



# 菌群-代谢疾病研究取得新突破: 菌源宿主同工酶 DPP4 或成为治疗糖尿病新靶点

高杰<sup>1</sup>, 周宏伟<sup>2\*</sup>

1. 广州医科大学附属第二医院, 消化内科, 广州 510000;

2. 南方医科大学珠江医院, 微生态医学中心, 广州 510000

\* 联系人, E-mail: biodegradation@gmail.com

收稿日期: 2023-08-14; 接受日期: 2023-09-12; 网络版发表日期: 2023-10-10

国家杰出青年科学基金(批准号: 81925026)资助

肠道微生物被称为人体第二基因组, 其通过产生小分子代谢物<sup>[1,2]</sup>或分泌多肽/蛋白质<sup>[3-5]</sup>参与宿主正常生理活动或病理过程. 随着肠道菌群领域进入精准化、靶向性研究阶段, 阐明菌群调控宿主稳态的关键物质及分子机制, 已经成为人体微生态研究领域的热点和前沿. 其中, 比较重要的方向是肠道菌群可能通过产生与宿主功能相似的蛋白(菌源宿主同工酶)而发挥生理病理调控作用, 包括参与宿主蛋白翻译后修饰, 产生神经递质及激素, 参与药物代谢等<sup>[6-9]</sup>. 因此, 系统准确地鉴定菌源宿主同工酶, 对于揭示菌群-宿主互作机制, 进而挖掘新的疾病治疗靶标尤为关键. 然而, 具有相同功能的酶序列同源性可能很低, 使得传统的基于序列比对的方法在挖掘菌源宿主同工酶的应用上具有一定局限性. 因此, 开发新方法, 构建新体系对于菌源宿主同工酶的发掘与功能评价具有重要意义.

近日, 北京大学医学部基础医学院姜长涛教授团队及其合作者在 *Science* 杂志在线发表了题为“Microbial-host-isozyme analyses reveal microbial DPP4 as a potential antidiabetic target”的研究论文<sup>[10]</sup>. 首先, 团队构建了一个基于110种宿主重要疾病靶点酶的菌源宿主同工酶挖掘与评价体系, 利用能稳定模拟宿主粪便

菌群组成的体外反应体系及不同酶活特异性检测方法, 该体系能够灵敏检测复杂菌群环境中的目标酶活性. 利用该系统, 他们发现了肠道菌群中存在71种菌群宿主同工酶, 其中DPP4(dipeptidyl peptidase 4)的菌源同工酶活性在不同个体中具有最强的稳定性和普遍性. DPP4是一种丝氨酸水解酶, 宿主DPP4可以通过水解并失活胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)等胃肠道多肽类激素, 调控胰岛素分泌, 是2型糖尿病及其相关代谢紊乱的重要干预靶点<sup>[11]</sup>. 那么, 菌群来源的DPP4能否发挥类似于宿主DPP4的生理病理作用呢? 通过多种动物模型, 研究者揭示了菌源DPP4可以在肠屏障受损的情况下进入肠组织, 降低活性GLP-1水平, 诱导糖耐量异常. 在此基础上, 研究者发现了多形拟杆菌、普通拟杆菌等多种拟杆菌属细菌均具有菌源DPP4活性, 并鉴定了菌源DPP4的编码基因. 多形拟杆菌可依赖菌源DPP4降低宿主活性GLP-1水平, 诱导高脂饮食小鼠糖耐量异常. 以上发现揭示了一种肠道菌群影响代谢性疾病的全新病理基础与作用机制. 利用共结晶分析, 研究者发现目前西格列汀等针对人DPP4开发的治疗药物对菌源DPP4的抑制作用较弱. 进一步通过临床多组学队列研究及菌

引用格式: 高杰, 周宏伟. 菌群-代谢疾病研究取得新突破: 菌源宿主同工酶DPP4或成为治疗糖尿病新靶点. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1691-1693  
Gao J, Zhou H W. Breakthrough in microbiome-metabolism disease research: bacterial host isoenzyme DPP4 may become a new therapeutic target for diabetes (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 1691-1693, doi: 10.1360/SSV-2023-0179

