

甲硫氨酸腺苷转移酶 2A (MAT2A) 靶点及其抑制剂研究进展

陈 城^{1,2,3,4}, 李 超^{1,2,3}, 庞博锴^{1,2,3}, 谢 昭^{1,2,3}, 刘旭圆^{1,2,3*}, 王岩石^{1,2,3,4*}

1. 天津药物研究院有限公司 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300301
2. 天津药物研究院有限公司 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300301
3. 朴创医药科技(天津)有限公司, 天津 300301
4. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

摘 要: 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A (MAT2A) 是催化 *S*-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 合成的关键酶, 通过调控 DNA、RNA 及蛋白质的甲基化修饰, 在表观遗传调控、细胞代谢及肿瘤发生发展中发挥重要作用。MAT2A 在多种肿瘤中高表达, 并与肿瘤增殖、转移及耐药密切相关。近年来, 研究发现 MAT2A 与甲硫腺苷磷酸化酶 (MTAP) 基因缺失存在合成致死关系, 该特异性效应可实现肿瘤选择性杀伤, 使 MAT2A 成为 MTAP 缺陷型肿瘤精准治疗的重要靶点。目前多款 MAT2A 抑制剂已进入临床研究, 其中 IDE397 推进至 II 期临床并展现出抗肿瘤潜力, 国内多款候选药物亦进入 I 期临床评估。系统综述 MAT2A 的蛋白结构、生物学功能及其在肿瘤中的作用机制, 重点总结 MAT2A 抑制剂的研究进展, 包括临床分子以及探索阶段的多种类型的抑制剂, 旨在为设计、开发安全有效的 MAT2A 抑制剂提供参考。

关键词: 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A; 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 抑制剂; 抗肿瘤; 表观遗传; 合成致死

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)10-3447-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.007

Recent advances in study of MAT2A target and its inhibitors

CHEN Cheng^{1,2,3,4}, LI Chao^{1,2,3}, PANG Bokai^{1,2,3}, XIE Zhao^{1,2,3}, LIU Xuyuan^{1,2,3}, WANG Yanshi^{1,2,3,4}

1. State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China
2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China
3. Puchuang Pharmaceutical Technology (Tianjin) Co., Ltd., Tianjin 300301, China
4. School of Traditional Chinese Pharmacy, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) is a key enzyme that catalyzes the synthesis of *S*-adenosylmethionine (SAM). By regulating the methylation modifications of DNA, RNA, and proteins, MAT2A plays an important role in epigenetic regulation, cellular metabolism, and tumor initiation and progression. MAT2A is highly expressed in various tumors and is closely associated with tumor proliferation, metastasis, and drug resistance. In recent years, numerous studies have uncovered a synthetic lethal interaction between MAT2A and methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) gene deletion. Multiple MAT2A inhibitors have entered clinical trials, with IDE397 advancing to Phase II and several domestic candidates in Phase I. This review systematically summarizes the protein structure, biological functions, and mechanisms of action of MAT2A in tumors, with a focus on summarizing the research progress of MAT2A inhibitors, including clinical candidates and various types of inhibitors in the exploratory stage, aiming to provide a reference for the design and development of safe and effective MAT2A inhibitors.

Key words: methionine adenosyltransferase 2A; methionine adenosyltransferase 2A inhibitor; antitumor; epigenetics; synthetic lethality

表观遗传调控异常在肿瘤发生演进中起核心驱动作用, 而表观遗传修饰方式中, 甲基化修饰(包

括 DNA 和组蛋白甲基化) 尤为关键, 其失调可导致原癌基因激活、抑癌基因沉默及基因组不稳定^[1]。

收稿日期: 2026-06-05

作者简介: 陈 城 (2002—), 硕士研究生, 研究方向为抗肿瘤药物的设计与合成。E-mail: 943562331@qq.com

*通信作者: 王岩石 (1988—), 副研究员, 硕士生导师, 主要从事小分子创新药物的研究与开发。E-mail: wangys@cmhk.com

S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 作为最主要的甲基供体, 为 DNA 和组蛋白甲基转移酶提供活性甲基, 直接参与表观遗传动态调控, 在基因调控、细胞生长、分化及程序性细胞死亡中起关键作用^[2]。

甲硫氨酸腺苷转移酶 2A (MAT2A) 是催化三磷酸腺苷 (ATP) 与甲硫氨酸合成 SAM 的关键酶^[3]。在表观遗传调控领域, MAT2A 可通过调控胞内 SAM 的浓度水平, 全局性调控 DNA、组蛋白、RNA 及功能蛋白的甲基化修饰格局, 进而介导染色质重塑、基因转录、RNA 剪接及蛋白翻译等一系列生物学过程, 在胚胎发育、体细胞重编程、干细胞干性维持与定向分化等生命进程中发挥不可或缺的调控作用^[4]。

研究表明, MAT2A 在多种肿瘤细胞中高表达, 可促进肿瘤增殖、侵袭、转移及放化疗耐药, 是一种关键的癌症相关蛋白。近年来, 随着 MAT2A 抑制与甲硫腺苷磷酸化酶 (MTAP) 缺失之间合成致死效应的发现, MAT2A 成为了针对 MTAP 基因缺失肿瘤精准治疗的潜力靶点^[5-6]。

围绕 MAT2A 靶点的抗肿瘤研究已有多篇综述报道^[7-10], 然而, 既有综述或侧重于临床分子研究进展与靶点药理学机制, 或因发表时间所限, 未能充分纳入近年来涌现的新型抑制剂研究成果, 且在覆盖范围上亦存在一定局限。鉴于此, 本文在系统梳理 MAT2A 蛋白结构、生物学功能及其与 MTAP 缺陷肿瘤合成致死机制的基础上, 全面总结了国内外 MAT2A 抑制剂的研究进展: 重点补充了多款进入临床阶段的国产候选药物及国内学术团队的前沿研究成果, 按母核结构分类系统阐述了各类抑制剂的设计策略, 并对超声激活型降解剂、荧光诊疗一体化分子、虚拟筛选获得的新型分子进行了介绍。此外, 本文深入剖析了 MAT2A 抑制剂临床转化面临的核心挑战并进行了展望, 旨在为国内研究者提供系统参考, 为新型 MAT2A 抑制剂的设计与开发提供思路。

1 MAT2A 靶点

1.1 MAT2A 蛋白及其结构

在哺乳动物体内, 甲硫氨酸腺苷转移酶 (MAT) 可依据生物学功能划分为代谢调控型与肿瘤进展型 2 类功能亚型^[2]。2 类亚型在基因序列、空间结构等层面存在显著差异, 是探究机体代谢平衡调控与肿瘤发生发展机制的关键靶点。MAT 家族主要包含 MAT1A、MAT2A、MAT2B 3 种亚型, 各亚型之

间存在功能协同与互补的调控关系。其中, MAT1A 编码形成四聚体结构的 MAT I 与二聚体结构的 MAT III 2 种同工酶, MAT2A 则负责编码 MAT II 同工酶^[11-12]。MAT1A 的表达具有显著的组织特异性, 主要富集于肝脏组织, 参与调控肝脏多项生理代谢过程, 与各类肝脏疾病的发生、发展密切相关。MAT2A 与 MAT2B 则无明显组织表达偏好性, 广泛分布于肝脏非实质细胞及多种肝外组织中。序列与结构分析结果显示, MAT1A 与 MAT2A 的序列同源性高达 85%, 但二者编码的同工酶在生物学功能与特性上存在显著差异。相较于 MAT I 与 MAT III, MAT2A 编码的 MAT II 对甲硫氨酸底物具有更高的结合亲和力, 且具备独特的酶促动力学特性^[13-14]。

从蛋白结构特征层面分析, MAT2A 由 395 个氨基酸残基组成, 其蛋白序列折叠形成 3 个结构域, 需通过二聚体组装形成完整的功能性活性位点 (图 1)。二聚体的各个单体可分别为 2 个活性位点提供关键氨基酸残基, 同时分子间疏水界面为二聚体空间结构的形成与结构稳态维持提供核心支撑^[15]。MAT2A 活性位点 2 侧存在由 113~131 位氨基酸残基构成的门控环, 该结构具备极强的构象柔性。在无配体结合状态下, 门控环呈现无序折叠或开放构象, 使蛋白活性位点完全暴露于溶剂环境中; 当结合底物或反应产物后, 门控环可发生构象折叠并覆盖活性位点, 构建封闭的催化微环境, 从而实现底物的精准定位与反应过渡态的稳定, 保障酶促催化反应高效有序进行^[16-17]。

