

天然化合物-O-甲基转移酶的研究进展

黄玉¹, 刘李^{2*}

1. 南京医科大学附属儿童医院 药学部, 江苏 南京 210008

2. 中国药科大学 药学院, 江苏 南京 210009

摘要:天然化合物-O-甲基转移酶(NPOMT)是一种以S-腺苷甲硫氨酸(SAM)为供体,靶向天然化合物中氧原子的甲基转移酶,在体内主要以两种形式存在:儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)、羟基吲哚-O-甲基转移酶(HIOMT)。COMT、HIOMT代谢多种内源性物质(主要是邻苯二酚类以及羟基吲哚类化合物),参与体内信号转导、生长增殖、能量代谢、节律调控等一系列生理学过程。对NPOMT的体内分布和表达、底物、功能、在体内的表达调控和抑制剂进行综述,以期用于治疗相关代谢性疾病的NPOMT特异性激动剂/抑制剂的研发以及相关疾病的诊断和预后评估提供参考。

关键词:儿茶酚-O-甲基转移酶;羟基吲哚-O-甲基转移酶;分布;底物;功能;表达调控;抑制剂

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)11-2890-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.040

Research progress on natural product-O-methyltransferase

HUANG Yu¹, LIU Li²

1. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Natural product-O-methyltransferases (NPOMT) is a methyltransferase using S-adenosylmethionine (SAM) as a donor that targets the O atom in natural compounds. NPOMT exists in main two forms in the body: catechol-O-methyltransferase (COMT) and hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT). COMT and HIOMT metabolizes a variety of endogenous substances (mainly catechol and hydroxy-indole compounds), and participates in a series of physiological processes such as signal transduction, growth and proliferation, energy metabolism, and rhythm regulation. This article reviews distribution and expression *in vivo*, substrates, functions, expression regulation *in vivo*, and inhibitors of NPOMT, with the aim of providing reference for the development of NPOMT specific agonists/inhibitors for treatment of related metabolic diseases, as well as for the diagnosis and prognosis evaluation of related diseases.

Key words: catechol-O-methyltransferase; hydroxyindole-O-methyltransferase; distribution; substrate; function; expression regulation; inhibitor

甲基化反应是由甲基转移酶介导的一种生物转化。甲基转移酶根据甲基供体分为依赖S-腺苷甲硫氨酸(SAM)甲基转移酶、不依赖SAM甲基转移酶(以N⁵,N¹⁰-亚甲基四氢叶酸为甲基供体)^[1-2];根据甲基化底物的不同主要分为组蛋白甲基转移酶、DNA甲基转移酶、RNA甲基转移酶以及天然化合物甲基转移酶^[1]。根据甲基化反应靶向底物原子的不同,可以将其细分为O-甲基转移酶、N-甲基转移酶、S-甲基转移酶、C-甲基转移酶和其他甲基转移酶^[3]。甲基转移酶参与调节体内多种的生物过

程,如信号转导、蛋白质合成和修复等^[4]。

天然化合物-O-甲基转移酶(NPOMT)是天然化合物甲基转移酶的重要组成部分,占比54%^[3],在动物、植物、微生物和人中都有表达,其中在植物、微生物中存在多种NPOMT^[5],而在动物、人体内主要以两种形式存在^[3]:儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)^[6]、羟基吲哚-O-甲基转移酶(HIOMT,又称N-乙酰血清素转移酶)^[7]。COMT基因位于人类第22号染色体长臂的q11^[8],受远端启动子P2、近端启动子P1的调节。P1启动子介导较短转录本

收稿日期: 2023-09-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82173884)

作者简介: 黄玉,女,初级药师,研究方向为临床药学。E-mail: huangyu_cpu09@163.com

*通信作者: 刘李,男,教授,研究方向为药物代谢与药动学。E-mail: liulee@cpu.edu.cn

1.3-kb mRNA (在大鼠体内为 1.6-kb mRNA) 的形成, P2 启动子主要负责较长转录本 1.5-kb mRNA (在大鼠体内为 1.9-kb mRNA) 的表达。1.3-kb mRNA 仅产生可溶性型 COMT, 而 1.5-kb mRNA 能够指导可溶性型 COMT 和膜结合型 COMT 合成^[9]。可溶性型 COMT 和膜结合型 COMT 的区别在于膜结合型 COMT 多了 50 个疏水氨基酸^[10], 使其锚定在细胞膜的表面 (主要在粗面内质网上)。HIOMT 基因位于人类 X (Xp22.3) 和 Y (Yp11.3) 的性染色体区域^[11], 受近端启动的调节, 体内存在 3 种 HIOMT mRNA^[12], 分别是 373、345、298 亚型, 其中 373 亚型是全长异构体, 而 345、298 亚型是剪接产物。COMT、HIOMT 代谢多种内源性物质 (主要是邻苯二酚类以及羟基吲哚类化合物), 参与体内信号转导、生长增殖、能量代谢、节律调控等一系列生理学过程。基于此, 本文对 NPOMT 的体内分布和表达、底物、功能、在体内的表达调控和抑制剂进行综述, 以期用于治疗相关代谢性疾病的 NPOMT 特异性激动剂/抑制剂的研发以及相关疾病的诊断和预后评估提供参考。

