

· 专 论 ·

数据库中细菌与人源药物代谢酶的比较及肠道菌群对药物代谢影响的展望

皇甫逸凡¹,冉雨叶¹,封硕¹,李菁^{1,2,3*}

(¹中国药科大学生命科学与技术学院,南京 210009; ²中国药科大学药物质量与安全预警教育部重点实验室,南京 210009;

³复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室,长沙 410000)

摘要 聚焦药物代谢相关的各种数据库和文献,对细菌来源与人源药物代谢酶的相关信息进行整理与分析,比较数据库中细菌与人源药物代谢酶收录信息的异同。结果发现细菌来源药物代谢酶比人源药物代谢酶要多很多($9\ 703$ vs 964),但是细菌来源药物代谢酶的数量相较于BRENDA数据库中细菌酶的总体数量却少很多($9\ 703$ vs $20\ 835\ 235$)。这说明细菌对药物代谢的影响可能被大大地低估,需要进行深入的系统性研究。本文总结了目前研究肠道菌群影响药物代谢的进展及不足,提出研究思路,即通过人工智能对肠道细菌来源蛋白是否具有药物代谢的能力进行预测,用基因编辑与体内外实验等方法进行生物学功能的验证,并建立注释功能完善的肠道菌群与药物代谢相关数据库,为如何深入挖掘肠道菌群对药物代谢影响的研究提供坚实的理论基础。

关键词 肠道菌群;药物代谢;代谢酶;人工智能

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2023)01-0122-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20220705001

引用本文 皇甫逸凡,冉雨叶,封硕,等.数据库中细菌与人源药物代谢酶的比较及肠道菌群对药物代谢影响的展望[J].中国药科大学学报,2023,54(1):122-130.

Cite this article as: HUANGFU Yifan, RAN Yuye, FENG Shuo, et al. Comparison of bacterial and human drug metabolizing enzymes in database and prospect of influence of intestinal bacteria on drug metabolism[J]. J China Pharm Univ, 2023, 54(1): 122-130.

Comparison of bacterial and human drug metabolizing enzymes in database and prospect of influence of intestinal bacteria on drug metabolism

HUANGFU Yifan¹, RAN Yuye¹, FENG Shuo¹, LI Jing^{1,2,3*}

¹School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²Ministry of Education Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ³Hunan Provincial Key Laboratory for Bioanalysis of Complex Matrix Samples, Changsha 410000, China

Abstract This study focused on various databases and literatures related to drug metabolism, collated and analyzed the information related to bacterial and human drug metabolic enzymes, and compared the similarities and differences between the information included in the database of bacterial and human drug metabolic enzymes. Results found more bacterial drug metabolic enzymes than human drug metabolic enzymes ($9\ 703$ vs 964), but much less than the total number of bacterial enzymes in BRENDA database ($9\ 703$ vs $20\ 835\ 235$), indicating that the influence of bacteria on drug metabolism could have been greatly underestimated, and that further systematic research is needed. We summarized the progress and shortcomings of the current research on the influence of intestinal flora on drug metabolism, and proposed a research idea, that is, to predict through artificial

收稿日期 2022-07-05 *通信作者 Tel:13584069768 E-mail:lj_cpu@126.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 32170062);复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室资助项目(No. 2017TP1037);江苏省研究生科研与实践创新计划资助项目(No. 3322200020)

intelligence whether intestinal bacterial proteins have the ability to metabolize drugs, to verify their biological functions by *in vitro/in vivo* experiments and gene editing, and to establish a database of drug metabolic enzymes from intestinal bacteria with complete annotation functions, in an attempt to provide a solid theoretical basis for further exploration of the effects of intestinal flora on drug metabolism.

Key words intestinal microbiota; drug metabolism; metabolic enzyme; artificial intelligence

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 32170062); the Project of Hunan Key Laboratory for Bioanalysis of Complex Matrix Samples (No. 2017TP1037) and the Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (No. 3322200020)

肠道菌群对维持人类健康具有关键作用。例如,肠道菌群失调对炎症性肠病^[1]、心脏代谢疾病^[2]、肿瘤^[3]、过敏^[4]、神经退行性疾病^[5]、代谢紊乱^[6]和非酒精性脂肪肝疾病^[7]等多种疾病具有潜在的影响。同时,人类服用的各种常用药物对肠道菌群结构也有显著的影响,如非抗生素类药物中质子泵抑制剂、二甲双胍、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和泻药等都会影响肠道菌群的组成和功能^[8]。同时用于治疗糖尿病、高血压等疾病的药物也与肠道菌群的结构有着一定的关联^[8,9]。

人类的肠道菌群中含有上千种细菌,其编码的基因数量比人类基因多 150 倍^[10],并且肠道细菌中广泛存在着与异源物质代谢有关的基因及其编码的酶^[11]。因此,肠道菌群对药物代谢影响的研究受到越来越多的关注,例如,有研究报道肠道细菌可以通过 β -葡萄糖醛酸酶重新激活伊立替康^[12]、酪氨酸脱羧酶将左旋多巴脱羧为多巴胺^[13,14]等。

