· 药咖论坛 ·

靶向癌基因 G-四链体的抗癌小分子研究进展

何毅成，李茂林，傅雯丽，陈硕斌*，谭嘉恒，黄志纾

（中山大学药学院，广东 广州 510275）

[摘要] 癌基因的异常激活是驱动恶性肿瘤发生与发展的关键因素，针对其表达过程进行干预已成为重要的抗癌策略。G-四链体（G-quadruplex，G4）是一类非典型的核酸二级结构，广泛富集于多种癌基因的启动子区域和非编码调控元件中，在基因转录调控中发挥重要作用。近年来，诸多靶向 G4 的小分子被发现能够干预“难靶”癌基因的表达。因此 G4 结构被认为是实现“难靶”癌基因化学干预的潜在突破口。综述靶向癌基因 G4 的小分子配体研究进展，系统总结相关配体的结构类型及其作用机制，旨在为以 G4 结构为靶点的潜在抗癌药物发现提供参考。

[关键词] G-四链体；癌基因；基因表达调控；药物发现

[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）08-0621-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250067

Research Progress of Anticancer Small Molecules Targeting Oncogene G-Quadruplexes

HE Yicheng, LI Maolin, FU Wenli, CHEN Shuobin, TAN Jiaheng, HUANG Zhishu

(School of Pharmaceutical Science, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

[Abstract] Aberrant activation of oncogenes is a key driver of the initiation and progression of malignant tumors, and intervening in their expression process has become an important anticancer strategy. G-quadruplex (G4) is a type of atypical nucleic acid secondary structure that is widely enriched in the promoter regions and non-coding regulatory elements of various oncogenes, playing a crucial role in the regulation of gene transcription. In recent years, numerous small molecules targeting G4 have been found to interfere with the expression of “undruggable” oncogenes. Therefore, the G4 structure is considered a potential breakthrough for achieving chemical intervention in “undruggable” oncogenes. This review summarizes the research progress of small molecule ligands targeting oncogene G4, and systematically outlines the structural types of related ligands and their mechanisms of action, aiming to provide some reference for the discovery of potential anticancer drugs targeting the G4 structure.

[Key words] G-quadruplex; oncogene; gene expression regulation; drug discovery

在真核细胞中，原癌基因与抑癌基因通过协同作用调控细胞生长、增殖、分化及凋亡等关键生命过程。基因突变、扩增、染色体易位及表观修饰等异常事件可导致原癌基因持续激活或抑癌基因失活，进而驱动恶性肿瘤的发生与发展[1]。因此，靶向干预异常的癌基因活性（尤其是抑制异常激活的原癌基因功能）是肿瘤治疗的重要策略。

近年来，多个直接靶向原癌基因 [如 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，*KRAS*）和 B 细胞淋巴瘤-2 基因（B-cell lymphoma-2 gene，*BCL-2*）等] 编码蛋白的小分子药物已获临床批准，例如 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂索托拉西布（sotorasib）和 BCL-2 选择性抑制剂维奈克拉（venetoclax）。这些药物在临床上的成功应用验证了通过抑制原癌基因功能实现抗癌的策略的可行性。然而，许多关键原癌基因 [如髓细胞瘤病毒癌基因同源物（myelocytomatosis viral oncogene homolog，*MYC*）等] 所编码的蛋白因缺乏可成药性结合位点，至今尚无法被小分子有效靶向；此外，已上市的蛋白靶向药物在临床应用中普遍面临获得性耐药问题。因此，开发更安全高效的癌基因功能化学干预策略（尤其是针对当前无药可靶的关键癌基因）已成为肿瘤药物研发领域的研究热点。

靶向癌基因表达调控过程是上述策略中极具价值的研究方向。其中，处于中心法则上游的核酸结构对基因复制、转录及翻译过程具有决定性影响，使其成为重要的潜在干预靶点。靶向并干预核酸结构往往可直接抑制基因表达——例如，反义寡核苷酸、小干扰 RNA 等基于一级结构互补配对原则的核酸药物已取得显著进展，证实了直接干预癌基因核酸结构的可行性[2]。相较于核酸药物，靶向核酸结构的化学小分子具有使用便捷、合成成本低、药代动力学性质优良等优势，是另一类极具潜力的核酸靶向药物形式。然而，传统以双螺旋 DNA 为靶点的细胞毒药物已难以满足精准治疗的

接受日期：2025-05-15

基金项目：国家自然科学基金面上项目（No. 22377153）

* 通信作者：陈硕斌，副教授

研究方向：核酸靶向药物化学

E-mail：chenshb8@mail.sysu.edu.cn

临床需求，因此研究者将目光转向与癌基因调控相关的核酸特殊二级结构上。值得关注的是，G-四链体（G-quadruplex，G4）——一种由富含鸟嘌呤（guanine，G）的 DNA/RNA 序列通过 Höogsteen 氢键介导形成的特殊二级结构，因其在癌基因表达调控区域的显著富集特性，已成为当前研究热点。

大量实验证据表明，可形成 G4 结构的富 G 序列主要富集于癌基因（尤其是 *MYC*，*KRAS*，*BCL-2* 等）的启动子区域、端粒重复序列及非编码调控区域。G4 结构能够通过其空间构象影响 RNA 聚合酶的结合、启动子开放及转录延伸等关键步骤，进而调控基因表达过程[3]。值得注意的是，多种小分子化合物已被证实可通过稳定这些关键 G4 结构抑制癌基因表达，从而延缓肿瘤进展。若干候选药物（如 CX-5461 和 QN-302 等）因其良好的应用前景已进入临床试验阶段[4]。本综述聚焦于 G4 作为癌基因表达调控靶点的研究进展，系统总结了近年报道的 G4 小分子配体的结构类型、靶向特性及抗肿瘤活性，旨在为 G4 配体作为抑制癌基因候选药物的设计策略、作用机制与应用前景提供参考。