1 NPOMT 体内分布和表达

1.1 COMT 体内分布和表达

COMT 在体内分布较广, 不仅存在于常见的与代谢相关的器官肝、肾、肠、脑中, 而且在表皮、乳腺、胎盘、子宫、腮腺、角化细胞、黑素细胞、脂肪细胞、红细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等细胞中也检测出 COMT 活性 (含量较少)^[12-14]。COMT 的两种亚型可溶性型 COMT 和膜结合型 COMT 在体内有不同的分布, 研究表明可溶性型 COMT 主要分布在肝脏、肾脏、肺、肾上腺、乳腺、脾脏、胃上皮、十二指肠、回肠、大脑皮层、下丘脑、丘脑、小脑、脑桥和垂体中^[15-16], 而膜结合型 COMT 存在于肝、肾、脑、肾上腺、肺、肠、唾液腺和导管、甲状腺、视网膜、眼纤毛细胞和胰腺中^[15-16]。有学者通过 Western blotting 法测定人体和大鼠中各组织中可溶性型 COMT 和膜结合型 COMT 的相对表达情况, 发现在大多数外周组织中, 主要以可溶性型 COMT 为主 (约占 COMT 总体含量的 75%), 而在大脑、肾上腺髓质中可溶性型 COMT 只占总体 COMT 含量的 30%, 大部分表型以膜结合型 COMT 为主^[14]。

1.2 HIOMT 体内分布和表达

HIOMT 主要分布在松果体内。Ribelayga 等^[17]

通过在体原位杂交实验证明了在大鼠脑内 HIOMT 主要存在于松果体的表层, 在松果体的茎、松果腺中分布较少。褪黑素主要由松果体合成, 在松果体之外的组织, 如视网膜、小肠、肝脏、骨髓、淋巴细胞、巨噬细胞和胸腺中也可以合成褪黑素^[18], 由于 HIOMT 在褪黑素合成中发挥重要的作用, 所以针对这些组织进行 HIOMT 的活性检测, 结果表明 HIOMT 主要分布在视网膜中^[19], 仅有部分文献支持在哈德氏腺、小肠、胸腺、肝脏、肾脏、心脏中存在 HIOMT 的活性^[20-22]。

2 NPOMT 底物

2.1 COMT 底物

COMT 催化邻苯二酚类化合物的 O-甲基化反应^[23]。COMT 的内源性底物主要包括儿茶酚胺类神经递质多巴胺 (DA)^[24]、去甲肾上腺素 (NE)^[25]、肾上腺素 (EPI)^[26]以及他们的羟化代谢产物^[27], 儿茶酚类激素^[28] (主要是儿茶酚类雌激素, 如 2-羟雌二醇、4-羟雌二醇), 抗坏血酸^[29]和黑色素的二羟基吲哚中间体^[30-31]。COMT 的外源性底物主要分为生物类黄酮^[32-36] (儿茶素、表儿茶素、没食子儿茶素等) 和含有邻苯二酚结构的药物, 如氨基酸脱羧酶抑制剂^[37-38] (如卡比多巴、苄丝肼)、左旋多巴^[39]、异丙肾上腺素^[40]、利米特罗^[41]、多巴胺受体激动剂 (如阿朴吗啡、多巴酚丁胺)^[25, 42]。研究发现 COMT 的两种不同的亚型催化不同的底物, 膜结合型 COMT 被认为主要参与多巴胺和去甲肾上腺素能突触神经传递的终止^[43]; 可溶性型 COMT 被认为主要负责消除生物活性或毒性, 特别是外源性的儿茶酚类化合物^[44]。

2.2 HIOMT 底物

HIOMT 主要催化羟基吲哚类化合物, 目前关于 HIOMT 的底物研究较少, 体内研究主要集中在与代谢、情绪、生长相关的两种内源性成分: 褪黑素前体 N-乙酰-5 羟色胺^[43]和 5-甲氧色胺酸 (5-MTP) 前体 5-羟色胺酸^[45]。目前没有文献报道关于 HIOMT 的外源性底物。鉴于 HIOMT 分布在视网膜、肝脏、肾脏、肠黏膜等组织中, 所以 HIOMT 的外源性底物值得进一步研究^[43, 45]。

3 NPOMT 功能

3.1 COMT 的功能

COMT 通过催化邻苯二酚类化合物的代谢清除含有生物活性/毒性的儿茶酚胺类化合物及其羟基代谢产物, 发挥屏障功能和维持内源性物质代谢

平衡。

3.1.1 屏障功能 COMT 灭活邻苯二酚类化合物,减少活性氧和醌类中间体的形成,在神经元、胎盘和胃肠道中发挥屏障功能^[46]。Männistö 等^[25]研究发现在妊娠期,COMT 可以减少外源性芳烃羟基化合物对胚胎的损伤。目前认为 DA 氧化代谢产生的羟基自由基、多巴胺醌/半醌的中间体对于多巴胺能神经元有明显的损伤作用^[32],COMT 通过调节大脑各个区域的 DA 水平,减少 DA 氧化代谢通量,发挥其神经元屏障功能,保护多巴胺能神经元^[47]。多环芳烃是烟草中的致癌物,会引起体内 DNA 损伤^[48],COMT 通过催化多环芳烃的 O-甲基化反应,减少多环芳烃氧化还原循环过程中产生的醌类中间体,从而降低多环芳烃醌类中间体对 DNA 的损伤^[49]。2-羟雌二醇和 4-羟雌二醇在 P450 酶的催化作用下会进一步氧化,形成亲电性极强的儿茶酚雌激素醌类中间体结构和活性氧,引起 DNA 损伤,增加癌症突变的风险^[50-51]。研究发现 COMT 催化的甲基化反应是肝外组织中 2-羟雌二醇和 4-羟雌二醇的主要灭活途径^[28],认为 COMT 可以通过减少 2-羟雌二醇、4-羟雌二醇的通量减少醌类中间体结构和活性氧的形成,减少 DNA 损伤,发挥其屏障功能^[49]。

