

基于表观遗传学母源肥胖对卵母细胞质量及胚胎发育的影响

姚 望, 王玉霞*

暨南大学附属第一医院生殖医学科, 广东 广州

收稿日期: 2025年1月11日; 录用日期: 2025年2月4日; 发布日期: 2025年2月11日

摘 要

肥胖与众多生殖系统疾病密切相关, 如月经不调、生殖细胞质量下降以及流产等。肥胖通过DNA甲基化、组蛋白修饰以及非编码RNA表达等表观遗传学途径广泛影响卵母细胞和胚胎发育成熟的关键过程, 这种影响不仅局限于胚胎发育阶段, 还可能通过表观遗传修饰的跨代遗传对后代健康带来不良后果。本文对与母源肥胖导致卵母细胞质量下降相关的表观遗传学机制的研究进展进行综述, 并联系已报道的相关机制提出干预靶点, 以期改善表观遗传修饰对卵母细胞质量的消极影响。

关键词

肥胖, 表观遗传学, 卵母细胞, 胚胎

Advances in Research on the Impact of Maternal Obesity on Oocyte Quality and Embryo Development from an Epigenetic Perspective

Wang Yao, Yuxia Wang*

Department of Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Jan. 11th, 2025; accepted: Feb. 4th, 2025; published: Feb. 11th, 2025

Abstract

Obesity is closely associated with numerous reproductive system disorders, such as irregular

*通讯作者。

文章引用: 姚望, 王玉霞. 基于表观遗传学母源肥胖对卵母细胞质量及胚胎发育的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 181-188. DOI: 10.12677/acm.2025.152331

menstruation, decreased germ cell quality, and miscarriages. Obesity broadly affects key processes in oocyte and embryo developmental maturation through epigenetic pathways, including DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA expression. This impact is not limited to the embryonic development stage but may also lead to adverse outcomes for offspring health through the transgenerational inheritance of epigenetic modifications. This article reviews the research progress on the epigenetic mechanisms related to decreased oocyte quality caused by maternal obesity and proposes intervention targets based on reported related mechanisms, aiming to mitigate the negative effects of epigenetic modifications on oocyte quality.

Keywords

Obesity, Epigenetic Modification, Oocyte, Embryo

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肥胖在育龄期女性中广泛存在, 肥胖女性常出现月经不调、子宫内膜病变, 并且可以通过生殖内分泌和神经内分泌的变化影响下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamus pituitary ovary, HPO)轴的调节以及下丘脑及垂体的功能, 从而影响卵母细胞和胚胎的发育和成熟。肥胖通过多种方式影响卵母细胞质量, 包括减数分裂成熟、线粒体功能障碍、内质网应激和表观遗传修饰等。

卵母细胞及胚胎的发育成熟过程并非完全由 DNA 序列调控, 表观遗传修饰在非 DNA 序列的遗传效应中发挥着核心作用。母体肥胖带来的不利因素通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 及其他表观遗传修饰影响卵母细胞质量, 导致胚胎生长发育迟缓和发育缺陷。

2. 母源性肥胖对卵母细胞质量及胚胎发育的表观遗传学影响机制

表观遗传改变包括一系列 DNA 和染色质的修饰, 其中最广泛研究的修饰是 DNA 甲基化以及组蛋白修饰, 其他参与表达调控的表观遗传机制包括非编码 RNA (如 siRNA、miRNA 和 lncRNA) 的调控, 以及染色质的更高层次组织的调控。在卵母细胞成熟和胚胎发育过程中, 参与基因表达调控的表观遗传机制广泛存在, 它们始于精子与卵子的结合, 并持续到早期胚胎发育、胎儿发育和出生后的生活。

2.1. DNA 甲基化

全基因组 DNA 去甲基化在受精后不久发生, 并且对重编程至关重要[1]。尽管父方和母方基因组都经历去甲基化, 但这些过程背后的分子机制却有所不同[2]。在父方基因组中, 5-甲基胞嘧啶(5mC)在 DNA 复制之前通过活性 DNA 去甲基化迅速消失, 这一过程是通过氧化酶 Tet3 将其转化为 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)实现的[3]。相反, 母方基因组的 5mC 则受到保护, 5mC 及其衍生物(如 5hmC)在 DNA 复制过程中以依赖于复制的方式被稀释[4]。

高脂肪饮食(HFD)诱导的肥胖小鼠和瘦素突变体(ob/ob)肥胖小鼠的卵母细胞中 5-甲基胞嘧啶(5mC)的 DNA 甲基化减少, 表明 HFD 和 ob/ob 卵母细胞的表观遗传修饰发生了改变[5]。与正常饮食(ND)的晚期合子对比, HFD 小鼠母源原核中 5mC 染色显著减少, 而 5hmC 染色显著增加。在肥胖小鼠(ob/ob)的合子中也观察到这种现象, 表明肥胖小鼠的合子中母源基因组过早去甲基化[6]。进一步的体外受精实验证

