



Physiol Rev 95: 47–82, 2015
doi:10.1152/physrev.00007.2014

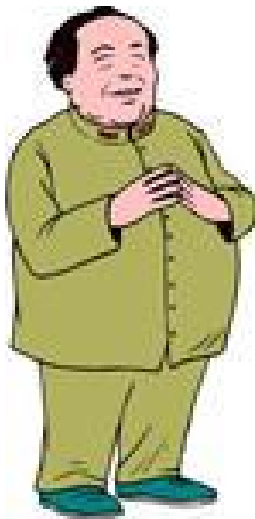
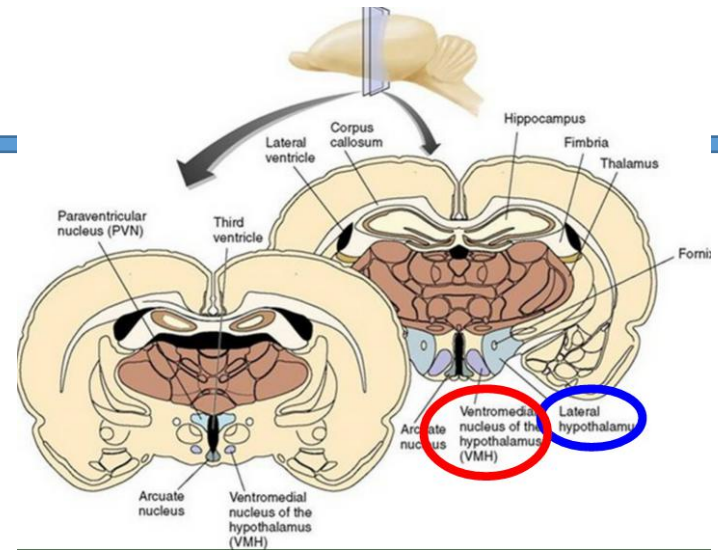
GENE-ENVIRONMENT INTERACTIONS CONTROLLING ENERGY AND GLUCOSE HOMEOSTASIS AND THE DEVELOPMENTAL ORIGINS OF OBESITY

Sebastien Bouret, Barry E. Levin, and Susan E. Ozanne

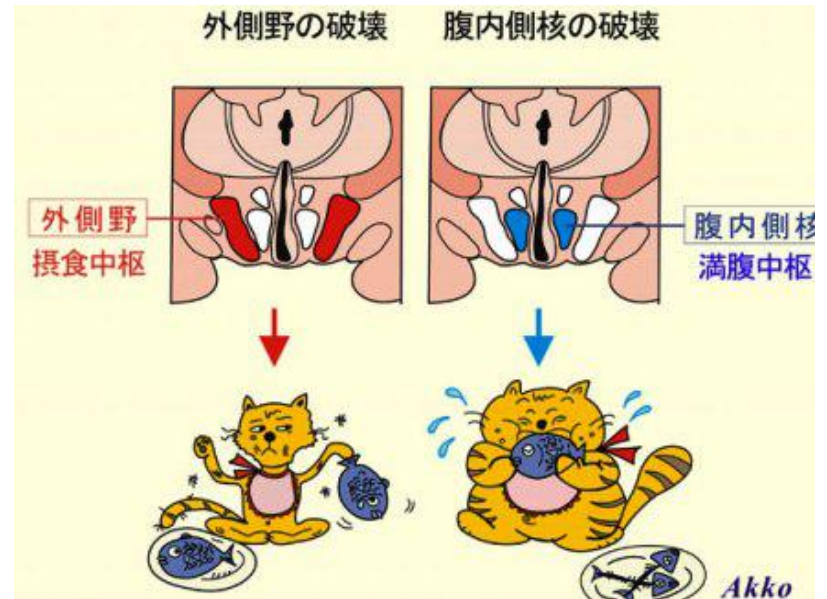
厚德博学 止于至善



- **1.The Problem: Obesity, Diabetes, and Their Interactions**
- **2. Prevalence and Associated Morbidity and Mortality of Obesity**
- **3. Genes ×Environment Interactions**
- **4. Historical Background**
- **5. Central regulation of energy and glucose homeostasis**



