天然产物合成过程中的甲基化酶修饰的研究进展

陈美英#，谢宇恒#，唐苗苗#，席雪冬*

（沈阳农业大学植物保护学院，沈阳 110866）

摘　要：甲基转移酶（MTs）是普遍存在于生物有机体的一种酶类，通常以*S*-腺苷甲硫氨酸（SAM）作为甲基供体催化底物的甲基化反应。在微生物中异源表达MTs以实现一些重要天然产物的生物合成已经取得了巨大的进步。MTs可在微生物中合成苯丙烷类化合物、香料类化合物、激素和抗生素等重要的天然产物。MTs也已经广泛应用于医药、化工和能源等诸多领域，展现出了巨大的应用价值和广阔的应用前景。本文将对天然产物甲基转移酶的分类、功能以及应用方面做出总结，以期为有效人工生物合成高活性RXPs肽提供理论指导。

关键词：甲基转移酶；*S*-腺苷甲硫氨酸；甲基化；天然产物；生物合成

中图分类号：Q81　　**文献标志码：**A　　**DOI：**10.3969/j.issn.1007-7146.2024.05.005

Research Progress on Methylase Modification in the Synthesis of Natural Products

CHEN Meiying#, *XIE Yuheng*#, *TANG Miaomiao*#, *XI Xuedong**

(College of Plant Protection, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110866, China)

Abstract: Methyltransferases (MTs) are a class of enzymes that are ubiquitous in biological organisms, usually using *S*-adenosylmethionine as a methyl donor to catalyze the methylation reaction of the substrate. The heterologous expression of MTs in microorganisms has made great progress in realizing the biosynthesis of some important natural products. MTs can be used in microorganisms to synthesize important natural products such as phenylpropanoids, fragrance compounds, hormones and antibiotics. MTs have also been widely used in many fields such as medicine, chemical industry and energy, showing great application value and broad application prospects. In this review, we summarize the classification, function and application of natural product methyltransferases, in order to provide theoretical guidance for the efficient artificial biosynthesis of highly active non-ribosomal peptide synthetase (RXPs) peptides.

Key words: methyltransferases; *S*-adenosylmethionine; methylation; natural products; biosynthesis

（*Acta Laser Biology Sinica*, 2024, 33(5): 432-438）

甲基转移酶（methyltransferases, MTs）是一类在细胞内执行甲基化反应的酶。通常以*S*-腺苷甲硫氨酸（*S*-adenosylmethionine, SAM）作为甲基供体催化底物的甲基化反应，在基因的表达调控和许多天然化合物的合成中起着至关重要的作用[1]。卤代甲基转移酶（halide methyl transferases, HMT）是一类特殊的MTs，它不仅可以催化产生各种卤代烃，还可以在碘甲烷等廉价非天然甲基供体的存在下实现昂贵辅因子SAM的酶促原位再生。通过HMT的分子改造和同系酶的基因挖掘，可以高效地催化合成或再生SAM及其类似物，为甲基及其他烷基的转移提供更简单的路线。MTs的底物范围十分广泛，

收稿日期：2024-08-31；**修回日期：**2024-09-20。

基金项目：国家自然科学基金项目（61905158）。

作者简介：#为并列第一作者。陈美英，硕士研究生；谢宇恒，硕士研究生；唐苗苗，硕士研究生。

*** 通信作者：**席雪冬，讲师，主要从事微生物天然产物生物合成方面的研究。E-mail: xxd@syau.edu.cn。

它不仅可以催化SAM甲基的转移，还可以在一定程度上催化SAM类似物的烷基转移，这种底物混杂性有利于实现天然产物的烷基随机化[2]，所以在应用中它也是功不可没。

而由MTs合成的*N*-甲基化肽，如环孢菌素（cyclosporin）、恩镰孢菌素（enniatin）和PF1022A相关肽，是一类具有药理学意义的化合物[3]。它们由一类特殊的酶合成，这些酶是非核糖体肽合成酶（nonribosomal peptide synthetase，NRPS）和整合的SAM依赖性*N*-甲基转移酶（*N*-methyltransferase，NMT）的杂交产物[4]。

N-甲基环肽，如环孢菌素和恩尼汀（ennitin），是由肽合成酶和SAM依赖性NMT杂交系统的多功能酶合成的，后者构成了一个新的*N*-甲基反式野生型酶家族，在原核生物和真核生物中具有高度同源性[5]。

MTs在生物学研究中扮演着至关重要的角色，其修饰作用不仅影响基因表达，还与多种生物过程及疾病机制密切相关。目前，国内外关于MTs催化应用的综述主要集中在表观遗传调控[6-7]、肿瘤及代谢性疾病的发生、诊断和治疗[8-9]、医药研发[10]等领域。合成生物学技术的不断发展为MTs的应用提供了一个全新的平台，通过将MTs应用到人工构建的微生物合成途径中，可实现多种高附加值产品的生物合成[11]。