实, HFD 小鼠母源原核中的 5hmC 水平的剧烈变化来源于卵母细胞本身, 而不是子宫环境。

HFD 小鼠与 ND 小鼠胎儿卵母细胞之间的基因差异甲基化区域(DMR), 主要富集于细胞分化、代谢过程、胚胎发育、离子转运和线粒体功能[7]。甲基化区域在父源或母源等位基因上被甲基化, 基因组印记基因的甲基化模式往往会受到不良环境或操作的影响而改变[8]。卵母细胞中印记基因的 DNA 甲基化在肥胖卵母细胞或其后代中均未发生改变; 然而, 代谢相关基因的 DNA 甲基化发生了变化。妊娠期 HFD 喂养的母鼠后代通过降低 Tet1 和 Tet2 的表达来诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 的高甲基化[9], 在肥胖小鼠卵母细胞中, 瘦素(Lep)启动子的 DNA 甲基化水平显著增加, 而 PPAR α 启动子的 DNA 甲基化水平降低[8]。肥胖母鼠后代的精子中 Peg3 基因甲基化水平显著增加, 糖尿病母鼠后代表现出 H19 基因甲基化增加。这表明妊娠期前后的糖尿病和/或肥胖能够改变后代的 DNA 甲基化, 在代际传递不良健康影响中发挥作用[10]。

在胚胎早期发育中, 甲基胞嘧啶双加氧酶 3 (TET3) 作为关键氧化酶, 将父本基因组的 5mC 转化为 5hmC, 胚胎发育相关蛋白 3 (DPPA3, 也称为 Stella 或 Pgc7) 通过抑制 TET3 维持母本 DNA 甲基化[11]。DPPA3 能够识别并结合 H3K9me2, 这种结合有助于其在染色质中的定位, 从而保护 DNA 甲基化状态[12]。随后, DPPA3 通过与 TET2 和 TET3 的催化域相互作用, 抑制这些酶的去甲基化活性, 防止 5mC 转化为 5hmC, 从而保护 CpG 甲基化。DPPA3 与 TET3 结合是特异性的, 与 DNA 甲基转移酶(DNMT)家族酶没有显著的相互作用, 这表明 PGC7 在调控 DNA 甲基化方面具有选择性[12]。

在高脂饮食下, 肥胖小鼠成熟卵母细胞中 DPPA3 减少导致母体原核中 5hmC 异常积累[6]。DPPA3 缺失的胚胎中, 5hmC 的异位出现会导致 γ H2AX 异常积累[13]。磷酸化组蛋白变体 H2AX (γ H2AX) 会定位到 DNA 双链断裂(DSBs)处, 以招募 DSB 修复因子。 γ H2AX 被认为是抑制 DNA 复制的因子, 推动细胞周期进程的延迟[13], 因此, DPPA3 缺失的胚胎在 DNA 复制和染色体分离上表现出显著的缺陷。母体 DPPA3 的存在将 UHRF1 (DNMT1 的辅助因子) 从卵母细胞核中隔离, 以防止过度甲基化[14]。Han 尝试在 HFD 小鼠 MII 卵母细胞进行 IVF 之前将 Dppa3 mRNA 注射到 MII 卵母细胞中, 部分抑制了 HFD 小鼠受精卵中 5mC 减少和 5hmC 增加, 并检测到 5 个区域内特定 CpG 位点的甲基化水平均显著减少, 这一结果证实了母体 DPPA3 的减少是导致肥胖母亲受精卵表观遗传重塑改变的关键因素[5]。肥胖母鼠后代的表型并非只由单一的分子事件决定; 既有母源基因组去甲基化的异常, 也有父源基因组在受精后与母源染色质接触时可能产生的表观修饰改变。现有研究虽然提及 HDF 或 ob/ob 小鼠卵母细胞中 5mC 减少、5hmC 增加, 但尚缺乏对“如何区分这些修饰在母源、父源染色质之间的级联交互”这一问题的系统阐述。进一步来说, 随着胚胎细胞分裂的推进, DNA 复制稀释也会叠加于主动去甲基化过程之上, DNMT1 与其辅助因子 UHRF1 等又如何与 TET 酶形成竞争或协同关系, 尚待更深入的机制研究。