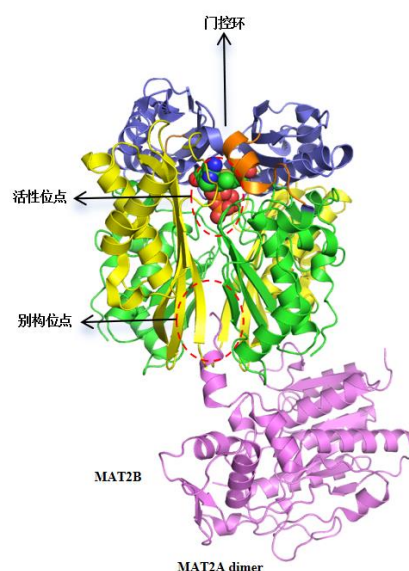


图 1 MAT2A 二聚体与 MAT2B 复合物的结构
Fig. 1 Structure of MAT2A dimer/MAT2B complex

活化状态下的 MAT2A 以同源二聚体形式存在, 且可与调控亚基 MAT2B 结合组装为具备生理活性的异源复合物。MAT2B 可通过纳摩尔级的高亲和力, 以 2:1 的结合比例与 MAT2A 同源二聚体发生相互作用^[18-19]。该结合模式依托变构调控机制调控 MAT2A 的生物学功能, 且不会改变其催化位点的空间构象。研究发现, MAT2B 的结合对 MAT2A 的基础催化速率无明显调控作用, 但可显著提升 MAT2A 对 SAM 反馈抑制的敏感性, 该调控机制是维持细胞内甲基化修饰稳态的核心调控环节^[20]。

1.2 MAT2A 的生物学功能

在核心代谢调控体系中, MAT2A 是 SAM 合成过程的关键限速酶^[2]。在代谢调控层面, MAT2A 发挥双重调控作用: 其一, 可串联甲硫氨酸循环、转硫通路与多胺合成通路, 维系细胞甲基池稳态, 保障细胞抗氧化功能及增殖相关生物大分子的正常合成^[21-22]; 其二, 通过调控糖酵解等核心能量代谢通路的活性, 动态适配细胞不同生理状态下的能量代谢需求^[23-24]。

在表观遗传调控领域, MAT2A 可通过调控胞内 SAM 的浓度水平, 全局性调控 DNA、组蛋白、RNA 及功能蛋白的甲基化修饰格局, 进而介导染色质重塑、基因转录、RNA 剪接及蛋白翻译等一系列生物学过程, 在胚胎发育、体细胞重编程、干细胞干性维持与定向分化等生命进程中发挥不可或缺的调控作用^[25-27]。

在细胞生物学层面, MAT2A 可正向调控细胞周期进程与细胞增殖效率, 同时参与介导细胞应激应答、细胞凋亡、铁死亡等程序性细胞生命事件, 是维持细胞正常生理功能与生命活动稳态的重要调控因子^[13,28-29]。

1.3 MAT2A 与肿瘤的关系

近年来, 多项研究证实 MAT2A 在肝癌、结直肠癌、骨肉瘤、三阴性乳腺癌等多种恶性肿瘤中存在异常高表达的特征。从分子调控机制来看, MAT2A 可通过介导肿瘤代谢重编程、扰乱细胞表观遗传修饰、激活致癌信号通路三重调控途径, 促进肿瘤细胞增殖、侵袭与转移, 同时诱导肿瘤细胞产生放化疗耐药特性。

肝细胞癌相关研究进一步明确了 MAT2A 的具体致癌机制。与正常细胞相比, 在肝癌细胞中会出现 MAT1A 表达下调、MAT2A 异常高表达的亚型转换现象。该亚型表达失衡会打破细胞内 SAM 稳态

平衡, 进而激活介导肝癌细胞增殖的相关信号通路, 推动肝癌细胞异常增殖。同时, 肝癌细胞中 MAT2A 基因的过度表达会直接导致其编码的 MAT2A 蛋白大量蓄积, 增强肝癌细胞的迁移与侵袭能力。其深层分子调控机制为: 异常上调的 MAT2A 蛋白可稳定 MAT2B 的表达, 而 MAT2B 蛋白是调控肝癌细胞侵袭、迁移等恶性生物学行为的核心因子, 最终介导 MAT2A 发挥促进肝细胞癌侵袭转移的生物学效应^[3,9,13]。

在 MTAP 基因缺失型肿瘤中, 肿瘤细胞的存活高度依赖 MAT2A 的功能活性, 形成特异性“合成致死”效应。使 MAT2A 成为极具临床转化潜力的新型肿瘤靶向治疗靶点。

1.4 MAT2A 与 MTAP 缺陷型癌症的合成致死机制

在肿瘤研究领域, MTAP 基因纯合缺失是多种实体瘤中高频发生的基因异常。MTAP 作为甲硫氨酸补救途径的关键限速酶, 主要负责催化 MTA 的分解代谢; 该基因发生纯合缺失后, 会造成肿瘤细胞内 MTA 大量蓄积^[14]。高浓度的 MTA 可竞争性结合方式, 抑制蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5) 的活性^[6,30]。PRMT5 是以 SAM 为催化底物、介导对称双甲基精氨酸 (SDMA) 生成的关键酶, 广泛参与染色质修饰、RNA 加工等多项关键生理进程^[31-32]。在 MTAP 缺陷型肿瘤细胞中, 抑制 MAT2A 可进一步消耗细胞内 SAM 储备, 加剧 PRMT5 的功能缺陷^[33], 进而引发染色质结构紊乱、基因表达失衡等一系列细胞生理异常, 最终诱导 DNA 损伤与肿瘤细胞凋亡, 形成 MTAP 缺陷型癌症特有的代谢依赖表型^[34-35]。上述机制介导了 MTAP 与 MAT2A 之间的合成致死效应: 单独的 MTAP 基因缺陷或单独抑制 MAT2A, 均无法有效诱导细胞死亡, 而二者同时存在时可特异性杀伤肿瘤细胞, 且对正常细胞的损伤极小。该机制为 MTAP 缺陷型癌症的精准治疗提供了全新思路, 即通过靶向抑制 MAT2A, 实现对 MTAP 缺陷型癌细胞的选择性精准杀伤^[10] (图 2)。

2 MAT2A 抑制剂

2.1 进入临床阶段的 MAT2A 抑制剂

MAT2A 抑制剂的临床开发取得了众多进展, 包括 AG-270、IDE397、S095035、BG-89894、ISM3412、NTQ3617、GH31 和 SY-9453 等多款候选药物已进入临床评价阶段。其中, Agios 公司开发的 AG-270 (图 3) 于 2018 年成为第 1 个进入临床阶段的 MAT2A 抑制剂。Agios 公司 Konteatis 等^[36]

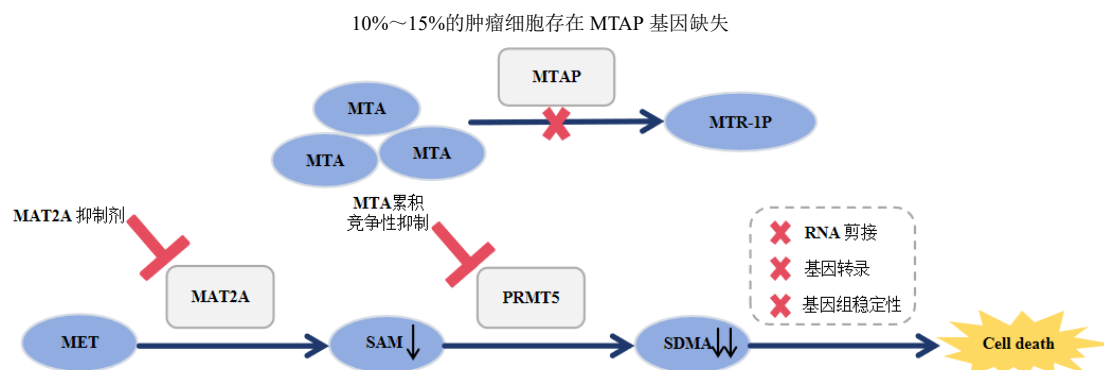


图 2 MTAP-MAT2A 合成致死机制

Fig. 2 MTAP-MAT2A synthetic lethality signaling pathway

采用基于质谱的超滤分析法,筛选了超过 2 000 个结构的片段库,获得了一系列具有良好 MAT2A 抑制活性的吡唑并嘧啶类似物,通过活性、代谢稳定性、理化性质等多方面的结构优化,该团队开发出了化合物 AG-270,该化合物 MAT2A 酶水平半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 $14 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,在多种属动物体内均有良好的生物利用度。