本文将以MTs的分类、作用机制以及在生物合成中对天然产物的修饰应用展开综述。

1　MTs的分类

MTs是一种广泛存在于植物、动物和微生物中的重要酶类[12]，同时也是一类能够催化甲基基团从甲基供体转移到受体分子上的酶，它们在生物体内参与多种重要的生物过程。MTs的分类可以从供体、底物和靶标的角度进行，以下是一些主要的分类方式，如表1所示。

如上所述，MTs的分类方式多种多样，可以从甲基供体、甲基化底物、甲基化反应靶向底物原子等多个角度进行分类。这些分类方式有助于我们

表1　从供体、底物和靶标的角度分析MTs分类

Tab.1　Methyltransferase classification were analyzed from the perspective of donor, substrate, and target

Types of MTs		Function	References
Methyl donors are different	SAM MTs dependent	The SAM acts as a methyl donor, transferring the methyl group to the receptor molecule	[13]
	SAM MTs independent	Other substances act as methyl donors	[14]
The methylation substrates are different	Histone MTs	It mainly catalyzes the methylation of histones and is involved in the regulation of chromatin structure and gene expression. May be related to resistance to antitumor therapy	[15-17]
	DNA MTs	It is responsible for the methylation of DNA and has an important impact on the stability and expression of genes	[18-19]
	RNA MTs	Catalyzes the methylation of RNA, affecting the structure and function of RNA	[20]
	Natural compound MTs	Enzymes that catalyze the methylation of natural compounds, methylation modifications of natural products. Common modification reactions, including hydroxylation, glycosylation, methylation, and pentenylation, play an important role in expanding the molecular diversity of natural products	[21-22]
The methylation reaction targets substrate atoms are different	OMT	Catalyzes the transfer of methyl groups to the oxygen atom of the acceptor molecule	[23]
	NMT	Catalyzes the transfer of methyl groups to the nitrogen atom of the acceptor molecule	[24]
	SMT	Catalyzes the transfer of methyl groups to the sulfur atom of the acceptor molecule	[25]
	CMT	Catalyzes the transfer of methyl groups to the carbon atom of the acceptor molecule	[26]

更深入地了解 MTs 的结构和功能，以及它们在生物体内所发挥的重要作用。

2 MTs 的作用机制

MTs 是一类重要的催化酶，它们通常以 SAM（结构式见图 1）为甲基供体，催化底物分子中的特定基团（如氨基、羟基、羧基等）发生甲基化反应。这种甲基化修饰并不改变底物分子的电荷状态，但会增加其体积和疏水性，进而影响底物分子与其他分子的相互作用和识别能力。这个过程涉及：

底物结合：MTs 与底物结合形成一个酶 - 底物复合体。

甲基转移：在酶的催化下，甲基从 SAM 转移到底物分子的特定位点上。

产品释放：甲基化的底物从酶上释放出来，酶恢复到原始状态，准备进行下一次催化。

MTs 研究涉及底物的催化和检测。谷劲松等[13]开发了一种酶偶联分析 SAM 依赖 MTs 活性的酶偶联分析方法。该方法不仅克服了采用放射性标记 SAM 分析甲基转移酶的费时、半定量、重复性差以及反应物需要繁琐的后续分离步骤等缺点，还消除了甲基转移产物 *S*- 腺苷 -L- 高半胱氨酸（AdoHcy）的反馈抑制，使甲基化反应进行完全。该类甲基转移酶活性的检测多采用放射性的 ^{14}C 或 ^{3}H 标记甲基供体 SAM，经甲基转移反应后通过同位素扫描成像仪观察放射性标记的产物。试验结果也证明，重组表达获取的 2 种酶蛋白均具有良好的催化活性，酶偶联反应生成吸光值（Absorbance，Abs）为 412 nm 的 TNB 与初始 AdoHcy 浓度呈现显著的线性正相关（图 2）。

