

Эпигенетика ожирения

Драпкина О. М., Ким О. Т.

ФГБУ “Национальный научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

Патофизиология ожирения чрезвычайно сложна и включает в себя изменения пищевого поведения, генетические и эпигенетические факторы, воздействие факторов окружающей среды и многое другое. На сегодняшний день ~40 генетических полиморфизмов связаны с ожирением и распределением жира. Однако, поскольку эти варианты не в полной мере объясняют наследственность ожирения, необходимо рассмотреть другие варианты, такие как эпигенетические изменения. Эпигенетические модификации влияют на экспрессию генов без фактического изменения последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты. Кроме того, воздействие окружающей среды в критические периоды развития может повлиять на профиль эпигенетических меток и привести к ожирению. Более глубокое понимание эпигенетических механизмов, лежащих в основе ожирения, может помочь в профилактике, основанной на изменениях образа

жизни. Данный обзор сфокусирован на роли эпигенетических модификаций в развитии ожирения и ассоциированных с ним состояний.
Ключевые слова: ожирение, эпигенетика, генетика, метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/07-2020

Получена рецензия 31/08-2020

Принята к публикации 16/10-2020



Для цитирования: Драпкина О. М., Ким О. Т. Эпигенетика ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2632. doi:10.15829/1728-8800-2020-2632



Epigenetics of obesity

Drapkina O. M., Kim O. T.

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The pathophysiology of obesity is complex and includes changes in eating behavior, genetic, epigenetic, environmental factors, and much more. To date, ~40 genetic polymorphisms are associated with obesity and fat distribution. However, since these options do not fully explain the inheritance of obesity, other options, such as epigenetic changes, need to be considered. Epigenetic modifications affect gene expression without changing the deoxyribonucleic acid sequence. In addition, environmental exposure during critical periods of development can affect the epigenetic tags and lead to obesity. A deeper understanding of the epigenetic mechanisms underlying obesity can aid in prevention based on lifestyle changes. This review focuses on the role of epigenetic modifications in the development of obesity and related conditions.

Key words: obesity, epigenetics, genetics, deoxyribonucleic acid methylation.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kim O. T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696.

*Corresponding author: olgakimt06@gmail.com

Received: 12/07-2020

Revision Received: 31/08-2020

Accepted: 16/10-2020

For citation: Drapkina O. M., Kim O. T. Epigenetics of obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2632. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2632

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИМТ — индекс массы тела, мРНК — матричная РНК, РНК — рибонуклеиновая кислота, FTO — ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, GWAS — полно-геномный поиск ассоциаций.

“Генетика предполагает,
а эпигенетика располагает”.
Питер Медавар, нобелевский лауреат

Введение

За последние 50 лет распространенность ожирения во всем мире возросла до масштабов пандемии, к 2030г в мире прогнозируется ~2,16 млрд лиц

с избыточным весом и 1,12 млрд с ожирением [1]. Ожирение представляет собой глобальное бремя, связанное с повышенным риском сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и повышением риска смерти [2, 3].

Несмотря на множество исследований и мер, направленных на сокращение бремени ожирения с помощью диет, физических упражнений, обуче-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakimt06@gmail.com

Тел.: +7 (901) 507-49-87, (747) 137-67-34

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ким О. Т.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696].

ния, бариатрической хирургии и лекарственной терапии, эффективных долгосрочных решений этой проблемы до сих пор не существует [4].

В то время как очень небольшая доля случаев ожирения обусловлена моногенными причинами, увеличение распространенности многофакторного ожирения за последние 50 лет, вероятно, обусловлено сложным взаимодействием факторов окружающей среды и индивидуальной генетической предрасположенности. Изменения микробиома кишечника, инфекционные процессы, нарушения сна, ассоциативное спаривание лиц с ожирением, внутриутробные воздействия, возраст матери в момент рождения ребенка, длительность грудного вскармливания, побочные эффекты лекарственных препаратов, изменчивость окружающей среды, а также эпигенетические изменения считаются факторами, вносящими свой вклад в развитие ожирения [4, 5].