1 G4 与癌基因表达

1.1 G4 结构与分布特征

G4 是一类由富含 G 的单链核酸折叠形成的非经典二级结构，其核心单元为 G-四分体（G-quartet）——由 4 个 G 碱基通过 Höogsteen 氢键配对形成，多个四分体通过 π-π 堆叠作用进一步构建稳定的 G4 结构。根据链延伸方向不同，G4 可分为平行型、反平行型及混合型 3 类（见图 1）[5]。G4 的形成往往依赖于细胞内的单价阳离子（尤其是 K^+ 和 Na^+）；此外，多种核酸结合蛋白也会对 G4 的折叠进行调控，例如 Pif1，WRN，BLM 等 G4 解旋酶可解聚 G4 结构，而核仁蛋白等则会促进 G4 结构的形成[6-7]。

应用生物信息学和高通量测序技术，研究者在人类基因组中鉴定出超过 70 万个潜在的 G4 形成序列[8]。这些序列大部分富集于癌基因的启动子、非翻译区等介导基因表达调控的关键区域。已有报道表明，多个关键癌基因如 *MYC*，*KRAS*，*c-KIT* 和血管内皮生长因子基因（vascular endothelial growth factor gene，*VEGF*）的表达受 G4 形成的负调控，这充分体现了 G4 作为癌基因表达调控靶点的巨大潜力[3]。

1.2 G4 动态变化与基因表达调控

富 G 序列广泛分布于基因组与转录组中，在 DNA 层面多集中于启动子及其他调控区域，在 mRNA 层面则主要富集于非翻译区，尤以 5′非翻译区（5′untranslated region，5′UTR）最为显著。这些序列可折叠形成高度有序的 G4 结构，构成动态可逆的空间构象，进而参与基因表达多个环节的精细调控。总体而言，DNA G4 主要调节转录过程，RNA G4 则在翻译及转录后调控中发挥作用；多数情况下表现为抑制效应，但在特定蛋白质介导下也可产生激活效果。

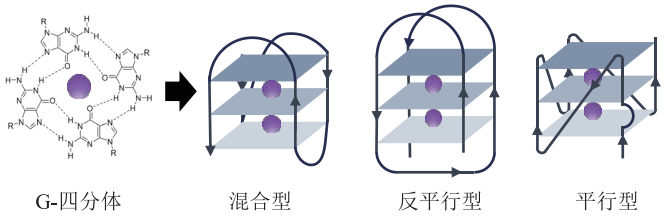


图 1 G4 结构特点示意图

Figure 1 Schematic diagram of the structural features of G4

在 DNA 层面，G4 结构的形成可阻碍 RNA 聚合酶与 DNA 模板结合，从而抑制转录起始。例如，*MYC* 启动子的 Pu27 区域与 *KRAS* 启动子的 NHPPE 区域均可形成平行型 G4，显著降低转录活性[9-10]。而解旋酶如 DDX5 与 DHX9 则能识别并解开这些结构，从而解除空间阻碍以促进转录激活[11]。此外，G4 也可作为结构识别元件，招募转录因子如 SP1，增强其对靶基因的定位与调控能力[12]。

在 RNA 层面，G4 结构多位于 5′UTR，可通过阻碍核糖体的装配显著抑制翻译起始过程，该调控机制已在神经母细胞瘤大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog，*NRAS*）和 *KRAS* 等癌基因中得到证实[13-14]。研究发现，RNA 解旋酶 eIF4A 能够特异性识别并解旋此类 G4 结构，恢复翻译进程，进一步验证了 G4 介导的翻译调控具有可逆性[15]。此外，位于 mRNA 编码区或 3′非翻译区（3′untranslated region，3′UTR）的 G4 还被发现参与翻译延伸、可变剪接及 mRNA 稳定性等环节，影响最终的蛋白表达谱[16]。

综上所述，G4 结构作为关键的空间调控单元，贯穿癌基因从转录到翻译的多个表达层级。其高度结构化、可逆性强且富靶向特征的性质，使其成为“难靶”癌基因功能干预的新兴策略靶点[17-18]。基于此，设计小分子配体以调控 G4 结构稳定性或其

结合蛋白的活性，已成为极具潜力的抗肿瘤药物开发方向。目前，已有多种靶向 G4 的小分子先导化合物被报道，部分已进入临床阶段。下文将根据这些配体所靶向的 G4 类型及其作用机制进行分类综述，以期为后续的药物设计与机制研究提供参考。

2 靶向癌基因 G4 的小分子配体

2.1 泛癌基因 G4 小分子配体

由于富 G 序列在多种癌基因中高度富集，能够广泛稳定 G4 结构的小分子配体通常具备抑制多种癌基因的潜力，这类分子被称为“泛 G4 配体”。其作用机制多通过稳定启动子或其他功能区域的 G4 结构，干扰转录或复制过程，从而实现对癌基因的协同抑制。然而，不同序列形成的 G4 结构在拓扑构象上差异较小，导致大多数 G4 配体缺乏明显的序列选择性，往往能够与多种 G4 结构结合。