2型糖尿病
T2DM



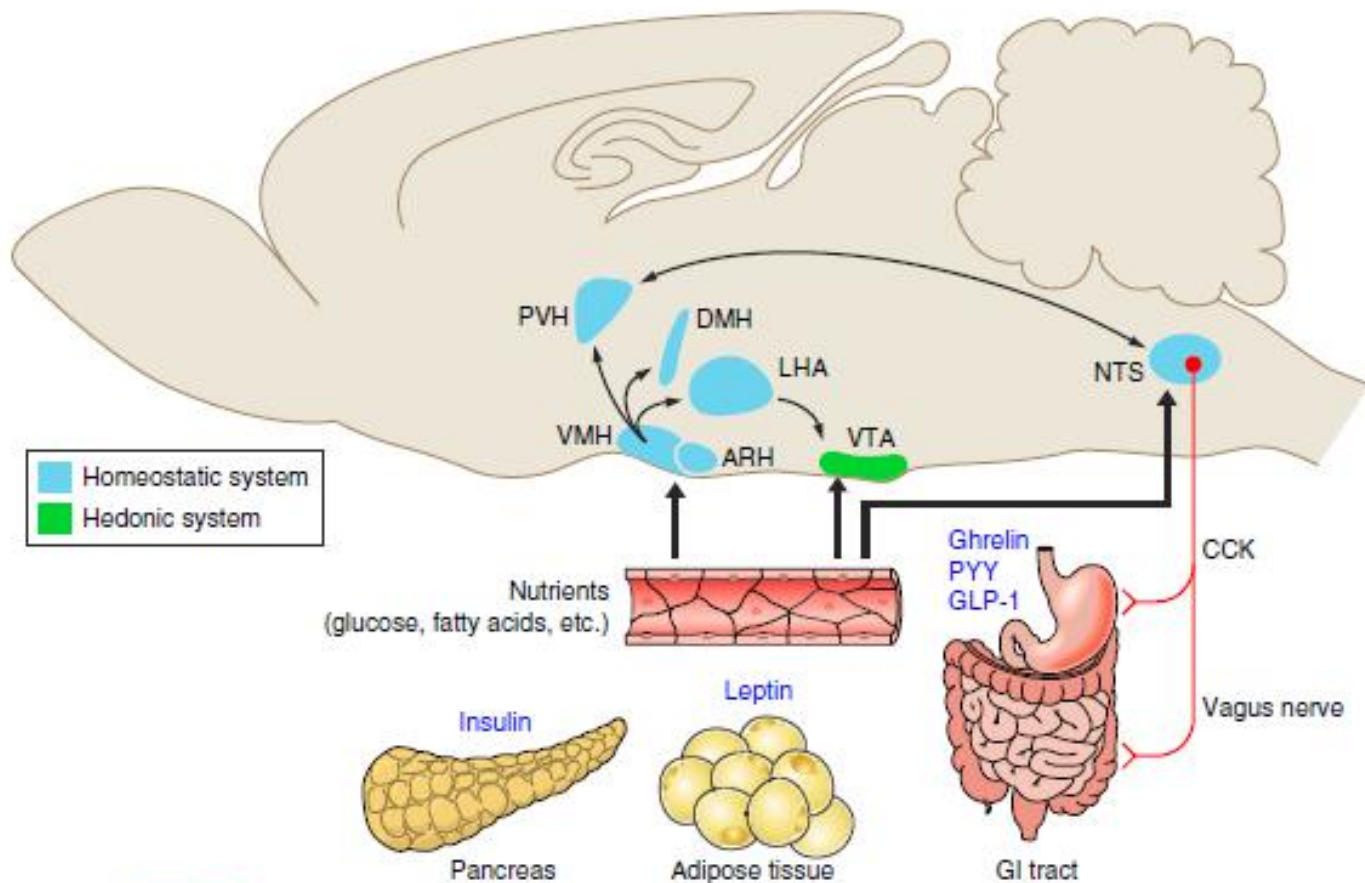


FIGURE 1. Major routes for regulation of feeding and energy balance. These simplified schematics illustrate the possible neural networks relaying metabolic signals from the periphery to the brain. The regulatory efforts