3.1.2 维持内源性物质代谢平衡

(1) COMT 在神经系统中的作用

(a) 调节认知功能:COMT 参与体内 DA 的代谢,DA 在认知、记忆、情感表达等过程中发挥重要的作用,推测 COMT 可能通过调节脑内 DA 的含量来影响认知功能。目前研究发现 COMT 活性的变化与认知过程功能的改变密切相关,而 COMT 介导的这一行为学的变化与 DA 含量之间无明显相关性。Laatikainen 等^[52]通过比较 COMT 抑制剂托卡朋对大鼠各个脑区的 DA 及其代谢产物的影响,发现 ip 托卡朋 30 mg/kg 后显著抑制 COMT 活性,仅增加海马腹外侧区域 DA 浓度,不影响皮层、纹状体、小脑中的 DA 含量,而 DA 的主要代谢产物多巴胺和高香草酸在皮层、纹状体、小脑中均随着 COMT 活性的变化会发生相应的变化,Tammimäki 等^[53]在 COMT 基因敲除的小鼠中也发现相同的现象,抑制 COMT 活性可以明显改善认知活动,而抑制 COMT 活性不改变大脑各个区域的 DA 的水平。

(b) 调节疼痛敏感性:COMT 通过调节 CA 的含量以及抑制氧化应激来影响疼痛敏感性^[54]。抑制 COMT 表达可以明显增加动物的疼痛敏感性^[55]。研

究发现,在人类中,遗传变异导致的 COMT 活性降低与颞下颌关节疾病和纤维肌痛症的易感性增加密切相关^[55]。

(c) 其他:有学者推测 COMT 的基因多态性可能是阿尔茨海默病发病的独立危险因素^[56-57]。少数研究发现 COMT 基因型的变化与抑郁症的临床发病风险密切相关^[58]。目前报道主要集中在 COMT 不同基因型与各种精神疾病的发病风险之间的关联性,关于 COMT 是否参与这些精神疾病的发生、发展过程以及在相应的疾病状态下 COMT 的表达与活性是否发生改变的报道很少,所以 COMT 在这些精神疾病中的作用需要进一步的研究。

(2) COMT 在心血管系统中的作用:COMT 在体内最重要的作用就是代谢 CA(主要是 NE、EPI),其中 CA 可以促进血管收缩、括约肌收缩、糖原分解^[59-60],COMT 通过影响肾上腺素能神经递质的含量在心血管系统中发挥重要作用。Voutilainen 等^[61]研究发现 COMT 的活性与心血管健康相关,COMT 活性越低,急性冠状动脉综合征风险更高。研究发现在高血压患者中 COMT 的活性和表达明显降低,且在自发性高血压大鼠的肝脏和皮层中也发现同样的结果^[62]。

(3) COMT 在糖代谢中的作用:CA 会影响胰岛素分泌、葡萄糖代谢^[59-60],所以 COMT 在糖代谢中的作用也受到了很多学者关注。Hegazy 等^[63]发现高脂饮食会下调大鼠肝脏、肾脏中 COMT 表达,增加血浆 CA 浓度,从而引起胰岛素抵抗、糖耐量受损等一系列连锁反应,ip 胰岛素增敏剂吡格列酮 20 mg/kg,连续给药 84 d,可以提高高脂饮食大鼠中 COMT 表达,增加 COMT 的活性,降低血浆中 CA 水平,部分逆转高脂饮食诱导的糖耐量损伤和相关的代谢紊乱,这些结果提示 COMT 参与葡萄糖稳态的调节。Kanasaki 等^[64]发现高脂饮食小鼠肝脏 COMT 表达明显降低,并且使用 COMT 抑制剂 Ro41-0960(ip, 25 mg/kg,连续给药 14 d)/Si-RNA 沉默 COMT 后会加重体内的糖耐量损伤,外源性补充 2-甲氧基雌二醇(ih, 10 ng/kg,连续给药 14 d)可以明显逆转这一现象,因此推测 COMT 通过催化 2-羟雌二醇形成甲基化产物 2-甲氧基雌二醇,通过 2-甲氧基雌二醇诱导胰岛素分泌和诱导肝细胞、胰岛细胞中 AMPK 磷酸化,从而影响糖耐量。结果提示 COMT 是一种通过影响 2-甲氧基雌二醇的生成从而来维持葡萄糖稳态的酶。综上,可以认为

