

Chez l'animal les exemples d'effets transgénérationnels sont beaucoup plus nombreux et concernent :

1) les déséquilibres nutritionnels avec les effets d'une carence en protéine pendant la gestation et/ou la lactation ^{123,124}, sur le développement du pancréas endocrine ^{125,126}, du rein ⁵¹, de la sous-nutrition pendant la période préimplantatoire sur l'hypertension ¹²⁷, de la restriction calorique ou protéique sur le métabolisme du glucose ¹²⁸, d'une restriction protéique pendant douze générations ¹²⁹, de l'excès de croissance intra-utérin ¹³⁰, de la persistance des conséquences métaboliques d'une alimentation riche en hydrates de carbone après la naissance) ¹³¹, de l'apport en folates ^{59,113,132,133}, du défaut en fer chez la mère sur la tension artérielle ¹³⁴, du jeun du père pendant la période préconceptionnelle sur le glucose sérique des petits ¹³⁵, l'effet des glucocorticoïdes ^{136,137}, de l'effet de l'exercice, du stress de la mère sur l'IMC chez les petits ¹³⁸, de la croissance ¹³⁹, de l'âge maternel ¹⁴⁰,

2) du comportement maternel ¹⁴¹;

3) les effets des troubles métaboliques de la mère: du diabète maternel ¹⁴², de l'obésité gestationnelle qui accentue le risque d'obésité ⁴⁷, de l'hyperglycémie gestationnelle sur la transmission du T2D ¹⁰, de l'hyperinsulinémie maternelle (programmée par une alimentation riche en hydrates de carbone après la naissance) qui prédispose les fœtus de rat à l'hyperinsulinisme et au diabète mais qui peut être prévenu par une restriction calorique ²⁵, un régime riche en graisses chez la mère prédispose au MetS ²⁹;

4) ainsi que les effets de substances environnementales, drogues ou toxiques: des faibles doses de radiation ¹⁴³⁻¹⁴⁵, du traitement du père par le cyclophosphamide ^{146,147}, de la mère enceinte par le diéthylstilbestrol ^{148,149}, de carcinogènes ¹⁵⁰, la transmission de l'usage du tabac et de la dépendance et les effets sur le poids de naissance ^{151,152}, l'effet des perturbateurs endocriniens sur la fertilité des mâles ^{111,153,154}, des phytoestrogènes ^{65,155}, de l'usage de morphine pendant l'adolescence et la sensibilité des petits ¹⁵⁶, de la consommation de Noix de Betel sur la tolérance au glucose ¹²¹.

LE MÉCANISME ÉPIGÉNÉTIQUE : LES PREUVES DE CONCEPT

Depuis 1999, trois articles ont apporté la démonstration formelle de l'implication des processus épigénétiques ^{55,157,158}. Ces preuves de concept ont identifié la nature du stimulus, le type et le nombre de séquences affectées, les types d'altérations épigénétiques, les fenêtres spatiotemporelles requises pour que ces insultes soient actives sur les marques épigénétiques, leur persistance à l'âge adulte et les effets transgénérationnels sur plusieurs générations. Ainsi, les nourritures terrestres – folate, régime riche en graisses, pesticides – ou affectives – comportement maternel, exercice, ou stress maternels – consommées ou expérimentées par un individu à un instant clé donné peuvent reconfigurer son épigénotype – pour lui-même pour sa progéniture et sur quelques générations – et ainsi conditionner sa réactivité au stress, ses sensations de satiété, sa faim ou ses préférences alimentaires, ses capacités de reproduction, fertilité, croissance, sa sensibilité ou sa résistance à la prise de poids etc...

Les deux premiers exemples d'ETG chez la souris expliqués par des modifications épigénétiques concernent les loci A^{VY} et $Axin^{Fu}$ ¹⁵⁸. Ces deux loci montrent une expression affectée par les allèles métastables des rétrotransposons IAP (IntraCisternal A Particule). L'allèle A^{VY} a été généré par l'insertion d'un rétrotransposon IAP dans la région 5' de l'allèle A (Agouti) ^{62,113}. Chez le mutant Agouti viable yellow A^{VY} , les changements de coloration du pelage et d'autres aspects phénotypiques (hyperinsulinisme, obésité, tumeurs) dépendent de la méthylation d'une séquence transposable IAP insérée à proximité du gène A. A la génération suivante, les phénotypes variables observés dans la descendance sont dus à l'effaçage incomplet de la modification épigénétique lorsque l'allèle A^{VY} est transmis à travers les lignées germinales maternelle et pater-

nelle. De plus un régime riche en donneurs de méthyle pendant la gestation se traduit par une augmentation de la proportion de petits porteurs de séquences IAP méthylées. Le même phénomène impliquant également une séquence IAP a été décrit à un autre locus, celui de l'Axin, qui montre que la transmission paternelle ou maternelle dépend du fond génétique⁶². Bien que des mécanismes analogues n'aient pas encore été décrits chez l'homme, mais en raison de l'énorme proportion du génome humain représentée par les transposons (>40%), des influences nutritionnelles précoces sur ces séquences pourraient avoir un impact substantiel en termes de santé publique. Une étude a montré que lorsque des femelles (a/a) sont croisées avec des mâles portant l'allèle A^v (A^v/a), la proportion de petits présentant un phénotype pseudoagouti est augmentée si les femelles gestantes sont supplémentées avec un régime riche en donneurs de méthyle tout au long de la gestation. Cette supplémentation modifie le degré de méthylation de la séquence IAP¹⁵⁹. La génistéine, (un phytoestrogène du soja), est associée à une diminution des performances reproductives chez la femme, à une chimioprévention du cancer et à une diminution des dépôts au niveau du tissu adipeux. De la même façon, la génistéine donnée à la mère pendant la grossesse, à des doses comparables à celles utilisées chez l'homme, a un impact sur la coloration du pelage et protège les petits A^v de l'obésité en maintenant le transposon méthylé⁶⁵. Ainsi un facteur environnemental (folate, génistéine) est capable d'augmenter la probabilité de méthylation en amont du locus A^v.

PESTICIDES ET FERTILITÉ

Cependant alors que les modèles précédents ne permettaient pas de dire si les effets d'un régime pouvaient être transmis à la génération suivante, une telle démonstration vient d'être faite avec les perturbateurs endocriniens. Dans une récente étude l'exposition transitoire d'une rate gestante pendant la période de la détermination du sexe gonadique à des doses importantes de perturbateurs endocriniens comme la

vinclozolin (un composé antiandrogénique utilisé comme pesticide en viticulture) ou le methoxychlor (un composé antiestrogénique) induit chez l'adulte F1 un phénotype associé à une diminution de la capacité spermatogénique (diminution du nombre de cellules et de leur mobilité) aboutissant à une diminution de la fertilité. De manière étonnante cette diminution de la fertilité était héritée à travers la lignée germinale par une importante proportion des mâles des générations suivantes (de F1 à F4). Les effets sur la reproduction étaient corrélés à une altération de la méthylation de l'ADN dans les cellules germinales. Ces effets étaient encore présents à la quatrième génération. Ainsi ces changements transmissibles se produisent même en l'absence du stimulus environnemental qui les a produits chez la F1, démontrant l'effet durable d'une programmation épigénétique¹⁵⁷.