在小鼠胚胎中, 母体基因组也部分经历 TET3 介导的主动去甲基化。在母体原核中也检测到了 TET3 蛋白和 5mC 氧化衍生物(包括 5hmC 和 5-甲酰胞嘧啶(5fC))。在 Tet3 敲除受精卵中, 母体 DNA 的去甲基化被部分阻断。5mC 碱基或其氧化衍生物在母体 DNA 中的大多数去甲基化 CpG 二核苷酸处转化为未修饰的胞嘧啶, 与从卵母细胞发育到四细胞阶段期间的 DNA 复制稀释无关[15]。TET1 在多能干细胞和囊胚的内细胞团中富集, 扮演着调节多能性的重要角色。尽管 TET1 对维持小鼠胚胎干细胞的多能性并不是必需的[16], 但 TET1 的缺失会导致谱系特化受损, 尤其是在小鼠和猪的囊胚内细胞团中[17]。在探讨肥胖或高脂饮食(HFD)对胚胎早期表观遗传重塑的影响时, 现有研究多强调不同组学水平(如 5mC、5hmC、印记基因甲基化)如何发生改变, 却较少关注这些分子事件之间的串联和彼此调控。尤其是在胚胎发育初期, 母源与父源基因组的去甲基化途径并非互不关联, 而是通过 TET 家族酶、DPPA3 以及 DNMT1 辅助因子 UHRF1 等多个环节交织在一起。例如, 父源基因组去甲基化主要依赖 TET3 的氧化作用, 而母源基因组在受到 DPPA3 的保护下仅部分经历 TET3 介导的主动去甲基化。然而, DPPA3 的缺失或表达水平

下调, 会令母源基因组过早或过度去甲基化, 诱导 5hmC 异常积累。那么, 在母源基因组中, 5hmC 的累积和 TET3 介导的去甲基化是否会进一步影响某些基因印记区域或关键调控基因的表达? 如果这些区域在胚胎发育早期即受到干扰, 是否会遗留下长久的表观遗传改变? 未来的研究可以从多维度来评估肥胖诱导的表观遗传变化。例如: 阐明 TET1、TET2 与 TET3 在不同阶段和不同细胞核结构域的特异性功能; 系统探索 TET 酶与 DNMT/UHRF1 之间的动态平衡及其调控网络。分析这些互作与通路的网络效应, 可能更好辨析表观遗传修饰改变在发育过程中的层级性、时序性和因果性。

2.2. 组蛋白修饰

组蛋白 3 第 9 位赖氨酸(H3K9)甲基化是异染色质形成和转录沉默的关键表观遗传标志。HFD 和肥胖 ob/ob 小鼠的卵母细胞中组蛋白修饰 H3K9-me2 增强, 而组蛋白修饰 H3K27-me2 减少[5], 组蛋白甲基化相关基因 *Pagr1a* 和 *Setd2* 也被发现在肥胖小鼠 2 细胞胚胎中表达降低[18]。Masayuki 通过构建组蛋白脱甲基酶 JHDM2a 缺陷小鼠模型发现 H3K9 去甲基化过程受阻时, 多个关键代谢基因, 如 *ADAMTS9*、*ApoC1*、*Slc2A4*、*Gata2* 的表达异常, 这些基因的表达变化通过影响脂肪酸氧化、葡萄糖代谢和脂肪组织的发育, 最终导致子代肥胖的发生和发展[19]。

肥胖小鼠中 *Rap1* 相互作用因子 1 同源物(RIF1)水平显著增加, 端粒缩短, 并在合子基因组激活(ZGA)过程中观察到异常的 DNA 甲基化和组蛋白修饰重塑。RIF1 敲低实验表明, RIF1 降解改变了 H3K4me3 和 H3K9me3 的富集, 触发了 MuERV-L 的转录激活。HFD 不仅导致了胚胎发育潜力的降低, 还促进了 F1 代的葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗。此外, HFD 与活性氧(ROS)和 γ H2AX 水平的升高相关, 同时卵母细胞内线粒体膜电位(MMP)下降, 从而引发氧化应激和 DNA 损伤[20]。对 HFD 小鼠给予二甲双胍治疗后显著降低了 RIF1 的含量, 并且二甲双胍干预对组蛋白修饰的影响比对 DNA 甲基化的影响更大, 施用二甲双胍改善了胚胎发育潜力[21]。

组蛋白修饰的变化揭示了复杂的表观遗传调控网络。组蛋白修饰水平的改变, 可能导致关键代谢基因的表达异常, 从而影响脂肪酸氧化和葡萄糖代谢。此外, 肥胖状态下的表观遗传改变不仅影响基因表达, 还可能通过调控端粒长度和胚胎发育潜力, 进一步加剧代谢紊乱。氧化应激和线粒体功能的下降也可能通过影响组蛋白修饰, 形成一个反馈循环, 损害卵母细胞质量。