The report content

1

Genetic basis of obesity

2

Perinatal environment and the development of obesity and T2DM

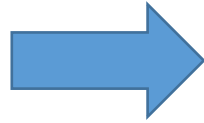
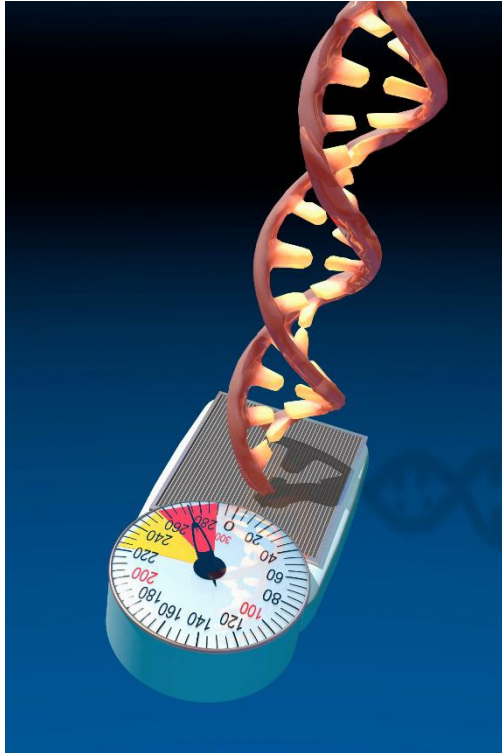
3

Gene-environment interactions

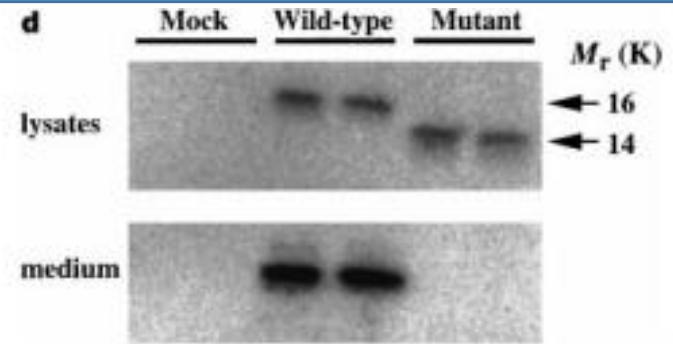
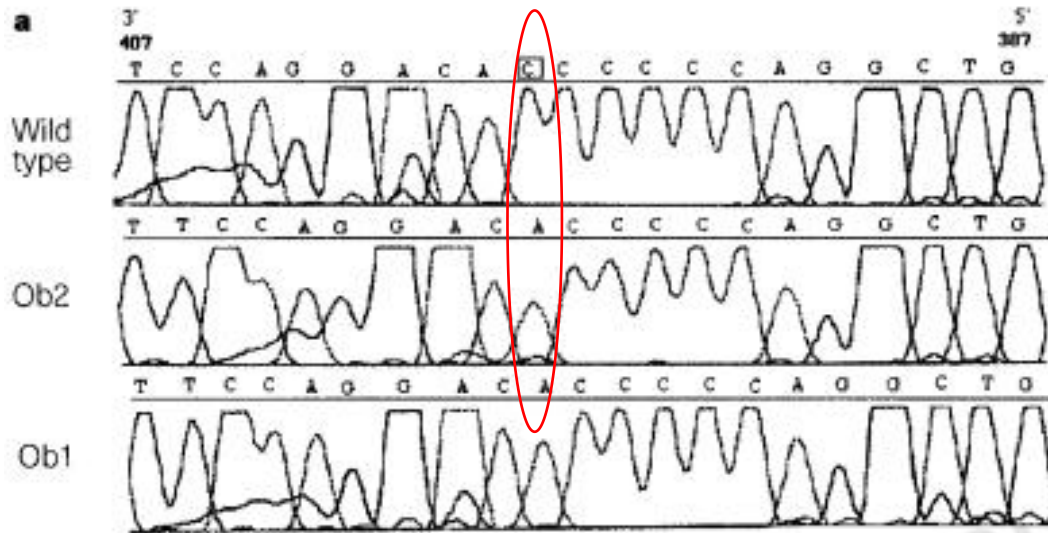
4

How can we use this information to prevent and treat obesity and diabetes?

