

来自母亲的糖尿病是怎么遗传的？

新研究开启慢病认识和防控新视角

● 本报记者 张双虎 ● 黄辛

糖尿病，这一发生率高且发病隐匿的慢性病，是影响人类健康的问题之一。

中国科学院院士、教育部生殖遗传重点实验室(浙江大学)和复旦大学生殖与发育研究院教授黄荷凤与中国科学院院士、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员徐国良团队合作，研究证实了糖尿病的卵母细胞起源，首次揭示了卵子源性糖尿病代际传递中表观遗传甲基化的精确调控机制，解析了卵母细胞母源因子 TET3 调控父本表观基因组的子代胰岛素分泌不足，从而实现糖尿病易感性的代际遗传。该研究为人类认识和防控糖尿病等成人慢性病提供了崭新的科学视角。相关研究近日在线发表于《自然》。

母亲生殖细胞介导糖尿病代际效应

上世纪 90 年代，英国学者 Barker 提出宫内时期（胎儿期）不良环境暴露，会导致成年后糖尿病、高血压等慢性病的发生率增加，为认识成人慢性病的发病机制提供了新思路。

Barker 学说的发展深化了人们对孕期环境暴露之于出生子代健康重要性的认识。

“目前，临床上普遍将这一类起源于生命早期的代谢、心血管疾病等慢性疾病称为发育源性疾病。”黄荷凤告诉记者，“这是一种迟发性出生缺陷，影响深远而广泛，给社会和家庭带来沉重负担，严重影响我国人口健康。”

作为国际上最早开展发育源性疾病研究的团队之一，黄荷凤课题组长期致力于母体孕期环境因素暴露致成人疾病的发生机制的研究，首次证实了孕期宫内高糖等因素暴露能够改变 DNA 甲基化，造成代间 / 跨代的遗传，同时发现疾病起源可前移至孕前（配子发育期），率先在国际上提出了“配子源性成人疾病”学说。然而，配子或生殖细胞如何将不良环境因素传递给后代，相关作用机制尚未阐明。

基于这一问题，黄荷凤课题组与徐国良课题组合作，在既往研究基础上，

以孕前糖尿病为切入点，最终发现女性卵子可介导糖尿病的传代效应，找到了开启卵源性代际遗传模式的关键钥匙——DNA 去甲基化酶 TET3，并阐释了 TET3 介导的代际遗传的调控途径和具体方式。

全世界约有五分之一的糖尿病妇女处于育龄期。研究团队以孕前糖尿病小鼠模型，获取糖尿病小鼠卵母细胞，使其与正常雄鼠精子进行体外受精，将体外形成的早期胚胎植入正常代孕母鼠子宫让其继续发育。在排除孕期和产后高糖环境干扰后发现，子一代小鼠糖耐量受损，主要表现为胰岛素分泌不足，而子二代小鼠未出现明显的糖耐量异常。这说明卵母细胞在孕前已被打上代谢异常的烙印，传递到后代，引发了糖尿病代际遗传。

找到卵子源性糖尿病代际遗传密钥

“表观遗传在环境因素与疾病易感性之间起到了桥梁作用。”徐国良告诉记者，“我们利用卵母细胞转录组测序，并逐一验证表观遗传调控工具酶后发现，糖尿病小鼠卵细胞中 DNA 去甲基化酶同时也是母源效应因子的 TET3 显著下降。”

徐国良课题组曾揭示 TET3 在卵细胞重编程中的作用，即卵细胞来源的母源因子 TET3 负责父本基因组 DNA 胞嘧啶甲基的氧化修饰，从而启动 DNA 去甲基化。这一研究结论为卵源性代际遗传提供了方向，也进一步证实高血糖小鼠来源的卵母细胞体外受精后，受精卵的雄原核中 TET3 表达下降，基因组甲基化水平改变。

子代胎鼠的胰岛全基因组甲基化测序显示，与胰岛素分泌相关的重要限速酶葡萄糖激酶（GCK）启动子区 DNA 高甲基化。利用 TET3 敲除小鼠验证发现，卵母细胞时期 TET3 基因敲除后，小鼠出现 GCK 启动子区域高甲基化、表达量下降和糖耐量异常。回补 TET3 mRNA 可显著恢复甲基化水平和子代糖耐量受损表型。