2.3. 非编码 RNA

除了 DNA 甲基化和组蛋白翻译后修饰, 非编码 RNA 在细胞中也发挥着重要的调控作用。微小 RNA(miR)是非编码 RNA 的一部分, 已被证明能够调节细胞分化和存活[22]。经过处理后, 成熟的 miR 通过互补碱基配对与其靶基因结合, 诱导靶 mRNA 序列的翻译抑制和/或降解[23]。卵细胞中含有信使 RNA(mRNA)和其他非编码 RNA(ncRNA), 这些都是成功受精和后续早期胚胎发育所必需的。

miRNA 在肥胖 PCOS 卵泡液外泌体中最为丰富, 而颗粒细胞中长非编码 RNA(lncRNA)占主导地位, 其中与细胞存活和凋亡相关的信号通路显著上调, 包括 p53 和经典信号通路, 如 FOXO、Hippo、TNF 和 MAPK 信号传导。肥胖差异性 miRNA 改变了卵泡液的构成, 并可能被运输到卵母细胞, 导致卵母细胞成熟改变[24]。

饮食因素被证明可以改变 miRNA 表达谱, 特别是在脂质代谢、胰岛素抵抗和炎症的母体营养诱导的后代表观遗传修饰中[25]。动物模型中, 妊娠和哺乳期的母体高脂饮食导致了后代的代谢健康受损, 母体高脂饮食调节了后代肝脏 miRNA 表达(miR-615-5p、miR-3079-5p、miR-124b 和 miR-101b 下调, 而 miR-143 在后代肝脏中上调), 在后代断奶时增加体重并伴有糖代谢受损。母体摄入高脂饮食通过调节肝脏 β 氧化相关基因和 miRNA 的表达来影响后代的早期脂质代谢[26]。一项孕期队列研究表明 miRNA 表达(27

种不同 miRNA 的表达水平)与孕前体重指数呈正相关, 这些差异表达的 miRNA 大多数与脂肪生成有关[27]。

棕色脂肪(BAT)是产热的关键组织, 可以保护人类和小鼠免受肥胖和代谢功能障碍的影响[28]。在人类和小鼠中, BAT 产热功能受损会导致肥胖、代谢功能障碍和衰老, 而产热激活则增强减重和胰岛素敏感性[29]。甲状腺素(T4)和三碘甲状腺原氨酸(T3)通过激活甲状腺激素响应基因 Ucp-1 和 Ppargc-1a (PGC-1a 蛋白)促进胎儿 BAT 发育至关重要[30]。在胎儿 BAT 中缺乏细胞内甲状腺激素信号会永久性损害 BAT 的发育和产热功能[31]。对肥胖母亲胎儿棕色脂肪(BAT)的研究中发现, 母亲的肥胖引发了编码去碘酶 3 基因(Dio3)的表达增加, 从而导致三碘甲状腺原氨酸(T3)的分解[32]。母系印记的长链非编码 RNA——Dio3 反义 RNA(Dio3os)的抑制, 导致细胞内 T3 缺乏, 进而抑制 BAT 的发育。相反, 在 MO 雌性后代中人为恢复 Dio3os 表达可显著增加 BAT 生热作用, 防止后代在环境温度下出现 HFD 诱导的肥胖和代谢功能障碍。此外, 肥胖母亲卵母细胞中 Dio3os 启动子区域的甲基化程度更高, 这种修饰在后代中持续存在。[33]

在现有研究中, 关于非编码 RNA(ncRNA)在肥胖及其相关疾病中的作用已经得到了初步的认识, 尤其是微小 RNA(miRNA)和长非编码 RNA(lncRNA)在卵母细胞和胚胎发育中的重要性。miRNA 和 lncRNA 在细胞内的功能并非孤立存在, 而是通过复杂的网络相互作用来调节基因表达。例如, 肥胖状态下, 特定的 miRNA (如 miR-615-5p 和 miR-143)在后代肝脏中的表达变化, 不仅影响脂质代谢, 还通过调节与细胞存活和凋亡相关的信号通路来影响细胞的生理状态。这种相互作用提示我们, miRNA 和 lncRNA 之间的调控关系可能是多层次的, 值得进一步探讨。母体高脂饮食对后代的影响不仅限于 miRNA 的表达变化, 还涉及到甲状腺激素信号通路的调节。Dio3os 的甲基化状态在母亲和后代中持续存在, 表明表观遗传修饰可能在跨代传递中发挥重要作用。然而, 现有研究对这些机制的探讨仍显不足。例如, 如何具体量化 miRNA 和 lncRNA 在肥胖母亲卵母细胞中的表达变化, 以及这些变化如何通过特定的信号通路影响后代的代谢健康, 仍需深入研究。此外, 肥胖母亲的饮食习惯如何影响卵泡液中 miRNA 的组成, 并进一步影响卵母细胞的成熟过程, 这些问题都亟待解答。研究非编码 RNA 如何在细胞内形成复杂的调控网络, 从而影响细胞的生理功能。这些问题的解答将有助于我们更全面地理解肥胖及其相关疾病的发病机制。