1. Genetic basis of obesity



1.1 single gene mutations



A pair of cousins were severely obese. Their serum leptin levels were very low. (Leptin mutation)



As in Ob/ob mouse

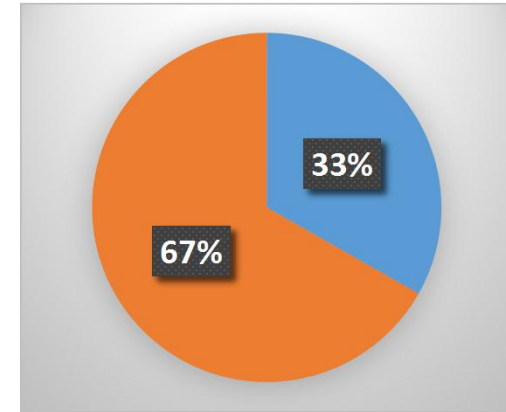
1.1 single gene mutations

- ◆ Direct Leptin signal pathway :
 - ✓ Leptin
 - ✓ POMC
 - ✓ the **melanocortin-4 receptor (MC4R)** (1 in 200 obese people)

- ◆ Central sensing and control of energy homeostasis:
 - ✓ Prohormone convertase 1;
 - ✓ SIM 1 (a transcription factor required for hypothalamic development)
 - ✓ SH2B1 (an adaptor protein that modulates signaling through tyrosine kinase and JAK associated cytokine receptors)

1.2 Obesity as a polygenetic disorder

- ◆ Obesity : 2/3 Polygenic fashion
- ◆ **Genome-wide association studies (GWAS)**
- ◆ **Obesity: BMI**
- ◆ FTO was one of the first genes identified having association with obesity.
- ◆ Variants near the MC4R mutations leads to severe obesity
- ◆ Other variants with obesity associations are BDNF, TMEM18, SH2B1, NEGR1, MTCH2, FAIM2, and GNPDA2 .
- ◆ These genes might be markers rather than playing any contributory role in obesity causation.



2. Perinatal environment and the development of obesity and T2DM

A. Prenatal Influences

- ***1. Prenatal undernutrition;***
- ***2. Parental obesity;***
- ***3. Prenatal stress and offspring obesity and diabetes;***
- ***4. Gestational diabetes***

B. Postnatal Influences on Offspring Metabolic Outcomes

- ***1. Maternal-infant interactions***
- ***2. Catch-up growth in intrauterine growth retardation and accelerated postnatal growth***

A. Prenatal Influences

- **1. Prenatal undernutrition**
- ***Dutch Hunger Winter and the Chinese Famine***
Undernutrition during pregnancy
Severe risk of T2DM in the offspring
- ***Macronutrient: Danish cohort. Increased dairy protein consumption was positively associated with birth weight***
- ***Micronutrient: Indian cohort, Low maternal vitamin B₁₂ at 18 weeks of pregnancy were associated with insulin resistance in the offspring.***

A. Prenatal Influences

- **1. Prenatal undernutrition _ animal model**

- **Total caloric restriction:**

50% reduction of caloric intake during the last week of pregnancy and throughout lactation in rats led to loss of glucose tolerance.

- **Macronutrient: isocaloric protein restriction**

Dams fed diets containing 5-8% protein, impaired insulin secretion

Males fed a low-protein diet displayed increased expression of genes involved in lipid and cholesterol biosynthesis in the liver

- **Micronutrient:**

Zinc deficiency or Chromium restriction

increased leptin level, insulin resistance and impaired glucose tolerance

- **2. Parental obesity**
- **Periconceptual period** 围孕期
- 胖妈 胖宝
- 胖爸 胖宝
- 直接证据：减肥手术前后出生的后代间的差异。
- 术后出生者肥胖风险下降
- 糖稳态调节关键基因存在DNA甲基化

- **2. Parental obesity**

- 动物

- 大鼠、小鼠、非人灵长类模型：

- 孕期、哺乳期饲喂饱和脂类食物，后代出现肥胖、胰岛素抵抗、血糖失衡。

- 饲喂多不饱和脂类同样存在此现象。

- 对大鼠进行饮食干预可改善后代的肥胖或胰岛素抵抗症状。

- **2. Parental obesity**

- 羊： 150%能量的饲料，导致肌肉TG增加，骨骼肌出现胰岛素抵抗。
- 产妇高脂饮食肥胖，可至少传两代；
- 最新证据显示，父亲肥胖，后代出现代谢障碍。
- 出现肥胖、胰岛素抵抗，延续2代。
- 睾丸和精子中的基因表达变化及精子内DNA的甲基化。