在 AG-270 针对 40 例 MTAP 缺失晚期实体瘤患者的首次人体 I 期试验 (NCT03435250)^[37]中,研究确定最大耐受剂量为每次 200 mg,每日 1 次,更高暴露量下出现剂量限制性肝毒性,主要表现为高胆红素血症和可逆性急性肝损伤。药效学分析证实了靶点结合及其 PRMT5 通路作用机制,给药组血浆 SAM 水平降幅最高可达 70%,肿瘤活检组织中 SDMA 水平相应下降。然而,其抗肿瘤活性有限,客观缓解率为 5%,疾病控制率为 17.5%。上述研究首次良好耐受剂量下观察到血浆 SAM 和肿瘤 SDMA 的降低,为通过降低细胞内 SAM 水平选择性抑制 MTAP 缺失肿瘤的假说提供了药效学证据。鉴于其现有药效数据和剂量相关性肝毒性,Agios 终止了 AG-270 的开发。Agios 被 Servier 收购后, Servier

正在推进新型 MAT2A 抑制剂 S095035 的临床评估 (NCT06188702),以期降低非靶向肝胆毒性风险。

IDEAYA 公司 Ling 等^[38]研发的 IDE397 (图 3) 是目前开发进展最快的 MAT2A 抑制剂,目前处于 II 期临床阶段。其单一异构体酶学抑制的 IC_{50} 值达 $3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,且对 MTAP 缺失肿瘤细胞展现出超过 1 000 倍的细胞选择性。在每日 30 mg 的给药剂量下, IDE397 在其 I 期临床试验已纳入 27 例可评估的 MTAP 缺失患者中,实现了 33% 的客观反应率 (1 例完全缓解, 8 例部分缓解) 和 93% 的疾病控制率。安全性方面,约 18% 的患者出现 3 级及以上治疗相关不良事件 (TRAE),未观察到药物治疗相关的严重不良事件,也无患者因药物相关不良反应停药^[39]。 IDE397 的临床进展不仅证实了 MAT2A 作为靶点的可行性,也为 MAT2A 抑制剂的研究提供了新的分子类型。英矽智能科技 (上海) 有限公司 Meng 等^[40]利用人工智能平台设计开发的 ISM3412 (图 3) 分子,其酶水平 IC_{50} 为 $19.4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,在 HCT 116 MTAP 缺陷型和野生型细胞实验中表现出超过 100 倍的选择性。在 2025 年 6 月完成首例患者给药,目前正处于临床 I 期阶段。

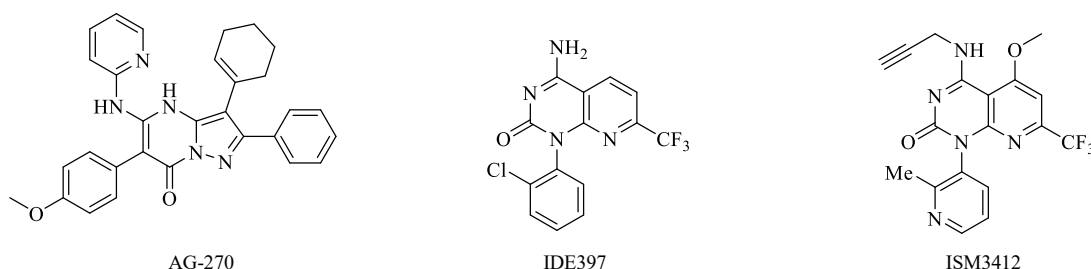


图 3 进入临床研究阶段的 MAT2A 抑制剂

Fig. 3 MAT2A inhibitors in clinical research stage

此外, 由石药集团石药控股集团有限公司研发、百济神州有限公司负责临床开发的 BG-89894, 南京正大天晴制药有限公司的 NTQ3617, 勤浩医药(苏州)股份有限公司的 GH31 和首药控股(北京)股份有限公司的 SY-

9453 等多款候选药物, 均已获批开展 I 期临床试验。目前, 这些药物的化学结构、非临床研究数据及 I 期阶段性结果等关键信息尚未公开^[10]。目前进入临床研究阶段的 MAT2A 抑制剂关键信息见表 1。

表 1 进入临床研究阶段的 MAT2A 抑制剂的关键信息

Table 1 Key information of MAT2A inhibitors in clinical research stage

抑制剂	IC ₅₀ /(nmol·L ⁻¹)	原研公司	研发阶段	临床试验注册号
AG-270/S095033	14.0	Servier	临床 I 期已终止	NCT03435250
IDE397	3.0	Ideaya Biosciences	临床 II 期	NCT05975073 NCT04794699
S095035	—	Servier Bio-Innovation LLC	临床 I/II 期	NCT06188702
ISM3412	19.4	Insilico Medicine	临床 I 期	NCT06414460
BG-89894	—	百济神州有限公司	临床 I 期已终止	NCT06568614、CTR20242626
NTQ3617	—	南京正大天晴制药有限公司	临床 I 期	CTR20250183
GH31	—	勤浩医药(苏州)股份有限公司	临床 I 期	CTR20260195
SY-9453	—	首药控股(北京)股份有限公司	临床 I 期	CTR20260499

临床状态更新时间截止 2026 年 5 月 25 日。

The clinical status update time was as of May 25, 2026.

2.2 探索阶段的 MAT2A 抑制剂

2.2.1 早期 MAT2A 正构抑制剂 MAT2A 抑制剂的研究可追溯至 20 世纪 60 年代, 早期的 MAT2A 抑制剂主要以甲硫氨酸类似物环亮氨酸(图 4)为主^[41], 其通过与 MAT2A 竞争甲硫氨酸结合位点达到抑制效果, 对不同 MAT 同工酶的抑制常数为 209~1 633 μmol·L⁻¹; 尽管其活性不足以支持药物开发, 但为后续抑制剂设计提供了参考。后续研发的 L-2-氨基-4-己烯酸、(Z)-2-氨基-5-氯反式-4-己烯酸等衍生物(图 4), 对 MAT 的亲合力略有提升, 但对 MAT2A 的选择性差、亲和力低, 转化潜力有限。

为突破传统抑制剂的应用局限, 后续研究针对性开发出一系列可特异性结合 MAT2A 酶的二苯乙烯类似物, 其中 FIDAS-3(图 4)凭借对肝癌、结直肠癌细胞系的适中的抑制活性、良好的体内半衰

期成为 MAT2A 抑制研究的先导化合物, 其对 MAT2A 的抑制活性处于中等水平, 酶活性 IC₅₀ 为 4.9 μmol·L⁻¹。分子对接与分子动力学模拟分析推测, FIDAS-3 可作用于 MAT2A 二聚体的 SAM 结合口袋。为提升化合物的活性和水溶性, 研究人员开展构效关系研究, 探索了多种结构修饰方式最终筛选得到活性提升的衍生物 FIDAS-5(图 4), 其 IC₅₀ 降至 2.1 μmol·L⁻¹。药理实验证实, FIDAS-3 与 FIDAS-5 可调控肿瘤相关蛋白表达, 有效下调癌基因 c-Myc 与细胞周期蛋白 CyclinD1 的表达水平, 但该类二苯乙烯类衍生物其氧化还原活性和复杂的药理作用机制限制了其进一步开发与临床转化, 尽管存在结构与活性缺陷, 该系列化合物的发现对后续抑制剂的研究仍具有重要的指导意义^[42-44]。