3. 预防和干预策略

靶向表观遗传药物的发展, 为肥胖管理提供了一种新的治疗策略, 如 DNA 甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 可以调节脂肪组织的表观遗传状态, 可能会改善导致肥胖的异常基因的表达。

组蛋白脱乙酰酶(HDAC)通过去除组蛋白和非组蛋白上赖氨酸残基上的乙酰基和酰基来调节广泛的生物学功能。HDAC11 是 HDAC IV 类家族的唯一成员[34], HDAC11 缺失小鼠表现出更高的胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性, 小鼠棕色脂肪组织中 UCP1 表达的增加, 提示 HDAC11 抑制可能有助于改善代谢健康[35]。由于 HDAC 在 β 细胞分化、保护和增殖中的作用[36], HDAC 抑制剂(HDACis)被认为是治疗 1 型糖尿病(T1DM)和 2 型糖尿病(T2DM)的新型治疗药物, 同时还能改善胰岛素抵抗和抑制脂肪生成[37]。美国食品和药物管理局已批准四种 HDAC 抑制剂, 进一步验证了这种治疗的可行性。然而, HDAC11 抑制影响了猪卵母细胞的转录组, 猪卵母细胞中有 157 个基因上调, 106 个基因下调。HDAC11 抑制还会损害 MII 卵母细胞孤雌激活后的发育能力[38], 这可能是由于核成熟异常和 mRNA 积累所致。尽管 HDAC11 抑制可以改善母体肥胖症状, 但其对卵母细胞质量的潜在负面影响, 特别是在母源肥胖的背景下, 仍需进一步讨论。母源肥胖可能通过改变表观遗传机制, 如 HDACs 的抑制, 影响卵母细胞的质量和发育潜力。因此, 需要深入探讨 HDAC 抑制剂在肥胖相关生殖健康中的双重作用, 尤其是它如何在肥胖

模型中通过表观遗传机制调节卵母细胞的基因表达和发育能力。

DNA 甲基转移酶(DNMTs)负责 DNA 的甲基化, 而 DNA 甲基化状态被认为是调节卵母细胞质量和胚胎发育的重要因素。研究发现, DNMT1 的下调和功能丧失与胰腺 β 细胞的再生有关[39], 这一现象可能与母源肥胖对胰腺的影响相关。胰腺同源盒转录因子(PDX1)在 β 细胞中发挥重要作用, 过度甲基化导致其表达减少与胰岛素分泌受损以及小鼠糖尿病的诱导密切相关[40]。母源肥胖可能通过改变 PDX1 的甲基化模式, 影响胰腺发育, 进而影响卵母细胞的质量。进一步的研究表明, 胎儿宫内生长发育迟缓(IUGR)通过减少 PDX1 启动子位点的 H3K4 三甲基化和增加 H3K9 二甲基化, 改变胚胎发育中的表观遗传标记, 这一机制也可能在母源肥胖引起的卵母细胞质量变化中起到类似作用[41]。虽然胍屈嗪与 DNMT 功能的关系尚未被深入研究, 但其已知在 T 细胞中的 DNA 甲基化抑制作用[42]。此外, 胍屈嗪还被发现可以减少动物和人类的体脂, 提示其在母源肥胖的表观遗传调控中的潜在作用[38]。普鲁卡因胺是一种抗心律失常药物, 因其对 DNMT1 的选择性抑制而受到关注。普鲁卡因胺是 DNMT1 的部分竞争性抑制剂, 不作用于 DNMT 家族的其他成员[43]。它降低了 DNMT1 与 DNA 和反应所需的甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸的结合亲和力。

4. 总结

综上所述, 本文探讨了母体代谢, 尤其是肥胖和高脂饮食, 会通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等表观遗传修饰损害卵母细胞质量和胚胎发育。肥胖导致卵母细胞中关键基因 DPPA3、Pgr1a 和 Setd2 等表达减少, 引发母源基因组过早去甲基化和异常组蛋白修饰, 影响基因表达和胚胎发育潜能。非编码 RNA, 特别是 miRNA 的表达变化, 与脂质代谢、胰岛素抵抗和炎症相关, 可能影响卵母细胞成熟和后代的代谢健康。与单核苷酸多态性和其他体细胞 DNA 突变不同, 基因表达改变的翻译后修饰可以通过药物治疗逆转, 表观遗传变化越来越多地与疾病的诊断、预后和治疗的新方法相关联。针对表观遗传的干预策略, 如靶向表观遗传药物, 在肥胖管理中具有潜力, 但需谨慎考虑其对生殖健康的影响。