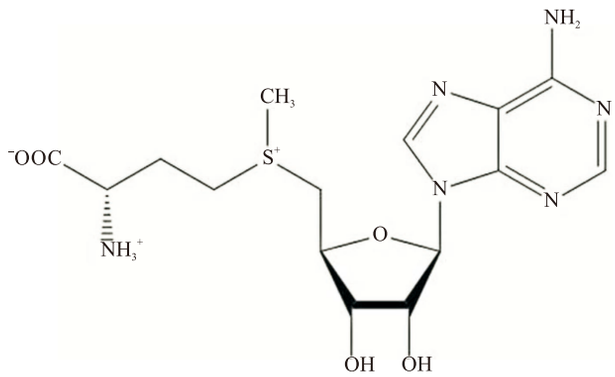

图 1 SAM 结构式

Fig. 1 SAM structure

3 甲基转移酶在生物合成中的修饰作用

MTs 在生物合成中的修饰作用广泛而重要，它们主要参与催化甲基基团的转移反应，对生物体内

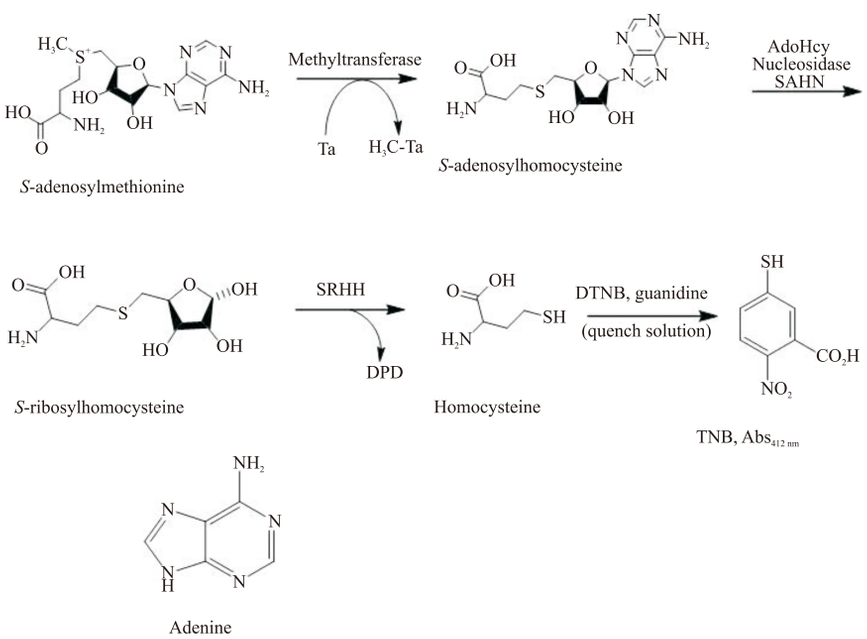

图 2 SAM 依赖甲基转移酶酶偶联分析过程

Fig. 2 SAM relies on a methyltransferase enzyme-coupled assay process

SAHN：*S*- 腺苷 -L- 高半胱氨酸核苷酶；SRHH：*S*- 核糖基高半胱氨酸酶；DPD：4, 5- 二羟基 -2, 3- 戊烷二酮；DTNB：5, 5′- 二硫硝基苯甲酸；TNB：5- 硫代 -2- 硝基苯甲酸。

SAHN: *S*-adenosyl-L-homocysteine nucleosidase; SRHH: *S*-ribosylhomocysteinase; DPD: 4, 5-dihydroxy-2, 3-pentanedione; DTNB: 5, 5′-dithionitrobenzoic acid; TNB: 5-Thio-2-nitrobenzoic acid.

的多种分子进行甲基化修饰，从而调控生物体的各种生理功能和代谢过程。近年来，通过在微生物中异源表达 MTs，实现了苯丙烷类化合物、香料类化合物、激素和抗生素等多种重要天然产物的生物合成[27]。甲基化酶在生物合成中具体的修饰作用可以分为以下几个方面。

3.1　天然产物合成

MTs 在微生物合成天然产物中也发挥着重要作用。它们能够催化底物分子发生甲基化修饰，从而生成具有特定结构和生物活性的天然产物。例如，在微生物中异源表达 MTs 可以实现一些重要天然产物的生物合成[28]。NMT 是参与咖啡碱生物合成的关键酶类。根据催化底物及转移甲基的位置不同可将参与咖啡碱合成的 NMT 分成 3 类：第一类为黄嘌呤核苷甲基转移酶（xanthosine methy transferase，XMT），转第七位甲基，即 7-NMT；第二类为 7- 甲基黄嘌呤甲基转移酶（7-methy xanthine methyl transferase，MXMT），转第三位甲基，即 3-NMT；第三类为 3，7- 二甲基黄嘌呤甲基转移酶（3，7-dimethyl xanthine methyl transferase，DXMT），转第一位甲基，即 1-NMT。其酶活性是咖啡碱合成最重要的限制因子之一，因此，深入研究咖啡碱合成途径中 NMT 的酶学特性、NMT 的克隆、结构与功能的关系及表达调控机制，有利于从分子水平上明确 NMT 对咖啡碱生物合成的调控机理，有望通过对酶的诱导或抑制调节植物中咖啡碱的生物合成[29]。在咖啡碱合成过程中，由于转甲基化反应的顺序不同可能形成多种结构相似的中间产物，且催化甲基化反应的 NMT 具有广泛的底物特异性，其合成中甲基转移酶的催化过程如图 3 所示。万古霉素（vancomycin）是一种糖肽类抗生素，主要用于治疗由革兰氏阳性菌感染引起的疾病，特别对由 β- 内酰胺类抗生素引起的耐药金葡菌有较好的疗效。万古霉素生物合成基因簇中的 *Vcm12* 基因负责编码 NMT。该酶是万古霉素生物合成途径中的一个重要的后修饰酶，以 SAM 为甲基供体将该粗酶液对去甲万古霉素进行催化得到万古霉素和一个新的化合物[30]。在创新霉素（creatmycin）产生菌济南游动放线菌（*Actinoplanes tsinanensis*）的无细胞提取物中检测到吲哚丙酮酸甲基转移酶活性，并进行了分离提取。该酶能利用 *S*- 腺苷 -L- 甲硫氨酸对吲哚丙酮酸进行甲基化，它可能作用于创新霉素中间体的甲基化[31]。在创新霉素生物合成中，中间体的甲基化是关键步骤，这一步骤可能与吲哚霉素（indolmycin）生物合成中间体的甲基化相似。