Доказательства, полученные в ходе исследований семей, близнецов и приемных детей в этнически разнообразных популяциях, выявили наследуемость индекса массы тела (ИМТ) в 70-80% случаев [6-9]. В последнее десятилетие эффективным инструментом для выявления новых генов и локусов, ответственных за развитие ожирения, стал полногеномный поиск ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) [10, 11]. GWAS позволил получить новые сведения о генетике ожирения, однако ограничение в понимании генетического вклада связано с большой долей необъяснимой вариабельности ИМТ, поскольку идентифицированные однонуклеотидные полиморфизмы в совокупности объ-

ясняют <3-5% наблюдаемой изменчивости [10, 12]. В последнее время собрано большое количество данных о том, что вариабельность массы тела обусловлена индивидуальной изменчивостью, связанной с взаимодействием генов с окружающей средой, т.е. так называемыми эпигенетическими факторами. В свою очередь, негенетические факторы (питание, физические упражнения или иные меры по снижению веса) вызывают динамические изменения в эпигенетических сигнатурах, модулирующих активность генов [12-14].

Одной из конечных целей терапии ожирения в будущем является определение профиля риска индивидуума на основе комбинации генетических и негенетических факторов для прогнозирования развития ожирения и сопутствующих заболеваний и оценки ответа на лечение [15].

Виды эпигенетических изменений

Под понятием “эпигенетическая изменчивость” или “эпигенетика” подразумеваются функционально значимые изменения в геноме, не связанные с изменением нуклеотидной последовательности, но влияющие на экспрессию гена по принципу “включено/выключено”. Эпигенетические изменения являются причиной, по которой клетки организма, содержащие одну и ту же дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), отличаются друг от друга [15].

Различные эпигенетические механизмы, которые опосредуют многообразие профилей экспрессии генов в клетках одного и того же организма, представлены на рисунке 1. Самым частым эпиге-

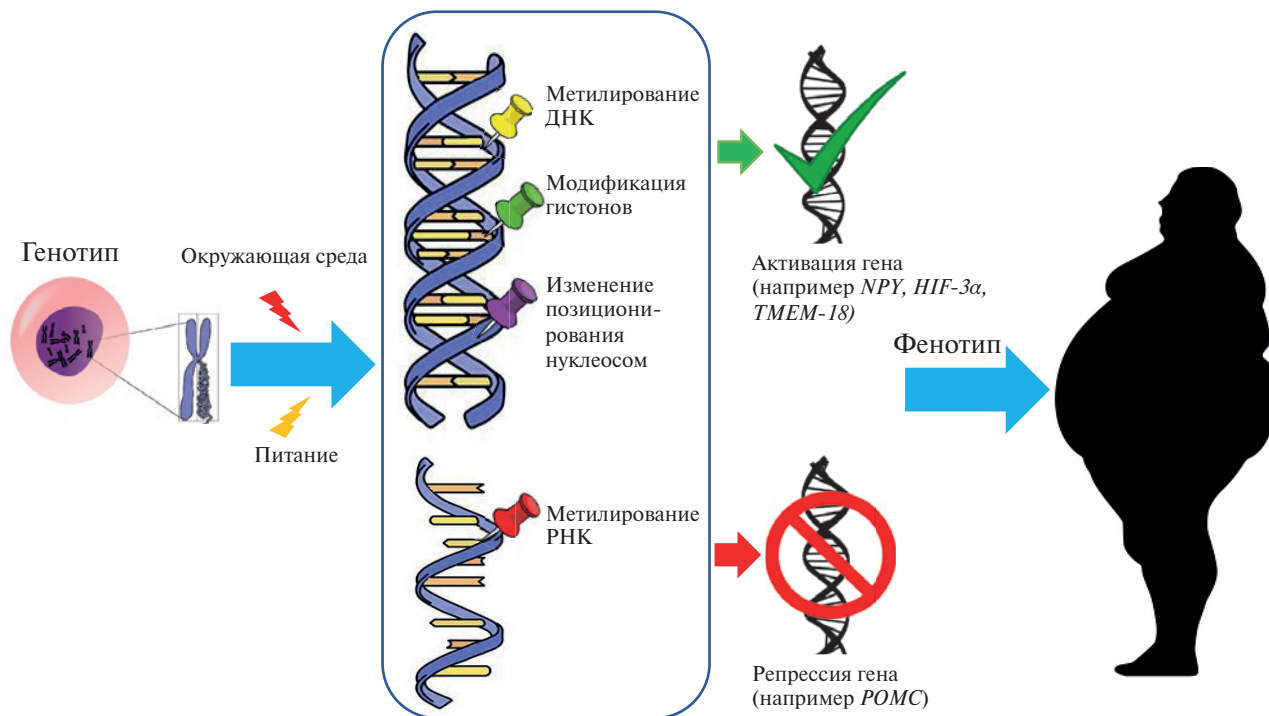


Рис. 1 Эпигенетические мутации в развитии ожирения.