本文从文献计量分析出发,分析了肠道菌群对药物代谢影响的研究现状,并通过对相关数据库中收录信息的整理与分析,阐述了肠道细菌来源蛋白作为药物代谢酶的生物潜力,总结了研究肠道菌群影响药物代谢的进展及不足,提出了“人工智能预测—生物学验证—数据库构建”的研究策略。

1 肠道菌群与药物的相互作用的研究的文献计量分析

1.1 研究现状

截至 2022 年 5 月,在 Web of Science 核心数据集中以“肠道菌群”为关键词检索得到 71 293 条检索结果。发文趋势显示该领域的论文数量逐年升

高,年度发文增量为 16%(图 1-A)。文献统计中,肠道菌群与药物相互作用的研究占据了该领域的 28.85%(20 568/71 293)。肠道菌群和药物相互作用的代表性研究文献有:Maier 等^[15]探索了 1 079 种市售药物对 40 种代表性肠道细菌影响;Zimmermann 等^[16]研究了 76 种肠道细菌及部分肠道细菌药物代谢酶与 271 种口服药物的代谢关系;Weersma 等^[17]、Clarke 等^[18]的工作都展示了肠道菌群与异源物质(包括药物)的相互作用对于宿主的生理活动存在着重要影响。除此之外,Kluenemann 等^[19]报道了 25 种肠道细菌对 15 种药物的生物累积作用,发现了肠道菌群与药物之间的新作用模式。

有综述报道,目前在药物开发过程中,肠道菌群尚未得到足够的重视,大多数情况下其影响及重要性都被忽视^[11]。通过分析肠道菌群与药物相互作用研究的文献,发现该领域中有 30.03% 的研究与肠道菌群对药物代谢的影响有关。同时,在研究肠道菌群对药物代谢影响的工作中只有 7.30% 的研究涉及了具体的酶(图 1-A),这也说明目前对肠道菌群影响药物代谢的机制研究尚不深入。

1.2 文献词频分析和关联分析

通过对研究药物代谢酶的 1 502 篇文献中的“细菌”(栗色)、“药物”(橙色)和“酶”(蓝色)等关键词进行词频分析(图 1-B),发现肠道菌群对药物代谢影响的研究中相关细菌多为致病菌(幽门螺杆菌、沙门氏菌等),并且相关联的药物主要为抗生素类药物。

对“细菌”“药物”和“酶”这 3 个关键词进行关联分析,发现最多的 3 种细菌为芽孢杆菌(红色)、拟杆菌(黑色)和双歧杆菌(蓝色)(图 1-C)。

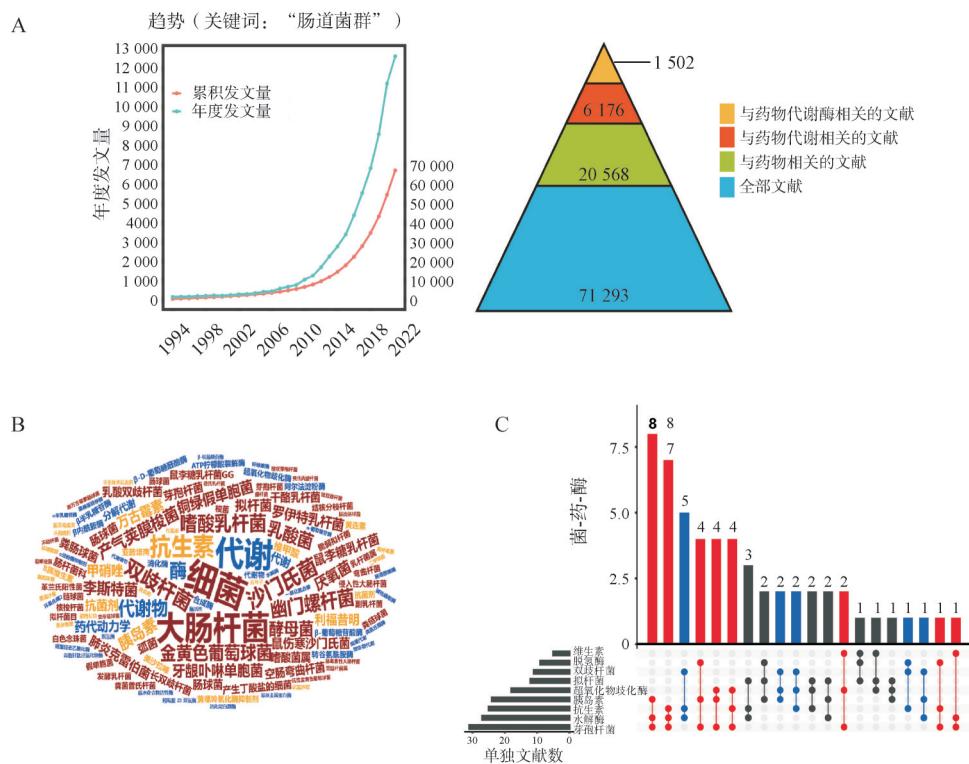


图1 出版物趋势和文献类型占比图(A),肠道菌群对药物代谢影响的文献的关键词词云图(B)和关联分析图(C)