基因表达调控：DNA MTs 通过甲基化 DNA 的特定区域（如启动子区域），影响基因的转录活性，从而调控基因表达。

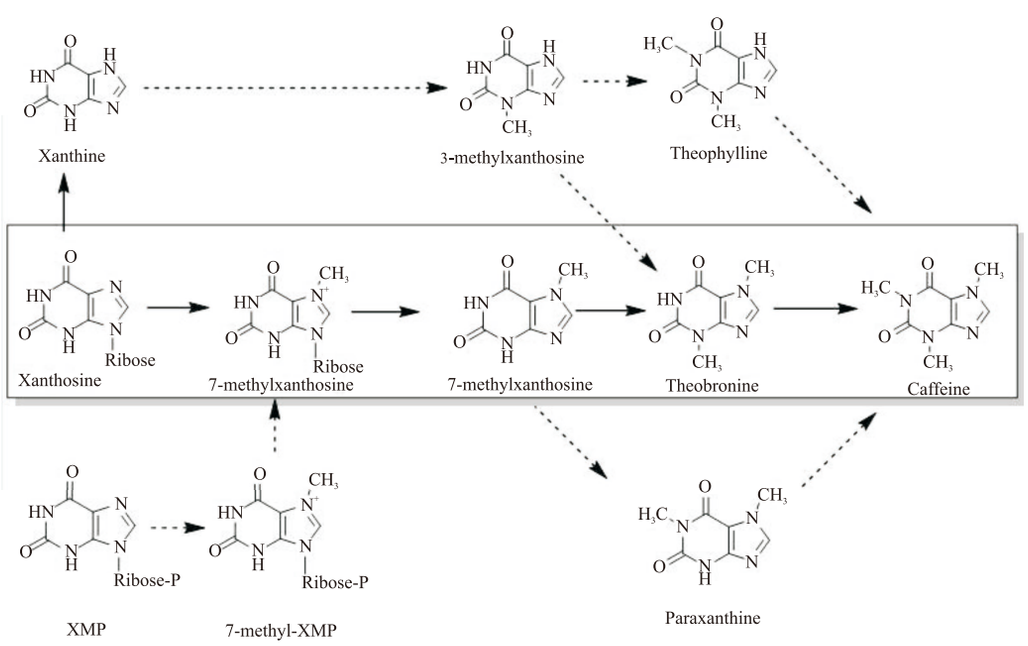

图 3　植物中咖啡碱合成中甲基转移催化过程

Fig. 3　Catalytic process of methyl transfer in caffeine synthesis in plants

XMP：核苷酸。XMP: Xanthosine monophosphate.

细胞分化与发育：MTs 在细胞分化和发育过程中调节基因的活性，确保细胞的正确分化和功能。

DNA 修复与基因组稳定性：通过影响 DNA 修复机制和基因组稳定性，MTs 参与细胞应对 DNA 损伤和突变的过程。

疾病相关性：异常的 MTs 活性与多种疾病相关，包括癌症、遗传疾病和神经退行性疾病。

对于来自禾谷镰孢菌（*Fusartum graminearum*）Enniatin 合成酶的研究是生物合成过程中 MTs 的代表性研究。Enniatin 合成酶是第一个被表征的 *N*- 甲基环肽合成酶[32]。对来自禾谷镰孢菌的 Enniatin 合成酶对应基因（*esyn1*）进行测序，结果显示，该酶是一条 347 kD 的单多肽链，它由包含底物 D- 羟基异戊酸和支链 L- 氨基酸的两个催化结合位点的两个模块 EA 和 EB 组成[33]。对 Enniatin 合成酶[32]NMT 功能的生化研究表明，与其他 MTs 类似，*S*- 腺苷半胱氨酸（AdoHcy）和 Sinefungin 是 SAM 依赖性再作用的强效抑制剂（图 4）。Sinefungin 对 SAM 起竞争性抑制剂的作用，而 AdoHcy 表现出部分竞争性抑制剂的抑制模式特征，表明该抑制剂存在离散的结合位点。与其他 MTs 一样，在甲基标记的 SAM 存在下，可以通过紫外线照射对 Enniatin 合成酶的 NMT