нетическим изменением является метилирование ДНК — присоединение метильной группы (CH_3) к цитозину ДНК. При метилировании ДНК в промоторе гена подавляется транскрипция этого гена. У млекопитающих метилирование ДНК связано с такими процессами как геномный импринтинг, инактивация X-хромосомы, старение и канцерогенез [16].

К распространенным эпигенетическим изменениям относятся и модификация гистонов. Гистоны представляют собой обширный класс ядерных белков, участвующих в упаковке нитей ДНК в ядре и в эпигенетической регуляции процессов транскрипции, репликации и репарации. Они подвергаются посттрансляционным модификациям, которые изменяют их взаимодействие с ДНК и ядерными белками. Гистоны имеют длинные хвосты, выступающие из нуклеосомы, которые могут быть модифицированы в нескольких местах. Модификации хвоста гистона включают метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и др. Ядро гистонов также может быть модифицировано. Модификации гистонов ассоциируются с такими биологическими процессами как мейоз, стресс, клеточное старение и канцерогенез [17].

Различные рибонуклеиновая кислота (РНК)-опосредованные процессы являются ключевыми регуляторами экспрессии генов, стабильности генома и защиты от чужеродных генетических элементов. К примеру, в 2011г было доказано, что метилирование матричной РНК (мРНК) играет важную роль в гомеостазе энергозатрат у человека [18].

Прионы — особые белковые частицы, ответственные за развитие ряда инфекционных заболеваний, обладают способностью каталитически преобразовывать нативный белок в инфекционное конформационное состояние, поэтому их можно рассматривать как эпигенетических агентов, способных вызывать фенотипические изменения без модификации генома [19].

Геномы эукариот содержат многочисленные нуклеосомы — комплексы ДНК и белков гистонов. Положение нуклеосом не случайно и определяет доступность ДНК для воздействия регуляторных белков. Было показано, что промоторы, активные в разных тканях, имеют разные особенности позиционирования нуклеосом [20]. Эти особенности определяют различия в экспрессии генов и дифференциации клеток. Было доказано, что, по крайней мере, некоторые нуклеосомы сохраняются в сперматозоидах, что говорит о некоторой наследуемости их позиционирования. В исследовании, выполненном под руководством Teif VB, et al. (2014), были обнаружены связи между позиционированием нуклеосом и такими эпигенетическими факторами, как метилирование и гидроксиметилирование ДНК [21].

Взаимодействие “ген-окружающая среда”

В настоящее время хорошо изучены причины синдромального и несиндромального моногенного ожирения, такие как синдромы Прадера-Вилли, Барде-Бидля, врожденный дефицит лептина и многие другие. Однако их вклад в распространенность ожирения в общей популяции весьма невелик. У большинства людей развивается многофакторное ожирение, объясняющееся взаимодействием между локусами, каждый из которых вносит небольшой вклад в повышение ИМТ, и нездоровой окружающей средой [22, 23].

Последние достижения в области геномных исследований продемонстрировали, что локусы, связанные с ожирением, несут гены, участвующие в путях, влияющих на нейроцепи регуляции аппетита и сытости, секрецию и действие инсулина, адипогенез, энергетический и липидный обмен [10, 24-27].

Роль совокупности генетических факторов и факторов окружающей среды была изучена в многочисленных генетических и эпидемиологических исследованиях. За последнее десятилетие появилось большое количество работ, нацеленных на изучение взаимодействия генов с окружающей средой. Основное внимание было уделено анализу ассоциаций между полиморфизмами, связанными с ожирением, и другими факторами, такими как возраст, пол, физическая активность, диета, социально-экономический и образовательный статус и этническая принадлежность. Например, было показано, что физическая активность снижает генетическую предрасположенность к ожирению при мутациях в гене *FTO*, кодирующего белок, вовлеченный в энергетический обмен и влияющий на скорость метаболизма, а также при комбинации из 12 полиморфизмов, связанных с ожирением [27, 28]. Кроме того, были тщательно изучены пищевые привычки в контексте взаимодействия генов с окружающей средой. В NHS (Nurses' Health Study), HPFS (Health Professionals Follow-Up Study) и WGHS (Women's Genome Health Study) было показано, что генетические ассоциации с ожирением, основанные на 32 вариантах ИМТ, были более выраженными у субъектов с более высоким потреблением подслащенных напитков [28]. Аналогичным образом, в тех же группах генетическая связь с ожирением была более выраженной при высоком потреблении жареной пищи [28]. Исследование, описывающее взаимодействие *FTO* с физической активностью, продемонстрировало, что генетически детерминированная предрасположенность к увеличению массы тела ассоциирована с малоподвижным образом жизни, значительным количеством часов просмотра телевизора и с низкой физической активностью [29]. Было показано, что отдельные полиморфизмы *FTO* взаимодействуют с характе-