表1 具有代表性的肠道菌群中的药物代谢酶

肠道细菌	代谢酶	代谢酶分类	药物	参考文献
<i>Aeromonas hydrophila</i>	碳青霉烯酶	水解酶	美罗培南	[20]
<i>Clostridium perfringens</i>	硝基还原酶	氧化还原酶	甲硝唑	[21]
<i>Clostridium sporogenes</i>	硝基还原酶	氧化还原酶	呋喃妥因	[22]
<i>Bacillus subtilis</i>	NADPH 依赖性硝基还原酶	氧化还原酶	呋喃妥因	[23]
<i>Escherichella lenta</i>	多巴胺脱羧酶	氧化还原酶	盐酸多巴胺	[14]
<i>Enterococcus faecalis</i>	酪氨酸脱羧酶	裂解酶	左旋多巴	[13-14]
<i>Lactobacillus brevis</i>	酪氨酸脱羧酶	裂解酶	左旋多巴	[13]
<i>Cronobacter sakazakii</i>	β -半乳糖苷酶	水解酶	乳果糖	[24]
<i>Enterococcus faecium</i>	β -葡萄糖苷酶	水解酶	乳果糖	[24]
<i>Pseudomonas putida</i>	糖基水解酶	水解酶	乳果糖	[24]
<i>Escherichia coli</i>	β -葡萄糖醛酸酶	水解酶	伊立替康	[25]
<i>Bacteroides fragilis</i>	偶氮还原酶	氧化还原酶	柳氮磺胺吡啶	[16]
<i>Escherichia coli</i>	酪胺氧化酶	氧化还原酶	苯丙胺	[26]
<i>Escherichella lenta</i>	强心苷还原酶	氧化还原酶	地高辛	[27]
<i>Staphylococcus aureus</i>	NADPH 依赖性氧化还原酶	氧化还原酶	呋喃妥因	[28]
<i>Streptomyces avermitilis</i>	细胞色素 P450 154C2	氧化还原酶	环戊丙酸睾酮	[29]
<i>Streptomyces avermitilis</i>	细胞色素 P450 105D7	氧化还原酶	双氯芬酸钠	[30]
<i>Bacteroides thetaiotaomicron, Bifidobacterium dentium, Enterococcus casseliflavus, Lactobacillus buchneri</i>	偶氮还原酶	氧化还原酶	柳氮磺胺吡啶	[31]
<i>Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae</i>	钼蝶呤依赖性酶	氧化还原酶	多柔比星	[32]

2 数据库中药物代谢酶信息整理与分析

2.1 代谢酶相关数据库

通过整理药物代谢酶数据库中的信息,将收集到的数据库分为两类:第一类是收录了多种基因/蛋白的基本信息,并且具有药物代谢酶与药物对应关系的数据库。包括 INTEDE、DrugBank 及 CYPED 数据库;第二类是收录了基因/蛋白的基本信息,但缺少药物代谢酶与药物的对应关系或者不提供数据下载的数据库。包括 TCDB、Uniprot、CYP-allele database 及 NAT-allele database(表 2)。由于第二类数据库缺少药物代谢酶与药物的对应关系,所以选择第一类数据库的数据进行后续的分析工作。

对第一类数据库中收录的药物代谢酶序列,通过 CD-HIT 去冗余,使用 KEGG 和 BRENDA 数据库中的注释信息补充及完善非冗余序列的 EC 编号,EC 编号是酶学委员会以酶所催化的化学反应为分类基础,所制作的一套编号分类法。最终得到有完整 EC 编号注释的 964 条人源药物代谢酶、9 703 条细菌来源的药物代谢酶及 678 条真菌来源的药物代谢酶。根据 EC 编号统计了 3 个数据库中酶的分布(图 2),发现在所有第一类数据库中均收录的酶为 EC:1.14.14.1 和 EC:3.1.1.1,分别对应细胞色素 P450 酶和羧基酯酶。通过比较发现,细菌来源药物代谢酶的数目(9 703)要远远小于 BRENDA 数据库中细菌来源酶的总数量(20 835 235)。这

说明细菌对药物代谢影响的研究尚不完善,数据库收集的信息只是很少部分,需要进行更详细的系统性研究。

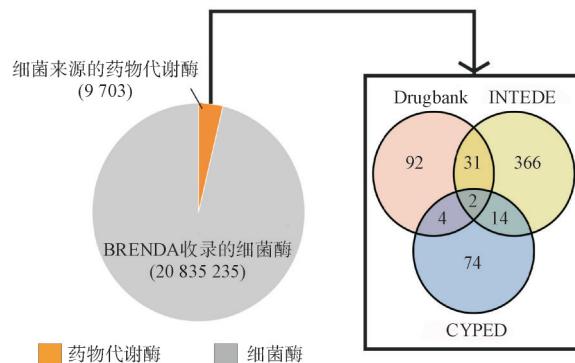


图 2 数据库中细菌来源的药物代谢酶分布图

2.2 人源与细菌来源药物代谢酶比较

药物代谢酶可以分为 I 相代谢酶和 II 相代谢酶。I 相代谢酶催化氧化、还原或水解反应,生成羟基、环氧化物、硫醇和胺;II 相代谢催化结合反应,如葡萄糖醛酸化、硫酸化和谷胱甘肽酰化^[33]。本文系统比较第一类数据库中收录的人源与细菌来源药物代谢酶的 EC 编号,发现第一类数据库中收录的药物代谢酶主要为 I 相代谢酶,II 相代谢酶的数量远少于 I 相代谢酶。并且,第一类数据库中收录的大部分人源与细菌来源的 I 相代谢酶具有相似的催化作用,而 II 相代谢酶则相反(图 3)。

