des grands-parents au début du 20<sup>ème</sup> siècle et le taux de mortalité des générations suivantes via une transmission par la lignée mâle (Pembrey et al., 2005; 2014) et a été confirmée plus récemment sur une autre cohorte (Vågerö et al., 2018) même si aucun mécanisme moléculaire ne vient expliquer ce lien.

De grandes zones d'ombre restent à comprendre : comment est-ce que les changements environnementaux peuvent influencer la composition en ARN non-codants dans le sperme ? Comment est-ce que ces petits ARN non-codants peuvent-ils ensuite médier des effets phénotypiques dans la génération suivante ? Ces questions en suspens invitent à la prudence à l'heure actuelle sur l'éventualité d'une transmission épigénétique intergénérationnelle chez les mammifères (dont l'homme) malgré quelques données parcellaires (mais ultra-médiatisées) sur ce processus. De plus, il semble peu probable que les éventuels phénotypes soient transmis sur un nombre suffisant de générations pour donner prise à la sélection naturelle, contrairement aux études chez la levure ou chez les plantes qui suggèrent que cela pourrait être le cas (Quadrana et al., 2019; Stajic et al., 2019).

### **Conclusion**

L'épigénétique ne relativise pas l'importance des gènes qui sont toujours les acteurs majeurs du fonctionnement des cellules mais les mécanismes épigénétiques font partie d'un mécanisme de régulation de l'expression du génome qui permet d'ajuster le fonctionnement du génome. Ainsi lorsqu'une protéine n'est pas synthétisée dans une cellule, cela peut soit être le résultat d'une mutation génétique, soit le résultat d'une marque épigénétique qui inactive ce gène, avec dans les deux cas, une hérédité mitotique. Nous sommes donc plus que la simple séquence de nos gènes : l'ensemble des épigénomes de nos cellules per-

met de définir différents états cellulaires différenciés et une grande part de ce que nous sommes provient des interactions entre génétique, épigénétique et expériences (environnement). Un gène peut être éteint par suite de modifications épigénétiques, potentiellement induites par l'environnement, sans changement de sa séquence avec des conséquences pour le fonctionnement cellulaire et l'identité de la cellule. Cette révolution de l'épigénétique a des implications très importantes dans le domaine de la cancérologie où les épimédicaments ouvrent la voie à de nouvelles thérapies pour corriger les altérations épigénétiques, par nature réversibles, observées dans les cancers (Brien et al., 2016). La prudence reste malgré tout de mise quand on considère l'héritabilité éventuelle des changements épigénétiques à travers les générations.

Dans cet article, je me suis focalisée sur les modifications épigénétiques chez l'homme (et plus largement chez les mammifères), mais la conservation des processus épigénétiques à travers les différents règnes eucaryotes (plantes, champignons, vers, etc) en démontre incontestablement l'importance pour le fonctionnement du vivant. Le contrôle des mécanismes épigénétiques permettrait aux êtres vivants de s'adapter à un environnement instable rapidement, comme par exemple chez les plantes qui peuvent mieux gérer un stress si elles ont déjà traversé une situation analogue, complétant l'action de la sélection naturelle qui nous a façonné depuis des milliers d'années.

### **RÉFÉRENCES**

- Alabert, C., and Groth, A. (2012). Chromatin replication and epigenome maintenance. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 13, 153–167.
- Allis, C.D., and Jenuwein, T. (2016). The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nature Reviews Genetics* 17, 487–500.
- Bannister, A.J., and Kouzarides, T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res* 21, 381–395.
- Barker, D.J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *Bmj* 301, 1111.
- Batie, M., Frost, J., Frost, M., Wilson, J.W., Schofield, P., and Rocha, S. (2019). Hypoxia induces rapid changes to histone methylation and reprograms chromatin. *Science* 363, 1222–1226.
- Baylin, S.B., and Jones, P.A. (2016). Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 8, a019505.
- Bedrosian, T.A., Quayle, C., Novaresi, N., and Gage, F.H. (2018). Early life experience drives structural variation of neural genomes in mice. *Science* 359, 1395–1399.
- Bellin, M., Marchetto, M.C., Gage, F.H., and Mummery, C.L. (2012). Induced pluripotent stem cells: the new patient? *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 13, 713–726.
- Berger, S.L., and Sassone-Corsi, P. (2015). Metabolic Signaling to Chromatin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*.
- Bianconi, E., Piovesan, A., Facchin, F., Beraudi, A., Casadei, R., Frabetti, F., Vitale, L., Pelleri, M.C., Tassani, S., Piva, F., et al. (2013). An estimation of the number of cells in the human body. *Ann. Hum. Biol.* 40, 463–471.

- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature* 447, 396–398.
- Brien, G.L., Valerio, D.G., and Armstrong, S.A. (2016). Exploiting the Epigenome to Control Cancer-Promoting Gene-Expression Programs. *Cancer Cell* 29, 464–476.
- Cantone, I., and Fisher, A.G. (2013). Epigenetic programming and reprogramming during development. *Nat Struct Mol Biol* 20, 282–289.
- Cavalli, G., and Heard, E. (2019). Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 1–11.
- Chakraborty, A.A., Laukka, T., Myllykoski, M., Ringel, A.E., Booker, M.A., Tolstorukov, M.Y., Meng, Y.J., Meier, S.R., Jennings, R.B., Creech, A.L., et al. (2019). Histone demethylase KDM6A directly senses oxygen to control chromatin and cell fate. *Science* 363, 1217–1222.
- Chen, Q., Yan, W., and Duan, E. (2016). Epigenetic inheritance of acquired traits through sperm RNAs and spermRNA modifications. *Nature Reviews Genetics* 17, 733–743.
- Crick, F. (1970). Central dogma of molecular biology. *Nature* 227, 561–563.
- Danchin, É., Charmantier, A., Champagne, F.A., Mesoudi, A., Pujol, B., and Blanchet, S. (2011). Beyond DNA: integrating inclusive inheritance into an extended theory of evolution. *Nature Reviews Genetics* 12, 475–486.
- Deichmann, U. (2016). Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic. *Dev Biol* 416, 249–254.
- Dias, B.G., and Ressler, K.J. (2013). Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nature Publishing Group* 17, 89–96.
- Elowitz, M.B., Levine, A.J., Siggia, E.D., and Swain, P.S. (2002). Stochastic gene expression in a single cell. *Science* 297, 1183–1186.
- Falkenberg, K.J., and Johnstone, R.W. (2014). Histone deacetylases and their inhibitors in cancer, neurological diseases and immune disorders. *Nature Publishing Group* 13, 673–691.
- Feil, R., and Fraga, M.F. (2012). Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics* 13, 97–109.
- Feinberg, A.P. (2018). The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. *N Engl J Med* 378, 1323–1334.
- Fraga, M.F., Ballestar, E., Paz, M.F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M.L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J.C., Urioste, M., Benitez, J., et al. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 10604–10609.
- Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Buklijas, T., Low, F.M., and Beedle, A.S. (2009). Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol* 5, 401–408.
- Greally, J.M. (2018). A user’s guide to the ambiguous word “epigenetics.” *Nature Publishing Group* 19, 207–208.
- Heard, E., and Martienssen, R.A. (2014). Transgenerational Epigenetic Inheritance: Myths and Mechanisms. *Cell* 157, 95–109.
- Heijmans, B.T., Tobi, E.W., Stein, A.D., Putter, H., Blauw, G.J., Susser, E.S., Slagboom, P.E., and Lumey, L.H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 17046–17049.
- Heitz, E. (1928). Das heterochromatin der Moose. *Jb Wiss Bot* 69, 728.
- Henikoff, S., and Smith, M.M. (2015). Histone Variants and Epigenetics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7, a019364.
- Holliday, R. (1986). Strong effects of 5-azacytidine on the in vitro lifespan of human diploid fibroblasts. *Experimental Cell Research* 166, 543–552.
- Horvath, S., and Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature Reviews Genetics* 1–14.
- Jones, P.A. (2012). Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics* 13, 484–492.
- Kornberg, R.D. (1974). Chromatin structure: a repeating unit of histones and DNA. *Science* 184, 868–871.
- Kærn, M., Elston, T.C., Blake, W.J., and Collins, J.J. (2005). Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes. *Nature Reviews Genetics* 6, 451–464.
- Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M.C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860–921.
- Morange, M. (2005). Quelle place pour l’épigénétique ? *Médecine/Sciences* 21, 367–369.
- Morgan, H.D., Sutherland, H.G., Martin, D.I., and Whitelaw, E. (1999). Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet* 23, 314–318.
- Morizot, B. (2016). Pour une théorie de la rencontre. Hasard et individuation chez Gilbert Simondon (VRIN).
- Ng, S.-F., Lin, R.C.Y., Laybutt, D.R., Barres, R., Owens, J.A., and Morris, M.J. (2010). Chronic high-fat diet in fathers programs b-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 467, 963–966.
- Pembrey, M.E., Bygren, L.O., Kaati, G., Edvinsson, S., Northstone, K., Sjöström, M., and Golding, J. (2005). Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 14, 159–166.
- Pembrey, M., Saffery, R., Bygren, L.O., Network in Epigenetic Epidemiology, Network in Epigenetic Epidemiology (2014). Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research. *J. Med. Genet.* 51, 563–572.
- Peter, I.S., and Davidson, E.H. (2011). Evolution of Gene Regulatory Networks Controlling Body Plan Development. *Cell* 144, 970–985.
- Quadrana, L., Etcheverry, M., Gilly, A., Caillieux, E., Madoui, M.-A., Guy, J., Silveira, A.B., Engelen, S., Baillet, V., Wincker, P., et al. (2019). Transposition favors the generation of large effect mutations that may facilitate rapid adaptation. *Nature Communications* 1–10.