这表明 TET3 在高血糖卵源性糖尿病传代效应中起

到了关键的表观遗传调控作用。

卵子代谢印记由父本基因传递

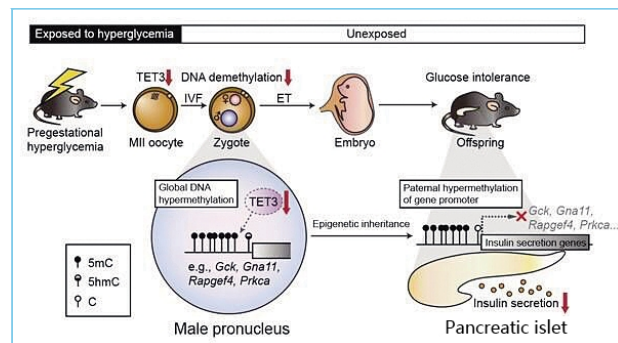
有意思的是，尽管卵子经历了高糖暴露，但 TET3 影响子代发病的靶基因并非母本基因，而是父本基因。

为验证子代甲基化谱式改变的来源和可继承性，课题组以目标基因 GCK 为例，发现 GCK 启动子的高甲基化最早来源于受精卵的雄原核，并随着发育延续到子代成年小鼠胰岛中。

“在区分 GCK 基因高甲基化的父本和母本来源时发现，在囊胚和子代胰岛中，胰岛素分泌基因都呈现父本特异性高甲基化。”论文共同第一作者、教育部生殖遗传重点实验室(浙江大学)博士陈宾解释说，“这一结果提示了卵母细胞经受高血糖暴露后，子代胰岛素分泌基因的高甲基化来源于受精卵中的雄原核，并且传递到子代。”

值得关注的是，研究团队同时在上海、浙江多家医院生殖中心收取的临床糖尿病患者的未成熟卵母细胞和弃用囊胚也分别显示出 TET3 表达降低的趋势和 GCK 启动子区高甲基化的状态。这提示研究团队在小鼠模型中的发现具有临床意义，为临床指导和应用带来了可能。

这一发现加深了人们对发育源性



TET3介导卵细胞起源性成年疾病的工作模型

疾病的理解，不但在排除孕期干扰后，直视了卵子作为传递载体起到的代际遗传作用，还从分子角度勾勒出 TET3 作为解密密钥，开启了别有洞天的父本遗传路线，实现了发育源性成人疾病研究的重大突破。

目前，高血压、糖尿病等慢性疾病日益增加，患者的健康管理和治疗费用占用了大量公共卫生资源，也给社会带来了沉重负担。

“但成人期慢性病预防效果不理想，迫使我们另辟蹊径，从新角度寻求突破。”黄荷凤告诉记者，包括这项研究在内的一系列发育源性疾病研究成果启示我们，应该充分认识生命早期即开始干预的可能性和重要性，给予年轻男女以及母婴充分的关注，从根本上转变疾病防控思路，这对于慢性病的预防才是务实和有效的。

“这也和中国自古以来‘上医治未病’的医疗智慧不谋而合。”黄荷凤说，“这项研究为生命早期干预的理念提供了关键理论基础，是接下来开展临床研究和实践的重要前提。”该研究成果有望成为临床转化应用的经典范例，为提前管理时间、发育源头防控慢性病、降低出生缺陷、提高我国人口健康提供全新视角和策略。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04756-4>

点评

此次研究开启了大家对发育源性疾病新认知，关键是成功地揭开了隐藏在背后的表观遗传机制。研究人员在给糖尿病小鼠实施了大家熟悉的“试管婴儿”和“代孕”术，在排除孕期和产后的因素后，发现卵母细胞可独立作为体内代谢的“感受器”，在感知糖尿病状态后，卵细胞中 Tet3 水平降低，与精子受精后，在生命伊始便通过干扰父本基因组的去甲基化影响了后代致病基因表观修饰，将糖尿病易感性传递给了后代。研究解析了生命早期环境与基因的互作效应在成年慢病发生中重要调控机制，是发育源性成人疾病的重大理论突破。

—— 中国工程院院士宁光