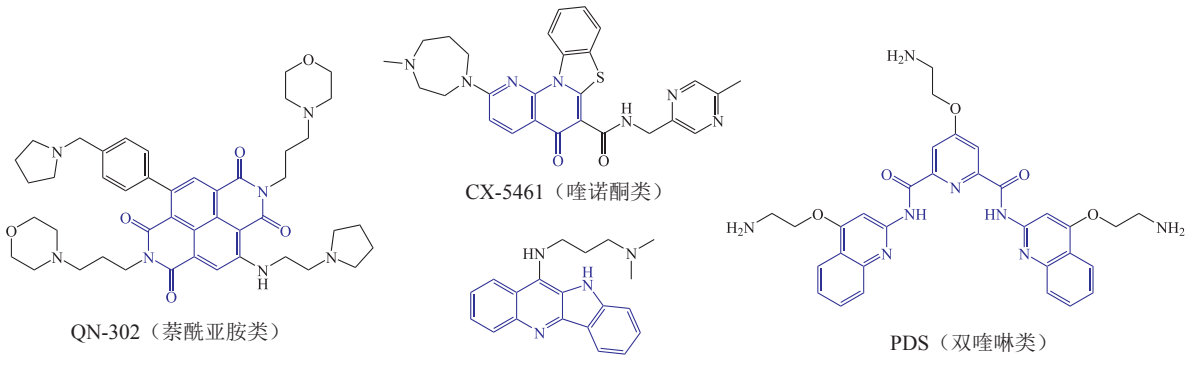
TMPyP4，pyridostatin（PDS） 和 PhenDC3 是目前常用的 G4 靶向工具分子，广泛应用于 G4 功能研究，均具有较强的 G4 稳定能力与泛癌基因调控作用。部分泛 G4 配体已进入临床开发阶段，代表性分子包括萘酰亚胺类衍生物 QN-302 与喹诺酮类化合物 CX-5461（见图 2），二者在多个癌症模型中展现出良好的应用前景。

QN-302 能够稳定包括无翅型 MMTV 整合位点家族基因和 *MYC* 等在内的多个癌基因启动子区的 G4 结构，从而同时抑制多条致癌通路活性 [19]。该分子在多种实体瘤中显示出广泛的抗肿瘤活性，已于 2023 年 8 月获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准进入Ⅰ期临床试验，目前正处于晚期或转移性实体瘤患者中疗效与安全性的评估阶段 [20-21]。

CX-5461 则为另一类作用机制多样的泛 G4 配体。除可稳定 *c-MYC* 和 *c-KIT* 等癌基因的 G4 结构并抑制其表达外，CX-5461 还可干扰复制叉进程，在 G4 富集区域诱导 DNA 损伤反应，特别在乳腺癌易感基因（breast cancer susceptibility gene，*BRCA*）编码蛋白介导的同源重组修复通路缺陷型肿瘤中表现出较强的选择性杀伤效应 [22-25]。因此，其也被归类为一种基于合成致死策略的药物，目前已进入Ⅱ期临床研究，用于治疗 *BRCA* 功能缺陷相关的恶性肿瘤 [26]。CX-5461 与 QN-302 在作用机制上的差异，揭示了泛 G4 配体在结构与作用层面的多样性。

在临床前阶段，亦有若干泛 G4 配体受到关注。例如，源自天然产物白叶藤碱的吲哚并喹啉类化合物 SYUIQ-05（见图 2）最初被发现可稳定 *c-MYC* 的 G4 结构，后续研究发现其对 *BCL-2* 等癌基因的 G4 结构也具有活性 [27-28]。通过引入适配性侧链，其对 G4 结构的选择性可进一步优化。其他代表性分子如 Phen-DC3 与 TMPyP4，也在多项研究中被证实可广泛结合并稳定多种 G4 位点，被广泛用于探索 G4 结构的生物功能与药理学特性 [29-30]。

值得关注的是，PDS（见图 2）作为目前作用谱最广的 G4 配体之一，可结合并稳定数十万个潜在 G4 位点，理论上具备强大的基因调控潜力。然而，多项实验研究表明其抗肿瘤活性有限，提示其作用机制可能不仅限于通过稳定 G4 发挥作用。最新研究认为，PDS 可能通过干扰 G4 结合蛋白而非单纯稳定 G4 结构，改变其在转录调控网络中的功能 [31-33]。这一发现揭示了 G4 配体在分子靶向机制上的复杂性，也为后续优化提供了新的方向。



注：蓝色为母核结构

图 2 代表性泛 G4 配体结构

Figure 2 Representative pan-G4 ligand structure

总体来看，泛 G4 配体因可同时干预多个癌基因的表达，展现出较强的抗肿瘤潜力，并可诱导如 DNA 损伤等下游效应。然而，其靶点选择性不足，可能引发非特异性效应及毒性和副作用，成为临床转化过程中的主要障碍。例如，CX-5461 在Ⅰ期临床试验中整体耐受性良好，但长期使用存在致畸性

等潜在风险，其临床安全性需更多临床数据验证。未来的研究需要在维持 G4 作用效力的同时，进一步提升其选择性与安全性，为广谱抗肿瘤治疗提供更可控的干预策略。

2.2 *MYC* G4 小分子配体

MYC 是最关键的原癌基因之一，其在超过 70% 的肿瘤中呈高表达，是驱动肿瘤发生和进展的核心因子。然而，MYC 蛋白由于本身缺乏可成药的结合口袋，限制了其作为直接小分子靶点的可行性。因此，*MYC* 启动子区域形成的 G4 结构被视为替代性干预靶点，受到广泛关注。

MYC 启动子 G4 是最早被解析的 G4 三维结构之一 [34]，其结构特征明确，为后续小分子配体的结构优化奠定了坚实基础。由于 *MYC* G4 具备较清晰的识别位点，部分泛 G4 配体对其也表现出一定偏好性，因此针对 *MYC* G4 的小分子研发成为 G4 靶向抗癌研究的热点方向。

目前已有 2 种靶向 *MYC* G4 的小分子进入临床试验阶段，即 CX-3543 和 APTO-253（见图 3）。CX-3543 最初被设计为 *MYC* G4 选择性配体，但后续研究发现其主要作用靶点为核糖体 DNA G4，通过抑制 RNA 聚合酶 I 的转录活性诱导细胞凋亡，对 *MYC* 的调控作用有限 [35]。相比之下，APTO-253 更明确聚焦于 *MYC* 基因的转录调控机制，能够稳定 *MYC* G4 结构、下调其表达并诱导急性髓系白血病细胞凋亡 [36]。然而，二者因药代动力学性质及疗效不佳，临床开发均未能持续推进。上述研究揭示，*MYC* G4 靶向策略虽具理论优势，但仍面临配体选择性不足与成药性障碍等关键挑战。