COMT 通过影响血浆 CA 的水平以及 2-甲氧基雌二醇的生成从而参与葡萄糖糖稳态的调节。

(4) COMT 在肿瘤细胞增殖中的作用: 雌激素的两种代谢产物 2-甲氧基雌二醇和 4-ME 已被报道具有抗癌、抗增殖、抗炎的活性^[57, 65], 有学者猜测并证明了在 MCF-7 细胞中 COMT 的表达与细胞增殖密切相关^[57, 66], 在 MCF-7 细胞中, COMT 通过影响磷脂肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路的激活情况, 从而影响细胞增殖。Wu 等^[67]研究发现 COMT 过表达可以明显降低胰腺细胞中 Akt 的磷酸化水平以及其下游 P53 以及 cyclinD1 的激活, 影响细胞周期的转变。Zahid 等^[68]研究发现在 MCF-10F、MCF-7 中抑制 COMT 活性可以增加 DNA 氧化损伤, 增加癌症突变的风险。研究发现在妊娠晚期子痫前期患者的胎盘中 COMT 蛋白水平和酶活性较低^[69-70]。在人子宫平滑肌瘤细胞过表达 2-甲氧基雌二醇时, COMT 可以促进微管稳定, 降低低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α), 拮抗 TNF- α 诱导的 CYP19 的表达, 抑制增生^[71]。可见 COMT 本身可以通过调节与增殖相关的信号通路来抑制细胞增殖。COMT 催化 2-羟雌二醇、4-羟雌二醇儿茶酚雌激素的羟基甲基化反应, 不仅可以降低 2-羟雌二醇、4-羟雌二醇参与进一步氧化的代谢通量, 减少 DNA 的氧化损伤, 而且可以生成具有保护作用的代谢产物 2-甲氧基雌二醇和 4-甲氧基雌二醇, 降低雌激素依赖性引起的细胞增殖。因此认为 COMT 有望成为一个与肿瘤增殖密切相关的生物标志物。

3.2 HIOMT 的功能

HIOMT 主要介导单羟基吲哚胺类化合物的甲基化反应 (体内主要是 *N*-乙酰-5 羟色胺、5-羟色胺)。HIOMT 催化 *N*-乙酰-5 羟色胺甲基化是体内催化合成褪黑素的最后一步, 是褪黑素合成过程中的限速酶。褪黑素调节体内多种生理学过程, 主要包括睡眠-觉醒周期、激素分泌、体温等^[72]。褪黑素还具有抗抑郁、神经保护、抗炎和抗氧化作用^[73]。HIOMT 也可以催化 5-羟色胺酸的甲基化反应生成 5-MTP, 从而发挥抗增殖作用。5-MTP 是体内细胞卫士的重要组成部分^[74], 在体内的合成主要受色氨酸羟化酶、HIOMT 调控, 抑制癌细胞 COX-2 的表达, 从而减少 COX-2 介导的细胞增殖和迁移^[45]。5-MTP 还可以抑制 MMP-9 的表达, 从而减少癌细胞的侵袭^[74]。5-MTP 通过阻断 p38 MAPK、NF- κ B 和 p300 HAT 的激活, 从而发挥其抗癌作用^[74-75]。

因为 HIOMT 是催化 5-MTP 合成的关键步骤, 所以癌症的发展与 HIOMT 之间的联系受到了越来越多的关注。目前研究发现在大多数结肠直肠癌、胰腺癌和乳腺癌中, 色氨酸羟化酶的表达没有明显的变化, 而 HIOMT 表达会明显下调^[45], 从而导致 5-MTP 的稀缺, 用 HIOMT 稳定转染 A549 细胞, 提高 5-MTP 的含量, 降低癌细胞的侵袭性。HIOMT 转染可抑制芳香氨基酸脱羧酶的表达和细胞中血清素的含量 (现有文献表明血清素能促进肝细胞癌、乳腺癌和前列腺癌的生长), HIOMT 过表达可将癌细胞转化为较少恶性表型^[45]。基于此, 推测 HIOMT 可能是癌症发生、发展的一个生物标志物。

4 NPOMT 在体内的表达调控

4.1 COMT 在体内的表达调控

目前, 研究表明许多内源性物质 (类固醇激素、神经递质、炎症因子) 会影响 COMT 的表达, 并且这一调控在不同的不同组织和细胞系中是不一样的。有学者研究发现孕酮、地塞米松通过作用于 PR-A 受体上调平滑肌瘤细胞中 COMT 的表达^[76], 而孕酮、雌激素则通过 PR-B 受体下调乳腺癌细胞系的 COMT^[77]。Tchivileva 等^[78]研究发现肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 可通过降低远端启动子 P2 活性, 下调大鼠原代星型胶质细胞中 COMT 的表达。Wentz 等^[79]通过使用 COMT P1 启动子-荧光素酶报告基因以及 Northern blotting 研究了二氢睾酮、胰岛素和全反式维甲酸对 COMT mRNA 表达的影响, 发现胰岛素、二氢睾酮、全反式视黄酸通过上调 COMT 启动子 P1 的活性上调卵巢颗粒细胞中 COMT 的表达。关于 17 β -雌二醇在体内对 COMT 的影响目前仍存在争议。外源性给予 17 β -雌二醇后, 可以通过雌激素受体依赖机制下调 COMT 近端启动子和远端启动子的活性, 降低 MCF-7 细胞中 COMT mRNA 的水平, 然而不影响胶质细胞系中 COMT mRNA 的水平^[80]。Schendzielorz 等^[81]研究发现外源性 17 β -雌二醇可以明显下调雄性大鼠中对肾脏和前额叶皮质 COMT 蛋白表达, 上调海马、小脑和前列腺中 COMT 蛋白水平, 而对肝脏和额叶皮质 COMT 蛋白表达无明显影响。17 β -雌二醇在体内对 COMT 不同的作用可能是因为组织特异性和细胞特异性, 具体原因仍需进一步的实验研究。见表 1。

4.2 HIOMT 在体内的表达调控

Ribelayga 等^[82]研究发现, 去甲肾上腺素能神经通过刺激 β 1 肾上腺素能突触后受体上调细胞内的

cAMP 的水平（增加至原来的 100 倍），从而调节体内 *HIOMT* 基因表达。异丙肾上腺素（ β_1 肾上腺素能突触后受体激动剂）可以升高松果体中 *HIOMT* mRNA 的含量，而去氧肾上腺素（ α_1 -肾上腺素能受体激动剂）不影响 *HIOMT* mRNA 水平^[82]。Sandrock 等^[83]发现大鼠垂体切除后松果体中 *HIOMT* 水平显著下降，外源性使用地塞米松或 SAM 可以部分恢复 *HIOMT* 的表达，推测糖皮质激素和 SAM 在松果体 *HIOMT* 调节中也发挥重要作用，具体如何作用仍需进一步实验研究。见表 1。