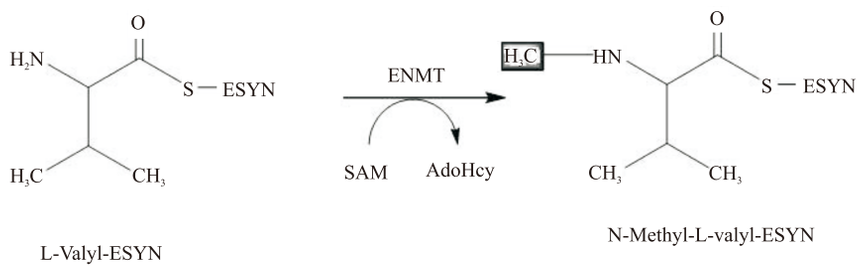

图 4 NMT 催化缬氨酸甲基化反应原理

Fig. 4 NMT-catalyzed valine methylation reaction

ESYN：Enniatin 合成酶；ENMT：*N*- 甲基转移酶结合域；SAM：*S*- 腺苷甲硫氨酸；AdoHcy：*S*- 腺苷半胱氨酸。

ESYN: Enniatin synthetase; ENMT: *N*-methyltransferase domain; SAM: *S*-adenosylmethionine; AdoHcy: *S*-adenosyl cysteine.

结构域进行亲和标记。Enniatin 合成酶 NMT 部分基序的缺失会导致结合 SAM 的能力丧失[34]。

甲基化能够影响非核糖体肽的生物活性，但是天然和人工生物合成的 RXPs（rhabdopeptide/xenortide-like peptides）肽均存在甲基化不完全的现象。所以本团队之前针对致病杆菌（*Xenorhabdus nematophilus*）SN84 所产生的一类 RXPs 新型肽类产物的生物合成进行了分析。SN84 有三个模块，三个 ABC 模块中的每一个都包含 MTs 修饰结构域。本团队针对 SN84ABC 的 MTs 模块开展了酶活测定和底物催化等研究，以期实现全甲基化高生物活性 RXPs 肽的生物合成。

3.2 蛋白质甲基化修饰

赖氨酸甲基化：MTs 能够催化赖氨酸残基的 ε- 氨基发生甲基化修饰，这种修饰在细胞代谢、基因表达调控、信号转导等多种生物学过程中发挥重要作用。例如，在蓝细菌（cyanobacteria）中，新发现的甲基转移酶 cKMT1 能够催化铁氧还蛋白（ferredoxin-NADP$^+$ oxidoreductase，FNR）的赖氨酸残基发生甲基化修饰，进而调控光合作用的能量传递和转化过程[35]。

组蛋白甲基化：组蛋白甲基化是表观遗传调控的重要方式之一，MTs 能够催化组蛋白特定氨基酸残基发生甲基化修饰，从而改变染色质的结构和基因的表达模式。例如，组蛋白甲基转移酶 SETDB1 能够催化 H3K9me3 修饰，进而调控精原干细胞的增殖与分化[36]。

3.3 核酸甲基化修饰

m^{6}A 甲基化：在 RNA 分子中，m^{6}A 甲基化是一种重要的修饰方式，由甲基转移酶（如 METTL3/14、WTAP 等）催化腺苷酸发生 m^{6}A 修饰。这种修饰能够影响 RNA 的稳定性、翻译效率以及与其他分子的相互作用，进而调控基因的表达和细胞的生理功能[37]。

DNA 甲基化：虽然 DNA 甲基化主要由 DNA 甲基转移酶催化，但甲基转移酶在 RNA 甲基化修饰中的发现也提示了它们在核酸修饰中的广泛作用。DNA 甲基化是表观遗传调控的重要手段之一，能够影响基因的表达和染色质的稳定性。

4　总结与展望

随着表观遗传学、生物化学和分子生物学等领域的深入发展，MTs的功能、作用机制以及与疾病的关系将得到更全面的揭示，同时基于MTs的靶向药物和治疗策略也将成为研究热点。目前，国内外关于MTs催化应用的综述主要集中在表观遗传调控[38-39]，肿瘤及代谢性疾病的发生、诊断和治疗[9,40]以及医药研发[10]等领域。合成生物学技术的不断发展为MTs的应用提供了一个全新的平台。通过将MTs应用到人工构建的微生物合成途径中，可实现多种高附加值产品的生物合成[41]，利用代谢工程策略提高MTs辅因子SAM的供应，可实现其在微生物体内的循环利用，一定程度上提高MTs的转化效率。

MTs修饰在生物学和医学研究中取得了众多成功的案例，这些案例不仅揭示了MTs在基因表达调控中的重要作用，还为疾病诊断和治疗提供了新的策略[42]。

参考文献（References）：

[1] 张香燕, 申晓琳, 孙新晓, 等.甲基转移酶在微生物合成天然产物中的应用[J]. 生物工程学报, 2021, 37(6): 1869-1886.
ZHANG Xiangyan, SHEN Xiaolin, SUN Xinxiao, *et al*. Application of methyltransferases in microbial synthesis of natural products[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2021, 37(6): 1869-1886.