ром питания: к примеру, диета с высоким содержанием белка оказывала благотворное воздействие на потерю веса и способствовала улучшению состава тела у носителей мутантного *FTO* в аллеле rs1558902 [31]. Кроме того, субъекты с аллелем *FTO* rs9939609A достигли лучшего метаболического результата после потери веса на диете с низким содержанием жира [30].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что неблагоприятные последствия генетической предрасположенности к ожирению могут быть компенсированы изменениями поведения [31]. Дальнейшие исследования в области взаимодействия генов с окружающей средой позволят глубже проникнуть в молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимодействия “ген-окружающая среда”, что необходимо для оптимизации лечения и поиска мишеней для более эффективных целевых вмешательств в рамках борьбы с ожирением.

Следует признать, что взаимодействия “ген-окружающая среда” вряд ли будут вносить значительный вклад в прогнозирование риска развития ожирения и сопутствующих заболеваний [32]. Однако они могут объяснить некоторые пробелы в области наследования эпигенетических меток как потенциальных посредников [33]. Эпигенетические модификации, вероятно, можно рассматривать как один из факторов в риске развития ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

Эпигенетические мутации и их роль в развитии ожирения

В последние годы в многочисленных исследованиях анализировалось метилирование ДНК и его потенциальная связь с распространением и характером ожирения. Так Dick KJ, et al. (2014) [34] показали, что повышенное метилирование гена *HIF-3α*, кодирующего фактор, индуцирующий гипертрофию белой жировой ткани, хроническое воспаление и инсулинорезистентность, положительно коррелирует с более высоким ИМТ; позже эта связь была воспроизведена в других исследованиях [35, 36]. Также были выявлены значимые корреляции между уровнем метилирования нескольких генов, ответственных за метаболизм инсулина и глюкозы и адипогенез, с одной стороны, и ИМТ и такими характеристиками распределения жировой ткани, как окружность талии и отношение окружности талии к окружности бедер, с другой [37–39].

Другие исследователи сообщали о значительных различиях в метилировании генов, связанных с клеточным ростом и пролиферацией, иммунитетом и воспалением, а также метаболизмом липидов в зависимости от наличия у пациента метаболического синдрома [40–42]. В большинстве исследований, помимо анализа изменений метилирования ДНК, изучались различия в экспрессии мРНК, свидетельствующие о наличии тесной связи между

изменениями метилирования и трансляцией гена. Тем не менее, следует отметить, что далеко не все наблюдаемые различия в метилировании приводят к изменению экспрессии генов. Вследствие этого сложно сделать окончательные выводы о том, являются ли изменения в клинических переменных, связанных с ожирением, причиной или следствием эпигенетических модификаций [13, 14, 43].

Многочисленные исследования дают представление о метилировании ДНК, способствующем развитию ожирения и метаболического синдрома, через пути, связанные с пищевым поведением, циркадными ритмами и метаболизмом липидов. Например, адипокины лептин и адипонектин опосредуют чувство голода и сытости, а метилирование ДНК этих генов как было показано, связано с увеличением ИМТ и повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [44]. Интересно, что гены, ответственные за развитие моногенного ожирения, также подвержены эпигенетическим изменениям, играющим роль в возникновении мультифакториального ожирения [45, 46].

Выявленные изменения метилирования гена *POMC*, кодирующего проопиомеланокортин — полипептид, регулирующий пищевое поведение, — были связаны с более высоким ИМТ [47]. Кроме того, нормализация ИМТ связана с повышенным метилированием гена проопиомеланокортина, но с более низкими уровнями метилирования гена, кодирующего орексигенный фактор нейрпептид Y [48].

Еще одним важным механизмом, связанным с ожирением, является циркадный ритм, где гены *CLOCK*, *PER2* и *BMAL1* ответственны за 24-часовой ритм, лежащий в основе физиологических процессов. Различия в метилировании важных циркадных генов, были обнаружены у худых и тучных взрослых и детей [48–50].