NOURRITURES AFFECTIVES ET PROGRAMMATION ÉPIGÉNÉTIQUE - ADVERSITÉ ET RÉPONSES DÉFENSIVES

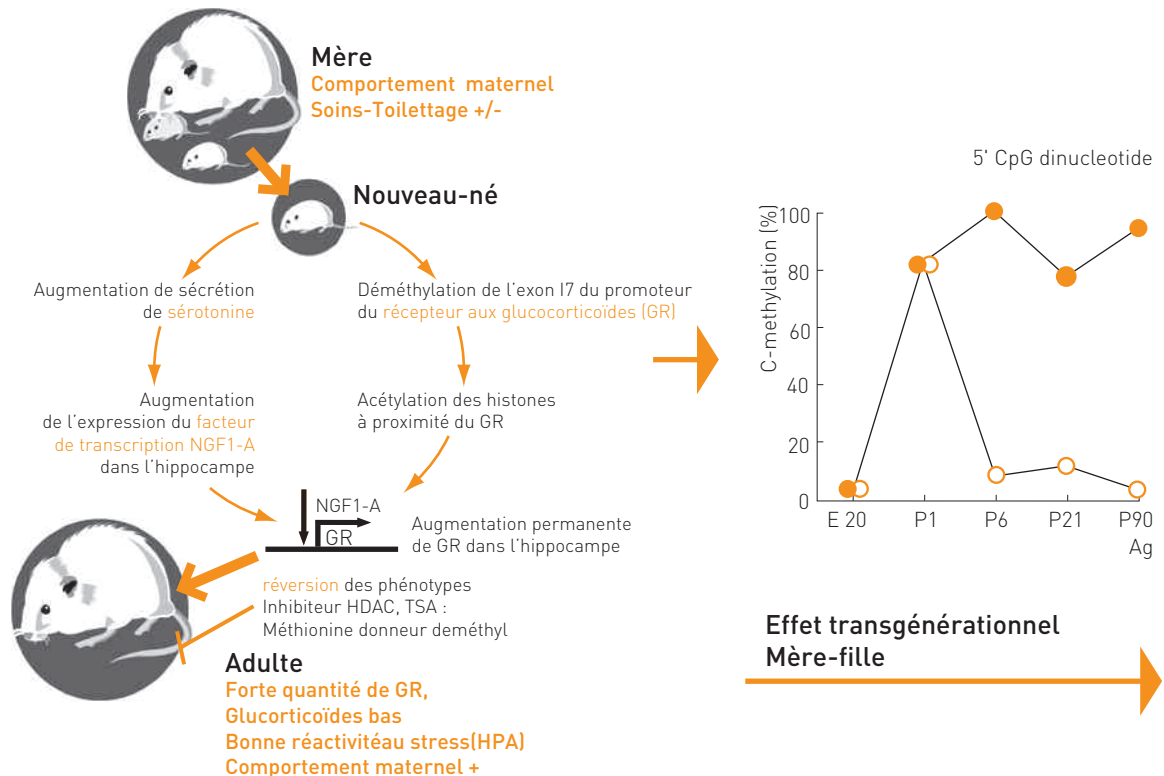
Un état épigénomique particulier ne requiert pas nécessairement l'ingestion d'une substance, il peut aussi être mis en place par une programmation comportementale, pendant une fenêtre étroite, et être potentiellement réversible. Des données récentes montrent que le comportement maternel peut «sculpter» les gènes de la progéniture, en transmettant un message qui n'est ni bon ni mauvais en soi mais qui indique simplement au petit dans quel genre de monde il va se trouver exposé plus tard dans sa vie adulte. Il existe de profonds effets maternels sur les différences individuelles de réponses défensives et les stratégies reproductives dans des espèces allant des plantes aux insectes voire aux oiseaux. De manière générale, les effets maternels sont le reflet de la qualité de l'environnement et sont vraisemblablement régulés par la qualité des ressources maternelles, qui, à leur tour, déterminent les taux de croissance et le phénotype à l'âge adulte.

Des données chez le rat suggèrent qu'il existe des formes comparables d'effets maternels sur les réponses défensives au stress qui sont médiées par les effets des variations de comportement maternel sur l'expression des gènes. Dans des conditions d'adversité de l'environnement les effets maternels accroissent les capacités de réponse défensives des petits. Chez les mammifères ces effets programment les systèmes émotionnels, cognitifs et endocriniens vers un accroissement de la sensibilité à l'adversité. De tels effets peuvent être considérés adaptatifs, augmentant ainsi la capacité du petit à survivre jusqu'à l'âge de reproduction. Le coût étant une augmentation du risque de multiples formes de pathologies plus tard au cours de la vie adulte ¹⁶⁰.

Ainsi, une augmentation des soins maternels (High licking-grooming (HLG)/ low licking grooming (LLG))

à des rats nouveaux-nés se traduit par une meilleure réponse au stress à l'âge adulte. M. Meaney et M. Szyf et collaborateurs viennent de mettre en évidence une différence de méthylation du promoteur du gène du récepteur aux glucocorticoïdes (GR), dans l'hippocampe, entre les petits de mères HLG et les petits de mères LLG ⁵⁵. Ces différences apparaissent dès la première semaine de vie avec une déméthylation très précoces pour les petits de mères HLG. Ces différences, persistent jusqu'à l'âge adulte et sont associées à une modification de l'acétylation des histones et à une augmentation du facteur de transcription NGFI-A qui se fixe sur le GR. Ce comportement induit des changements de méthylation de la cytosine d'un seul dinucléotide CpG (Cytosine-P-Guanine) dans la région du promoteur du GR dans l'hippocampe des petits. (Fig.2)

Figure 2 : Nourritures affectives et marquage épigénétique réversible



Mais ces modifications épigénétiques ne sont pas toujours totalement verrouillées. Ainsi, une injection au niveau central de trichostatine A, un inhibiteur d'histone désacétylase (HDAC), ou de méthionine efface les différences entre les groupes d'animaux pour l'acétylation des histones, la méthylation de l'ADN, la fixation de NGFI-A et l'expression du GR et les réponses au stress de l'axe hypothalamo hypophysaire. Ces données suggèrent que - contrairement aux modifications épigénétiques survenant au décours de processus liés à l'organogénèse et irréversibles - il est possible d'agir sur des modifications épigénétiques labiles et ainsi de restaurer, chez l'adulte, les conséquences d'un comportement maternel postnatal inadéquat ^{55,161}.