表 2 代谢酶相关数据库

数据库网址	创建年份	数据库描述	数据库信息统计
http://www.drugbank.ca	2006	DrugBank 是一个注释丰富的药物和药物靶点信息数据库	药物代谢相关的序列 465 条,其中人源序列 419 条,细菌来源 33 条,真菌 1 条,其他来源 15 条
http://www.cyped.uni-stuttgart.de	2009	CYP450 家族的数据库由它们的序列和物种组成	收集到 37 006 条蛋白序列,人源序列 444 条,细菌来源 9 354 条,真菌 694 条,其他来源 26 514 条
https://idrblab.org/intede/	2020	药物代谢酶 (Drug-metabolic enzymes) 数据库	数据库收集 889 条蛋白序列,人源序列 448 条,细菌来源 431 条,真菌 7 条,其他来源 3 条
https://www.uniprot.org/	2002	综合蛋白质数据库由 Swiss-Prot、TrEMBL 和 PIR-PSD 组成	Reviewed 蛋白序列 1541 条(人源 137 条,细菌 1 117 条),Unreviewed 序列 49 235 条(人源 3 条,细菌 47 703 条)
https://tcdb.org/	2005	膜转运蛋白的功能和系统发育分类	收集到相关转运蛋白 7 条(Q14654/P70673/O14520/K4DWH6/Q99758/O75469/Q9UNQO),均为人源转运蛋白
https://www.pgrn.org/pharmvar.html	2002	人源 CYP450 基因及其突变型基因,以及其在人类参考基因组 Chr37 和 Chr38 上的位置分布	20 个人源药物代谢基因包括 17 个 CYP450 基因与 3 个非 CYP450 基因(DPYD,NUDT15,SLCO1B1),共计 1 668 条蛋白序列
http://nat.mbg.duth.gr	2010	NAT 基因及等位基因数据库,不提供相关数据下载	

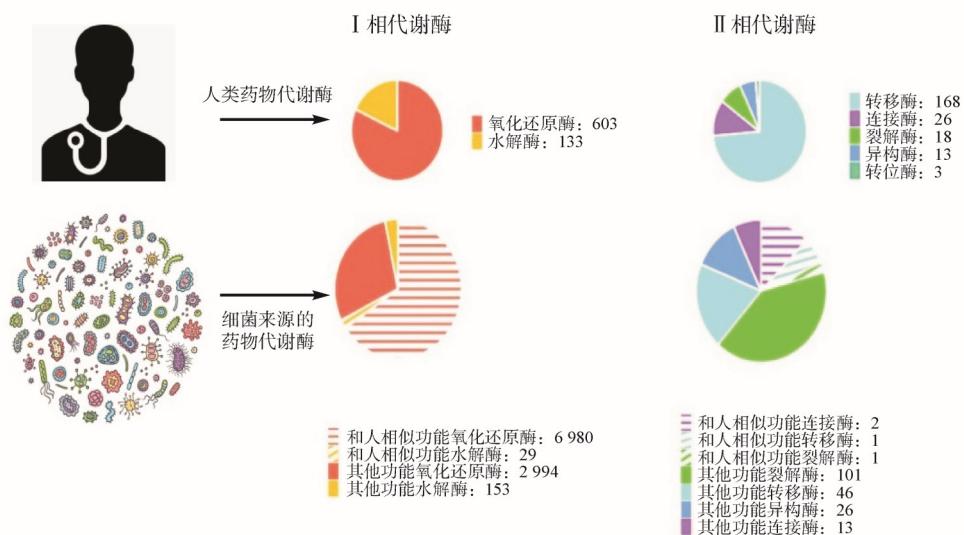


图3 人源与细菌来源的I相代谢酶与II相代谢酶比较

通过比较第一类数据库中收录的人源与细菌来源药物代谢酶EC编号的第1位,发现氧化还原酶(EC:1)为主要的人源与细菌来源药物代谢酶,而易位酶(EC:7.1.1)是人源药物代谢酶中独有的酶。另外,通过比较EC编号的第2位,发现细菌中独有