为提升靶点特异性，近年来多个 *MYC* G4-配体复合物的三维结构（如 PDB: 2A5R，2L7V，5W77，6JJ0，2N6C，2MGN）被解析，揭示了小分子通过端面堆叠并辅助形成氢键，与 G4 结构中的平面碱基特异性结合，从而提高靶向选择性。其中，小分子化合物 DC-34 被证实可通过 G4 依赖性机制有效下调癌细胞中 *MYC* 转录，复合物结构显示 DC-34 的芳香平面与 *MYC* G4 四分体之间产生 π-π 相互作用；此外，DC-34 还能与 *MYC* G4 的侧翼残基形成氢键，增强其 G4 的结合能力（PDB：5W77，见图 3）[37]。此外，G4 配体 TMPyP4（PDB: 2A5R）、BMVC（PDB: 6JJ0）和天然产物槲皮素（PDB: 2N6C）与 *MYC* G4 的复合物结构也相继被报道（见图 3）。笔者课题组在前期研究中，基于 G4 端面构象的不完全平面特征，设计合成了具有柔性芳香骨架的咪唑类化合物 IZCZ-3（见图 3），展现出良好的 *MYC* G4 结合选择性 [38]。在此基础上进一步引入糖基侧链，获得的衍生物 **19a**（指文献中化合物序号，下同，见图 3）可识别 G4 的沟槽区域，显著增强亲和力，并提升了水溶性和肿瘤组织富集能力，在动物模型中也表现出良好的抗肿瘤活性与安全性 [39]。除结构优化外，多个新型化学骨架也被开发以提升 *MYC* G4 结合特异性 [40–42]。这些研究进一步证实，通过精细调控芳香结构、取代基定位和电子性质，能够增强对 G4 的结构序列和构象的选择性。此外，笔者课题组近期发现，天然产物血根碱（sanguinarine，SG）及其类似物不仅能稳定 *MYC* G4 结构，还能增强其与调控蛋白 NM23-H2 的结合，进而抑制 *MYC* 转录与肿瘤细胞增殖 [43]。该机制提供了一种通过稳定 G4-蛋白复合物进行间接调控的新策略，为选择性配体设计开辟了新的方向。

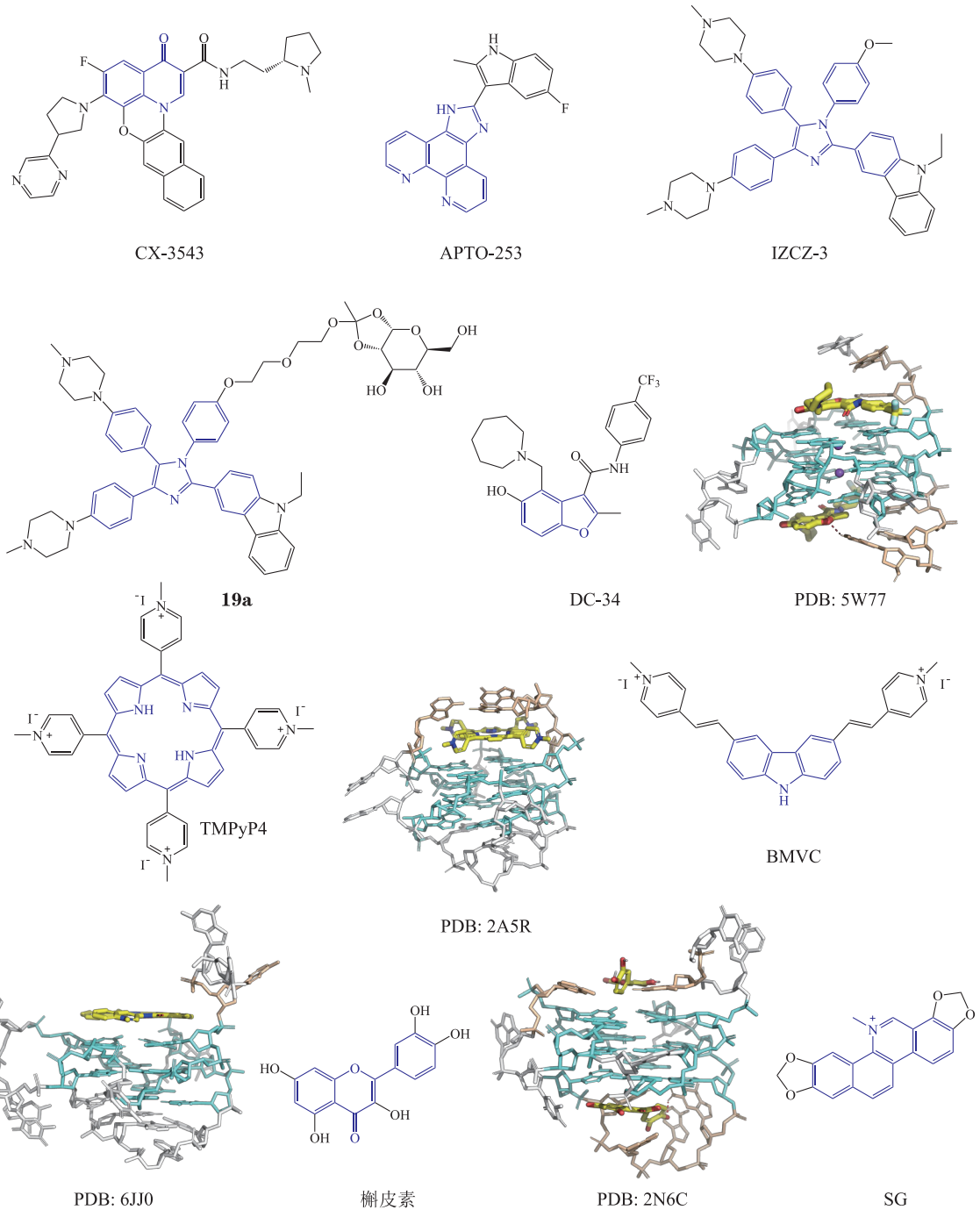
尽管目前在 *MYC* G4 配体的选择性提升方面已取得积极进展，但现有分子普遍以刚性稠环芳香体系为主，仍存在水溶性差、靶点特异性不足以及药代动力学性质不理想等问题。未来研究亟需开发具有柔性调控能力的非平面骨架结构，结合杂环单元、手性中心及侧翼识别基团，在维持 G4 亲和力的基础上，进一步提升其类药性与靶点特异性，推动 *MYC* G4 靶向小分子药物迈向临床应用。