TRANSMISSION SPÉCIFIQUE DU SEXE

Comme cela avait déjà été suggéré par Campbell et Perkins sur la base de 28 études antérieures sur les effets transgénérationnels des traitements hormonaux ou chirurgicaux ou par des substances sur certains mammifères (de 1954 à 1982), on peut distinguer quatre mécanismes différents pour l'induction d'effets capables de passer d'une génération à la suivante :

- 1) les effets transmis par les mâles sur plusieurs générations;
- 2) la transmission par les mâles sur une génération
- 3) la transmission par les femelles sur plusieurs générations;
- 4) un changement progressif quand l'animal est maintenu sous les conditions inductrices ¹⁶².

La majorité des études récentes traitent des effets maternels pendant la gestation ou la lactation et correspondent à des effets liés au milieu intra-utérin, pourtant une transmission par la lignée germinale femelle peut également intervenir, comme pour les mâles. La transmission peut se faire par la lignée germinale femelle uniquement ou par les deux lignées, ou bien encore dépendre de la souche donc du fond génétique ¹¹³.

LE CERCLE VICIEUX DE LA TRANSMISSION MÈRE-FILLE

Les effets transgénérationnels peuvent aussi résulter d'un cercle vicieux lorsque le comportement, l'état physiopathologique et/ou nutritionnel, ou le milieu intra-utérin de la mère a une influence sur des fœtus femelles qui deviendront mère à leur tour et transmettront par le même mécanisme. L'effet du comportement maternel peut être transmis à la génération suivante par les femelles qui deviennent à leur tour des HLG ou des LLG. La programmation par comportement maternel persiste bien à l'âge adulte et montre un effet transgénérationnel, puisqu'à leur tour les femelles ainsi « bien maternées » deviennent elles-mêmes de « bonnes » mères HLG ^{55,163}. Cette transmission mère-fille se fait par le biais d'un accroissement rapide (sixième jour) des récepteurs aux estrogènes dans la région de l'aire médiane préoptique, associé à une augmentation de l'expression du récepteur liée à une diminution de la méthylation. Parmi les sites CpG différenciellement méthylés dans le récepteur ER-1b le site 3 est contenu dans une séquence consensus de fixation d'un facteur de transcription Stat5b ^{141,164}. Une modification nutritionnelle pendant la période de lactation (lait riche en hydrate de carbone) peut entraîner un cercle vicieux de transmission du phénotype acquis à la première génération, un hyperinsulinisme, à la seconde génération ^{29,35,136,162,165,166}.

EFFETS SEXE-SPÉCIFIQUES

Les effets de la programmation ou les effets transgénérationnels peuvent toucher indifféremment les mâles ou les femelles ou bien des effets spécifiques à l'un ou l'autre sexe peuvent être observés. La réduction de la fertilité induite par les perturbateurs endocriniens sur la méthylation d'un certain nombre de séquences était héritée à travers la lignée germinale mâle par la plupart des mâles des générations suivantes, mais ne semblait pas avoir d'impact sur

les femelles ¹⁵³. Cette spécificité peut dépendre ou non de facteurs hormonaux, ou altérer des processus spécifiques de la gamétogénèse mâle ou femelle.

Nous avons créé des modèles de souris sous régime riche en graisses (45 % ou 60 %) afin d'étudier les effets de ces régimes au cours de différentes périodes de la vie - préconceptionnelle, gestation, lactation et après le sevrage au cours de la vie - sur plusieurs générations, et sur les 2 sexes. Des femelles préalablement rendues obèses par un régime hyper gras (60 % de graisses) ont été croisées avec des mâles sous régime contrôlé (10 % de graisses). Pendant toute la durée du croisement de la gestation et de la lactation les femelles obèses étaient placées sous régime normal. Au moment du sevrage les petits des deux sexes ont été placés sous régime hyper gras. Après 5 mois sous régime hyper gras, la moitié des femelles, placées au moment du sevrage sous régime hyper gras, ne sont plus hyperphagiques en dépit de la palatabilité du régime hyper gras et développent un phénotype de satiété. Ces femelles restent minces avec une sensibilité à l'insuline normale et une glycémie normale, malgré une hypercholestérolémie. Ces travaux montrent que des altérations nutritionnelles prénatales peuvent modifier la susceptibilité aux effets inducteurs du régime d'une manière sexe-spécifique ¹⁶⁷.

On connaît encore assez mal quelle doit être la durée du stimulus? Sur combien de générations l'effet peut persister en l'absence de tout stimulus, et il n'existe qu'un seul exemple d'exposition continue sur plusieurs générations.

CONCLUSION : LE DILEMME

Les avancées récentes en termes d'épidémiologie, de neurobiologie, de développement, d'ana-

lyse des conséquences moléculaires des comportements alimentaires et affectifs, couplées aux nouvelles techniques d'exploration du génome (transcript-, proté- et épigén-omique) et du devenir des aliments et des métabolites endogènes (métabol-omique) révèlent l'impact insoupçonné des programmations et transmissions épigénétiques. Le défi pour la recherche médicale est d'identifier clairement les signaux environnementaux actifs et les cibles moléculaires pertinentes qui servent d'intermédiaires entre l'environnement précoce et la santé. Parmi les différents systèmes capables de médier ces actions on peut relever l'importance de l'axe hypothalamo-hypophysaire comme cible des influences environnementales et comme médiateur de la relation entre les événements précoces de la vie et la santé plus tard au cours de la vie adulte ¹⁶⁸ (Meaney et Seckl). Les neurones CRF dans le PVN et le noyau central de l'amygdale servent de médiateurs importants pour les réponses au stress à la fois comportementales et endocrines.

Plaçant l'animal mangeur au rang de sujet d'étude incontournable, nous allons pouvoir déchiffrer une part occultée et encore inexplorée de la relation homme-homme et homme-animal : celle des effets de ces relations, différés sur plusieurs générations. Pour comprendre les conséquences de nos pratiques d'aujourd'hui sur les générations à venir et pour enrayer l'épidémie alarmante de MetS, nous devons avoir recours à des animaux aux temps de génération plus courts que l'homme, afin de tester certains régimes ou toxiques ou de pouvoir étudier des tissus éthiquement inaccessibles chez l'homme. Mais au fur et à mesure que nous progressons dans cette connaissance, nous commençons à déchiffrer comment les expériences sociales influencent le cerveau et vont se répercuter sur les comportements, à distance du stimulus ¹⁶⁹. Pas plus que l'homme, l'animal n'a conscience des effets du comportement