Было показано, что поступление различных питательных веществ коррелирует с метилированием ДНК различных генов, связанных с ожирением, *TNFA*, *LEP*, *MCHR1* и др., и циркадных генов [15]. Метилирование этих генов было связано с увеличением потребления белка и снижением потребления углеводов матерью во время беременности, а также с продолжительностью грудного вскармливания [51–53]. Большинство из вышеперечисленных генов играют роль в метаболизме липидов. Предполагается, что 1) липиды индуцируют динамические изменения метилирования ДНК и 2) изменения метилирования ДНК влияют на метаболизм липидов. Это подтверждается исследованиями, показавшими связь уровня липидов крови с метилированием ДНК во всем геноме и с транскрипцией генов, участвующих в метаболизме липидов, таких как *ADIPOQ*, *FABP4*, *FABP5*, *LPL*, *SCD*, *PLIN1*, *CIDEA* и *PPARG* [54, 55].

Метилирование ДНК некоторых генов существенно коррелирует с изменениями в скорости метаболизма и характере распределения жировой ткани [56, 57]. Большинство исследований указывают на то, что изменения метилирования ДНК в висцеральной жировой ткани имеют решающее значение для неблагоприятного метаболического исхода в отношении заболеваний, ассоциированных с ожирением [56-58]. Например, метилирование ДНК в промоторной области гена *TMEM-18*, связанного с ожирением и сахарным диабетом, выше в висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожной жировой тканью [58]. Метилирование специфических генов висцеральной жировой ткани также связано с параметрами распределения жира, а также с неблагоприятными нарушениями в метаболизме глюкозы, как показано для гена, кодирующего субстрат инсулинового рецептора 1-го типа *IRS1* (insulin receptor substrate 1) [59]. Эти данные демонстрируют, что генные специфические различия метилирования ДНК подкожной и висцеральной жировой ткани вносят вклад в патофизиологию ожирения и подчеркивают важность тканеспецифичной регуляции генов.

Многочисленные интервенционные исследования, посвященные изучению влияния физической активности или потери веса в результате бариатрической операции на метилирование ДНК, подтверждают корреляцию клинических переменных с эпигенетическими метками. В исследовании 2018г сообщалось о изменениях метилирования ДНК скелетных мышц в генах семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (*PPARGC1A* и *PPARG*) после физической нагрузки [60]. В другом исследовании наблюдали значительное улучшение показателей липидного обмена и повышенное содержание митохондрий в миотубах мышц человека после 12 нед. интенсивной тренировки на выносливость и силу у мужчин с различным ИМТ. В этом же исследовании было обнаружено снижение экспрессии мРНК *IRS1* и повышение уровня метилирования ДНК в ответ на физические нагрузки в культивируемых миотубах мышц человека [61]. Bajreyl S, et al. (2017) представили доказательства того, что, подобно наблюдаемой эпигеномной изменчивости в скелетных мышцах, физические упражнения вызывают изменения метилирования ДНК в жировой ткани человека [62]. Примечательным является тот факт, что после кратковременной тренировки на выносливость наблюдается значительное изменение профиля метилирования ДНК в генах, ответственных за развитие мозга потомства [63].

Результаты бариатрической хирургии также свидетельствуют об эпигеномных изменениях, связанных с улучшением метаболического здоровья. Уровни метилирования ДНК-промотора в скелетных мышцах в генах *PPARGC1A* и *PDK4* после операции по шунтированию желудка были восстановлены до уровней, сопоставимых с лицами без ожирения [64]. Сообщалось также о дифференцированных изменениях метилирования ДНК в нескольких генах в жировой ткани после операции шунтирования желудка [65]. Примечательно, что, сравнение совокупности всей последовательности метилированной ДНК братьев и сестер, родившихся до или после бариатрической операции у матери, показало большое количество дифференциально метилированных генов, важных для передачи сигналов рецепторов инсулина и лептина. Эти данные позволяют полагать, что потеря веса у матери может повлиять на массу тела потомства [66]. Более того, другие данные показывают четкие доказательства эпигеномных изменений в сперматозоидах человека, которые значительно изменяются после потери веса [67].

Заключение

Профилактика и лечение ожирения сопряжены с трудностями, поскольку взаимосвязь биологических факторов риска с ожирением ясна не до конца. Эпигенетические модификации могут переводить действие факторов окружающей среды и поведения в индивидуальные биологические реакции, способствующие развитию ожирению и ассоциированным с ним заболеваниям. Однако то, каким образом привычки и предпочтения в еде и физическая активность влияют на экспрессию генов посредством эпигенетических механизмов, и как эти сведения можно применить на практике, остается пока не ясным. Задачи будущих исследований состоят в том, чтобы выяснить:

- 1) вызвана ли значительная изменчивость ИМТ изменением профиля экспрессии генов-кандидатов моногенного ожирения,
- 2) взаимодействуют ли однонуклеотидные полиморфизмы, выявленные GWAS, с эпигенетическими модификациями “ген-окружающая среда”,
- 3) могут ли использоваться эпигенетические модификации в качестве биомаркеров для прогнозирования риска развития ожирения и ответа на терапию.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7. doi:10.1038/ijo.2008.102.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007;298(17):2028-37. doi:10.1001/jama.298.17.2028.
- Wedell-Neergaard AS, Krogh-Madsen R, Petersen GL, et al. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194991. doi:10.1371/journal.pone.0194991.
- González-Muniesa P, Martínez JA. Precision Nutrition and Metabolic Syndrome Management. *Nutrients*. 2019;11(10):2411. doi:10.3390/nu11102411.
- Katzmarzyk PT, Pérusse L, Rao DC, Bouchard C. Familial risk of overweight and obesity in the Canadian population using the WHO/NIH criteria. *Obes Res*. 2000;8(2):194-7. doi:10.1038/oby.2000.2.
- Koeppen-Schomerus G, Wardle J, Plomin R. A genetic analysis of weight and overweight in 4-year-old twin pairs. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(6):838-44. doi:10.1038/sj.ijo.0801589.
- Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, et al. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(6):501-6.
- Fesinmeyer MD, North KE, Ritchie MD, et al. Genetic risk factors for BMI and obesity in an ethnically diverse population: results from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study. *Obesity*. 2013;21(4):835-46. doi:10.1002/oby.20268.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206. doi:10.1038/nature14177.
- Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015;518(7538):187-96. doi:10.1038/nature14132.
- Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2018;27(20):3641-9. doi:10.1093/hmg/ddy271.
- Keller M, Hopp L, Liu X, et al. Genome-wide DNA promoter methylation and transcriptome analysis in human adipose tissue unravels novel candidate genes for obesity. *Mol Metab*. 2016;6(1):86-100. doi:10.1016/j.molmet.2016.11.003.
- Wahl S, Drong A, Lehne B, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature*. 2017;541(7635):81-6. doi:10.1038/nature20784.
- Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, et al. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.007.
- Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM, et al. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011;69(1):41-9. doi:10.1016/j.maturitas.2011.02.018.
- Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):23-38. doi:10.1038/npp.2012.112.
- Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*. 2011;21(3):381-95. doi:10.1038/cr.2011.22.
- Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol*. 2011;7(12):885-7. doi:10.1038/nchembio.687.
- Manjrekar J. Epigenetic inheritance, prions and evolution. *J Genet*. 2017;96(3):445-56. doi:10.1007/s12041-017-0798-3.
- Serizay J, Dong Y, Jänes J, et al. Tissue-specific profiling reveals distinctive regulatory architectures for ubiquitous, germline and somatic genes. *BioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.02.20.958579.
- Teif VB, Beshnova DA, Vainshtein Y, et al. Nucleosome repositioning links DNA (de)methylation and differential CTCF binding during stem cell development. *Genome Res*. 2014;24(8):1285-95. doi:10.1101/gr.164418.113.
- Ho EV, Klenotich SJ, McMurray MS, Dulawa SC. Activity-Based Anorexia Alters the Expression of BDNF Transcripts in the Mesocorticolimbic Reward Circuit. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166756. doi:10.1371/journal.pone.0166756.
- Boender AJ, van Rozen AJ, Adan RA. Nutritional state affects the expression of the obesity-associated genes *Etv5*, *Faim2*, *Fto*, and *Negr1*. *Obesity*. 2012;20(12):2420-5. doi:10.1038/oby.2012.128.
- Kilpeläinen TO, Zillikens MC, Stančáková A, et al. Genetic variation near *IRS1* associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet*. 2011;43(8):753-60. doi:10.1038/ng.866.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-94. doi:10.1126/science.1141634.
- Baik I, Shin C. Interactions between the *FTO* rs9939609 polymorphism, body mass index, and lifestyle-related factors on metabolic syndrome risk. *Nutr Res Pract*. 2012;6(1):78-85. doi:10.4162/nrp.2012.6.1.78.
- Li S, Zhao JH, Luan J, et al. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med*. 2010;7(8):e1000332. doi:10.1371/journal.pmed.1000332.
- Qi Q, Qi L. Sugar-sweetened beverages, genetic risk, and obesity. *N Engl J Med*. 2013;368(3):286-7. doi:10.1056/NEJMc1213563.
- Zhang X, Qi Q, Zhang C, et al. *FTO* genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. *Diabetes*. 2012;61(11):3005-11. doi:10.2337/db11-1799.
- de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Evaluation of weight loss and adipocytokines levels after two hypocaloric diets with different macronutrient distribution in obese subjects with rs9939609 gene variant. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(8):663-8. doi:10.1002/dmrr.2323.
- Huang T, Hu FB. Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. *BMC Med Genomics*. 2015;8(Suppl 1):S2. doi:10.1186/1755-8794-8-S1-S2.
- Aschard H, Chen J, Cornelis MC, et al. Inclusion of gene-gene and gene-environment interactions unlikely to dramatically improve risk prediction for complex diseases. *Am J Hum Genet*. 2012;90(6):962-72. doi:10.1016/j.ajhg.2012.04.017.
- Kaprio J. Twins and the mystery of missing heritability: the contribution of gene-environment interactions. *J Intern Med*. 2012;272(5):440-8. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02587.x.
- Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2014;383(9933):1990-8. doi:10.1016/S0140-6736(13)62674-4.
- Richmond RC, Sharp GC, Ward ME, et al. DNA Methylation and BMI: Investigating Identified Methylation Sites at *HIF3A* in a Causal Framework. *Diabetes*. 2016;65(5):1231-44. doi:10.2337/db15-0996.
- Pfeiffer S, Krüger J, Maierhofer A, et al. Hypoxia-inducible factor 3A gene expression and methylation in adipose tissue is related