2.3 *RAS* G4 小分子配体

大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（rat sarcoma viral oncogene homolog，*RAS*）编码蛋白介导的 RAS 信号通路异常激活，是人类肿瘤中最常见的分子事件之一。其中 *KRAS*、Harvey 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog，*HRAS*）与 *NRAS* 突变广泛存在于多种实体瘤中，尤以 *KRAS* 突变频率最高 [44]。突变型 RAS 蛋白可通过持续激活下游丝裂原活化蛋白激酶及磷脂酰肌醇 3-激酶等关键信号通路，驱动细胞恶性转化，并增强肿瘤细胞的迁移与侵袭能力。近年来，研究人员在多个 *RAS* 家族成员的基因启动子或 5′ UTR 中相继发现了可折叠为 G4 的富 G 序列，并证实这类结构对基因表达具有调控作用，使其成为潜在的抗癌药物靶点 [45]。

在 *RAS* 家族中，对 *KRAS* 基因的 G4 结构的研究最为深入，其启动子区域存在 DNA G4，而 5′ UTR 中可形成稳定的 RNA G4 结构。在 DNA 层面，多种小分子化合物已被证实可与 *KRAS* 启动子 G4 结合并增强其稳定性，从而抑制 *KRAS* 的转录过程，表现出一定的抗肿瘤活性 [46–47]。在 RNA 层面，多个小分子表现出良好的翻译抑制作用。笔者课题组此前从 RNA G4 探针 QUMA-1 出发，设计获得了具有较高 RNA G4 选择性的配体 **15a**（见图 4），该分子能够稳定 *KRAS* 5′-UTR G4 结构，阻断翻译

启动[48]。值得注意的是，配体 **15a** 在多种 *KRAS* 突变型细胞中均表现出广谱抑制活性，这揭示了 RNA G4 靶向策略在应对 *KRAS* 异质性突变及耐药问题方面的独特优势。



注：蓝色为母核结构

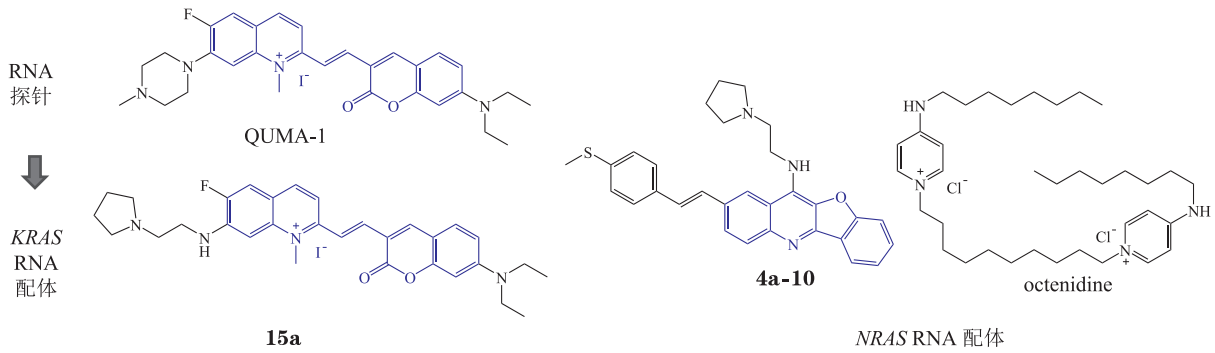
图 3 代表性 *MYC* G4 配体结构及部分复合物结构

Figure 3 Representative *MYC* G4 ligand structure and its complex structure with *MYC* G4

相较于 KRAS，NRAS 目前尚无获得临床批准的小分子蛋白抑制剂，因此其 RNA G4 结构成为重要的替代靶点。已有多个从 DNA G4 配体衍生的小分子（如化合物 **4a-10** 等，见图 4）被发现可结合并稳定 *NRAS* mRNA 中的 G4 结构，进而抑制其翻译，其中部分小分子在黑色素瘤细胞系中展示出显著的抗增殖活性[49–51]。然而，由于 *NRAS* RNA G4 的三维结构尚未解析，目前的配体设计主要依赖于经验导向与高通量筛选。为解决该问题，笔者课题组开发了基于细胞水平的 G4 荧光杂交筛选方法，用于筛选 RNA G4 特异性小分子配体。通过老药筛选策略，发现奥替尼啶（octenidine，见图 4）可选择性结合 *NRAS* RNA

G4 结构，并在 *NRAS* 突变型黑色素瘤中发挥抑制作用[52]，为 RNA G4 靶向药物开发提供了新的路径。

总体来看，*RAS* 基因中的 G4 结构，尤其是 RNA G4，已经成为潜在的抗癌干预热点。与构象相对保守的 DNA G4 相比，RNA G4 由于具备更复杂的高级结构特征（如非典型环区、非配对碱基、弯折构象等），为小分子配体提供了更多可选择性识别的结合位点，可能成为实现癌基因选择性调控的突破口。尽管 RAS 蛋白已实现部分突变型的药物靶向，RNA G4 靶向策略仍有望在应对突变异质性、提高疗效持久性等方面发挥重要补充作用，值得进一步系统探索与优化。