maternel en période périnatale sur la méthylation de son ADN ou sur les modifications post-traductionnelles des histones de ses gènes, son «subconscient» est ainsi enfoui dans la complexité de l'encodage épigénétique. Et pourtant une fois adulte, sollicité par divers événements ou facteurs environnementaux, stress ou nourriture, sa réactivité dépendra, à son insu, des marques épigénétiques laissées par ces programmations directes (parents) ou aux effets différés (grand-parents). Les effets sur l'homme de comportements maternels analogues à ceux observés chez le rat passent obligatoirement par les mêmes processus épigénétiques touchant certainement les mêmes gènes ou réseaux ou des gènes analogues; tout en impliquant d'autres gènes comme par exemple ceux qui ont été recrutés au cours de l'évolution de l'homme pour l'expression verbale, ou impliqués dans les neurotransmissions d'autres aires au niveau du cerveau ¹⁷⁰. La comparaison des génomes des différents mammifères confirme la continuité Darwinienne entre les espèces. A quelque rares exceptions près – pseudogénéisation des gènes CETP et du récepteur au goût sucré - ^{171,172}, nous avons les mêmes gènes que les rongeurs ou les félins et à fortiori que ceux de nos proches cousins primates. Mais, pour chaque gène, il peut exister des petites différences de séquences dont le nombre et les conséquences en terme de fonction - cf. le gène FOXP2 impliqué dans la parole et le langage - varient selon les gènes et leur spécialisation au cours de l'évolution ¹⁷⁰.

Les mécanismes à l'origine de fonctions vitales indispensables à la survie de l'espèce, comme le plaisir, la peur, ou la souffrance ont en revanche été très conservés au cours de l'évolution ¹⁷³⁻¹⁷⁵. L'homologie entre les gènes des mammifères et d'autres espèces, moins proches, et leur modulation par des codes épigénétiques universels démontrent le recrutement de modules fonctionnels communs et la similitude des mécanismes impliqués dans les

comportements alimentaires et affectifs. Indéniablement l'homme dispose de structures cérébrales plus élaborées avec des capacités de mémorisation, d'apprentissage, et, la parole, qui contribuent à la complexité de ses réactions face à la diversité. Pourtant les premiers éléments des connaissances générées par ces nouvelles études révèlent la grande ressemblance des mécanismes fondamentaux entre les hommes et les animaux mais avec, pour certaines espèces, des traits beaucoup plus développés que dans d'autres espèces. Avec Franz de Waals, nous pouvons affirmer que «notre humanité plonge ses racines dans les pulsions sociales que nous avons en commun avec d'autres animaux» et, se demander: «...et si la psychologie humaine s'inscrivait dans le prolongement de celle des animaux, qu'il s'agisse de la violence, de l'empathie, ou même de la morale?» ¹⁷⁶.

Le savoir généré par ces recherches devrait donc nous inciter encore plus au respect des droits des animaux et à nous rappeler nos devoirs envers ceux qui contribuent à ce précieux savoir. Il n'existe aucune bonne raison, ni scientifique ni philosophique, de nier que les animaux ressentent la peur, la douleur. A moins de dissonance cognitive, il est aujourd'hui impossible de justifier moralement le fait de considérer la douleur (ou le plaisir) que ressentent les animaux comme moins importantes que la même quantité de douleur ou de plaisir ressentie par un humain. Aussi il est permis de croire que la force du raisonnement éthique pourra l'emporter sur l'intérêt égoïste de notre espèce et que la force de l'évidence scientifique et médicale convaincra les plus récalcitrants ¹⁷⁷.

BIBLIOGRAPHIE

¹ Grundy, S.M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 2595-600 (2004).

- ² Ehrenberg, H.M., Dierker, L., Milluzzi, C. & Mercer, B.M. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol* **187**, 1189-93 (2002).
- ³ Mokdad, A.H. et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *Jama* **282**, 1519-22 (1999).
- ⁴ Galtier-Dereure, F., Boegner, C. & Bringer, J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* **71**, 1242S-8S (2000).
- ⁵ Barker, D.J. & Clark, P.M. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reprod* **2**, 105-12 (1997).
- ⁶ Ozanne, S.E., Fernandez-Twinn, D. & Hales, C.N. Fetal growth and adult diseases. *Semin Perinatol* **28**, 81-7 (2004).
- ⁷ Aerts, L., Holemans, K. & Van Assche, F.A. Maternal diabetes during pregnancy: consequences for the offspring. *Diabetes Metab Rev* **6**, 147-67 (1990).
- ⁸ Cnattingius, S., Bergstrom, R., Lipworth, L. & Kramer, M.S. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* **338**, 147-52 (1998).
- ⁹ DeFronzo, R.A., Bonadonna, R.C. & Ferrannini, E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* **15**, 318-68 (1992).
- ¹⁰ Gauguier, D., Bihoreau, M.T., Ktorza, A., Berthault, M.F. & Picon, L. Inheritance of diabetes mellitus as consequence of gestational hyperglycemia in rats. *Diabetes* **39**, 734-9 (1990).
- ¹¹ Gross, T., Sokol, R.J. & King, K.C. Obesity in pregnancy: risks and outcome. *Obstet Gynecol* **56**, 446-50 (1980).
- ¹² Klebig, M.L., Wilkinson, J.E., Geisler, J.G. & Woychik, R.P. Ectopic expression of the agouti gene in transgenic mice causes obesity, features of type II diabetes, and yellow fur. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**, 4728-32 (1995).
- ¹³ Leahy, J.L. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* **13**, 992-1010 (1990).
- ¹⁴ Levin, B.E. & Govek, E. Gestational obesity accentuates obesity in obesity-prone progeny. *Am J Physiol* **275**, R1374-9 (1998).
- ¹⁵ Plagemann, A., Harder, T., Kohlhoff, R., Rohde, W. & Dörner, G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia* **40**, 1094-100 (1997).
- ¹⁶ Plagemann, A., Harder, T., Kohlhoff, R., Rohde, W. & Dörner, G. Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* **21**, 451-6 (1997).
- ¹⁷ Thomas, F., Balkau, B., Vauzelle-Kervroedan, F. & Papoz, L. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM. The CODIAB Study. CODIAB-INSERM-ZENEGA Study Group. *Diabetes* **43**, 63-7 (1994).
- ¹⁸ Van Assche, F.A., Aerts, L. & Holemans, K. The effects of maternal diabetes on the offspring. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* **5**, 485-92 (1991).
- ¹⁹ Van Assche, F.A., Holemans, K. & Aerts, L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *Br Med Bull* **60**, 173-82 (2001).
- ²⁰ Pettitt, D.J. et al. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* **37**, 622-8. (1988).
- ²¹ Martin, R.M., Smith, G.D., Frankel, S. & Gunnell, D. Parents' growth in childhood and the birth weight of their offspring. *Epidemiology* **15**, 308-16 (2004).
- ²² Armitage, J.A., Khan, I.Y., Taylor, P.D., Nathanielsz, P.W. & Poston, L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol* **561**, 355-77 (2004).
- ²³ Armitage, J.A., Taylor, P.D. & Poston, L. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *J Physiol* **565**, 3-8 (2005).
- ²⁴ Srinivasan, M., Katewa, S.D., Palaniyappan, A., Pandya, J.D. & Patel, M.S. Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **291**, E792-9 (2006).
- ²⁵ Srinivasan, M. et al. Maternal hyperinsulinemia predisposes rat fetuses for hyperinsulinemia, and adult-onset obesity and maternal mild food restriction reverses this phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **290**, E129-E134 (2006).
- ²⁶ Plagemann, A., Harder, T., Franke, K. & Kohlhoff, R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* **25**, 16-22 (2002).
- ²⁷ Dabelea, D. et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* **49**, 2208-11 (2000).
- ²⁸ Aerts, L. & Van Assche, F.A. Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol* **38**, 894-903 (2006).
- ²⁹ Srinivasan, M., Aalinkel, R., Song, F. & Patel, M.S. Programming of islet functions in the progeny of hyperinsulinemic/obese rats. *Diabetes* **52**, 984-90 (2003).
- ³⁰ Han, J., Xu, J., Epstein, P.N. & Liu, Y.Q. Long-term effect of maternal obesity on pancreatic beta cells of offspring: reduced beta cell adaptation to high glucose and high-fat diet challenges in adult female mouse offspring. *Diabetologia* (2005).