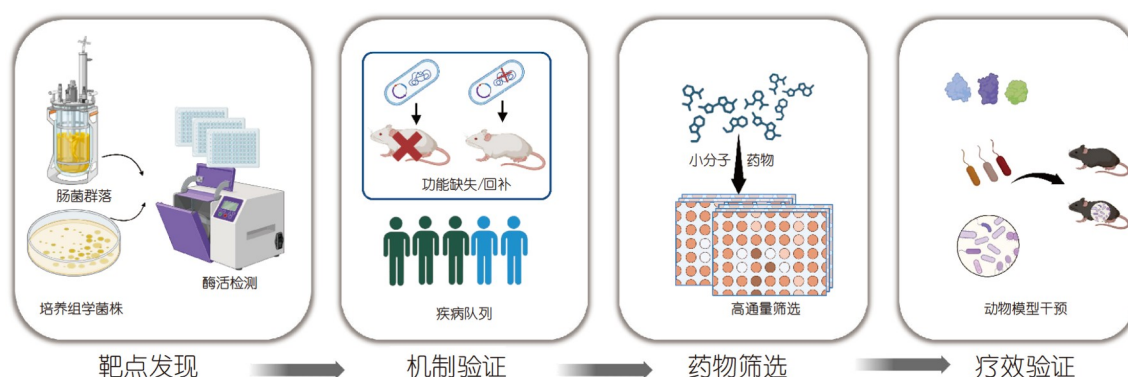


图1 该研究遵循的“靶点发现-机制验证-药物筛选-疗效验证”的全链条研究体概述

Figure 1 Overview of the research workflow “target discovery-mechanism verification-drug screening-efficacy verification” that this study follows

群移植、噬菌体靶向干预实验, 研究者发现, 多形拟杆菌产生的DPP4介导了西格列汀的临床响应性, 为西格列汀临床响应性的个体差异提供了分子机理与作用靶点。上述结果提示菌源DPP4是2型糖尿病的新靶点。基于以上发现, 研究者通过对约107000个小分子化合物的高通量筛选, 从中药北豆根中找到了一种强效的菌源DPP4抑制剂, 这一化合物的衍生物Dau-d4可以有效改善小鼠的糖代谢紊乱, 且干扰肠道菌群的整体功能。

总体来说, 这项研究从肠道菌源宿主同工酶这一重要的概念出发, 发现并证实了菌源DPP4影响糖耐量和2型糖尿病的机制, 揭示了全新的治疗途径, 并为未来的临床治疗提供了有价值的线索。伴随着人体肠道

微生态研究领域的发展, 从整体菌群层面证明菌群与疾病发生发展的关系已经无法满足精准诊疗的需求。面对菌群这样一个百万基因的高维研究对象, 需要高通量的筛选手段去系统性阐明菌群影响宿主的关键机制。前期, Noah W. Palm教授团队开发了基于G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)高通量筛选的策略研究菌群-宿主互作的关键小分子代谢物<sup>[12]</sup>; 而对于菌源性宿主同工酶这一重要方向, 一直缺少有力的实验工具。本研究开发了一套系统性挖掘菌源宿主同工酶的实验方法, 并遵循“靶点发现-机制验证-药物筛选-疗效验证”的全链条研究体(图1), 为菌群-宿主互作提供了有力的研究工具和范式, 具有广泛科学意义。

## 参考文献

- 1 Krautkramer K A, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19: 77–94
- 2 Gao J, Zhao X, Hu S, et al. Gut microbial DL-endopeptidase alleviates Crohn's disease via the NOD2 pathway. *Cell Host Microbe*, 2022, 30: 1435–1449
- 3 Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, De Martin A, et al. Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy. *Science*, 2019, 366: 881–886
- 4 Ma Y, Guo Z, Xia B, et al. Identification of antimicrobial peptides from the human gut microbiome using deep learning. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 921–931
- 5 He X, Gao J, Peng L, et al. Bacterial O-GlcNAcase genes abundance decreases in ulcerative colitis patients and its administration ameliorates colitis in mice. *Gut*, 2021, 70: 1872–1883
- 6 Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, et al. Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science*, 2019, 363: eaat9931
- 7 Maini Rekdal V, Bess E N, Bisanz J E, et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*, 2019, 364: eaau6323

- 8 O'Donnell M P, Fox B W, Chao P H, et al. A neurotransmitter produced by gut bacteria modulates host sensory behaviour. *Nature*, 2020, 583: 415–420
- 9 Pernigoni N, Zagato E, Calcinotto A, et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis. *Science*, 2021, 374: 216–224
- 10 Wang K, Zhang Z, Hang J, et al. Microbial-host-isozyme analyses reveal microbial DPP4 as a potential antidiabetic target. *Science*, 2023, 381: eadd5787
- 11 Mulvihill E E, Drucker D J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocrine Rev*, 2014, 35: 992–1019
- 12 Chen H, Nwe P K, Yang Y, et al. A forward chemical genetic screen reveals gut microbiota metabolites that modulate host physiology. *Cell*, 2019, 177: 1217–1231.e18

## Breakthrough in microbiome-metabolism disease research: bacterial host isoenzyme DPP4 may become a new therapeutic target for diabetes

GAO Jie<sup>1</sup> & ZHOU HongWei<sup>2</sup>

*1 Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China;*

*2 Microbiome Medicine Center, Department of Laboratory Medicine, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510000, China*

doi: [10.1360/SSV-2023-0179](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0179)