[2] 陈琦, 张诗雨, 高春玉, 等. 卤代甲基转移酶的发现与应用研究进展[J]. 华东理工大学学报(自然科学版), 2024, 50(1): 1-3
CHEN Qi, ZHANG Shiyu, GAO Chunyu, *et al.* Discovery and research progress of halide methyltransferases[J]. Journal of East China University of Science and Technology, 2024, 50(1): 1-3.

[3] HACKER H, GLINSKI M, HORNBOGEN H, *et al*. Mutational analysis of the *N*-methyltransferase domain of the multifunctional enzyme enniatin synthetase[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2000, 275(40): 30826-30832.

[4] HORNBOGEN T, RIECHERS S P, PRINZ B, *et al*. Functional characterization of the recombinant *N*-methyltransferase domain from the multienzyme enniatin synthetase[J]. Chembiochem: A European Journal of Chemical Biology, 2007, 8(9): 1048-1054.

[5] HACKER C, GLINSKI M, HHORNBOGEN T, *et al*. Mutational analysis of the *N*-methyltransferase domain of the multifunctional enzyme enniatin synthetase[J]. Journal of Biological Chemistry, 2000, 275(40): 30826-30832.

[6] 刘治民, 杨芷怡, 冀凤丹, 等. 非生物胁迫下植物DNA甲基化研究进展[J]. 生物技术通报, 2020, 36(11): 122-132.
LIU Zhimin, YANG Zhiyi, JI Fengdan, *et al*. Research progress of plant DNA methylation under abiotic stress[J]. Biotechnology Bulletin, 2020, 36(11): 122-132.

[7] 张旭, 秦文, 刘佳, 等. m^{6}A RNA甲基化修饰参与干细胞多向分化调控的研究进展[J]. 中华口腔医学研究杂志, 2020, 14(4): 201-206.
ZHANG Xu, QIN Wen, LIU Jia, *et al*. Research progress of m^{6}A RNA methylation modification involved in the regulation of stem cell multidirectional differentiation[J]. Chinese Journal of Stomatological Research (Electronic Edition), 2020, 14(4): 201-206.

[8] 文君, 闵雪洁, 赵丽, 等. 蛋白质精氨酸甲基转移酶在肿瘤中的作用及机制研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(6): 842-846.
WEN Jun, MIN Xuejie, ZHAO Li, *et al*. Research progress of effect and mechanism of protein arginine methyltransferase in tumors[J]. Shanghai Jiao Tong University (Medicial Science), 2017, 37(6): 842-846.

[9] 赵敏, 肖辉, 潘之, 等. 组蛋白甲基转移酶NSD家族的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(8): 1370-1372.
ZHAO Min, XIAO Hui, PAN Zhi, *et al*. Research progress on the NSD family of histone methyltransferases[J]. Medical Review, 2015, 21(8): 1370-1372.

[10] 江芮, 吕柯孬, 潘学峰, 等. 表观遗传药物研发的现状与挑战[J]. 生物技术通报, 2019, 35(8): 213-225.
JIANG Rui, LYU Kenao, PAN Xuefeng, *et al*. Current status and challenges of epigenetic drug research and development[J]. Biotechnology Bulletin, 2019, 35(8): 213-225.

[11] JIA B, LI B Z, YUAN Y J. Prospects of synthetic biology[J]. Scientia Sinica Chimica, 2014, 44(9): 1455-1460.

[12] LISCOMBE D K, LOUIE G V, NOEL J P. Architectures, mechanisms and molecular evolution of natural product methyltransferases[J]. Natural Product Reports, 2012, 29(10): 1238-1250.

[13] 谷劲松, 谭晓军. 一种*S*-腺苷甲硫氨酸依赖的甲基转移酶活性的检测方法[J]. 高等学校化学学报, 2012, 33(3): 521-525.
GU Jinsong, TAN Xiaojun. Enzymatic analysis method for SAM-dependent methyltransferases[J]. Chinese Universities, 2012, 33(3): 521-525.

[14] 李才明, 张成, 卢锡林, 等. N^5, N^{10}-亚甲基四氢叶酸还原酶基因与缺血性脑卒中发病的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2006,18(5): 264-267.
LI Caiming, ZHANG Cheng, LU Xilin, *et al*. Relationship between methylenetrahydrofolate reductase gene and ischemic stroke[J]. Emergency Medicine for Critical Illness in China, 2006,18(5): 264-267.