- ³¹ Waterland, R.A. et al. Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin fused. *Genesis* **44**, 401-406 (2006).
- ³² Issa, J.P. Epigenetic variation and human disease. *J Nutr* **132**, 2388S-2392S (2002).
- ³³ Ozanne, S.E. & Hales, C.N. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* **427**, 411-2 (2004).
- ³⁴ Waddington, C. canalisation of development and inheritance of acquired characters. *nature* **152**, 563 (1942).
- ³⁵ Jablonka, E. & Lamb, M.J. The changing concept of epigenetics. *Ann N Y Acad Sci* **981**, 82-96 (2002).
- ³⁶ Spotswood, H.T. & Turner, B.M. An increasingly complex code. *J Clin Invest* **110**, 577-82 (2002).
- ³⁷ Egger, G., Liang, G., Aparicio, A. & Jones, P.A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* **429**, 457-63 (2004).
- ³⁸ Li, E. Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nat Rev Genet* **3**, 662-73 (2002).
- ³⁹ Bird, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* **16**, 6-21 (2002).
- ⁴⁰ Rakyan, V.K., Preis, J., Morgan, H.D. & Whitelaw, E. The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. *Biochem J* **356**, 1-10 (2001).
- ⁴¹ Margueron, R., Trojer, P. & Reinberg, D. The key to development: interpreting the histone code? *Curr Opin Genet Dev* **15**, 163-76 (2005).
- ⁴² Cernilogar, F.M. & Orlando, V. Epigenome programming by Polycomb and Trithorax proteins. *Biochem Cell Biol* **83**, 322-31 (2005).
- ⁴³ Dolinoy, D.C., Weidman, J.R. & Jirtle, R.L. Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol* (2006).
- ⁴⁴ Ray-Gallet, D., Gerard, A., Polo, S. & Almouzni, G. [Variations on the topic of the "histone code"]. *Med Sci (Paris)* **21**, 384-9 (2005).
- ⁴⁵ Polo, S.E. & Almouzni, G. Histone metabolic pathways and chromatin assembly factors as proliferation markers. *Cancer Lett* **220**, 1-9 (2005).
- ⁴⁶ Bouret, S.G. & Simerly, R.B. Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *Clin Genet* **70**, 295-301 (2006).
- ⁴⁷ Levin, B.E. The obesity epidemic: metabolic imprinting on genetically susceptible neural circuits. *Obesity Research* **8**, 342-7 (2000).
- ⁴⁸ Kanwar, Y.S. et al. Identification of developmentally regulated mesodermal-specific transcript in mouse embryonic metanephros. *Am J Physiol Renal Physiol* **282**, F953-65 (2002).
- ⁴⁹ Waterland, R.A. & Garza, C. Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats. *J Nutr* **132**, 357-64 (2002).
- ⁵⁰ Garofano, A., Czernichow, P. & Breant, B. Beta-cell mass and proliferation following late fetal and early postnatal malnutrition in the rat. *Diabetologia* **41**, 1114-20 (1998).
- ⁵¹ Langley-Evans, S.C., Welham, S.J. & Jackson, A.A. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* **64**, 965-74 (1999).
- ⁵² Petrik, J. et al. A low protein diet alters the balance of islet cell replication and apoptosis in the fetal and neonatal rat and is associated with a reduced pancreatic expression of insulin-like growth factor-II. *Endocrinology* **140**, 4861-73 (1999).
- ⁵³ Petrik, J. et al. A long-term high-carbohydrate diet causes an altered ontogeny of pancreatic islets of Langerhans in the neonatal rat. *Pediatr Res* **49**, 84-92 (2001).
- ⁵⁴ Boloker, J., Gertz, S.J. & Simmons, R.A. Gestational diabetes leads to the development of diabetes in adulthood in the rat. *Diabetes* **51**, 1499-506. (2002).
- ⁵⁵ Weaver, I.C. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* **7**, 847-54 (2004).
- ⁵⁶ Weaver, I.C., Meaney, M.J. & Szyf, M. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 3480-5 (2006).
- ⁵⁷ Lopez, I.P. et al. Gene expression changes in rat white adipose tissue after a high-fat diet determined by differential display. *Biochem Biophys Res Commun* **318**, 234-9 (2004).
- ⁵⁸ Santoro, R. The silence of the ribosomal RNA genes. *Cell Mol Life Sci* **62**, 2067-79 (2005).
- ⁵⁹ Waterland, R.A., Lin, J.R., Smith, C.A. & Jirtle, R.L. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Hum Mol Genet* **15**, 705-16 (2006).
- ⁶⁰ McMinn, J. et al. Unbalanced placental expression of imprinted genes in human intrauterine growth restriction. *Placenta* **27**, 540-9 (2006).
- ⁶¹ Thompson, S.L. et al. Environmental effects on genomic imprinting in mammals. *Toxicol Lett* **120**, 143-50 (2001).
- ⁶² Waterland, R.A. & Jirtle, R.L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* **20**, 63-8 (2004).