的药物代谢酶是顺反异构酶(EC:5.2)(图4)。

值得指出的是,第一类数据库中并未区分收录的细菌是否为人类肠道菌群的组成物种,目前也缺少专门用于收录肠道细菌来源药物代谢酶的数据库。

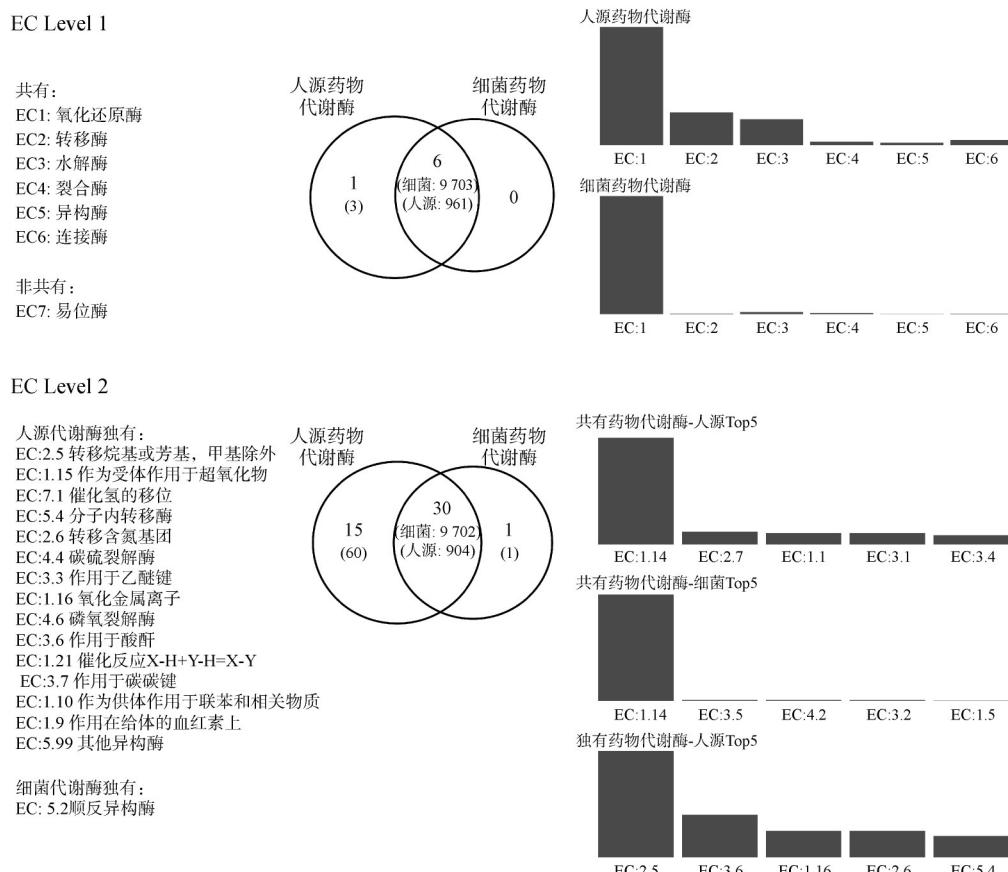


图4 不同EC编号级别人源与细菌来源的药物代谢酶比较

3 肠道菌群对药物代谢影响的研究方法

3.1 药物在肠道与肝脏部位代谢过程的研究方法比较

通过比较文献中使用的研究方法,发现研究药物在肠道与肝脏部位代谢过程所使用的方法大致相似,即主要使用动物模型(小鼠、大鼠等)进行体内实验来研究药物的代谢过程^[34]。在细胞层面的研究中,细胞培养是最常用的研究方法,而干细胞、器官芯片作为新兴技术尚未得到广泛的应用^[34-36]。同时,在人体不同部位药物代谢的研究中,宿主本身对药物代谢影响研究中肝脏与肠道部位文献数目为 365 572 vs 37 480(表 3),而细菌对药物代谢影响中的肝脏与肠道部位文献数目则为 2 275 vs 11 258。这个结果说明,对宿主本身而言,肝脏是最主要的药物代谢器官且研究数目最多,而对于共生细菌,对药物代谢发挥影响的最重要器官则是肠道,研究工作的数量远远超过了肝脏。

3.2 肠道菌群对药物代谢的影响常用研究方法总结

在肠道菌群对药物代谢影响的研究中,Maier 等^[15]、Zimmerman 等^[16]的研究成果得到了广泛的

认可与引用。其研究方法都是从常用的口服药物出发,通过大规模实验验证人体肠道常见细菌对药物的代谢能力,再通过高通量测序等方法确定细菌的药物代谢基因。其中将细菌与药物共同孵育、观察细菌的生长、测定药物浓度变化并通过 LC-MS 等方法鉴定代谢产物是验证细菌对药物代谢能力的最为常用的实验方法^[18]。

然而,肠道菌群中有上千种不同的细菌种属,上述方法只能覆盖肠道菌群中的小部分细菌,并且大规模的实验筛选与验证不仅需要大量的人力支持及资金支持,所耗费的时间也难以估算。因此,需要建立更加高效的方法用以推进肠道菌群对药物代谢影响的研究进一步发展。

4 展望

如前文所述,目前肠道菌群对药物代谢影响的研究缺乏足够高效的研究方法。为此本文提出了运用人工智能研究肠道菌群对药物代谢的影响,通过生物学实验验证具体菌株对具体药物的代谢作用,完善肠道菌群与药物代谢相关数据库,系统性地研究肠道菌群对药物代谢影响的策略(图 5)。

表 3 药物在肠道与肝脏部位代谢过程的研究方法比较

(单位:篇)

部位	文献总数	细胞层面			体内实验				微生物
		细胞培养	干细胞	器官芯片	小鼠	大鼠	猪	猴	
肠道	37 480	1 688	709	5	3 643	2 704	674	54	11 258
肝脏	365 572	21 343	6 419	29	46 100	23 722	2 206	1 353	2 275