- to adipose tissue dysfunction. *Sci Rep*. 2016;6:27969. doi:10.1038/srep27969.
37. Dahlman I, Sinha I, Gao H, et al. The fat cell epigenetic signature in post-obese women is characterized by global hypomethylation and differential DNA methylation of adipogenesis genes. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(6):910-9. doi:10.1038/ijo.2015.31.
38. Voisin S, Almén MS, Zheleznyakova GY, et al. Many obesity-associated SNPs strongly associate with DNA methylation changes at proximal promoters and enhancers. *Genome Med*. 2015;7:103. doi:10.1186/s13073-015-0225-4.
39. Rönn T, Volkov P, Gillberg L, et al. Impact of age, BMI and HbA_{1c} levels on the genome-wide DNA methylation and mRNA expression patterns in human adipose tissue and identification of epigenetic biomarkers in blood. *Hum Mol Genet*. 2015;24(13):3792-813. doi:10.1093/hmg/ddv124.
40. Guénard F, Tchernof A, Deshaies Y, et al. Genetic regulation of differentially methylated genes in visceral adipose tissue of severely obese men discordant for the metabolic syndrome. *Transl Res*. 2017;184:1-11.e2. doi:10.1016/j.trsl.2017.01.002.
41. Allum F, Shao X, Guénard F, et al. Characterization of functional methylomes by next-generation capture sequencing identifies novel disease-associated variants. Version 2. *Nat Commun*. 2015;6:7211. doi:10.1038/ncomms8211.
42. Guénard F, Tchernof A, Deshaies Y, et al. Differential methylation in visceral adipose tissue of obese men discordant for metabolic disturbances. *Physiol Genomics*. 2014;46(6):216-22. doi:10.1152/physiolgenomics.00160.2013.
43. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet*. 2013;9(6):e1003572. doi:10.1371/journal.pgen.1003572.
44. Houde AA, Légaré C, Biron S, et al. Leptin and adiponectin DNA methylation levels in adipose tissues and blood cells are associated with BMI, waist girth and LDL-cholesterol levels in severely obese men and women. *BMC Med Genet*. 2015;16:29. doi:10.1186/s12881-015-0174-1.
45. Millington GW. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutr Metab (Lond)*. 2007;4:18. doi:10.1186/1743-7075-4-18.
46. Kuehnen P, Mischke M, Wiegand S, et al. An Alu element-associated hypermethylation variant of the POMC gene is associated with childhood obesity. *PLoS Genet*. 2012;8(3):e1002543. doi:10.1371/journal.pgen.1002543.
47. Crujeiras AB, Campion J, Díaz-Lagares A, et al. Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: a translational study. *Regul Pept*. 2013;186:1-6. doi:10.1016/j.regpep.2013.06.012.
48. Milagro FI, Gómez-Abellán P, Campión J, et al. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. *Chronobiol Int*. 2012;29(9):1180-94. doi:10.3109/07420528.2012.719967.
49. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, et al. Prediction of Blood Lipid Phenotypes Using Obesity-Related Genetic Polymorphisms and Lifestyle Data in Subjects with Excessive Body Weight. *Int J Genomics*. 2018;2018:4283078. doi:10.1155/2018/4283078.
50. Ramos-Lopez O, Samblas M, Milagro FI, et al. Circadian gene methylation profiles are associated with obesity, metabolic disturbances and carbohydrate intake. *Chronobiol Int*. 2018;35(7):969-81. doi:10.1080/07420528.2018.1446021.
51. Hjort L, Jørgensen SW, Gillberg L, et al. 36 h fasting of young men influences adipose tissue DNA methylation of LEP and ADIPOQ in a birth weight-dependent manner. *Clin Epigenetics*. 2017;9:40. doi:10.1186/s13148-017-0340-8.