[15] 谢萍, 田春艳, 张令强, 等. 组蛋白甲基转移酶的研究进展[J]. 遗传, 2007, 29(9): 1035-1041.
XIE Ping, TIAN Chunyan, ZHANG Lingqiang, *et al*. Research progress on histone methyltransferases[J]. Heredity, 2007, 29(9): 1035-1041

[16] 黄韵晓, 顾馨集, 朱梦梅, 等. 组蛋白甲基转移酶EZH2及其抑制剂在恶性肿瘤中作用及机制的研究进展[J]. 癌变畸变突变, 2024, 36(3): 237-243.
HUANG Yunxiao, GU Xinji, ZHU Mengmei, *et al*. Research progress on the role and mechanism of histone methyltransferase EZH2 and its inhibitors in malignant tumors[J]. Carcinogenesis Aberrations Mutations, 2024, 36(3): 237-243.

[17] 乌日汗, 刘彩霞, 乌日罕. 组蛋白甲基转移酶NSD家族在非小细胞肺癌中的作用研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(4): 573-577.
WU Rihan, LIU Caixia, WU Rihan. Research progress on the role of histone methyltransferase NSD family in non-small cell lung cancer[J]. Shaanxi Medical Journal, 2024, 53(4): 573-577.

[18] 王志刚, 吴建新. DNA甲基转移酶分类、功能及其研究进展[J]. 遗传, 2009, 31(9): 903-912.
WANG Zhigang, WU Jianxin. Classification, function and research progress of DNA methyltransferase[J]. Heredity, 2009, 31(9): 903-912.

[19] VELAND N, LU Y, HARDIKAR S, *et al*. DNMT3L facilitates DNA methylation partly by maintaining DNMT3A stability in mouse embryonic stem cells[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(1): 152-167.

[20] 田铃, 嵇保中, 刘曙雯, 等. 甲基转移酶的功能与分类[J]. 生命的化学, 2007, 27(5): 425-427.
TIAN Ling, JI Baozhong, LIU Shuwen, *et al*. Function and classi-

fication of methyltransferases[J]. Chemistry of Life, 2007, 27(5): 425-427.

[21] 黄玉, 刘李. 天然化合物-*O*-甲基转移酶的研究进展[J]. 现代药物与临床 2023, 38(11): 2890-2898.
HUANG Yu, LIU Li. Research progress of natural compounds-*O*-methyltransferase[J]. Modern Medicine and Clinical Medicine 2023, 38(11): 2890-2898.

[22] PARAJULI P, PANDEY R P, NGUYEN T H T, *et al*. Substrate scope of *O*-methyltransferase from streptomyces peucetius for biosynthesis of diverse natural products methoxides[J]. Applied Biochemistry and Biotechnology, 2018, 184(4): 1404-1420.

[23] MÄNNISTÖ P T, KAAKKOLA S. Catechol-*O*-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors[J]. Pharmacological Reviews, 1999, 51(4): 593-628.

[24] 马赛箭, 苏乔, 吴淞, 等. 盐角草磷酸乙醇胺*N*-甲基转移酶基因(SePEAMT)启动子的克隆及瞬时表达[J]. 中国生物工程杂志, 2008, 28(8): 69-73.
MA Saijian, SU Qiao, WU Song, *et al*. Isolation and transient expression assay of PEAMT gene promoter from *Salicornia europaea*[J]. China Biotechnology, 2008, 28(8): 69-73.

[25] 尉婧, 刘宗锦, 李二峰. 尖孢镰刀菌中*S*-腺苷甲硫氨酸依赖性甲基转移酶的功能研究[J]. 北方园艺, 2022(23): 38-46.
WEI Jing, LIU Zongjin, LI Erfeng. Functional study of *S*-adenosylmethionine-dependent methyltransferase in *Fusarium oxysporum*[J]. Northern Horticulture, 2022 (23): 38-46.

[26] 张振颖, 何秀萍, 李巍巍, 等. 甾醇C-24甲基转移酶和甾醇C-8异构酶在酿酒酵母麦角甾醇生物合成中的调控作用[J]. 微生物学报, 2009, 49(8): 88-93.
ZHANG Zhenying, HE Xiuping, LI Weiwei, *et al*. Regulation role of sterol C-24 methyltransferase and sterol C-8 isomerase in the ergosterol biosynthesis of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2009, 49(8): 88-93.

[27] SUN X, SHEN X, JAIN R, *et al*. Synthesis of chemicals by metabolic engineering of microbes[J]. Chemical Society Reviews, 2015, 44(11): 3760-3785.