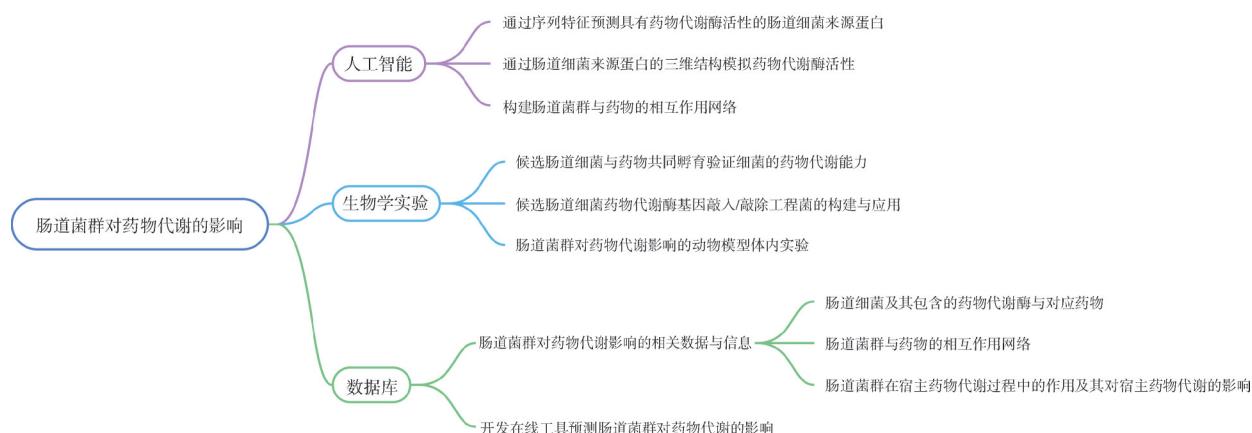


图 5 ‘人工智能预测—生物学验证—数据库构建’研究策略

4.1 运用人工智能研究肠道菌群对药物代谢的影响

人工智能已经广泛应用于生物学、药学等领域的研究之中^[37]。然而,尚未有使用人工智能方法探索肠道菌群对药物代谢影响的系统性研究。本课题组认为人工智能在该领域的潜在应用方向如下:

4.1.1 从肠道细菌来源蛋白的序列特征预测药物代谢酶活性 多项研究通过使用人工智能分析基因/蛋白质的序列特征,成功地预测了基因/蛋白质的功能。例如,结合传统机器学习方法和深度学习方法预测细菌毒力因子的DeepVF^[38], Zhang等^[39]通过机器学习在4 572个宏基因组样本预测出了2 561个微生物的抗性基因。人工智能的应用大幅提高了基因与蛋白功能的研究效率。因此,应用人工智能技术,基于细菌药物代谢酶及相应药物数据,开发通过分析肠道细菌来源蛋白的序列特征,预测和筛选潜在药物代谢蛋白的工具,可以有效提高肠道菌群对药物代谢影响的研究效率。

4.1.2 通过肠道细菌来源蛋白的三维结构模拟药物代谢酶活性 分子对接软件MOE、Autodock等可以通过蛋白质的三维结构,模拟蛋白质与特定化合物分子的结合能力,进而推断酶的催化活性。分子对接结合生物学实验的研究方法已经成功地应用于药物代谢酶活性的研究^[40]。然而,由于缺少肠道细菌来源蛋白三维结构数据,使得应用分子对接模拟肠道细菌来源蛋白的药物代谢酶活性难以进行。基于深度学习框架搭建的Alpha-fold2可以直接通过蛋白质序列预测蛋白质的三维结构^[41],为分子对接提供需要的蛋白结构文件。因此,可以应用人工智能的方法来模拟肠道细菌来源蛋白的药物代谢酶活性,为生物学实验提供参考。

4.1.3 运用人工智能构建肠道菌群与药物的相互作用网络 人工智能技术也可以应用于肠道菌群与药物间相互作用的研究。如研究人员通过机器学习的方法预测了455种肠道细菌与药物间的相互作用^[42]及1 197种药物对40种肠道细菌生长的影响^[43]。然而,肠道菌群与药物间除了直接的相互作用,药物的代谢物也会引起肠道菌群结构的变化^[19]。目前,依然缺少对肠道菌群与药物间

次级相互作用的研究。因此,通过使用人工智能研究肠道菌群与药物的相互作用及次级相互作用,并构建对应的相互作用网络,从而更系统性地探索药物与肠道菌群的相互作用关系。

4.2 通过生物学实验验证肠道菌群对药物代谢的影响

使用人工智能研究肠道菌群对药物代谢影响的结果,需要经过生物学实验验证才能保证结果的可靠性。本课题组认为在该领域的生物学验证工作包括但不仅限于的方向有:

4.2.1 候选肠道细菌与药物共同孵育验证细菌的药物代谢能力 将细菌纯培养物与药物进行共同孵育,测算细菌生长情况,通过LC-MS等技术检测药物浓度随时间变化,并对代谢产物进行鉴定,从而探索细菌对药物的代谢能力是常用的方法^[18]。这种方法能够初步确定细菌对药物的代谢能力。