- ***3. Prenatal stress and offspring obesity and diabetes***
- 应激增加患肥胖和糖尿病的风险。
- 应激后，机体释放皮质酮，可通过胎盘改变大脑和其他器官的发育。
- 母亲存在严重的应激，其后代子女成年后容易出现高BMI、胰岛素抵抗、血脂异常，下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能失调。

3. Prenatal stress and offspring obesity and diabetes

- 妊娠不同阶段给予不同应激，或注射皮质类固醇。观察孕期应激、外援糖皮质激素对脑发育的负面影响。
- 负面影响包括：永久性神经内分泌轴功能障碍、学习延迟、糖耐量异常、食欲过剩、体重增加、肥胖。
- 后代异常可以通过阻断母体皮质酮应激反应而逆转。

4. *Gestational diabetes*

- 流行病学研究显示，低出生体重儿存在代谢疾病风险。
- 然而北美人群中，高出生体重儿与T2DM代谢综合征的风险增加。这个群体T2DM，肥胖，妊娠糖尿病的患病率很高。
- 因此，妊娠糖尿病女性的后代患巨大儿糖尿病的风险增加。
- 实证：母亲在确诊为T2DM前后出生的同胞子女中，确诊T2DM后出生的后代具有更高的BMI。
- 动物模型中，同样存在认真糖尿病导致后代患糖尿病的风险增加。



A. Prenatal Influences

4. *Gestational diabetes*

- 流行病学研究显示，低出生体重儿存在代谢疾病风险。
- 然而北美人群中，高出生体重儿与T2DM代谢综合征的风险增加。这个群体T2DM，肥胖，妊娠糖尿病的患病率很高。
- 因此，妊娠糖尿病女性的后代患巨大儿糖尿病的风险增加。
- 实证：母亲在确诊为T2DM前后出生的同胞子女中，确诊后出生的后代具有更高的BMI。
- 动物模型中，同样存在认真糖尿病导致后代患糖尿病的风险增加。



B. Postnatal Influences on Offspring Metabolic Outcomes

1. *Maternal-infant interactions*

- 幼儿早期经历的代谢环境可帮助其适应这种环境。
- 乳汁成分可反映母体的代谢状况，也会对幼儿代谢状况及取食嗜好产生影响。
- 母乳中存在激素，**leptin**、**insulin**等，可随摄食进入幼儿体内。母乳中含有必需脂肪酸，参与中枢神经系统发育。
- 母乳相对于配方牛奶在婴儿期对后来的肥胖和糖不耐受具有保护作用。但也有学者指出，母体糖尿病患者对后代的代谢发育产生不利影响。
- 早期接触母乳或特定口味的顺序可影响发育中的婴儿的饮食和味觉嗜好。
- 有待解决的问题：这些行为背后的具体机制尚不明晰。

B. Postnatal Influences on Offspring Metabolic Outcomes

2. Catch-up growth in intrauterine growth retardation and accelerated postnatal growth

- 早期新生儿加速生长是将出生体重较低的个体中不利健康的结果进一步放大。
- 对英国Herfordshire 群体研究结果发现，这些出生体重较轻，成年后肥胖的男性在64岁时糖耐受能力最低。
- 在Dutch Hunger Winter研究中，饥饿期间为胚胎的个体，成年后发展为肥胖个体。
- 南非儿童，胎儿期生长受限，小学阶段，7岁时出现糖耐量下降。
- 动物模型研究进一步证实此结论。
- 出生后加速生长不仅仅夸大了在子宫内的非最优生长，还对个体以后的代谢健康造成有害影响。

Adverse Nutritional and Hormonal Environment × Genetic predispositions



Fetal life



Early postnatal life

Structural and Functional Abnormalities of Key Metabolic Organs



Brain
(hypothalamus,
midbrain, hindbrain)



Pancreas



Stomach
(GI tract)



Adipose tissue

Metabolic Syndrome



Overweight/Obesity
Type 2 diabetes
Cardiovascular disease

FIGURE 2. Developmental origins of metabolic disease. The developmental programming of key regulatory systems by the perinatal environment and/or genetic background represents a possible mechanism by which alterations in maternal and/or early postnatal nutrition predispose the offspring to obesity and type 2 diabetes. This figure was created in part using illustrations from "Servier Medical Art" with permission.