表 1 NPOMT 在体内的表达调控
Table 1 Regulation of NPOMT expression in vivo

NPOMT	内源性物质/ 外源性物质	细胞/组织类型	作用
COMT	糖皮质激素	平滑肌瘤细胞	↑
	雌激素	乳腺癌细胞	↓
	TNF- α	大鼠原代星型胶质细胞	↓
	二氢睾酮	卵巢颗粒细胞	↑
	全反式视黄酸	卵巢颗粒细胞	↑
	胰岛素	卵巢颗粒细胞	↑
	维生素 D	子宫平滑肌瘤细胞	↓
	17 β -雌二醇	乳腺癌细胞	↓
	17 β -雌二醇	肾脏	↓
	17 β -雌二醇	前额叶皮质层	↓
	17 β -雌二醇	海马	↑
	17 β -雌二醇	小脑	↑
	17 β -雌二醇	前列腺	↑
	左旋多巴	脑	↑
HIOMT	异丙肾上腺素	松果体	↑
	糖皮质激素	松果体	↑
	SAM	松果体	↑

5 NPOMT 抑制剂

基于 NPOMT 在外源性化合物、中枢神经递质代谢中的重要作用，其抑制剂和激动剂的研发受到了越来越多的关注。由于 NPOMT (COMT、HIOMT) 只有在特定条件、特定组织中才会被激活，所以市面上缺乏合适的 NPOMT 激动剂。关于 HIOMT 的抑制剂的研究目前文献没有报道。常见的 COMT 抑制剂尼泰卡朋^[84]、恩他卡朋^[85]、托卡朋^[86]、内比卡朋^[87]、奥比卡朋^[88]均已被美国食品药品监督管理局批准作为帕金森病治疗的辅助药物上市。尽管这些抑制剂提高左旋多巴的半衰期，为帕金森病的治疗带来

了改善，但其严重的肝毒性、较短的半衰期限制了这些抑制剂的广泛应用^[89]。基于分子对接和分子动力学技术，发现一种同时靶向甲基化供体 SAM 和底物结合位点的双底物抑制剂，这种新型 COMT 双底物抑制剂表现出较低的 K_i 值^[90]，成为目前研究的热点。

6 结语

NPOMT 在体内主要是 COMT、HIOMT，参与神经递质（DA、NE、EPI）、雌激素（2-羟雌二醇、4-羟雌二醇）、褪黑素、5-甲氧色胺酸等内源性物质的合成和代谢，这些内源性物质参与细胞信号转导、生长增殖、能量代谢、节律调节等一系列生理学过程，基于此 NPOMT 在体内的生理学功能以及与代谢性疾病之间的关联受到了越来越多的关注。NPOMT 主要通过调节内源性物质的合成和代谢来发挥其生理学功能，而其表达、活性又可以被内源性物质所调节。在疾病状态下，内源性物质代谢紊乱，相应的 NPOMT 的活性、表达也发生改变，推测 NPOMT 可以作为相关内源性成分代谢平衡的生物标志物，因此本研究可为用于治疗相关代谢性疾病的 NPOMT 特异性激动剂/抑制剂的研发以及相关疾病的诊断和预后评估提供参考价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Struck A W, Thompson M L, Wong L S, et al. S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases: Highly versatile enzymes in biocatalysis, biosynthesis and other biotechnological applications [J]. *Chembiochem*, 2012, 13(18): 2642-2655.
- [2] Bauerle M R, Schwalm E L, Booker S J. Mechanistic diversity of radical S-adenosylmethionine (SAM)-dependent methylation [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(7): 3995-4002.
- [3] Liscombe D K, Louie G V, Noel J P. Architectures, mechanisms and molecular evolution of natural product methyltransferases [J]. *Nat Prod Rep*, 2012, 29(10): 1238-1250.
- [4] Li J, Sun C, Cai W, et al. Insights into S-adenosyl-l-methionine (SAM)-dependent methyltransferase related diseases and genetic polymorphisms [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2021, 788: 108396.
- [5] Barakat A, Choi A, Yassin N B, et al. Comparative genomics and evolutionary analyses of the O-methyltransferase gene family in Populus [J]. *Gene*, 2011, 479(1-2): 37-46.
- [6] Axelrod J, Tomchick R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols [J]. *J Biol Chem*, 1958,