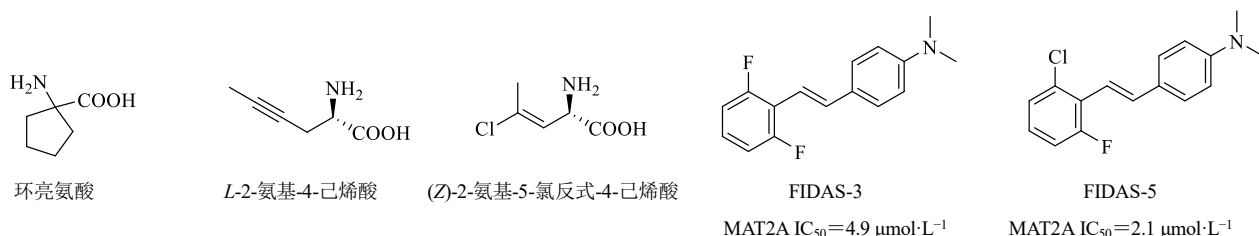


图 4 正构 MAT2A 抑制剂

Fig. 4 Orthosteric MAT2A inhibitor

2.2.2 首个 MAT2A 变构抑制剂 2017 年, Pfizer 公司 Quinlan 等^[28]报道了首个 MAT2A 变构抑制剂 PF-9366 (图 5), 这是该领域的一项关键突破。X 射线晶体学研究表明, 该化合物是一种变构抑制剂, 可结合于 2 个 MAT2A 亚基交界处的一个口袋中, 无需与 MAT 同工酶高度保守的 ATP 和甲硫氨酸底物结合位点竞争, 而该口袋通常由调节亚基 MAT2B 占据。其酶水平体外测定 IC_{50} 值为 $420\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 但其在细胞水平上并没有展现出良好的活性。研究表明, PF-9366 会诱导 MAT2A 基因表达上调, 这种反馈调节会抵消其抑制作用, 最终降低其抗增殖活性。虽然 PF-9366 在临床应用上受限, 但其发现证明了通过变构调节靶向 MAT2A 治疗癌症的可行性, 这也激发了其他研究者继续探索新型的 MAT2A 抑制剂。

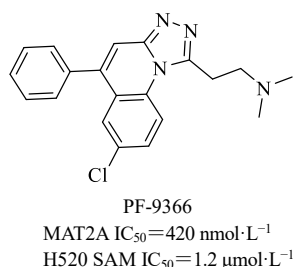


图 5 PF-9366 的结构

Fig. 5 Structure of PF-9366

2.2.3 基于 AG-270 结构启发设计的 MAT2A 变构抑制剂 在成功将 AG-270 推进至临床阶段后, Agios 公司 Li 等^[45]为探索针对 MTAP 纯合缺失高发的胶质母细胞瘤的新一代 MAT2A 抑制剂, 基于 AG-270 的研发经验及其母核结构, 通过结构优化获得了 AGI-41998 (图 6) 和 AGI-43192 (图 6) 2 个分子。AGI-41998 对 MAT2A 的抑制活性 IC_{50} 为 $22\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 对 HCT 116 MTAP 缺陷型细胞的 IC_{50} 值为 $34\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 且首次实现该类靶点药物的血脑屏障穿透, 但该化合物对人孕烷 X 受体 (hPXR) 的显著激活作用需要通过调节脂溶性和极性表面积 (PSA) 来改善。改造后的分子 AGI-43192 对 HCT 116 MTAP 缺陷型细胞的 IC_{50} 值达 $14\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 虽然血脑屏障穿透能力有所下降, 但对 hPXR 的激活作用得到明显的削弱改善。

Zhang 等^[46]在 AGI-41998 的基础上, 通过对取代基进行筛选和骨架跃迁, 成功获得含有四氢苯并 [4,5]咪唑并 [1,2-a]吡嗪片段的化合物 a (图 6),

其表现出良好的生物活性, 其酶活性 IC_{50} 值为 $26\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 对 HCT 116 MTAP 缺陷型细胞的 IC_{50} 值为 $75\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 在体药动学研究显示, 雄性 ICR 小鼠经 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的化合物 a 口服给药后, 血浆暴露量达 $41\ 192\text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$, 显著优于同剂量给药的 AG-270。

He 等^[47]后续研究发现“空穴-电子库仑吸引”这种分子内部的作用力能反映 MAT2A 抑制剂产生活性氧的强弱程度, 通过计算或检测 MAT2A 抑制剂的“空穴-电子库仑吸引”强度, 预测其产生活性氧的能力, 并据此合成了化合物 b (图 6)。该化合物酶活性 IC_{50} 值为 $(61.2\pm 4.9)\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 对 HCT 116 MTAP 缺陷型细胞的 IC_{50} 值为 $(0.35\pm 0.03)\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 其经过超声处理后, 能快速氧化生成活性氧, 特异性降解细胞内的 MAT2A, 在超声作用下该化合物可使人类结肠癌细胞中 MAT2A 蛋白减少 87%, 从而使抗增殖效果提升 8 倍。同时通过该方法降低药物所需治疗剂量, 有助于缓解在长期治疗过程中出现的不良毒性。于结肠肿瘤异种移植模型中给予 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的化合物 b, 可诱导肿瘤体积缩减 31%, 为降低高剂量 MAT2A 抑制剂的正常组织毒性提供了潜在方案。

在上述研究基础上, Wang 等^[48]通过调控双环核心结构中氮原子的数量和排列方式, 调节 MAT2A 抑制剂的 HOMO-LUMO 能隙, 通过更低的能隙优化分子的荧光性能。实验结果表明, 化合物 c (图 6) 呈现黄色荧光, 最大发射波长为 585 nm , 这使得其能够应用于过表达 MAT2A 的癌细胞的可视化。同时, 化合物 c 对靶标酶 MAT2A 表现出高特异性结合能力, 对应的酶活性 IC_{50} 值为 $26\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 在抑制 MTAP 基因敲除的 HCT 116 细胞增殖方面 IC_{50} 值为 $(0.10\pm 0.01)\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 且对野生型 HCT 116 细胞几乎无毒性。在小鼠 iv 化合物 c 后, 根据荧光图像显示肿瘤部位荧光信号显著高于周围正常组织, 这些结果证明了具有荧光性质的 MAT2A 抑制剂在精准癌症诊断和治疗中的优势, 并为开发新型诊疗剂提供了可行策略。

差示扫描荧光法 (DSF) 作为快速筛选大型化合物库、检测蛋白质-配体相互作用的常用方法。AstraZeneca 公司 Atkinson 等^[49]通过这种方法对其化合物库中的约 55 000 种分子进行筛选, 成功鉴定出一种与 MAT2A 发生变构结合的片段, 后续基于结构和计算分子动力学模拟, 通过合成类似物预测

并进一步优化化合物化学结构,最终设计并合成了 AZ'9567 (图 6)。该化合物通过结合酶的变构位点阻断 MAT2B 结合、干扰下游 SAM 合成,并抑制 SDMA 的作用机制,利用合成致死效应发挥抗肿瘤活性。其酶活性 IC_{50} 为 $0.79 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,对 MTAP 缺陷型 HCT 116 细胞的 IC_{50} 约 $79 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,而对野生型 MTAP 细胞作用较弱。在 MTAP 缺失肿瘤异种移植模型中,AZ'9567 在 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下即可诱导 31% 的肿瘤生长抑制,且具有中等半衰期、口服生物利用度良好等特性,与 PRMT5 抑制剂、免疫检查点抑制剂联合使用还可产生协同效应,具备广阔的临床应用前景。

中国药科大学 Li 等^[50]基于结构的药物设计策略与系统性构效关系分析,成功发现一类以 2 (1H) - 喹啉酮为母核的新型 MAT2A 抑制剂。其中,化合物 d (图 6) 对 MAT2A 酶活性具有优异的抑制作用, IC_{50} 可达 $49 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$;同时,该化合物对 MTAP 缺陷型癌细胞系表现出高度选择性,涵盖 B16F10 MTAP 敲除细胞、SF126 MTAP 敲除细胞及一组天然的 MTAP 缺失癌细胞系。机制研究表明,化合物 d 可显著下调肿瘤组织中的 SAM 水平,并在 MTAP 缺失的 MIA PaCa-2 与 DAOY 异种移植瘤模型中展