3. Gene-environment interactions

- **A. Epigenetics**
- **B. Hormonal Influences**

3. Gene-environment interactions

- **A. Epigenetics**
- **Epi-genetics, above the genetics**
- 类型：DNA甲基化、共价修饰组氨酸尾巴（乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化）、非编码RNA（miRNA）
- 一种基因型可以产生多种表型。
- 基因与环境的作用：发育编程。
- 胎儿期环境至长期代谢健康发生变化之间的联系。（表观遗传学）
- 肉食性鱼类开口期，含糖饲料饲喂，使其产生记忆。（表观遗传学）

3. Gene-environment interactions

- **A. Epigenetics**
- 实例
- 黄色刺鼠Avy基因是表观遗传敏感位点。
- Avy可作为逆转录转座子插入刺鼠基因的上游。
- 当反转录转座子被甲基化时，则沉默，刺鼠基因只表达于皮肤，体型偏瘦。
- 当反转录转座子低甲基化时，刺鼠基因广泛表达，出现黄色毛色，体型偏胖。



Agouti yellow, mottled and brown mice all have the same gene with different levels of DNA methylation
Hugh D Morgan

3. Gene-environment interactions

- **B. Hormonal Influences**
- **Leptin和ghrelin.**
- 对新生2-3wk小鼠外周注射Leptin和ghrelin并未对摄食产生显著影响。
- 提示： Leptin和ghrelin在新生小鼠中的作用与成体不同。
- **Ob/ob**小鼠中，缺乏瘦素，脑部VMN和迷走神经元胞体减小。
- 应用现代解剖学方法，追踪ob/ob小鼠ARC神经元，发现其神经元轴突至靶目标（包括PVN区）被永久性破坏。
- 新生鼠，注射leptin，可恢复ARC神经元密度，达到与野生小鼠接近的程度。但给成体再注射leptin，不会产生作用。
- **Leptin**在新生儿脑部发挥神经营养作用。

3. Gene-environment interactions

- **B. Hormonal Influences**
- **Ghrelin:** 参与代谢系统发育。
- **Ghrelin**在胚胎早期（桑葚期）至胎儿、新生儿期均有表达。最早由胰 α 细胞瞬时表达，胰- β 细也可以瞬时表达**Ghrelin**，参与胰腺发育。
- **Ghrelin**作用在新生大鼠和成体中存在不同。
- **Ghrelin**新生大鼠形态影响：**ghrelin**处理后，胰腺重量下降、胰腺DNA合成减弱、DNA含量下降。胃部同样出现此现象。
- 成体注射**ghrelin**，胰腺、胃重量增加、DNA合成、含量增加。
- 体外孵育下丘脑和脑干细胞，**ghrelin**处理，可诱导细胞增殖、新生细胞转变为神经元或神经胶质细胞。

4. How can we use this information to prevent and treat obesity and diabetes?

- 本文通过结合数据资料清晰阐明围产期外周环境与遗传因素在决定参与能量和糖稳态调节的神经系统和器官发育中的重要性。
- 我们明晰了很多诱因，但仍难以确定哪些因素易导致哪些个体进入肥胖、胰岛素抵抗的恶性循环。
- 多数器官在整个生命周期内，结构和功能持续发生改变。特别是脑，在早期关键事件，可改变神经元路径间的联系。

4. How can we use this information to prevent and treat obesity and diabetes?

- 即便确定了高风险因素和高风险个体，仍然需要较长的时间去研究怎样通过改变围产期环境来阻止后代变为肥胖或糖尿病患者。
- 诱因：父母肥胖、妊娠糖尿病、孕期哺乳期摄食高脂食物、妊娠期营养不良、出生后过量饮食；遗传突变等。
- 在高风险个体中确定了肥胖饮食，但围产期环境涉及到社会经济、文化等多方面影响，目前针对这些高风险个体尚未找到切实可行的方法来预防肥胖。
- 后期仍然需要对易肥胖饮食进行分析，找到更直接、有效的干预方法。

THANKS!