- 233(3): 702-705.
- [7] Axelrod J, Weissbach H. Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin [J]. *Science*, 1960, 131(3409): 1312.
- [8] Winqvist R, Lundström K, Salminen M, *et al.* The human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene maps to band q11.2 of chromosome 22 and shows a frequent RFLP with BglII [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1992, 59(4): 253-257.
- [9] Tenhunen J, Ulmanen I. Production of rat soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase forms from bifunctional mRNAs [J]. *Biochem J*, 1993, 296 (Pt 3): 595-600.
- [10] Salminen M, Lundström K, Tilgmann C, *et al.* Molecular cloning and characterization of rat liver catechol-O-methyltransferase [J]. *Gene*, 1990, 93(2): 241-247.
- [11] Yi H, Donohue S J, Klein D C, *et al.* Localization of the hydroxyindole-O-methyltransferase gene to the pseudoautosomal region: Implications for mapping of psychiatric disorders [J]. *Hum Mol Genet*, 1993, 2(2): 127-131.
- [12] Inoue K, Nishino T, Creveling C R. Immunocytochemical evidence for the site of O-methylation in rat dental pulp [J]. *J Dent Res*, 1991, 70(6): 966-969.
- [13] Inoue K, Yoshizawa I, Creveling C R. Immunocytochemical evidence for the coexistence of catecholesterogen and catechol-O-methyltransferase in the rat parotid gland [J]. *J Dent Res*, 1987, 66(11): 1627-1629.
- [14] Tenhunen J, Salminen M, Lundström K, *et al.* Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters [J]. *Eur J Biochem*, 1994, 223(3): 1049-1059.
- [15] Karhunen T, Tilgmann C, Ulmanen I, *et al.* Distribution of catechol-O-methyltransferase enzyme in rat tissues [J]. *J Histochem Cytochem*, 1994, 42(8): 1079-1090.
- [16] Meister B, Bean A J, Aperia A. Catechol-O-methyltransferase mRNA in the kidney and its appearance during ontogeny [J]. *Kidney Int*, 1993, 44(4): 726-733.
- [17] Ribelayga C, Gauer F, Pévet P, *et al.* Distribution of hydroxyindole-O-methyltransferase mRNA in the rat brain: An in situ hybridisation study [J]. *Cell Tissue Res*, 1998, 291(3): 415-421.
- [18] Kvetnoy I M. Extrapineal melatonin: Location and role within diffuse neuroendocrine system [J]. *Histochem J*, 1999, 31(1): 1-12.
- [19] Wiechmann A F, Bok D, Horwitz J. Localization of hydroxyindole-O-methyltransferase in the mammalian pineal gland and retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1985, 26(3): 253-265.
- [20] Cardinali D P, Wurtman R J. Hydroxyindole-O-methyl transferases in rat pineal, retina and hardierian gland [J]. *Endocrinology*, 1972, 91(1): 247-252.
- [21] Velarde E, Cerdá-Reverter J M, Alonso-Gómez A L, *et al.* Melatonin-synthesizing enzymes in pineal, retina, liver, and gut of the goldfish (*Carassius*): mRNA expression pattern and regulation of daily rhythms by lighting conditions [J]. *Chronobiol Int*, 2010, 27(6): 1178-1201.
- [22] Sanchez-Hidalgo M, De La Lastra C A, Carrascosa-Salmoral M P, *et al.* Age-related changes in melatonin synthesis in rat extrapineal tissues [J]. *Exp Gerontol*, 2009, 44(5): 328-334.
- [23] Guldberg H C, Marsden C A. Catechol-O-methyl transferase: Pharmacological aspects and physiological role [J]. *Pharmacol Rev*, 1975, 27(2): 135-206.
- [24] Axelrod J, Senoh S, Witkop B. O-methylation of catechol amines *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 1958, 233(3): 697-701.
- [25] Männistö P T, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors [J]. *Pharmacol Rev*, 1999, 51(4): 593-628.
- [26] De Galan B E, Tack C J, Willemsen J J, *et al.* Plasma metanephrine levels are decreased in type 1 diabetic patients with a severely impaired epinephrine response to hypoglycemia, indicating reduced adrenomedullary stores of epinephrine [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2057-2061.
- [27] Li Y, Yang X, van Breemen R B, *et al.* Characterization of two new variants of human catechol O-methyltransferase *in vitro* [J]. *Cancer Lett*, 2005, 230(1): 81-89.
- [28] Zhang H, Zhang Z, Wu J, *et al.* Lack of association between COMT Val158Met polymorphism and prostate cancer susceptibility [J]. *Urol Int*, 2013, 91(2): 213-219.
- [29] Kern C, Bernards C M. Ascorbic acid inhibits spinal meningeal catechol-O-methyl transferase *in vitro*, markedly increasing epinephrine bioavailability [J]. *Anesthesiology*, 1997, 86(2): 405-409.
- [30] Sak K. The Val158Met polymorphism in COMT gene and cancer risk: Role of endogenous and exogenous catechols [J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(1): 56-83.
- [31] Le Poole I C, van Den Wijngaard R M, Smit N P, *et al.* Catechol-O-methyltransferase in vitiligo [J]. *Arch Dermatol Res*, 1994, 286(2): 81-86.
- [32] Zhu B T. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: Importance in pathophysiology and pathogenesis [J]. *Curr Drug Metab*, 2002, 3(3): 321-349.