现出显著的体内抗肿瘤活性。

中国科学院上海药物研究所 Zhang 等^[51]以 AGI-41998 为先导化合物模板,基于开环修饰与骨架跃迁的结构优化策略,设计并合成了一系列结构新颖的吡啶酮类 MAT2A 抑制剂。结合理论计算与体外实验验证的联合研究手段,证实吡啶酮母核结构的 C-5 位取代修饰可显著提升化合物对 MAT2A 的靶向抑制活性。后续针对 C-5 活性位点开展的系统性构效关系研究明确,-NH-CH₂-为该位点的优势结构片段,其中环丙基取代基团能够与 MAT2A 蛋白的 C-5 结合口袋形成最优的空间结构互补与分子相互作用,据此筛选确定化合物 e (图 6) 为最优分子。活性评价结果表明,化合物 e 的体外酶抑制活性 IC_{50} 值达 $17.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,对 MTAP 缺陷型 HCT 116 细胞的 IC_{50} 为 $0.76 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,且展现出优于 AGI-41998 的细胞选择性;体内药效实验结果显示,在 MTAP 基因缺失的 NCI-H838 肿瘤异种移植模型中,小鼠经 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 化合物 e 处理后,血浆暴露量达 $426 \text{ } 510 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$,并且具有高达 96.7% 的生物利用度,同时能够显著下调肿瘤组织内 SAM 与 SDMA 的表达水平。该研究提供了一种不同于以往任何一种双环母核设计方案的单环母核分子设计方式。

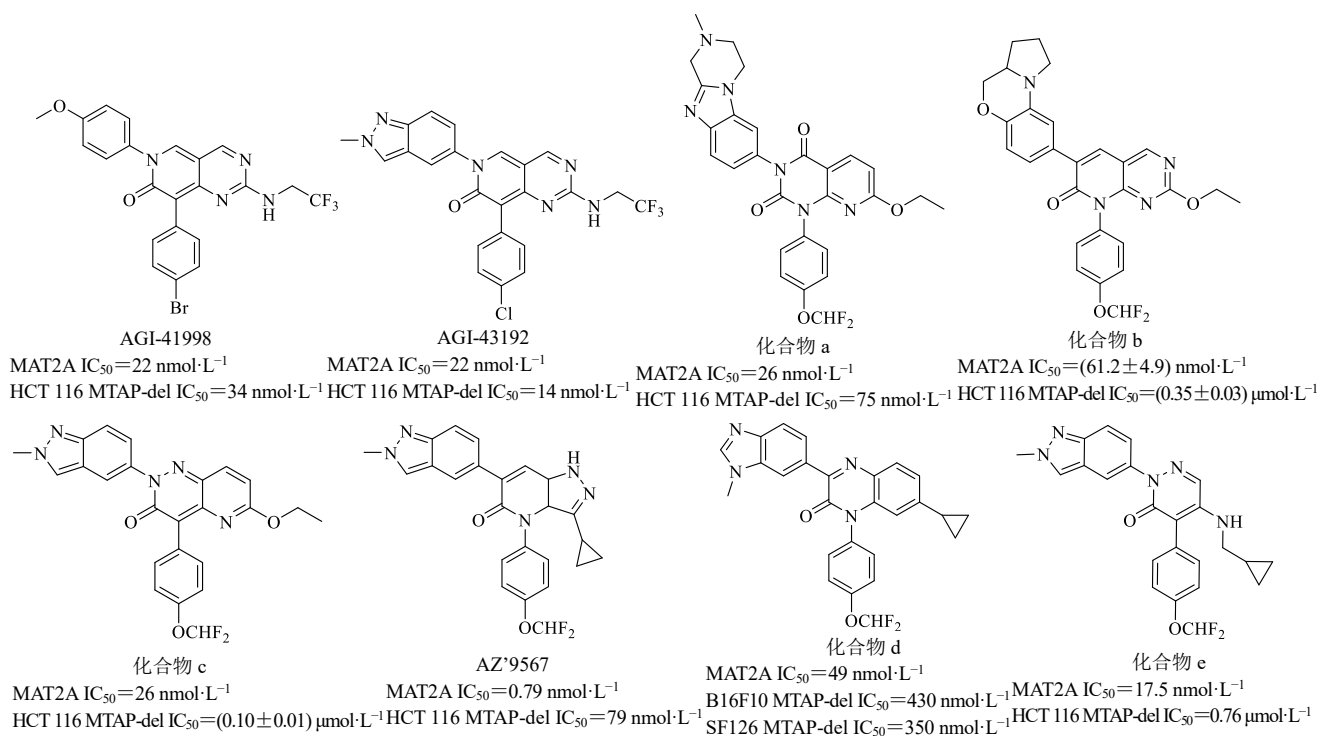


图 6 基于 AG-270 结构启发设计的 MAT2A 抑制剂

Fig. 6 MAT2A Inhibitors inspired by AG-270 structure

2.2.4 基于 AZ-28 母核启发的 MAT2A 变构抑制剂
AstraZeneca 公司 De Fusco 等^[52]采用片段融合策略将 2 类低亲和力片段融合重构, 设计得到 4-氨基-喹唑啉-2-酮类衍生物。在此基础上, 研究人员通过取代基修饰, 优化得到衍生物 AZ-28 (图 7)。药理学活性检测显示, AZ-28 的体外 MAT2A 酶活性抑制 IC_{50} 可达 $22 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 针对 MTAP 基因缺失型 HCT 116 细胞的增殖抑制 IC_{50} 为 $25 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在体内药

效评价中, 对携带 MTAP 缺失型 HCT 116 的 CDX 模型小鼠每日 sc 给药 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 可使小鼠肿瘤组织内 SAM 水平下调 74%, 展现出显著的肿瘤生长抑制效果。晶体结合模式表明, 该化合物可结合 MAT2A 变构口袋, 与关键氨基酸残基 Arg313 形成双齿氢键相互作用。该 4-氨基-喹唑啉-2(1H)-酮类母核结构的发现, 为后续 MAT2A 抑制剂的理性设计与优化提供了分子结构基础。

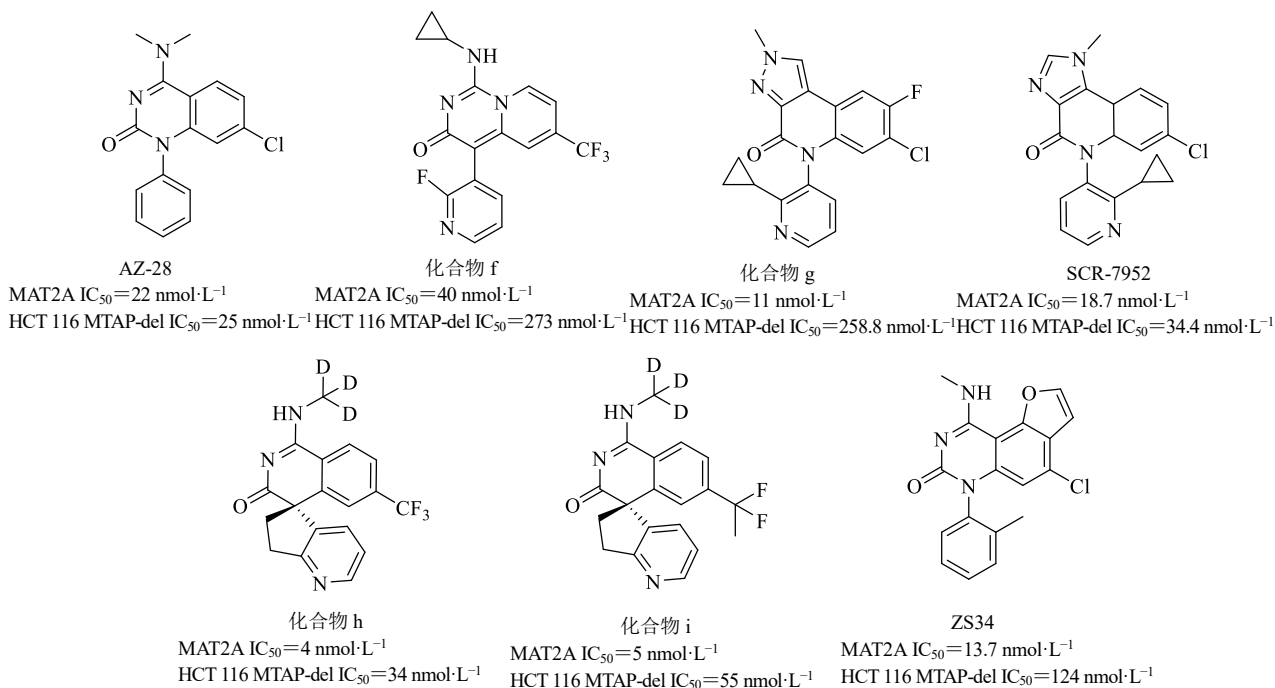


图 7 基于 AZ-28 母核启发的 MAT2A 抑制剂

Fig. 7 MAT2A Inhibitors inspired by the scaffold of AZ-28

人福医药股份公司 Li 等^[53]在 AZ-28 的基础上通过骨架跃迁获得 3H-吡啶并[1,2-c]嘧啶-3-酮核心片段, 并基于该片段开发出化合物 f (图 7)。该化合物酶活性 IC_{50} 值为 $40 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 其 MTAP 基因缺失型 HCT 116 细胞的增殖抑制 IC_{50} 为 $273 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 药动学研究显示, 其体外具有高肝微粒体稳定性以及对 CYP450 酶的低抑制作用, 在小鼠、大鼠及犬类在体模型中, 该化合物具有高血浆药物暴露量的药动学特性。