Radford, E.J., Ito, M., Shi, H., Corish, J.A., Yamazawa, K., Isganaitis, E., Seisenberger, S., Hore, T.A., Reik, W., Erkek, S., et al. (2014). In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science* 345, 1255903–1255903.

Reinberg, D., and Vales, L.D. (2018). Chromatin domains rich in inheritance. *Science* 361, 33–34.

Richard, A., Boullu, L., Herbach, U., Bonnafoux, A., Morin, V., Vallin, E., Guillemin, A., Papili Gao, N., Gunawan, R., Cosette, J., et al. (2016). Single-Cell-Based Analysis Highlights a Surge in Cell-to-Cell Molecular Variability Preceding Irreversible Commitment in a Differentiation Process. *Plos Biol* 14, e1002585.

Riggs, A.D., Martienssen, R.A., and Russo, V.E.A. (1996). Epigenetic mechanisms of gene regulation. Cold Spring Harbor Laboratory Press 1–4.

Sender, R., Fuchs, S., and Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *Plos Biol* 14, e1002533.

Stajic, D., Perfeito, L., and Jansen, L.E.T. (2019). Epigenetic gene silencing alters the mechanisms and rate of evolutionary adaptation. *Nat Ecol Evol* 3, 491–498.

Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126, 663–676.

Vågerö, D., Pinger, P.R., Aronsson, V., and van den Berg, G.J. (2018). Paternal grandfather's access to food predicts all-cause and cancer mortality in grandsons. *Nature Communications* 9, 5124.

Venter, J.C., Adams, M.D., Myers, E.W., Li, P.W., Mural, R.J., Sutton, G.G., Smith, H.O., Yandell, M., Evans, C.A., Holt, R.A., et al. (2001). The sequence of the human genome. *Science* 291, 1304–1351.

Waddington, C.H. (1942). The Epigenotype. *Endeavour* 1, 18–20.

Waterland, R.A., Dolinoy, D.C., Lin, J.-R., Smith, C.A., Shi, X., and Tahiliani, K.G. (2006). Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin fused. *Genesis* 44, 401–406.

Weismann, A. (1893). *Das Keimplasma: eine Theorie der Vererbung*. Wong, C.C.Y., Caspi, A., Williams, B., Craig, I.W., Houts, R., Ambler, A., Moffitt, T.E., and Mill, J. (2010). A longitudinal study of epigenetic variation in twins. *Epigenetics* 5, 516–526.

Yamanaka, S., and Blau, H.M. (2010). Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* 465, 704–712.