4.2.2 候选肠道细菌来源药物代谢酶基因敲入/敲除工程菌的构建与应用 更进一步,可以通过基因编辑技术,构建候选药物代谢酶基因敲除/敲入的工程菌,通过比较天然菌株与工程菌对药物代谢能力,确证细菌来源药物代谢酶的生物功能,从而在基因层次探索肠道细菌对药物代谢的影响。构建的工程菌也可以用于建立原核表达系统,通过工程菌建立的原核表达系统,表达药物代谢酶相关蛋白,并在体外构建“蛋白质-药物”反应体系,比较不同菌株中药物代谢酶蛋白对药物代谢能力,从而在蛋白层次探索肠道细菌对药物代谢的影响。

4.2.3 肠道菌群对药物代谢影响的动物模型体内实验 肠道菌群与宿主共同参与了药物代谢的过程,比较宿主与细菌在药物代谢中的不同作用对药物代谢的研究十分重要。例如,Zimmermann等^[44]通过测量溴夫定及其代谢物在无菌小鼠、未敲除药物代谢酶基因的细菌定植小鼠及敲除药物代谢酶基因的细菌定植小鼠的小肠、回肠、结肠、粪便、血清等部位的浓度,根据相关数据构建了药代动力学模型,推算各个部位的药物代谢反应速率,以定量区分肠道细菌与宿主在药物代谢过程中的作用。因此,在模式动物上探索肠道菌群对药物代谢的影响能够更加全面地展示药物在体内的代谢过程,对药物的有效性和安全性研究非常

重要。

4.3 实验数据构建肠道菌群的药物代谢酶数据库

正如本文综述,在药物代谢过程中肠道菌群对药物代谢影响非常重要,但目前十分缺乏相关研究数据及数据库。因此,构建肠道菌群与药物相互作用数据库对系统性研究肠道菌群对药物代谢影响十分重要,其内容应该包括且不仅限于:

4.3.1 肠道菌群对药物代谢影响数据库的构建
相关数据库内容应包括:1)肠道细菌来源药物代谢酶对应的细菌种属及药物;2)肠道菌群与药物的相互作用网络;3)肠道菌群在宿主药物代谢过程中的作用及其对宿主药物代谢的影响。通过这类数据库的构建,研究人员可以快速检索肠道细菌含有的药物代谢酶及其对应的药物和代谢产物。并且,数据库可以对肠道菌群与药物间的相互作用进行可视化,直观地展示肠道菌群对药物代谢的影响,以及药物对肠道菌群结构的作用。

4.3.2 肠道菌群与药物相关作用分析方法的开发
除了数据库的构建,对数据库分析工具的开发也十分重要。例如,可以基于数据库收录的数据,开发相关工具,用以根据研究人员提交的药物信息,预测其关联肠道菌群物种、对应的药物代谢酶及对肠道菌群结构的影响。或者,根据提交的肠道细菌的种属,预测其含有的药物代谢酶、对应的药物及对宿主药物代谢的影响,为研究肠道菌群对药物代谢影响提供参考与指导,提高研究效率,推动该领域研究的进一步发展。

References

- [1] Lee M, Chang EB. Inflammatory bowel diseases (IBD) and the microbiome—searching the crime scene for clues[J]. *Gastroenterology*, 2021, **160**(2):524-537.
- [2] Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, **127**(4):553-570.
- [3] Sepich-Poore GD, Zitzvogel L, Straussman R, et al. The microbiome and human cancer [J]. *Science*, 2021, **371** (6536) : eabc4552.
- [4] van den Elsen LWJ, Garsen J, Burcelin R, et al. Shaping the gut microbiota by breastfeeding: the gateway to allergy prevention[J]? *Front Pediatr*, 2019, **7**:47.
- [5] Generoso JS, Giridharan VV, Lee J, et al. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders [J]. *Braz J Psychiatry*, 2021, **43**(3):293-305.
- [6] Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders[J]. *Gut*, 2021, **70**(6):1174-1182.
- [7] Sharpton SR, Schnabl B, Knight R, et al. Current concepts, opportunities, and challenges of gut microbiome-based personalized medicine in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cell Metab*, 2021, **33**(1):21-32.
- [8] Vich Vila A, Collij V, Sanna S, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota[J]. *Nat Commun*, 2020, **11**(1):362.
- [9] Tong XL, Xu J, Lian FM, et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial[J]. *mBio*, 2018, **9**(3):e02392-e02317.
- [10] Qin JJ, Li RQ, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, **464**(7285):59-65.
- [11] Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, et al. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, **14**(5):273-287.
- [12] Guthrie L, Gupta S, Daily J, et al. Human microbiome signatures of differential colorectal cancer drug metabolism[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2017, **3**:27.
- [13] van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1):310.
- [14] Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism[J]. *Science*, 2019, **364**(6445):eaau6323.
- [15] Maier LS, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria[J]. *Nature*, 2018, **555**(7698):623-628.
- [16] Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes[J]. *Nature*, 2019, **570**(7762):462-467.
- [17] Weersma RK, Zhernakova A, Fu JY. Interaction between drugs and the gut microbiome[J]. *Gut*, 2020, **69**(8):1510-1519.
- [18] Clarke G, Sandhu KV, Griffin BT, et al. Gut reactions: breaking down xenobiotic-microbiome interactions[J]. *Pharmacol Rev*, 2019, **71**(2):198-224.
- [19] Klünemann M, Andrejev S, Blasche S, et al. Bioaccumulation of therapeutic drugs by human gut bacteria[J]. *Nature*, 2021, **597**(7877):533-538.
- [20] Uechi K, Tada T, Sawachi Y, et al. A carbapenem-resistant clinical isolate of *Aeromonas hydrophila* in Japan harbouring an acquired gene encoding GES-24 β -lactamase[J]. *J Med Microbiol*, 2018, **67**(11):1535-1537.
- [21] Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabo-