勤浩医药(苏州)股份有限公司 Faridoon 等^[54]在对 AZ-28 与 MAT2A 结合模式的深入分析后认为, 喹唑啉-2-酮环上 4 位的甲胺基与环上临近的 N 原子之间的空间被适当占据可使配体更接近 Arg313 残基, 从而进一步提高效力。由此设计了 AZ-28 的环化类似物——吡啶并[3,4-c]喹啉-4-酮母核类分子。据此骨架衍生出的化合物 g (图 7) 的酶

抑制 IC_{50} 为 $11 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对 MTAP 基因缺失的 HCT 116 的细胞 IC_{50} 为 $258.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 且具有较高的细胞选择性。该化合物具有良好的药效及药动学特性, 兼具高血浆暴露量、代谢稳定性及口服生物利用度, 并在多种异种移植 MTAP 缺失模型中展现出显著的体内疗效。尤为突出的是, 化合物 g 在大鼠脑部的暴露量显著, 其脑-血浆游离药物分配系数 ($K_{p,uu}$) 高达 0.64, 具有高脑渗透性优势, 为评估 MTAP 缺失脑肿瘤的治疗提供了研究依据。

先声药业集团有限公司 Yu 等^[55]报道了与 AZ-28 具有类似母核的 MAT2A 抑制剂 SCR-7952 (图 7), 该化合物的酶活性 IC_{50} 为 $18.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对 MTAP 缺陷型的 HCT 116 细胞 IC_{50} 为 $34.4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, SCR-7952 对代谢酶影响甚微, 不会升高血浆胆红素水平。此外, 通过系统评估 SCR-7952 与不同类型 PRMT5 抑制剂的联用效果, 发现该化合物与 SAM

竞争性或 MTA 协同性 PRMT5 抑制剂存在显著协同作用。该研究证实了 MAT2A 抑制剂无论是单药使用, 还是与 PRMT5 抑制剂联合用药, 均具备应用潜力。

扬子江药业集团有限公司 Yang 等^[56]设计出了一种可规避 4-氨基-喹唑啉-2-酮结构中 C-N 阻转异构体手性分离问题的螺旋环结构, 通过系统的结构优化, 该公司发现了 2 个先导化合物: 化合物 h (脑渗透型, 图 7) 与化合物 i (脑渗透性有限, 图 7), 二者均具有显著的 MAT2A 酶抑制活性 (IC_{50} 分别为 $4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。在 MTAP 缺陷型 HCT 116 细胞中, 化合物 h 和化合物 i 的 IC_{50} 分别为 $34 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $55 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 2 者均可显著抑制 MTAP 缺失细胞中 SAM 和 SDMA 的生成。此外, 化合物 h 对突变型细胞的选择性指数 (SI) 为 20, 而化合物 i 的 $SI > 181$ 。在 U87 胶质母细胞瘤原位模型中, 化合物 h 仍保持强效抑瘤活性: 在每日给予 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 肿瘤生长抑制率达到 84.4%, 为中枢神经系统 MTAP 缺失肿瘤的治疗提供了新可能。而化合物 i 则因高选择性更适用于非中枢部位 MTAP 缺失癌症的研究。这 2 个分子的结构特征研究为 MAT2A 抑制剂的设计提供了新思路。

Shi 等^[57]在 AZ-28 的基础上, 以并芳环增加与

靶点 π - π 相互作用的骨架跃迁设计策略, 合成一类新型呋喃并[2,3-f]喹唑啉-7(6H)-酮衍生物。其中化合物 ZS34 (图 7) 表现突出, 酶活性 IC_{50} 值低至 $13.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 其对 MTAP 缺陷型的 HCT 116 细胞 IC_{50} 为 $124 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 同时兼具抗增殖活性良好选择性; 安全性方面, 健康小鼠单次 ig $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量后, 14 d 观察期内无小鼠死亡, 亦未出现显著体质量下降; 药效学研究显示, 连续 30 d ig 给予 10、30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的 ZS34, 给药第 18 天时肿瘤生长抑制率分别达 57.3% 和 89.0%, 显著优于 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量阳性对照 AG-270 的抑瘤效果 (抑瘤率 43.4%)。尽管仍需开展更全面的临床前安全性评估, 现有数据已充分证实 ZS34 可作为治疗 MTAP 缺陷型癌症的潜在候选药物。

2.2.5 其他类型的 MAT2A 变构抑制剂 Orion Pharma 公司 Kalliokoski 等^[58]通过开展虚拟筛选并结合 X 射线晶体学确定了活性化合物与 MAT2A 的结合模式, 同时系统探索了其构效关系, 研究团队最终获得了 2 类全新结构骨架: 氮杂吡啶-甲酰胺类和苯并呋喃吡啶氧化物类。其中, 氮杂吡啶-甲酰胺类化合物 j (图 8) 对 MAT2A 酶的抑制活性 IC_{50} 为 $68 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 在 MTAP 缺陷型细胞中抗增殖活性的 IC_{50} 为 $2.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 苯并呋喃吡啶氧化物类化合物

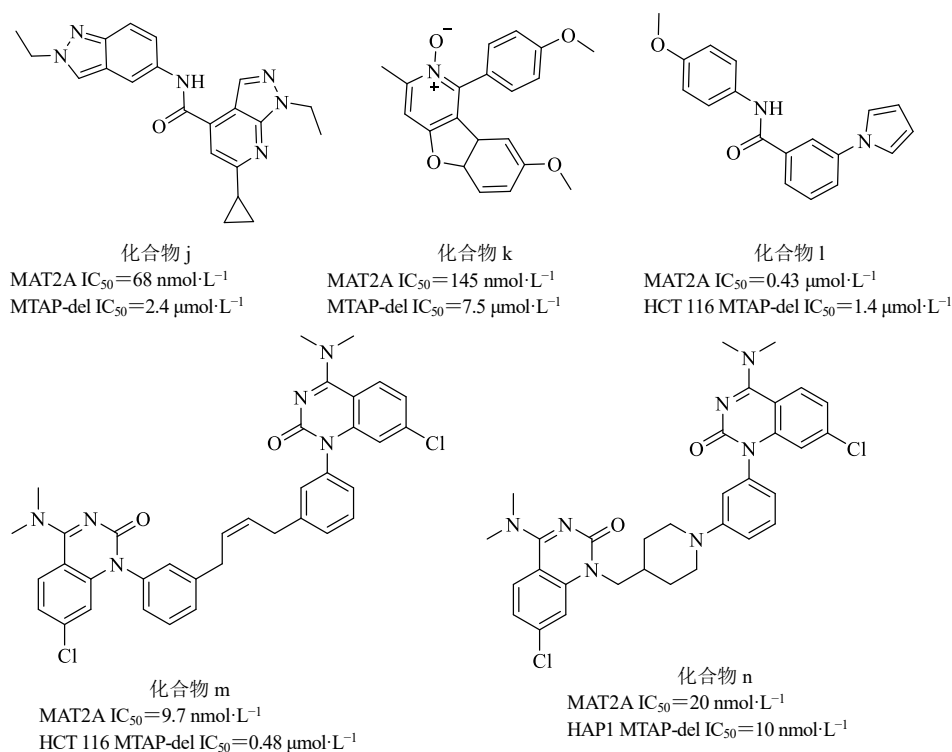


图 8 其他类型的 MAT2A 变构抑制剂

Fig. 8 Other types of allosteric MAT2A inhibitors

k (图 8) 的酶活性 IC_{50} 为 $145 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 抗增殖活性 IC_{50} 为 $7.55 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2 类化合物的表观脂水分分配系数 ($\log D 7.4$) 和溶解度均处于可接受范围, 表现出良好的药物研发潜力。