未来需要进一步研究表观遗传修饰的改变对卵母细胞和胚胎发育的潜在机制的影响, 这可能涉及到基因表达与沉默、蛋白翻译、染色质重塑等方面的机制。具体的研究方向包括: 一方面, 系统性筛选与卵母细胞和胚胎发育相关的表观遗传修饰分子, 重点关注那些在卵母细胞成熟、胚胎着床等关键阶段发生显著变化的分子; 另一方面, 利用高通量技术(如 RNA-seq、ChIP-seq 等)对这些分子进行功能验证, 探索它们在发育过程中的作用及其相互作用网络。例如, 可以筛选出与基因激活、抑制、以及染色质结构重塑密切相关的表观遗传标记, 如特定的 DNA 甲基化位点、组蛋白修饰或非编码 RNA。这些代表性分子将有助于发现卵母细胞及胚胎质量下降的生物标志物, 并为预测、诊断和改善辅助生殖治疗的有效性提供新的见解, 进而促进后代健康。

参考文献

- [1] Reik, W., Dean, W. and Walter, J. (2001) Epigenetic Reprogramming in Mammalian Development. *Science*, **293**, 1089-1093. <https://doi.org/10.1126/science.1063443>
- [2] Oswald, J., Engemann, S., Lane, N., Mayer, W., Olek, A., Fundele, R., *et al.* (2000) Active Demethylation of the Paternal Genome in the Mouse Zygote. *Current Biology*, **10**, 475-478. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(00\)00448-6](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(00)00448-6)
- [3] Gu, T., Guo, F., Yang, H., Wu, H., Xu, G., Liu, W., *et al.* (2011) The Role of Tet3 DNA Dioxygenase in Epigenetic Reprogramming by Oocytes. *Nature*, **477**, 606-610. <https://doi.org/10.1038/nature10443>
- [4] Inoue, A. and Zhang, Y. (2011) Replication-Dependent Loss of 5-Hydroxymethylcytosine in Mouse Preimplantation Embryos. *Science*, **334**, 194-194. <https://doi.org/10.1126/science.1212483>
- [5] Hou, Y., Zhu, C., Duan, X., Liu, H., Wang, Q. and Sun, S. (2016) Both Diet and Gene Mutation Induced Obesity Affect Oocyte Quality in Mice. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 18858. <https://doi.org/10.1038/srep18858>
- [6] Han, L., Ren, C., Li, L., Li, X., Ge, J., Wang, H., *et al.* (2018) Embryonic Defects Induced by Maternal Obesity in Mice