- lism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, **73**(2): 265-279.
- [22] Boddu RS, Perumal O, Divakar K. Microbial nitroreductases: a versatile tool for biomedical and environmental applications [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2021, **68**(6): 1518-1530.
- [23] Day MA, Jarrom D, Christofferson AJ, et al. The structures of *E. coli* NfsA bound to the antibiotic nitrofurantoin; to 1,4-benzoquinone and to FMN [J]. *Biochem J*, 2021, **478** (13) : 2601-2617.
- [24] Mao BY, Li DY, Zhao JX, et al. *In vitro* fermentation of lactulose by human gut bacteria [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, **62** (45): 10970-10977.
- [25] Wang PP, Jia YF, Wu RR, et al. Human gut bacterial β -glucuronidase inhibition: an emerging approach to manage medication therapy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, **190**: 114566.
- [26] Kumar K, Dhoke GV, Sharma AK, et al. Mechanistic elucidation of amphetamine metabolism by tyramine oxidase from human gut microbiota using molecular dynamics simulations [J]. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(7) : 11206-11215.
- [27] Haiser HJ, Seim KL, Balskus EP, et al. Mechanistic insight into digoxin inactivation by *Eggerthella lenta* augments our understanding of its pharmacokinetics [J]. *Gut Microbes*, 2014, **5**(2) : 233-238.
- [28] Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: metabolism and perspective in obesity [J]. *Gut Microbes*, 2018, **9**(4): 308-325.
- [29] Wang QW, Ma BB, Fushinobu S, et al. Regio- and stereoselective hydroxylation of testosterone by a novel cytochrome P450 154C2 from *Streptomyces avermitilis* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **522**(2): 355-361.
- [30] Rabelo-Fernandez RJ, Santiago-Morales K, Morales-Vale L, et al. The metagenome of *Caracolus marginella* gut microbiome using culture independent approaches and shotgun sequencing [J]. *Data Brief*, 2018, **16**: 501-505.
- [31] Crouwel F, Buijter HJC, de Boer NK. Gut microbiota-driven drug metabolism in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, **15**(2): 307-315.
- [32] Yan A, Culp E, Perry J, et al. Transformation of the anticancer drug doxorubicin in the human gut microbiome [J]. *ACS Infect Dis*, 2018, **4**(1): 68-76.
- [33] Yang GY, Ge SF, Singh R, et al. Glucuronidation: driving factors and their impact on glucuronide disposition [J]. *Drug Metabol Rev*, 2017, **49**(2): 105-138.
- [34] Lee SH, Choi N, Sung JH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic insights from microfluidic intestine-on-a-chip models [J]. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol*, 2019, **15**(12) : 1005-1019.
- [35] Sun PN, Zhou XL, Farnworth SL, et al. Modeling human liver biology using stem cell-derived hepatocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, **14**(11): 22011-22021.
- [36] Lee SY, Kim D, Lee SH, et al. Microtechnology-based *in vitro* models: Mimicking liver function and pathophysiology [J]. *APL Bioeng*, 2021, **5**(4): 041505.
- [37] Chen SL, Li Z, Zhang SY, et al. Emerging biotechnology applications in natural product and synthetic pharmaceutical analyses [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, **12**(11): 4075-4097.
- [38] Xie RP, Li JH, Wang JW, et al. DeepVF: a deep learning-based hybrid framework for identifying virulence factors using the stacking strategy [J]. *Brief Bioinform*, 2021, **22**(3): bbaa125.
- [39] Zhang Z, Zhang Q, Wang T, et al. Assessment of global health risk of antibiotic resistance genes [J]. *Nat Commun*, 2022, **13**(1) : 1553.
- [40] Kataria R, Khatkar A. Molecular docking, synthesis, kinetics study, structure-activity relationship and ADMET analysis of morin analogous as *Helicobacter pylori* urease inhibitors [J]. *BMC Chem*, 2019, **13**(1): 45.
- [41] Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold [J]. *Nature*, 2021, **596** (7873): 583-589.
- [42] McCoubrey LE, Thomaidou S, Elbadawi M, et al. Machine learning predicts drug metabolism and bioaccumulation by intestinal microbiota [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(12): 2001.
- [43] McCoubrey LE, Elbadawi M, Orlu M, et al. Machine learning uncovers adverse drug effects on intestinal bacteria [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(7): 1026.
- [44] Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, et al. Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity [J]. *Science*, 2019, **363** (6427) : eaat9931.