南开大学 Qi 等^[59]采用虚拟筛选策略并根据药效团结构优化, 最终筛选出 11 个候选分子进行活性评估, 其中效力最强的化合物 1 (图 8) 酶活性 IC_{50} 为 $0.43 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对 MTAP 缺失型 HCT 116 细胞抗肿瘤增殖活性的 IC_{50} 为 $1.4 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。该研究可为新母核的 MAT2A 抑制剂的发现提供更多借鉴。

英矽智能科技(上海)有限公司 Gao 等^[60]虽然借鉴 AZ-28 的分子结构但未使用常见的骨架跃迁策略, 而是采用片段生长策略设计出一系列双分子连接的化合物。其中化合物 m (图 8) 酶抑制活性 IC_{50} 为 $9.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 最大抑制率可达 90%, 其对 MTAP 缺陷型 HCT 116 细胞 IC_{50} 可达 $0.48 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。这种双分子连接的设计策略为 MAT2A 抑制剂的设计提供了新的思路。

Zhou 等^[61]在 AZ-28 与 MAT2A 二聚体复合物的共晶结构指导下, 采用基于片段的连接策略设计并合成了一系列新型 MAT2A 抑制剂。化合物 n (图 8) 的酶抑制活性 IC_{50} 为 $20 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对 MTAP 缺失的 HAP1 细胞抗增殖活性 IC_{50} 为 $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 并且在细胞选择性方面也优于 AZ-28 和 AG-270。分子对接表明其能够占据二聚体界面的对称口袋, 并保持与靶点 Arg313 之间的关键氢键相互作用。

3 MAT2A 抑制剂研发面临的挑战与展望

尽管 MAT2A 靶向治疗展现出良好潜力, 其抑制剂的研发仍面临从药物设计到临床转化的多维度挑战。

第一, MAT2A 抑制剂的长期安全性仍需系统评估。由于 SAM 调控全局甲基化, 持续抑制 MAT2A 可能累及非肿瘤组织, 尤其是细胞更新活跃的组织(如骨髓、肠道上皮)或表观遗传活跃的正常组织, 因此在临床前研究中实施严格的药物安全性评价至关重要。

第二, 在临床转化阶段, 有效性与安全性的平衡也尤为关键。早期临床分子 AG-270 即因剂量相关性肝胆毒性而终止开发。通过协同抗肿瘤效应, MAT2A 抑制剂与 PRMT5 抑制剂 AGI-41998 微管蛋白抑制剂、抗体偶联药物、免疫检查点抑制剂的联合用药降低给药剂量可能是突破当前瓶颈的潜

在方向。

第三, 该靶点同样面临耐药挑战。持续的 MAT2A 抑制剂的使用导致 MAT2A 通过表达代偿性上调^[28,55], 而蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC) 类新型分子模式有望克服这一难题。PROTAC 介导 MAT2A 蛋白降解剂可直接清除靶蛋白, 从根源规避抑制剂诱导的代偿性过表达, 目前该方向尚无研究报道, 具备巨大研发空间。

4 结语

MAT2A 作为肿瘤表观遗传与代谢领域的重要靶点, 长期备受关注, 但其研究热度真正爆发源于与 MTAP 基因缺失所形成的合成致死关系。该策略可高效杀伤肿瘤细胞, 而对 MTAP 正常表达的健康细胞影响甚微, 从而实现对肿瘤的精准靶向。基于这一策略, MAT2A 抑制剂的研发已从早期探索快速推进至临床评估阶段。以 IDE397 为代表的若干分子已进入临床研究, 此外还有一批在活性、选择性、药动学性质及脑穿透能力等方面表现优异的分子已见报道。

尽管 MAT2A 抑制剂在研发过程中面临长期给药可能带来的全身不良反应、抑制剂肝毒性和靶点耐药性等多重挑战, 但随着靶点结构与治疗机制研究的深入、分子设计创新以及临床转化的推进, 该领域已取得积极进展。未来, 结合药物化学优化与联合治疗策略的持续探索, MAT2A 抑制剂有望成为 MTAP 缺失型肿瘤精准治疗的重要方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hogg S J, Beavis P A, Dawson M A, et al. Targeting the epigenetic regulation of antitumour immunity [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(11): 776-800.
- [2] Lu S C, Mato J M. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(4): 1515-1542.
- [3] Cantoni G L. S-Adenosylmethionine; a new intermediate formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate [J]. *J Biol Chem*, 1953, 204(1): 403-416.
- [4] Filipowicz M, Bernsmeier C, Terracciano L, et al. S-adenosyl-methionine and betaine improve early virological response in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15492.
- [5] Xia C Y, Min J S. Methionine-MAT2A-SAM axis controls

- lipid levels by regulating ACSL4 [J]. *Oncol Lett*, 2025, 30(6): 1-10.
- [6] Marjon K, Cameron M J, Quang P, et al. MTAP deletions in cancer create vulnerability to targeting of the MAT2A/PRMT5/RIOK1 axis [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(3): 574-587.
- [7] Rodon J, Johnson M L, George B, et al. MTAP Deletion in oncogenesis: A synthetic lethality scenario [J]. *Cancer Res*, 2026, 86(7): 1558-1569.
- [8] 王鹏飞, 陈奕. 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 在肿瘤发生中的作用及其抑制剂研发现状 [J]. *药学进展*, 2022, 46(12): 884-897.
- Wang P F, Chen Y. The role of methionine adenosyltransferase 2A in tumorigenesis and the development of its inhibitors [J]. *Prog Pharm Sci*, 2022, 46(12): 884-897.
- [9] Li C Z, Gui G, Zhang L, et al. Overview of methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) as an anticancer target: Structure, function, and inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(14): 9531-9547.
- [10] Faridoon, Zhang G P. Journey of methionine adenosyltransferase 2A inhibitors: From bench to advanced clinical trials [J]. *J Med Chem*, 2026, 69(5): 5063-5078.
- [11] Finkelstein J D. Methionine metabolism in mammals [J]. *J Nutr Biochem*, 1990, 1(5): 228-237.
- [12] Kotb M, Mudd S H, Mato J M, et al. Consensus nomenclature for the mammalian methionine adenosyltransferase genes and gene products [J]. *Trends Genet*, 1997, 13(2): 51-52.
- [13] Maldonado L Y, Arsene D, Mato J M, et al. Methionine adenosyltransferases in cancers: Mechanisms of dysregulation and implications for therapy [J]. *Exp Biol Med*, 2018, 243(2): 107-117.
- [14] Marjon K, Kalev P, Marks K. Cancer dependencies: PRMT5 and MAT2A in MTAP/p16-deleted cancers [J]. *Annu Rev Cancer Biol*, 2021, 5: 371-390.
- [15] González B, Pajares M A, Hermoso J A, et al. Crystal structures of methionine adenosyltransferase complexed with substrates and products reveal the methionine-ATP recognition and give insights into the catalytic mechanism [J]. *J Mol Biol*, 2003, 331(2): 407-416.
- [16] Bailey J, Douglas H, Masino L, et al. Human Mat2A uses an ordered kinetic mechanism and is stabilized but not regulated by Mat2B [J]. *Biochemistry*, 2021, 60(47): 3621-3632.
- [17] Niland C N, Ghosh A, Cahill S M, et al. Mechanism and inhibition of human methionine adenosyltransferase 2A [J]. *Biochemistry*, 2021, 60(10): 791-801.
- [18] Murray B, Antonyuk S V, Marina A, et al. Structure and function study of the complex that synthesizes S-adenosylmethionine [J]. *IUCrJ*, 2014, 1(Pt 4): 240-249.
- [19] Xu J, Wu D, Wang S L, et al. MAT2B expression correlates with poor prognosis in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5501-5511.
- [20] Nordgren K K S, Peng Y, Pellemounter L L, et al. Methionine adenosyltransferase 2A/2B and methylation: Gene sequence variation and functional genomics [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(11): 2135-2147.
- [21] Zeng Z, Huang Z Z, Chen C, et al. Cloning and functional characterization of the 5'-flanking region of human methionine adenosyltransferase 1A gene [J]. *Biochem J*, 2000, 346(Pt 2): 475-482.
- [22] Mato J M, Corrales F J, Lu S C, et al. S-Adenosylmethionine: A control switch that regulates liver function [J]. *FASEB J*, 2002, 16(1): 15-26.
- [23] Ramani K, Donoyan S, Tomasi M L, et al. Role of methionine adenosyltransferase $\alpha 2$ and β phosphorylation and stabilization in human hepatic stellate cell trans-differentiation [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(5): 1075-1085.
- [24] Zhao L, Su H Z, Liu X M, et al. mTORC1-c-Myc pathway rewires methionine metabolism for HCC progression through suppressing SIRT4 mediated ADP ribosylation of MAT2A [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 183.
- [25] Torre L, López-Rodas G, Latasa M U, et al. DNA methylation and histone acetylation of rat methionine adenosyltransferase 1A and 2A genes is tissue-specific [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2000, 32(4): 397-404.
- [26] Latasa M U, Boukaba A, García-Trevijano E R, et al. Hepatocyte growth factor induces MAT2A expression and histone acetylation in rat hepatocytes: Role in liver regeneration [J]. *FASEB J*, 2001, 15(7): 1248-1250.
- [27] Yang H, Huang Z Z, Zeng Z, et al. Role of promoter methylation in increased methionine adenosyltransferase 2A expression in human liver cancer [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280(2): G184-G190.
- [28] Quinlan C L, Kaiser S E, Bolaños B, et al. Targeting S-adenosylmethionine biosynthesis with a novel allosteric inhibitor of Mat2A [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(7): 785-792.
- [29] Chen H, Xia M, Lin M, et al. Role of methionine adenosyltransferase 2A and S-adenosylmethionine in mitogen-induced growth of human colon cancer cells [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(1): 207-218.
- [30] Sanderson S M, Gao X, Dai Z W, et al. Methionine