- [33] Nagai M, Conney A H, Zhu B T. Strong inhibitory effects of common tea catechins and bioflavonoids on the O-methylation of catechol estrogens catalyzed by human liver cytosolic catechol-O-methyltransferase [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(5): 497-504.
- [34] Zhu B T, Ezell E L, Liehr J G. Catechol-O-methyltransferase-catalyzed rapid O-methylation of mutagenic flavonoids. Metabolic inactivation as a possible reason for their lack of carcinogenicity *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(1): 292-299.
- [35] Bai H W, Shim J Y, Yu J, *et al.* Biochemical and molecular modeling studies of the O-methylation of various endogenous and exogenous catechol substrates catalyzed by recombinant human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferases [J]. *Chem Res Toxicol*, 2007, 20(10): 1409-1425.
- [36] Cao Y, Chen Z J, Jiang H D, *et al.* Computational studies of the regioselectivities of COMT-catalyzed meta-/para-O methylations of luteolin and quercetin [J]. *J Phys Chem B*, 2014, 118(2): 470-481.
- [37] Hagan R M, Raxworthy M J, Gulliver P A. Benserazide and carbidopa as substrates of catechol-O-methyltransferase: New mechanism of action in Parkinson's disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 1980, 29(23): 3123-3126.
- [38] Buu N T, Kuchel O, Parent M T. Competitive inhibition of catechol O-methyltransferase by RO-4-4602 [J]. *Can J Biochem*, 1977, 55(7): 771-773.
- [39] Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson's disease: Current status and future developments [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2018, 16(8): 1239-1252.
- [40] Magaribuchi T, Kurahashi K, Akimoto Y, *et al.* Extraneuronal accumulation of isoproterenol in atria and ventricle of perfused rat heart [J]. *Life Sci*, 1988, 42(7): 753-757.
- [41] Br è J, Clauzel A M, Pistre M C, *et al.* Metabolism of beta-adrenergic substances. Therapeutic implications [J]. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 1985, 21(5): 19s-34s.
- [42] Fava M, Rosenbaum J F, Kolsky A R, *et al.* Open study of the catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone in major depressive disorder [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1999, 19(4): 329-335.
- [43] Roth J A. Membrane-bound catechol-O-methyltransferase: A reevaluation of its role in the O-methylation of the catecholamine neurotransmitters [J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1992, 120: 1-29.
- [44] Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, *et al.* Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme [J]. *Biochemistry*, 1995, 34(13): 4202-4210.
- [45] Wu K K. Cytoguardin: A tryptophan metabolite against cancer growth and metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4490.
- [46] Ball P, Knuppen R. Catecholoestrogens (2-and 4-hydroxyoestrogens): Chemistry, biogenesis, metabolism, occurrence and physiological significance [J]. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*, 1980, 232: 1-127.
- [47] Matsumoto M, Weickert C S, Akil M, *et al.* Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: Evidence for a role in cortical neuronal function [J]. *Neuroscience*, 2003, 116(1): 127-137.
- [48] Ewa B, Danuta M. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts [J]. *J Appl Genet*, 2017, 58(3): 321-330.
- [49] Yager J D. Catechol-O-methyltransferase: Characteristics, polymorphisms and role in breast cancer [J]. *Drug Discov Today Dis Mech*, 2012, 9(1-2): e41-e46.
- [50] Zahid M, Kohli E, Saeed M, *et al.* The greater reactivity of estradiol-3,4-quinone vs estradiol-2,3-quinone with DNA in the formation of depurinating adducts: Implications for tumor-initiating activity [J]. *Chem Res Toxicol*, 2006, 19(1): 164-172.
- [51] Mailander P C, Meza J L, Higginbotham S, *et al.* Induction of A.T to G.C mutations by erroneous repair of depurinated DNA following estrogen treatment of the mammary gland of ACI rats [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2006, 101(4-5): 204-215.
- [52] Laatikainen L M, Sharp T, Harrison P J, *et al.* Sexually dimorphic effects of catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibition on dopamine metabolism in multiple brain regions [J]. *PloS One*, 2013, 8(4): e61839.
- [53] Tammim äki A, K änm äki M, Kambur O, *et al.* Effect of S-COMT deficiency on behavior and extracellular brain dopamine concentrations in mice [J]. *Psychopharmacology*, 2010, 211(4): 389-401.
- [54] Kambur O, M ännistö P T. Catechol-O-methyltransferase and pain [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2010, 95: 227-279.
- [55] Tammim äki A, M ännistö P T. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(9): 673-691.
- [56] Jiménez-Jiménez F, Alonso-Navarro H, García-Martín E, *et al.* COMT gene and risk for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(7): 331-339.
- [57] 钱星凯, 夏杨柳, 窦同意, 等. 儿茶酚氧位甲基转移酶