注：蓝色为母核结构

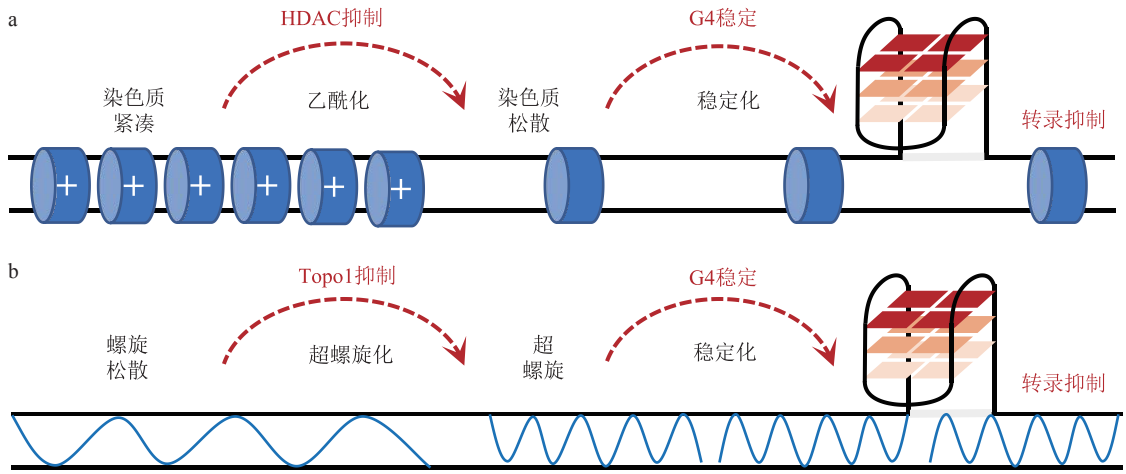
图 4 代表性 *RAS* G4 配体结构

Figure 4 Representative *RAS* G4 ligand structure

2.4 双功能 G4 小分子配体

为增强 G4 配体的抗肿瘤活性，近年来研究者尝试开发同时靶向核酸结构与调控蛋白的多靶点小分子，尤其是兼顾 G4 与 DNA 高级结构调控蛋白的双功能配体，展现出更具前景的药效特征。值得注意的是，基因组 DNA 并非仅以经典双螺旋形式存在：一方面，其通过超螺旋形式参与基因转录调控；另一方面，DNA 还能够与组蛋白紧密缠绕形成染色质结构。这些拓扑与染色质环境的变化不仅影响基因表达，也直接参与 G4 结构的形成与稳定。因此，同时调控 G4 结构及其所处的高级结构环境，有望实现对癌基因表达的协同抑制[53]。

基于该策略的探索主要集中于以下 2 类多靶点分子（见图 5）。其一是拓扑异构酶 1（topoisomerase 1，Topo1）-G4 双靶点配体。这类分子通过抑制 Topo1 以扰乱 DNA 超螺旋状态，同时稳定启动子区 G4 结构，从而显著抑制癌基因转录，部分代表性分子的抑癌活性优于传统 G4 配体[54]。其二是组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）-G4 双靶点配体。抑制 HDAC 可放松染色质结构，增加 G4 形成的空间可能性，协同增强 G4 配体的构象诱导能力。此类分子在多种癌细胞中诱导 G4 形成的区域更广，靶基因谱更丰富，药效也更强[55]。



a：HADC-G4 双功能分子机制图；b：Topo1-G4 双功能分子机制图；HDAC：histone deacetylase（组蛋白去乙酰化酶）；Topo1：topoisomerase 1（拓扑异构酶 1）

图 5 双功能分子作用机制示意图

Figure 5 Schematic diagram of bifunctional molecular mechanism

总体来看，联合调控核酸高级结构与 G4 构象是一种具有潜力的抗癌策略，这类双功能配体能够在维持较高选择性的同时提升药效。然而，多靶点作用机制也可能带来额外的毒性风险，其药理安全性仍需通过系统性评估进一步确认。

3 总结与展望

靶向 G4 结构以调控癌基因表达，正逐步成为核酸靶向药物研究的重要方向。该策略为传统“难成药”靶点提供了全新的干预思路，展现出以核酸高级结构为基础的小分子调控路径的独特潜力。尽管目前已有大量 G4 配体被报道，且少数已进入临床阶段，但整体进展相对滞后，反映出该领域在基础研究与药物转化之间存在巨大差距。G4 靶向药物开发的瓶颈主要集中于 2 个方面：其一，G4 结构在基因组中广泛分布，且空间构象差异有限，导致小分子识别选择性不足，脱靶效应风险高；其二，现有配体设计多依赖大平面芳香环与强正电荷结构，虽有助于增强与 G4 的结合能力，但易引发膜通透性差、非特异性结合强、药代稳定性低等问题，严重制约其成药性。

值得期待的是，随着对 G4 功能机制、三维结构特征及其与蛋白互作网络理解的不断深化，G4 靶向策略正迎来新的转折点。一方面，依托结构生物学、人工智能辅助设计与分子动力学模拟等技术，有望实现 G4 靶点的精确解析与选择性配体的理性设计；另一方面，结合共价抑制、分子胶机制及核酸-蛋白多靶点协同调控等新兴策略，可能打破传统配体设计的局限，扩展 G4 靶向药物的适用范围与作用深度。未来，构建融合化学生物学、结构药理学与转化医学的新型研究体系，推动从 G4 靶点验证到配体优化的系统化流程，或将实现 G4 靶向潜在抗癌策略从“可结合”向“可成药”的关键跨越。

[参考文献]

[1] Zhang S, Xiao X, Yi Y, *et al*. Tumor initiation and early tumorigenesis: molecular mechanisms and interventional targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 149.

[2] Lou W, Zhang L, Wang J. Current status of nucleic acid therapy and its new progress in cancer treatment[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113157.

[3] Kosiol N, Juranek S, Brossart P, *et al*. G-quadruplexes: a promising target for cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 40.

[4] 颜嘉桐, 谭嘉恒. 靶向核酸的小分子药物研究进展 [J]. 药学进展, 2024, 48(8): 613-624.