52. Obermann-Borst SA, Eilers PH, Tobi EW, et al. Duration of breastfeeding and gender are associated with methylation of the LEPTIN gene in very young children. *Pediatr Res*. 2013;74(3):344-9. doi:10.1038/pr.2013.95.
53. Drake AJ, McPherson RC, Godfrey KM, et al. An unbalanced maternal diet in pregnancy associates with offspring epigenetic changes in genes controlling glucocorticoid action and foetal growth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(6):808-15. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04453.x.
54. Braun KVE, Dhana K, de Vries PS, et al; BIOS consortium, Hofman A, Hu FB, Franco OH, Dehghan A. Epigenome-wide association study (EWAS) on lipids: the Rotterdam Study. *Clin Epigenetics*. 2017;9:15. doi:10.1186/s13148-016-0304-4.
55. Dekkers KF, van IJterson M, Sliker RC, et al. Blood lipids influence DNA methylation in circulating cells. *Genome Biol*. 2016;17(1):138. doi:10.1186/s13059-016-1000-6.
56. Keller M, Kralisch S, Rohde K, et al. Global DNA methylation levels in human adipose tissue are related to fat distribution and glucose homeostasis. *Diabetologia*. 2014;57(11):2374-83. doi:10.1007/s00125-014-3356-z.
57. Keller M, Klös M, Rohde K, et al. DNA methylation of SSPN is linked to adipose tissue distribution and glucose metabolism. *The FASEB J*. 2018;32:6898-910. doi:10.1096/fj.201800528R.
58. Rohde K, Keller M, Klös M, et al. Adipose tissue depot specific promoter methylation of TMEM18. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92(8):881-8. doi:10.1007/s00109-014-1154-1.
59. Rohde K, Klös M, Hopp L, et al. IRS1 DNA promoter methylation and expression in human adipose tissue are related to fat distribution and metabolic traits. *Sci Rep*. 2017;7(1):12369. doi:10.1038/s41598-017-12393-5.
60. Fabre O, Ingerslev LR, Garde C, et al. Exercise training alters the genomic response to acute exercise in human adipose tissue. *Epigenomics*. 2018;10(8):1033-50. doi:10.2217/epi-2018-0039.
61. Lund J, Rustan AC, Løvsletten NG, et al. Exercise in vivo marks human myotubes in vitro: Training-induced increase in lipid metabolism. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175441. doi:10.1371/journal.pone.0175441.
62. Bajpeyi S, Covington JD, Taylor EM, et al. Skeletal Muscle PGC1 α -1 Nucleosome Position and -260 nt DNA Methylation Determine Exercise Response and Prevent Ectopic Lipid Accumulation in Men. *Endocrinology*. 2017;158(7):2190-9. doi:10.1210/en.2017-00051.
63. Ingerslev LR, Donkin I, Fabre O, et al. Endurance training remodels sperm-borne small RNA expression and methylation at neurological gene hotspots. *Clin Epigenetics*. 2018;10:12. doi:10.1186/s13148-018-0446-7.
64. Barres R, Kirchner H, Rasmussen M, et al. Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. *Cell Rep*. 2013;3(4):1020-7. doi:10.1016/j.celrep.2013.03.018.
65. Sala P, de Miranda Torrinhas RSM, Fonseca DC, et al. Tissue-specific methylation profile in obese patients with type 2 diabetes before and after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:15. doi:10.1186/s13098-017-0214-4.
66. Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, et al. Obesity and Bariatric Surgery Drive Epigenetic Variation of Spermatozoa in Humans. *Cell Metab*. 2016;23(2):369-78. doi:10.1016/j.cmet.2015.11.004.
67. Potabattula R, Dittrich M, Schorsch M, Hahn T, Haaf T, El Hajj N. Male obesity effects on sperm and next-generation cord blood DNA methylation. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218615. doi:10.1371/journal.pone.0218615.