- 与疾病的关系 [J]. 药理学, 2016, 51(4): 543-551.
- [58] Antypa N, Drago A, Serretti A. The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(8): 1597-1610.
- [59] Sun W P, Li D, Lun Y Z, *et al.* Excess nicotinamide inhibits methylation-mediated degradation of catecholamines in normotensives and hypertensives [J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(2): 180-185.
- [60] Hall K T, Jablonski K A, Chen L, *et al.* Catechol-O-methyltransferase association with hemoglobin A1c [J]. *Metabolism*, 2016, 65(7): 961-967.
- [61] Voutilainen S, Tuomainen T P, Korhonen M, *et al.* Functional COMT Val158Met polymorphism, risk of acute coronary events and serum homocysteine: The Kuopio ischaemic heart disease risk factor study [J]. *PLoS One*, 2007, 2(1): e181.
- [62] Ooshima K, Ozaki S, Tabuchi M, *et al.* Decreased expression of catechol-O-methyltransferase in the renal cortex of malignant spontaneously hypertensive rats [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 219(4): 331-336.
- [63] Hegazy M, El-Shafey M, Abulsoud A I, *et al.* Pioglitazone ameliorates high fat diet-induced hypertension and induces catechol O-methyl transferase expression in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885: 173383.
- [64] Kanasaki M, Srivastava S P, Yang F, *et al.* Deficiency in catechol-O-methyltransferase is linked to a disruption of glucose homeostasis in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7927.
- [65] 吴文铭, 张洁, 周立, 等. 儿茶酚胺氧位甲基转移酶在胰腺癌中的表达及临床意义 [J]. 中国科学: 生命科学, 2012, 42(10): 795-800.
- [66] Tolba M F, Omar H A, Hersi F, *et al.* The impact of catechol-O-methyl transferase knockdown on the cell proliferation of hormone-responsive cancers [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 488: 79-88.
- [67] Wu W, Wu Q, Hong X, *et al.* Catechol-O-methyltransferase inhibits colorectal cancer cell proliferation and invasion [J]. *Arch Med Res*, 2015, 46(1): 17-23.
- [68] Zahid M, Saeed M, Lu F, *et al.* Inhibition of catechol-O-methyltransferase increases estrogen-DNA adduct formation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(11): 1534-1540.
- [69] 陈丽平, 刘丹, 梁辉标, 等. 儿茶酚-O-甲基转移酶基因功能区单核苷酸多态性及甲基化水平与卵巢早衰的相关性 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2019, 40(3): 432-436.
- [70] 谭淑卓, 王文莉, 张新查, 等. 儿茶酚-O-甲基转移酶在重度子痫前期患者胎盘组织中的表达及意义 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(24): 2788-2789.
- [71] Salama S A, Kamel M W, Botting S, *et al.* Catechol-O-methyltransferase expression and 2-methoxyestradiol affect microtubule dynamics and modify steroid receptor signaling in leiomyoma cells [J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): e7356.
- [72] Kurhaluk N, Tkachenko H. Melatonin and alcohol-related disorders [J]. *Chronobiol Int*, 2020, 37(6): 781-803.
- [73] Ali T, Rahman S U, Hao Q, *et al.* Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation [J]. *J Pineal Res*, 2020, 69(2): e12667.
- [74] Wang Y F, Hsu Y J, Wu H F, *et al.* Endothelium-derived 5-methoxytryptophan is a circulating anti-inflammatory molecule that blocks systemic inflammation [J]. *Circ Res*, 2016, 119(2): 222-236.
- [75] Cheng H H, Wang K H, Chu L Y, *et al.* Quiescent and proliferative fibroblasts exhibit differential p300 HAT activation through control of 5-methoxytryptophan production [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88507.
- [76] Salama S A, Ho S L, Wang H Q, *et al.* Hormonal regulation of catechol-O-methyl transferase activity in women with uterine leiomyomas [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(1): 259-262.
- [77] Salama S A, Jamaluddin M, Kumar R, *et al.* Progesterone regulates catechol-O-methyl transferase gene expression in breast cancer cells: Distinct effect of progesterone receptor isoforms [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 107(3-5): 253-261.
- [78] Tchivileva I E, Nackley A G, Qian L, *et al.* Characterization of NF- κ B-mediated inhibition of catechol-O-methyltransferase [J]. *Mol Pain*, 2009, 5: 13.
- [79] Wentz M J, Jamaluddin M, Garfield R E, *et al.* Regulation of catechol-O-methyltransferase expression in human myometrial cells [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(6): 1439-1447.
- [80] Xie T, Ho S L, Ramsden D. Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription [J]. *Mol Pharmacol*, 1999, 56(1): 31-38.
- [81] Schendzielorz N, Rysa A, Reenila I, *et al.* Complex estrogenic regulation of catechol-O-methyltransferase (COMT) in rats [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2011, 62(4): 483-490.
- [82] Ribelayga C, Gauer F, Calgari C, *et al.* Photoneural regulation of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) messenger ribonucleic acid expression: An analysis of its complex relationship with HIOMT activity [J]. *Endocrinology*, 1999, 140(3): 1375-1384.
- [83] Sandrock A W, Jr Leblanc G G, Wong D L, *et al.*

- Regulation of rat pineal hydroxyindole-*O*-methyltransferase: Evidence of S-adenosylmethionine-mediated glucocorticoid control [J]. *J Neurochem*, 1980, 35(3): 536-543.
- [84] Laihinen A, Rinne J O, Rinne U K, *et al.* [18F]-6-fluorodopa PET scanning in Parkinson's disease after selective COMT inhibition with nitecapone (OR-462) [J]. *Neurology*, 1992, 42(1): 199-203.
- [85] Kaakkola S, Terävänen H, Ahtila S, *et al.* Effect of entacapone, A COMT inhibitor, on clinical disability and levodopa metabolism in parkinsonian patients [J]. *Neurology*, 1994, 44(1): 77-80.
- [86] Rebouta J, Dória M L, Campos F, *et al.* DESI-MSI-based technique to unravel spatial distribution of COMT inhibitor Tolcapone [J]. *Int J Pharm*, 2023, 633: 122607.
- [87] Vaz-Da-Silva M, Loureiro A I, Nunes T, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between nebicapone, a novel catechol-*O*-methyltransferase inhibitor, and controlled-release levodopa/carbidopa 200 mg/50 mg: Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects [J]. *Drugs in R D*, 2008, 9(6): 435-446.
- [88] Ferreira J J, Poewe W, Rascol O, *et al.* Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics in patients with fluctuating Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2022, 37(11): 2272-2283.
- [89] Cruz-Vicente P, Gonçalves A M, Barroca-Ferreira J, *et al.* Unveiling the biopathway for the design of novel COMT inhibitors [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(10): 103328.
- [90] Ellermann M, Paulini R, Jakob-Roetne R, *et al.* Molecular recognition at the active site of catechol-*O*-methyltransferase (COMT): Adenine replacements in bisubstrate inhibitors [J]. *Chemistry (Easton)*, 2011, 17(23): 6369-6481.

[责任编辑 解学星]