[5] Spiegel J, Adhikari S, Balasubramanian S. The structure and function of DNA G-quadruplexes[J]. *Trends Chem*, 2020, 2(2): 123-136.

[6] Zhang Z H, Qian S H, Wei D, *et al*. *In vivo* dynamics and regulation of DNA G-quadruplex structures in mammals[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 117.

[7] Chen L, Dickerhoff J, Zheng K W, *et al*. Structural basis for nucleolin recognition of *MYC* promoter G-quadruplex[J]. *Science*, 2025, 388(6744): eadr1752.

[8] Chambers V S, Marsico G, Boutell J M, *et al*. High-throughput sequencing of DNA G-quadruplex structures in the human genome[J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(8): 877-881.

[9] Siddiqui-Jain A, Grand C L, Bearss D J, *et al*. Direct evidence for a G-quadruplex in a promoter region and its targeting with a small molecule to repress *c-MYC* transcription[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(18): 11593-11598.

[10] Cogoi S, Xodo L E. G-quadruplex formation within the promoter of the KRAS proto-oncogene and its effect on transcription[J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(9): 2536-2549.

[11] Wu G, Xing Z, Tran E J, *et al*. DDX5 helicase resolves G-quadruplex and is involved in *MYC* gene transcriptional activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(41): 20453-20461.

[12] Da Ros S, Nicoletto G, Rigo R, *et al*. G-quadruplex modulation of SP1 functional binding sites at the *KIT* proximal promoter[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 329.

[13] Balaratnam S, Torrey Z R, Calabrese D R, *et al*. Investigating the NRAS 5′ UTR as a target for small molecules[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(6): 643-657.e8.

[14] Miglietta G, Cogoi S, Marinello J, *et al*. RNA G-quadruplexes in Kirsten ras (*KRAS*) oncogene as targets for small molecules inhibiting translation[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(23): 9448-9461.

[15] Singh K, Lin J, Lecomte N, *et al*. Targeting eIF4A-dependent translation of *KRAS* signaling molecules[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 2002-2014.

[16] Varshney D, Spiegel J, Zyner K, *et al*. The regulation and functions of DNA and RNA G-quadruplexes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 459-474.

[17] Lejault P, Mitteaux J, Sperti F R, *et al*. How to untie G-quadruplex knots and why?[J]. *Cell Chem Biol*, 2021, 28(4): 436-455.

[18] Sahayasheela V J, Sugiyama H. RNA G-quadruplex in functional regulation of noncoding RNA: challenges and emerging

opportunities[J]. *Cell Chem Biol*, 2024, 31(1): 53–70.

[19] Neidle S. A phenotypic approach to the discovery of potent G-quadruplex targeted drugs[J]. *Molecules*, 2024, 29(15): 3653.

[20] Ahmed A A, Greenhalf W, Palmer D H, *et al*. The potent G-quadruplex-binding compound QN-302 downregulates *S100P* gene expression in cells and in an *in vivo* model of pancreatic cancer[J]. *Molecules*, 2023, 28(6): 2452.

[21] Tosoni B, Naghshineh E, Zanin I, *et al*. The G-quadruplex experimental drug QN-302 impairs liposarcoma cell growth by inhibiting MDM2 expression and restoring p53 levels[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(4): gkaf085.

[22] Sullivan H J, Chen B, Wu C. Molecular dynamics study on the binding of an anticancer DNA G-quadruplex stabilizer, CX-5461, to human telomeric, c-KIT1, and c-Myc G-quadruplexes and a DNA duplex[J]. *J Chem Inf Model*, 2020, 60(10): 5203–5224.

[23] Xu H, Di Antonio M, McKinney S, *et al*. CX-5461 is a DNA G-quadruplex stabilizer with selective lethality in BRCA1/2 deficient tumours[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14432.

[24] Drygin D, Lin A, Bliesath J, *et al*. Targeting RNA polymerase I with an oral small molecule CX-5461 inhibits ribosomal RNA synthesis and solid tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1418–1430.

[25] Koh G C C, Boushaki S, Zhao S J, *et al*. The chemotherapeutic drug CX-5461 is a potent mutagen in cultured human cells[J]. *Nat Genet*, 2024, 56(1): 23–26.

[26] Hilton J, Gelmon K, Bedard P L, *et al*. Results of the phase I CCTG IND.231 trial of CX-5461 in patients with advanced solid tumors enriched for DNA-repair deficiencies[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3607.

[27] Ou T M, Lin J, Lu Y J, *et al*. Inhibition of cell proliferation by quindoline derivative (SYUIQ-05) through its preferential interaction with *c-myc* promoter G-quadruplex[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(16): 5671–5679.

[28] Wang X D, Ou T M, Lu Y J, *et al*. Turning off transcription of the *bcl-2* gene by stabilizing the *bcl-2* promoter quadruplex with quindoline derivatives[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(11): 4390–4398.

[29] Ghosh A, Trajkovski M, Teulade-Fichou M P, *et al*. Phen-DC3 induces refolding of human telomeric DNA into a chair-type antiparallel G-quadruplex through ligand intercalation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(40): e202207384.

[30] Nagesh N, Buscaglia R, Dettler J M, *et al*. Studies on the site and mode of TMPyP4 interactions with Bcl-2 promoter sequence G-Quadruplexes[J]. *Biophys J*, 2010, 98(11): 2628–2633.

[31] Hou Y, Gan T, Fang T, *et al*. G-quadruplex inducer/stabilizer pyridostatin targets SUB1 to promote cytotoxicity of a transplatinum complex[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(6): 3070–3082.

[32] Esain-Garcia I, Kirchner A, Melidis L, *et al*. G-quadruplex DNA structure is a positive regulator of *MYC* transcription[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(7): e2320240121.

[33] Yuan J, He X, Wang Y. G-quadruplex DNA contributes to RNA polymerase II-mediated 3D chromatin architecture[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(16): 8434–8446.