[28] 张香燕, 申晓林, 孙新晓, 等. 甲基转移酶在微生物合成天然产物中的应用[J]. 生物工程学报, 2021, 37(6): 1869-1886.
ZHANG Xiangyan, SHEN Xiaolin, SUN Xinxiao, *et al*. Application of methyltransferase in microbial synthesis of natural products[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2021, 37(6): 1869-1886.

[29] 晏嫦妤, 任秋婧, 陈小芳, 等. 咖啡碱合成*N*-甲基转移酶研究进展[J]. 茶叶科学, 2014, 34(6): 531-540.
YAN Changyu, REN Qiujing, CHEN Xiaofang, *et al*. Research progress on the synthesis of *N*-methyltransferase from caffeine[J]. Journal of Tea Science, 2014, 34(6): 531-540.

[30] 李航, 阮林高, 黄鹤, 等. 万古霉素*N*-端甲基转移酶的敲除,克隆表达及体外活性研究[C]//2008年中国微生物学会学术年会论文摘要集, 2008, 1: 207.
LI Hang, RUAN Lingao, HUANG He, *et al*. Knockdown, clonal expression and *in vitro* activity of vancomycin-en-terminal methyltransferase[C]//Abstracts of the 2008 Annual Meeting of the Chinese Society for Microbiology, 2008, 1: 207.

[31] 曹兢, 戚天庆. 创新霉素产生菌吲哚丙酮酸甲基转移酶的研究[J]. 微生物学报, 1989, 29(1): 63-67.
CAO Jing , QI Tianqing. Study on indole pyruvate methyltransferase producing bacterium indole pyruvate from innovative mycin[J]. Acta Microbiologica Sinica, 1989, 29(1): 63-67.

[32] BILLICH A, ZOCHER R. *N*-Methyltransferase function of the multifunctional enzyme enniatin synthetase[J]. Biochemistry, 1987, 26(25): 8417-8423.

[33] HERRMANN M, ZOCHER R, HAESE A. Enniatin production by fusarium strains and its effect on potato tuber tissue[J]. Applied & Environmental Microbiology, 1996, 62(2): 393-398.

[34] HACKER C, GLINSKI M, HORNBOGEN T, *et al*. Mutational analysis of the *N*-methyltransferase domain of the multifunctional enzyme enniatin synthetase[J]. Journal of Biological Chemistry, 2000, 275(40): 30826-30832.

[35] CAO G, LIN X, LING M, *et al*. cKMT1 is a new lysine methyltransferase that methylates the ferredoxin-NADP(+) oxidoreductase and regulates energy transfer in cyanobacteria[J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2023, 22(4): 100521.

[36] 刘舒婷, 苏杨, 姚玉峰. 蛋白质的甲基化研究进展[J]. 微生物学报, 2017, 57(11): 1698-1707.
LIU Shuting, SU Yang, YAO Yufeng. Research progress on protein methylation[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2017, 57(11): 1698-1707.

[37] OERUM S, MEYNIER V, CATALA M, *et al*. A comprehensive review of m^{6}A/m^{6}Am RNA methyltransferase structures[J]. Nucleic Acids Research, 2021, 49(13): 7239-7255.

[38] 刘治民, 杨芷怡, 冀凤丹, 等. 非生物胁迫下植物DNA甲基化研究进展[J]. 生物技术通报, 2020, 36(11): 122-132.
LIU Zhimin, YANG Zhiyi, JI Fengdan, *et al*. Research progress of plant DNA methylation under abiotic stress[J]. Biotechnology Bulletin, 2020, 36(11): 122-132.

[39] 张旭, 秦文, 刘佳, 等. m^{6}A RNA甲基化修饰参与干细胞多向分化调控的研究进展[J]. 中华口腔医学研究杂志, 2020, 14(4): 201-206.
ZHANG Xu, QIN Wen, LIU Jia, *et al*. Research progress of m^{6}A RNA methylation modification involved in the regulation of stem cell multidirectional differentiation[J]. Chinese Journal of Stomatological Research (Electronic Edition), 2020, 14(4): 201-206.

[40] 文君, 闵雪洁, 赵丽, 等. 蛋白质精氨酸甲基转移酶在肿瘤中的作用及机制研究进展[J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2017, 37 (6): 842-846.
WEN Jun, MIN Xuejie, ZHAO Li, *et al*. Research progress of effect and mechanism of protein arginine methyltransferase in tumors[J]. Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science) , 2017, 37(6): 842-846.

[41] JIA B, BINGZHI L I, YUAN Y J. Prospects of synthetic biology[J]. Entia Sinica Chimica, 2014, 44(9): 1455-1460.

[42] 卢锐洵. RNA m^{6}A去甲基化酶ALKBH5介导HK1 mRNA m^{6}A去甲基化修饰促进肝细胞癌代谢重编程的功能机制研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2020.
LU Ruixun. RNA m^{6}A demethylase ALKBH5-mediated HK1 mRNA m^{6}A demethylation to promote metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2020.