- ⁶³ Waterland, R.A. & Jirtle, R.L. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* **23**, 5293-300 (2003).
- ⁶⁴ Blewitt, M.E., Vickaryous, N.K., Paldi, A., Koseki, H. & Whitelaw, E. Dynamic Reprogramming of DNA Methylation at an Epigenetically Sensitive Allele in Mice. *PLoS Genet* **2**, e49 (2006).
- ⁶⁵ Dolinoy, D.C., Weidman, J.R., Waterland, R.A. & Jirtle, R.L. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ Health Perspect* **114**, 567-72 (2006).
- ⁶⁶ Liu, L. et al. A methylation profile of in vitro immortalized human cell lines. *Int J Oncol* **26**, 275-85 (2005).
- ⁶⁷ Lippman, Z. et al. Role of transposable elements in heterochromatin and epigenetic control. *Nature* **430**, 471-6 (2004).
- ⁶⁸ Garcia-Cao, M., O'Sullivan, R., Peters, A.H., Jenuwein, T. & Blasco, M.A. Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases. *Nat Genet* **36**, 94-9 (2004).
- ⁶⁹ Li, S., Hursting, S.D., Davis, B.J., McLachlan, J.A. & Barrett, J.C. Environmental exposure, DNA methylation, and gene regulation: lessons from diethylstilbesterol-induced cancers. *Ann N Y Acad Sci* **983**, 161-9 (2003).
- ⁷⁰ Sutherland, J.E. & Costa, M. Epigenetics and the environment. *Ann N Y Acad Sci* **983**, 151-60 (2003).
- ⁷¹ Feil, R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res* (2006).
- ⁷² Whitelaw, N.C. & Whitelaw, E. How lifetimes shape epigenotype within and across generations. *Hum Mol Genet* **15 Suppl 2**, R131-7 (2006).
- ⁷³ Siemelink, M., Verhoef, A., Dormans, J.A., Span, P.N. & Piersma, A.H. Dietary fatty acid composition during pregnancy and lactation in the rat programs growth and glucose metabolism in the offspring. *Diabetologia* **45**, 1397-403 (2002).
- ⁷⁴ Jaenisch, R. & Bird, A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* **33 Suppl**, 245-54 (2003).
- ⁷⁵ McEvoy, T.G., Sinclair, K.D., Young, L.E., Wilmut, I. & Robinson, J.J. Large offspring syndrome and other consequences of ruminant embryo culture in vitro: relevance to blastocyst culture in human ART. *Hum Fertil (Camb)* **3**, 238-246 (2000).
- ⁷⁶ Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Spencer, H.G. & Bateson, P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* **272**, 671-7 (2005).
- ⁷⁷ Wilson, V.L., Smith, R.A., Ma, S. & Cutler, R.G. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age. *J Biol Chem* **262**, 9948-51 (1987).
- ⁷⁸ Martin, G.M. Epigenetic drift in aging identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 10413-4 (2005).
- ⁷⁹ Migeon, B.R., Axelman, J. & Beggs, A.H. Effect of ageing on reactivation of the human X-linked HPRT locus. *Nature* **335**, 93-6 (1988).
- ⁸⁰ King, C.M., Gillespie, E.S., McKenna, P.G. & Barnett, Y.A. An investigation of mutation as a function of age in humans. *Mutat Res* **316**, 79-90 (1994).
- ⁸¹ Wareham, K.A., Lyon, M.F., Glenister, P.H. & Williams, E.D. Age related reactivation of an X-linked gene. *Nature* **327**, 725-7 (1987).
- ⁸² Bennett-Baker, P.E., Wilkowski, J. & Burke, D.T. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse. *Genetics* **165**, 2055-62 (2003).
- ⁸³ Crott, J.W., Choi, S.W., Branda, R.F. & Mason, J.B. Accumulation of mitochondrial DNA deletions is age, tissue and folate-dependent in rats. *Mutat Res* **570**, 63-70 (2005).
- ⁸⁴ Sandovici, I. et al. Interindividual variability and parent of origin DNA methylation differences at specific human Alu elements. *Hum Mol Genet* **14**, 2135-43 (2005).
- ⁸⁵ Fuke, C. et al. Age related changes in 5-methylcytosine content in human peripheral leukocytes and placentas: an HPLC-based study. *Ann Hum Genet* **68**, 196-204 (2004).
- ⁸⁶ Drinkwater, R.D., Blake, T.J., Morley, A.A. & Turner, D.R. Human lymphocytes aged in vivo have reduced levels of methylation in transcriptionally active and inactive DNA. *Mutat Res* **219**, 29-37 (1989).
- ⁸⁷ Hoal-van Helden, E.G. & van Helden, P.D. Age-related methylation changes in DNA may reflect the proliferative potential of organs. *Mutat Res* **219**, 263-6 (1989).
- ⁸⁸ Kirkwood, T.B. Understanding the odd science of aging. *Cell* **120**, 437-47 (2005).
- ⁸⁹ Singhal, R.P., Mays-Hoopers, L.L. & Eichhorn, G.L. DNA methylation in aging of mice. *Mech Ageing Dev* **41**, 199-210 (1987).
- ⁹⁰ Ono, T., Uehara, Y., Kurishita, A., Tawa, R. & Sakurai, H. Biological significance of DNA methylation in the ageing process. *Age Ageing* **22**, S34-43 (1993).
- ⁹¹ Pletcher, S.D. et al. Genome-wide transcript profiles in aging and calorically restricted *Drosophila melanogaster*. *Curr Biol* **12**, 712-23 (2002).
- ⁹² Fraga, M.F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 10604-9 (2005).