- Derive from Stella Insufficiency in Oocytes. *Nature Genetics*, **50**, 432-442. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0055-6>
- [7] Tang, S., Wu, H., Chen, Q., Tang, T., Li, J., An, H., *et al.* (2024) Maternal Obesity Induces the Meiotic Defects and Epigenetic Alterations during Fetal Oocyte Development. *Advanced Science*, **11**, e2309184. <https://doi.org/10.1002/advs.202309184>
 - [8] Anckaert, E., Romero, S., Adriaenssens, T. and Smits, J. (2010) Effects of Low Methyl Donor Levels in Culture Medium during Mouse Follicle Culture on Oocyte Imprinting Establishment. *Biology of Reproduction*, **83**, 377-386. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.082164>
 - [9] Pang, H., Ling, D., Cheng, Y., Akbar, R., Jin, L., Ren, J., *et al.* (2021) Gestational High-Fat Diet Impaired Demethylation of *Ppara* and Induced Obesity of Offspring. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 5404-5416. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16551>
 - [10] Ge, Z., Liang, Q., Hou, Y., Han, Z., Schatten, H., Sun, Q., *et al.* (2014) Maternal Obesity and Diabetes May Cause DNA Methylation Alteration in the Spermatozoa of Offspring in Mice. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **12**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-29>
 - [11] Bian, C. and Yu, X. (2013) PGC7 Suppresses TET3 for Protecting DNA Methylation. *Nucleic Acids Research*, **42**, 2893-2905. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1261>
 - [12] Toriyama, K., Au Yeung, W.K., Inoue, A., Kurimoto, K., Yabuta, Y., Saitou, M., *et al.* (2024) DPPA3 Facilitates Genome-Wide DNA Demethylation in Mouse Primordial Germ Cells. *BMC Genomics*, **25**, Article No. 344. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10192-7>
 - [13] Nakatani, T., Yamagata, K., Kimura, T., Oda, M., Nakashima, H., Hori, M., *et al.* (2015) Stella Preserves Maternal Chromosome Integrity by Inhibiting 5hmC-Induced γ H2AX Accumulation. *EMBO reports*, **16**, 582-589. <https://doi.org/10.15252/embr.201439427>
 - [14] Uemura, S., Maenohara, S., Inoue, K., Ogonuki, N., Matoba, S., Ogura, A., *et al.* (2023) UHRF1 Is Essential for Proper Cytoplasmic Architecture and Function of Mouse Oocytes and Derived Embryos. *Life Science Alliance*, **6**, e202301904. <https://doi.org/10.26508/lsa.202301904>
 - [15] Guo, F., Li, X., Liang, D., Li, T., Zhu, P., Guo, H., *et al.* (2014) Active and Passive Demethylation of Male and Female Pronuclear DNA in the Mammalian Zygote. *Cell Stem Cell*, **15**, 447-459. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.08.003>
 - [16] Dawlaty, M.M., Ganz, K., Powell, B.E., Hu, Y., Markoulaki, S., Cheng, A.W., *et al.* (2011) Tet1 Is Dispensable for Maintaining Pluripotency and Its Loss Is Compatible with Embryonic and Postnatal Development. *Cell Stem Cell*, **9**, 166-175. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.07.010>
 - [17] Uh, K., Ryu, J., Farrell, K., Wax, N. and Lee, K. (2020) TET Family Regulates the Embryonic Pluripotency of Porcine Preimplantation Embryos by Maintaining the DNA Methylation Level of *NANOG*. *Epigenetics*, **15**, 1228-1242. <https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1762392>
 - [18] Pan, M., Zhu, C., Ju, J., Xu, Y., Luo, S., Sun, S., *et al.* (2020) Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals That Maternal Obesity Affects DNA Repair, Histone Methylation, and Autophagy Level in Mouse Embryos. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 4944-4953. <https://doi.org/10.1002/jcp.30201>
 - [19] Inagaki, T., Tachibana, M., Magoori, K., Kudo, H., Tanaka, T., Okamura, M., *et al.* (2009) Obesity and Metabolic Syndrome in Histone Demethylase JHDM2a-Deficient Mice. *Genes to Cells*, **14**, 991-1001. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2009.01326.x>
 - [20] Huang, J., Ru, G., Sun, J., Sun, L. and Li, Z. (2022) Elevated RIF1 Participates in the Epigenetic Abnormalities of Zygotes by Regulating Histone Modifications on MuERV-L in Obese Mice. *Molecular Medicine*, **28**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00446-z>
 - [21] Cuyàs, E., Fernández-Arroyo, S., Verdura, S., García, R.Á., Stursa, J., Werner, L., *et al.* (2017) Metformin Regulates Global DNA Methylation via Mitochondrial One-Carbon Metabolism. *Oncogene*, **37**, 963-970. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.367>
 - [22] Filios, S.R. and Shalev, A. (2015) B-Cell microRNAs: Small but Powerful. *Diabetes*, **64**, 3631-3644. <https://doi.org/10.2337/db15-0831>
 - [23] Huntzinger, E. and Izaurralde, E. (2011) Gene Silencing by microRNAs: Contributions of Translational Repression and Mrna Decay. *Nature Reviews Genetics*, **12**, 99-110. <https://doi.org/10.1038/nrg2936>
 - [24] Wyse, B.A., Salehi, R., Russell, S.J., Sangaralingam, M., Jahangiri, S., Tsang, B.K., *et al.* (2023) Obesity and PCOS Radically Alters the snRNA Composition of Follicular Fluid Extracellular Vesicles. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1205385. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1205385>
 - [25] Lee, H. (2015) Impact of Maternal Diet on the Epigenome during in Utero Life and the Developmental Programming of Diseases in Childhood and Adulthood. *Nutrients*, **7**, 9492-9507. <https://doi.org/10.3390/nu7115467>
 - [26] Benatti, R.O., Melo, A.M., Borges, F.O., Ignacio-Souza, L.M., Simino, L.A.P., Milanski, M., *et al.* (2014) Maternal