- metabolism in health and cancer: A nexus of diet and precision medicine [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(11): 625-637.
- [31] Bedard G T, Gilaj N, Peregrina K, et al. Combined inhibition of MTAP and MAT2a mimics synthetic lethality in tumor models via PRMT5 inhibition [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(1): 105492.
- [32] Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. MTAP deletion as a therapeutic vulnerability in cancer: From molecular mechanism to clinical targeting [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(24): 11956.
- [33] Blanc R S, Richard S. Arginine methylation: The coming of age [J]. *Mol Cell*, 2017, 65(1): 8-24.
- [34] Yuan Y Y, Nie H. Protein arginine methyltransferase 5: A potential cancer therapeutic target [J]. *Cell Oncol*, 2021, 44(1): 33-44.
- [35] Ross J S, Thummalapalli R, Febres-Aldana C A, et al. Clinical significance of MTAP deletions and their overlap with concurrent oncogenic driver alterations including EGFR in NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2026, 21(3): 103520.
- [36] Konteatis Z, Travins J, Gross S, et al. Discovery of AG-270, a first-in-class oral MAT2A inhibitor for the treatment of tumors with homozygous MTAP deletion [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(8): 4430-4449.
- [37] Gounder M, Johnson M, Heist R S, et al. MAT2A inhibitor AG-270/S095033 in patients with advanced malignancies: A phase I trial [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 423.
- [38] Ling H X. Atropisomers of MAT2A Inhibitors: US, WO2024118830A1 [P]. 2024-06-06.
- [39] Herzberg B, Johnson M, Kim C G, et al. 501LBA LBA Orals: Phase 1 expansion results of IDE397, a first-in-class, oral, MAT2A inhibitor (MAT2Ai) in MTAP deleted(del) non-small cell lung cancer (NSCLC) and urothelial cancer (UC) [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 211: 114979.
- [40] Meng Q Y, Ding X, Liu X S, et al. Abstract 503: ISM3412, a novel and selective MAT2A inhibitor for the treatment of cancer [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(7_Supplement): 503.
- [41] Lombardini J B, Talalay P. Formation, functions and regulatory importance of *S*-adenosyl-*L*-methionine [J]. *Adv Enzyme Regul*, 1971, 9: 349-384.
- [42] Lombardini J B, Sufrin J R. Chemotherapeutic potential of methionine analogue inhibitors of tumor-derived methionine adenosyltransferases [J]. *Biochem Pharmacol*, 1983, 32(3): 489-495.
- [43] Coulter A W, Lombardini J B, Sufrin J R, et al. Structural and conformational analogues of *L*-methionine as inhibitors of the enzymatic synthesis of *S*-adenosyl-*L*-methionine III carbocyclic and heterocyclic amino acids [J]. *Mol Pharmacol*, 1974, 10(2): 319-334.
- [44] Lombardini J B, Coulter A W, Talalay P. Analogues of methionine as substrates and inhibitors of the methionine adenosyltransferase reaction. Deductions concerning the conformation of methionine [J]. *Mol Pharmacol*, 1970, 6(5): 481-499.
- [45] Li M Z, Konteatis Z, Nagaraja N, et al. Leveraging structure-based drug design to identify next-generation MAT2A inhibitors, including brain-penetrant and peripherally efficacious leads [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(6): 4600-4615.
- [46] Zhang S L, Qing L L, Wang Z W, et al. Design and structural optimization of methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) inhibitors with high *in vivo* potency and oral bioavailability [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(7): 4849-4867.
- [47] He H, Wang Z W, Peng X K, et al. Identification of a sonically activated degrader of methionine adenosyltransferase 2A by an *in silico* approach assisted with the hole-electron analysis [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(1): 543-554.
- [48] Wang Z W, Zhou W T, Chen X, et al. Computer-aided design of a fluorescent MAT2A inhibitor for visualized cancer synthetic lethality [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 150: 107582.
- [49] Atkinson S J, Bagal S K, Argyrou A, et al. Development of a series of pyrrolopyridone MAT2A inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(6): 4541-4559.
- [50] Li C Z, Lan X J, Li X G, et al. Discovery of 2(1*H*)-quinoxalinone derivatives as potent and selective MAT2A inhibitors for the treatment of MTAP-deficient cancers [J]. *J Med Chem*, 2025, 68(2): 1222-1244.
- [51] Zhang Y, Wang P F, Xie Z C, et al. Design and discovery of pyridazinone-based MAT2A inhibitors targeting MTAP-deficient cancers [J]. *J Med Chem*, 2026, 69(9): 10104-10121.
- [52] De Fusco C, Schimpl M, Börjesson U, et al. Fragment-based design of a potent MAT2a inhibitor and *in vivo* evaluation in an MTAP null xenograft model [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(10): 6814-6826.
- [53] Li Q, Zang Y, An D, et al. Discovery of potent and oral bioavailable MAT2A inhibitors for the treatment of MTAP-deleted tumors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2023, 14(12): 1876-1881.
- [54] Faridoun, Zheng J Y, Zhang T, et al. Structure-based design and optimization of methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) inhibitors with high selectivity, brain

- penetration, and *in vivo* efficacy [J]. J Med Chem, 2024, 67(11): 9431-9446.
- [55] Yu Z Y, Kuang Y, Xue L T, et al. SCR-7952, a highly selective MAT2A inhibitor, demonstrates synergistic antitumor activities in combination with the S-adenosylmethionine-competitive or the methylthioadenosine-cooperative protein arginine methyltransferase 5 inhibitors in methylthioadenosine phosphorylase-deleted tumors [J]. Med Comm, 2024, 5(10): e705.
- [56] Yang S, Gu X W, Chen L, et al. Discovery of novel spirocyclic MAT2A inhibitors demonstrating high *in vivo* efficacy in MTAP-null xenograft models [J]. J Med Chem, 2025, 68(3): 3480-3494.
- [57] Shi Z H, Lin K X, et al. Furo [2, 3-f] quinazolin-7(6H)-one derivatives as potent, selective, and orally bioavailable MAT2A inhibitors for MTAP-deficient cancer therapy [J]. J Med Chem, 2025, 68(22): 24213-24231.
- [58] Kalliokoski T, Kettunen H, Kumpulainen E, et al. Discovery of novel methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) allosteric inhibitors by structure-based virtual screening [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2023, 94: 129450.
- [59] Qi C C, Yu X H, Zuo S Y, et al. Discovery of potential scaffolds for methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) inhibitors: Virtual screening, synthesis, and biological evaluation [J]. Molecules, 2025, 30(10): 2134.
- [60] Gao F, Ding X Y, Cao Z Y, et al. Discovery of novel MAT2A inhibitors by an allosteric site-compatible fragment growing approach [J]. Bioorg Med Chem, 2024, 100: 117633.
- [61] Zhou Y S, Wang L, Ren R Y, et al. Structure-based discovery of a series of novel MAT2a inhibitors [J]. ACS Med Chem Lett, 2025, 16(4): 646-650.

[责任编辑 刘东博]