- ⁹³ Issa, J.P., Ahuja, N., Toyota, M., Bronner, M.P. & Brentnall, T.A. Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res* **61**, 3573-7 (2001).
- ⁹⁴ Issa, J.P. The epigenetics of colorectal cancer. *Ann N Y Acad Sci* **910**, 140-53; discussion 153-5 (2000).
- ⁹⁵ Chang, K.T. & Min, K.T. Regulation of lifespan by histone deacetylase. *Ageing Res Rev* **1**, 313-26 (2002).
- ⁹⁶ Howitz, K.T. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* **425**, 191-6 (2003).
- ⁹⁷ Hiitonen, M.O. et al. DNA hypomethylation and methyltransferase expression in atherosclerotic lesions. *Vasc Med* **7**, 5-11 (2002).
- ⁹⁸ Maier, S. & Olek, A. Diabetes: a candidate disease for efficient DNA methylation profiling. *J Nutr* **132**, 2440S-2443S (2002).
- ⁹⁹ Kita, Y. et al. Implications of circadian gene expression in kidney, liver and the effects of fasting on pharmacogenomic studies. *Pharmacogenetics* **12**, 55-65. (2002).
- ¹⁰⁰ Uz, T., Javaid, J.I. & Manev, H. Circadian differences in behavioral sensitization to cocaine: putative role of arylalkylamine N-acetyltransferase. *Life Sci* **70**, 3069-75 (2002).
- ¹⁰¹ Damiola, F. et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* **14**, 2950-61 (2000).
- ¹⁰² Staels, B. When the Clock stops ticking, metabolic syndrome explodes. *Nat Med* **12**, 54-5; discussion 55 (2006).
- ¹⁰³ Ptitsyn, A.A. et al. Circadian clocks are resounding in peripheral tissues. *PLoS Comput Biol* **2**, e16 (2006).
- ¹⁰⁴ Oishi, K., Shirai, H. & Ishida, N. CLOCK is involved in the circadian transactivation of peroxisome-proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in mice. *Biochem J* **386**, 575-81 (2005).
- ¹⁰⁵ Kudo, T., Nakayama, E., Suzuki, S., Akiyama, M. & Shibata, S. Cholesterol diet enhances daily rhythm of *Pai-1* mRNA in the mouse liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **287**, E644-51 (2004).
- ¹⁰⁶ Garcia-Manero, G. et al. Aberrant DNA methylation in pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* **97**, 695-702 (2003).
- ¹⁰⁷ McKay, J.A., Williams, E.A. & Mathers, J.C. Folate and DNA methylation during in utero development and aging. *Biochem Soc Trans* **32**, 1006-7 (2004).
- ¹⁰⁸ Pruitt, K. et al. Inhibition of SIRT1 reactivates silenced cancer genes without loss of promoter DNA hypermethylation. *PLoS Genet* **2**, e40 (2006).
- ¹⁰⁹ Hajkova, P. et al. Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells. *Mech Dev* **117**, 15-23 (2002).
- ¹¹⁰ Walsh, C.P., Chaillet, J.R. & Bestor, T.H. Transcription of IAP endogenous retroviruses is constrained by cytosine methylation. *Nat Genet* **20**, 116-7 (1998).
- ¹¹¹ Anway, M.D. & Skinner, M.K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology* **147**, S43-9 (2006).
- ¹¹² Martin, D.I., Ward, R. & Suter, C.M. Germline epimutation: A basis for epigenetic disease in humans. *Ann N Y Acad Sci* **1054**, 68-77 (2005).
- ¹¹³ Rakan, V.K. et al. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine *Axin(Fu)* allele occurs after maternal and paternal transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 2538-43 (2003).
- ¹¹⁴ Kaati, G., Bygren, L.O. & Edvinsson, S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* **10**, 682-8 (2002).
- ¹¹⁵ Bygren, L.O., Kaati, G. & Edvinsson, S. Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period. *Acta Biotheor* **49**, 53-9 (2001).
- ¹¹⁶ Pembrey, M.E. et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* **14**, 159-66 (2006).
- ¹¹⁷ Stein, A.D. & Lumey, L.H. The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol* **72**, 641-54 (2000).
- ¹¹⁸ Lumey, L.H. Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-1945. *Paediatr Perinat Epidemiol* **6**, 240-53 (1992).
- ¹¹⁹ Roseboom, T., de Rooij, S. & Painter, R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* **82**, 485-91 (2006).
- ¹²⁰ Lumey, L.H. & Stein, A.D. Offspring birth weights after maternal intrauterine undernutrition: a comparison within sibships. *Am J Epidemiol* **146**, 810-9 (1997).
- ¹²¹ Boucher, B.J., Ewen, S.W. & Stowers, J.M. Betel nut (*Areca catechu*) consumption and the induction of glucose intolerance in adult CD1 mice and in their F1 and F2 offspring [see comments]. *Diabetologia* **37**, 49-55 (1994).
- ¹²² Chen, T.H., Chiu, Y.H. & Boucher, B.J. Transgenerational effects of betel-quid chewing on the development of the metabolic syndrome in the Keelung Community-based Integrated Screening Program. *Am J Clin Nutr* **83**, 688-92 (2006).

- ¹²³ Hemmings, D.G., Veerareddy, S., Baker, P.N. & Davidge, S.T. Increased myogenic responses in uterine but not mesenteric arteries from pregnant offspring of diet-restricted rat dams. *Biol Reprod* **72**, 997-1003 (2005).
- ¹²⁴ Zambrano, E. et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J Physiol* **566**, 225-36 (2005).
- ¹²⁵ Blondeau, B., Avril, I., Duchene, B. & Breant, B. Endocrine pancreas development is altered in foetuses from rats previously showing intra-uterine growth retardation in response to malnutrition. *Diabetologia* **45**, 394-401 (2002).
- ¹²⁶ Reusens, B. & Remacle, C. Programming of the endocrine pancreas by the early nutritional environment. *The internal journal of biochemistry and cell biology. In press* (2006).
- ¹²⁷ Kwong, W.Y., Wild, A.E., Roberts, P., Willis, A.C. & Fleming, T.P. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development* **127**, 4195-202 (2000).
- ¹²⁸ Reusens, B. & Remacle, C. Intergenerational effect of an adverse intrauterine environment on perturbation of glucose metabolism. *Twin Res* **4**, 406-11 (2001).
- ¹²⁹ Stewart, R.J., Preece, R.F. & Sheppard, H.G. Twelve generations of marginal protein deficiency. *Br J Nutr* **33**, 233-53 (1975).
- ¹³⁰ D'Ercole, A.J. Mechanisms of in utero overgrowth. *Acta Paediatr Suppl* **88**, 31-6 (1999).
- ¹³¹ Vadlamudi, S., Kalhan, S.C. & Patel, M.S. Persistence of metabolic consequences in the progeny of rats fed a HC formula in their early postnatal life. *Am J Physiol* **269**, E731-8 (1995).
- ¹³² Muskiet, F.A. The importance of (early) folate status to primary and secondary coronary artery disease prevention. *Reprod Toxicol* **20**, 403-10 (2005).
- ¹³³ Wolff, G.L., Kodell, R.L., Moore, S.R. & Cooney, C.A. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. *Faseb J* **12**, 949-57 (1998).
- ¹³⁴ Lewis, R.M., Forhead, A.J., Petry, C.J., Ozanne, S.E. & Hales, C.N. Long-term programming of blood pressure by maternal dietary iron restriction in the rat. *Br J Nutr* **88**, 283-90 (2002).
- ¹³⁵ Anderson, L.M. et al. Preconceptional fasting of fathers alters serum glucose in offspring of mice. *Nutrition* **22**, 327-31 (2006).
- ¹³⁶ Drake, A.J., Walker, B.R. & Seckl, J.R. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2004).
- ¹³⁷ Drake, A.J. & Walker, B.R. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol* **180**, 1-16 (2004).
- ¹³⁸ Pinto, M.L. & Shetty, P.S. Influence of exercise-induced maternal stress on fetal outcome in Wistar rats: intergenerational effects. *Br J Nutr* **73**, 645-53 (1995).
- ¹³⁹ Ramakrishnan, U., Martorell, R., Schroeder, D.G. & Flores, R. Role of intergenerational effects on linear growth. *J Nutr* **129**, 544S-549S (1999).
- ¹⁴⁰ Wang, M.H. & vom Saal, F.S. Maternal age and traits in offspring. *Nature* **407**, 469-70 (2000).
- ¹⁴¹ Champagne, F.A. et al. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology* **147**, 2909-15 (2006).
- ¹⁴² Pettitt, D. Diabetes in subsequent generations. In A. Dornhorst & Dr Hadden (Eds), *Diabetes and pregnancy. an international approach to diagnosis and management (pp367-376)*. Chichester: John Wiley and Sons. (1996).
- ¹⁴³ Raiche, J., Rodriguez-Juarez, R., Pogribny, I. & Kovalchuk, O. Sex- and tissue-specific expression of maintenance and de novo DNA methyltransferases upon low dose X-irradiation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* **325**, 39-47 (2004).
- ¹⁴⁴ Pogribny, I., Raiche, J., Slovack, M. & Kovalchuk, O. Dose-dependence, sex- and tissue-specificity, and persistence of radiation-induced genomic DNA methylation changes. *Biochem Biophys Res Commun* **320**, 1253-61 (2004).
- ¹⁴⁵ Koturbash, I. et al. Epigenetic dysregulation underlies radiation-induced transgenerational genome instability in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66**, 327-30 (2006).
- ¹⁴⁶ Auroux, M., Dulicoust, E., Selva, J. & Rince, P. Cyclophosphamide in the F0 male rat: physical and behavioral changes in three successive adult generations. *Mutat Res* **229**, 189-200 (1990).
- ¹⁴⁷ Barton, T.S., Robaire, B. & Hales, B.F. Epigenetic programming in the preimplantation rat embryo is disrupted by chronic paternal cyclophosphamide exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 7865-70 (2005).
- ¹⁴⁸ Sollars, V. et al. Evidence for an epigenetic mechanism by which Hsp90 acts as a capacitor for morphological evolution. *Nat Genet* **33**, 70-4 (2003).
- ¹⁴⁹ Ruden, D.M., Xiao, L., Garfinkel, M.D. & Lu, X. Hsp90 and environmental impacts on epigenetic states: a model for the trans-generational effects of diethylstilbesterol on uterine development and cancer. *Hum Mol Genet* **14 Spec No 1**, R149-55 (2005).