[34] Ambrus A, Chen D, Dai J, *et al*. Solution structure of the biologically relevant G-quadruplex element in the human c-MYC promoter. Implications for G-quadruplex stabilization[J]. *Biochemistry*, 2005, 44(6): 2048–2058.

[35] Drygin D, Siddiqui-Jain A, O'Brien S, *et al*. Anticancer activity of CX-3543: a direct inhibitor of rRNA biogenesis[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(19): 7653–7661.

[36] Local A, Zhang H, Benbatoul K D, *et al*. APTO-253 stabilizes G-quadruplex DNA, inhibits MYC expression, and induces DNA damage in acute myeloid leukemia cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(6): 1177–1186.

[37] Calabrese D R, Chen X, Leon E C, *et al*. Chemical and structural studies provide a mechanistic basis for recognition of the MYC G-quadruplex[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4229.

[38] Hu M H, Wang Y Q, Yu Z Y, *et al*. Discovery of a new four-leaf clover-like ligand as a potent *c-MYC* transcription inhibitor specifically targeting the promoter G-quadruplex[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(6): 2447–2459.

[39] Li M L, Yuan J M, Yuan H, *et al*. Design, synthesis, and evaluation of new sugar-substituted imidazole derivatives as selective *c-MYC* transcription repressors targeting the promoter G-quadruplex[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(19): 12675–12700.

[40] Geng X, Zhang Y, Li S, *et al*. Design, synthesis, and biological evaluation of novel benzimidazolyl isoxazole derivatives as potential c-Myc G4 stabilizers to suppress c-Myc transcription and myeloma growth[J]. *J Mol Struct*, 2023, 1275: 134673.

[41] Cai J H, Yang D Y, Zhang J J, *et al*. Constructing triazole-modified quinazoline derivatives as selective *c-MYC* G-quadruplex ligands and potent anticancer agents through click chemistry[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 144: 107173.

[42] Andreeva D V, Vedekhina T S, Gostev A S, *et al*. Thiadiazole-, selenadiazole- and triazole-fused anthraquinones as G-quadruplex targeting anticancer compounds[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 268: 116222.

[43] Zhong L T, Yuan J M, Fu W L, *et al*. Identification of sanguinarine as

c-MYC transcription inhibitor through enhancing the G-quadruplex-NM23-H2 interactions[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 153: 107842.

[44] Prior I A, Hood F E, Hartley J L. The frequency of Ras mutations in cancer[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(14): 2969–2974.

[45] Cogoi S, Xodo L E. G4 DNA in *ras* genes and its potential in cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(4): 663–674.

[46] Wang K B, Liu Y, Li J, *et al*. Structural insight into the bulge-containing *KRAS* oncogene promoter G-quadruplex bound to berberine and coptisine[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6016.

[47] Zeng L, Wu Q, Wang T, *et al*. Selective stabilization of multiple promoter G-quadruplex DNA by using 2-phenyl-1*H*-imidazole-based tanshinone IIA derivatives and their potential suppressing function in the metastatic breast cancer[J]. *Bioorg Chem*, 2021, 106: 104433.

[48] Li M L, Dai L T, Gao Z Y, *et al*. Discovery of novel coumarin-quinolinium derivatives as pan-KRAS translation inhibitors by targeting 5′-UTR RNA G-quadruplexes[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(3): 1961–1981.

[49] Peng W, Sun Z Y, Zhang Q, *et al*. Design, synthesis, and evaluation of novel *p*-(methylthio)styryl substituted quindoline derivatives as neuroblastoma RAS (NRAS) repressors *via* specific stabilizing the RNA G-quadruplex[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(15): 6629–6646.

[50] Wang X D, Liu Y S, Hu M H. Discovery of an indolium-based, turn-on fluorescent ligand that represses the Neuroblastoma *RAS* expression by targeting the 5′-UTR G-quadruplex structure[J]. *Sens Actuat B Chem*, 2024, 408: 135506.

[51] Chan K H, Zheng B X, Leung A S, *et al*. A NRAS mRNA G-quadruplex structure-targeting small-molecule ligand reactivating DNA damage response in human cancer cells for combination therapy with clinical PI3K inhibitors[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279: 135308.

[52] Chen X C, Tang G X, Dai J, *et al*. Discovery of clinically used octenidine as *NRAS* repressor that effectively inhibits *NRAS*-mutant melanoma[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(7): 5171–5184.

[53] Travers A, Muskhelishvili G. DNA structure and function[J]. *FEBS J*, 2015, 282(12): 2279–2295.

[54] Hu M H, Lin J H. New dibenzoquinoxalines inhibit triple-negative breast cancer growth by dual targeting of topoisomerase 1 and the *c-MYC* G-quadruplex[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(10): 6720–6729.

[55] Jiang X C, Tu F H, Wei L Y, *et al*. Discovery of a novel G-quadruplex and histone deacetylase (HDAC) dual-targeting agent for the treatment of triple-negative breast cancer[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(18): 12346–12366.



[专家介绍] 陈硕斌：中山大学药学院副教授、博士生导师，入选国家重大人才计划青年项目。陈硕斌副教授长期从事以核酸及其互作蛋白为靶标的药物化学生物学研究，重点聚焦于核酸特殊结构 G-四链体及其结合蛋白。研究以高特异性化学工具分子的发现与应用为主线，融合精准检测探针与化学干预先导分子的优势，系统探讨 G-四链体及其互作蛋白，尤其是解旋酶作为潜在药物靶标的可行性与机制。主持国家自然科学基金面上项目、广东省自然科学基金杰出青年基金等多项科研课题。近年来以通信作者在 *J Am Chem Soc*, *Angew Chem Int Ed*, *Nucleic Acids Res*, *Adv Sci*, *J Med Chem* 等国际权威期刊发表论文 40 余篇。多种自主开发的活性小分子与化学探针已在试剂平台销售，并被国内外多个研究团队广泛应用于 G-四链体相关研究。