- High-Fat Diet Consumption Modulates Hepatic Lipid Metabolism and microRNA-122 (*Mir-122*) and microRNA-370 (*Mir-370*) Expression in Offspring. *British Journal of Nutrition*, **111**, 2112-2122. <https://doi.org/10.1017/s0007114514000579>
- [27] Enquobahrie, D.A., Wander, P.L., Tadesse, M.G., Qiu, C., Holzman, C. and Williams, M.A. (2017) Maternal Pre-Pregnancy Body Mass Index and Circulating microRNAs in Pregnancy. *Obesity Research & Clinical Practice*, **11**, 464-474. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.10.287>
- [28] Soták, M., Clark, M., Suur, B.E. and Börgeson, E. (2024) Inflammation and Resolution in Obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, **21**, 45-61. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01047-y>
- [29] Park, M.Y., Tu, C., Perie, L., Verma, N., Serdan, T.D.A., Shamsi, F., *et al.* (2024) Targeted Deletion of Fibroblast Growth Factor 23 Rescues Metabolic Dysregulation of Diet-Induced Obesity in Female Mice. *Endocrinology*, **165**, bqae141. <https://doi.org/10.1210/endoer/bqae141>
- [30] Bianco, A.C. and McAninch, E.A. (2013) The Role of Thyroid Hormone and Brown Adipose Tissue in Energy Homeostasis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **1**, 250-258. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70069-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70069-x)
- [31] Wu, Z., Martinez, M.E., St. Germain, D.L. and Hernandez, A. (2016) Type 3 Deiodinase Role on Central Thyroid Hormone Action Affects the Leptin-Melanocortin System and Circadian Activity. *Endocrinology*, **158**, 419-430. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1680>
- [32] Wulf, A., Harneit, A., Kröger, M., Kebenko, M., Wetzel, M.G. and Weitzel, J.M. (2008) T3-Mediated Expression of PGC-1 α via a Far Upstream Located Thyroid Hormone Response Element. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **287**, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.01.017>
- [33] Chen, Y., Yang, Q., Hu, Y., Liu, X., de Avila, J.M., Zhu, M., *et al.* (2021) Imprinted lncRNA Dio3os Preprograms Intergenerational Brown Fat Development and Obesity Resistance. *Nature Communications*, **12**, Article No. 6845. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27171-1>
- [34] Seto, E. and Yoshida, M. (2014) Erasers of Histone Acetylation: The Histone Deacetylase Enzymes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **6**, a018713. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018713>
- [35] Sun, L., Marin de Evsikova, C., Bian, K., Achille, A., Telles, E., Pei, H., *et al.* (2018) Programming and Regulation of Metabolic Homeostasis by HDAC11. *EBioMedicine*, **33**, 157-168. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.06.025>
- [36] Khan, S. and Jena, G.B. (2014) Protective Role of Sodium Butyrate, a HDAC Inhibitor on Beta-Cell Proliferation, Function and Glucose Homeostasis through Modulation of P38/ERK MAPK and Apoptotic Pathways: Study in Juvenile Diabetic Rat. *Chemico-Biological Interactions*, **213**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.02.001>
- [37] Ye, J. (2013) Improving Insulin Sensitivity with HDAC Inhibitor. *Diabetes*, **62**, 685-687. <https://doi.org/10.2337/db12-1354>
- [38] Huang, R., Sui, L., Fu, C., Zhai, Y., Dai, X., Zhang, S., *et al.* (2021) HDAC11 Inhibition Disrupts Porcine Oocyte Meiosis via Regulating α -Tubulin Acetylation and Histone Modifications. *Aging*, **13**, 8849-8864. <https://doi.org/10.18632/aging.202697>
- [39] Anderson, R.M., Bosch, J.A., Goll, M.G., Hesselson, D., Dong, P.D.S., Shin, D., *et al.* (2009) Loss of Dnmt1 Catalytic Activity Reveals Multiple Roles for DNA Methylation during Pancreas Development and Regeneration. *Developmental Biology*, **334**, 213-223. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.07.017>
- [40] Yang, B.T., Dayeh, T.A., Volkov, P.A., Kirkpatrick, C.L., Malmgren, S., Jing, X., *et al.* (2012) Increased DNA Methylation and Decreased Expression of PDX-1 in Pancreatic Islets from Patients with Type 2 Diabetes. *Molecular Endocrinology*, **26**, 1203-1212. <https://doi.org/10.1210/me.2012-1004>
- [41] Pinney, S.E., Jaecle Santos, L.J., Han, Y., Stoffers, D.A. and Simmons, R.A. (2011) Exendin-4 Increases Histone Acetylase Activity and Reverses Epigenetic Modifications That Silence Pdx1 in the Intrauterine Growth Retarded Rat. *Diabetologia*, **54**, 2606-2614. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2250-1>
- [42] Singh, N., Dueñas-González, A., Lyko, F. and Medina-Franco, J.L. (2009) Molecular Modeling and Molecular Dynamics Studies of Hydralazine with Human DNA Methyltransferase. *ChemMedChem*, **4**, 792-799. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200900017>
- [43] Lee, B.H., Yegnasubramanian, S., Lin, X. and Nelson, W.G. (2005) Procainamide Is a Specific Inhibitor of DNA Methyltransferase. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 40749-40756. <https://doi.org/10.1074/jbc.m505593200>