- ¹⁵⁰ Cheng, R.Y., Hockman, T., Crawford, E., Anderson, L.M. & Shiao, Y.H. Epigenetic and gene expression changes related to transgenerational carcinogenesis. *Mol Carcinog* **40**, 1-11 (2004).
- ¹⁵¹ Shenassa, E.D. et al. Intergenerational transmission of tobacco use and dependence: a transdisciplinary perspective. *Nicotine Tob Res* **5 Suppl 1**, S55-69 (2003).
- ¹⁵² Misra, D.P., Astone, N. & Lynch, C.D. Maternal smoking and birth weight: interaction with parity and mother's own in utero exposure to smoking. *Epidemiology* **16**, 288-93 (2005).
- ¹⁵³ Anway, M.D., Memon, M.A., Uzumcu, M. & Skinner, M.K. Transgenerational Effect of the Endocrine Disruptor Vinclozolin on Male Spermatogenesis. *J Androl* (2006).
- ¹⁵⁴ Skinner, M.K. & Anway, M.D. Seminiferous cord formation and germ-cell programming: epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Ann N Y Acad Sci* **1061**, 18-32 (2005).
- ¹⁵⁵ Branca, F. & Lorenzetti, S. Health effects of phytoestrogens. *Forum Nutr*, 100-11 (2005).
- ¹⁵⁶ Byrnes, E.M. Transgenerational consequences of adolescent morphine exposure in female rats: effects on anxiety-like behaviors and morphine sensitization in adult offspring. *Psychopharmacology (Berl)* **182**, 537-44 (2005).
- ¹⁵⁷ Anway, M.D., Cupp, A.S., Uzumcu, M. & Skinner, M.K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* **308**, 1466-9 (2005).
- ¹⁵⁸ Morgan, H.D., Sutherland, H.G., Martin, D.I. & Whitelaw, E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet* **23**, 314-8 (1999).
- ¹⁵⁹ Waterland, R.A. Do maternal methyl supplements in mice affect DNA methylation of offspring? *J Nutr* **133**, 238; author reply 239 (2003).
- ¹⁶⁰ Zhang, T.Y. et al. Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biol Psychol* **73**, 72-89 (2006).
- ¹⁶¹ Sapolsky, R.M. Mothering style and methylation. *Nat Neurosci* **7**, 791-2 (2004).
- ¹⁶² Campbell, J.H. & Perkins, P. Transgenerational effects of drug and hormonal treatments in mammals: a review of observations and ideas. *Prog Brain Res* **73**, 535-53 (1988).
- ¹⁶³ Jablonka, E., Lachmann, M. & Lamb, M.J. Evidence, mechanisms and models for the inheritance of acquired characters. *Journal of theoretical Biology* **158**, 245-268 (1992).
- ¹⁶⁴ Dennis, K.E. & Levitt, P. Regional expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) is correlated with dynamic patterns of promoter methylation in the developing mouse forebrain. *Brain Res Mol Brain Res* **140**, 1-9 (2005).
- ¹⁶⁵ Martin, J.F., Johnston, C.S., Han, C.T. & Benyshek, D.C. Nutritional origins of insulin resistance: a rat model for diabetes-prone human populations. *J Nutr* **130**, 741-4 (2000).
- ¹⁶⁶ Patel, M.S. & Srinivasan, M. Metabolic programming: causes and consequences. *J Biol Chem* **277**, 1629-32 (2002).
- ¹⁶⁷ Gallou-Kabani, C. et al. Resistance to high-fat diet in the female progeny of obese mice fed a control diet during the periconceptual, gestation and lactation periods. *Submitted*.
- ¹⁶⁸ Seckl, J.R. & Meaney, M.J. Glucocorticoid "programming" and PTSD risk. *Ann N Y Acad Sci* **1071**, 351-78 (2006).
- ¹⁶⁹ Champagne, F.A. & Curley, J.P. How social experiences influence the brain. *Curr Opin Neurobiol* **15**, 704-9 (2005).
- ¹⁷⁰ Enard, W. et al. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* **418**, 869-72 (2002).
- ¹⁷¹ Hogarth, C.A., Roy, A. & Ebert, D.L. Genomic evidence for the absence of a functional cholesteryl ester transfer protein gene in mice and rats. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* **135**, 219-29 (2003).
- ¹⁷² Li, X. et al. Pseudogenization of a sweet-receptor gene accounts for cats' indifference toward sugar. *PLoS Genet* **1**, 27-35 (2005).
- ¹⁷³ Esch, T. & Stefano, G.B. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuro Endocrinol Lett* **25**, 235-51 (2004).
- ¹⁷⁴ Kelley, A.E. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* **44**, 161-79 (2004).
- ¹⁷⁵ Kelley, A.E., Schiltz, C.A. & Landry, C.F. Neural systems recruited by drug- and food-related cues: studies of gene activation in corticolimbic regions. *Physiol Behav* **86**, 11-4 (2005).
- ¹⁷⁶ de Waals, F. *Le singe en nous (Our inner ape)* Fayard, Paris (2005).
- ¹⁷⁷ Singer, P. *La libération animale*. Grasset, Paris (1975 1993).