

# G-四链体DNA的质谱学研究：形成、性质、转变和识别

袁 谷<sup>1</sup>, 李卉卉<sup>1,2</sup>, 周 江<sup>1</sup>, 林 森<sup>1</sup>

(1. 北京大学化学学院, 北京分子科学国家实验室, 生物有机与分子工程教育部重点实验室, 北京 100871;

2. 南京师范大学化学与环境科学学院, 江苏 南京 210097)

## Mass Spectrometry of G-Quadruplex DNA: Formation, Property, Conversion and Recognition

YUAN Gu<sup>1</sup>, LI Hui-hui<sup>1,2</sup>, ZHOU Jiang<sup>1</sup>, LIN Sen

(1. *Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering, Department of Chemical Biology, College of Chemistry, Peking University, Beijing 100871, China;*

2. *School of Chemistry and Environmental Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China)*

**Abstract:** For Bcl-2, VEGF, c-Myc oncogene promoter, we directly observed that the G-rich sequences preferentially adopt G-quadruplex structures by ESI-MS. And the non-covalent interaction of the G-quadruplexes and 34 small molecules was investigated. The dimeric G-quadruplex structures of HIV-1 IN inhibitors were detected by ESI-MS for the first time. We observed the specific binding of a perylene derivative, which could shift the equilibrium to the dimeric G-quadruplex, while the polyamide induced a structural change to the intramolecular one.

**Key words:** ESI-MS; G-quadruplex DNA; recognition

中图分类号: O 657.63

文献标识码: A

文章编号: 1004-2997 (2008) 增刊-106-02

DNA 的二级结构, 包括双螺旋和特殊的G-四链体, 在基因转录复制、癌症发生等生命过程中起非常重要的作用, 已成为新型抗癌药物设计的靶点。研究特定序列DNA特殊二级结构的形成、性质和特异性识别, 对于发展新型的抗癌药物具有重要的科学意义。

近5年研究室重点聚焦在电喷雾质谱法 (ESI-MS) 研究与重大疾病相关的双螺旋和G-四链体DNA的性质和特异性识别<sup>[1-5]</sup>。在以HIV-1基因启动子TATA元件区双螺旋DNA为靶点的研究中, 发展了ESI-MS研究识别分子与HIV-1 DNA间非共价相互作用的分析方法, 发现了对HIV-1基因启动子区具有高亲合力结合的寡聚酰胺分子, 建立了寡聚酰胺探针质谱法识别HIV-1基因TATA元件区单碱基对差异的DNA<sup>[4]</sup>。

本工作使用ESI-MS研究了若干G-四链体DNA的形成和特异性识别, 为新型基因选择药物的研究提供了重要的先导化合物和相关理论依据, 发展了DNA识别质谱分析方法。

### 1 Bcl-2 癌基因启动子区 G-四链体 DNA 的研究

以 Bcl-2 癌基因富 G 序列为靶点, 使用 ESI-MS 方法研究了其 G-四链体的形成和性质。发现了

基金项目: 血管内皮生长因子基因启动子区G-四链体的性质、识别及生物活性研究等 (20872008, 20472009)资助

作者简介: 袁 谷 (1953~), 男 (汉族), 湖北人, 教授, 从事生物有机质谱学研究。E-mail: gu yuan@pku.edu.cn

对 Bcl-2 癌基因 G-四链体 DNA 具有强亲合力的阳离子卟啉衍生物和去氢紫堇碱等识别分子, 观察到识别分子的结合能显著提高其 G-四链体的热稳定性。并发现 DNA 和  $\text{NH}_4\text{OAc}$  浓度, 溶液 pH 值等能诱导其双螺旋和 G-四链体 DNA 共存的平衡体系发生移动。

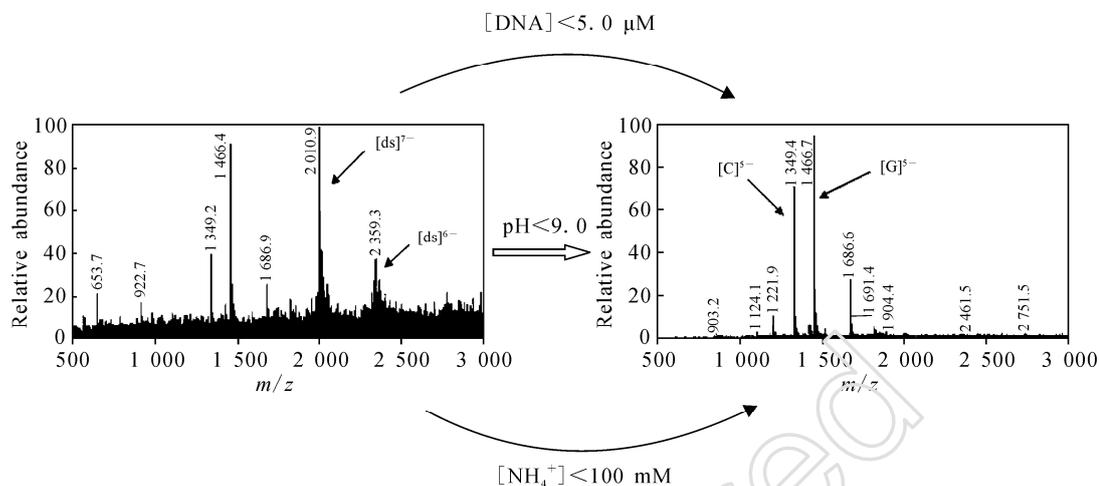


图 1 双链和 G-四链体 DNA 平衡移动的示意图(G:G-四链体, ds:双链, C:富 C 链 DNA)

## 1.2 色谱质谱条件

**1.2.1 仪器和试剂** LCQ DECA XP plus 质谱仪(ESI-MS): 美国 Thermo Finnigan 公司产品; DNA: 上海生工(Sangon)公司产品; 卟啉衍生物: 购自 Sigma 公司。

**1.2.2 质谱条件** 质谱采用负离子模式检测; 喷雾电压: 2.5 kV; 离子传输管温度: 120 °C;  $\text{N}_2$ 气流: 25 arb; 数据的采集和处理使用 ThermoFinnigan 公司的 Xcalibur 软件。

## 2 血管内皮生长因子基因启动子区 G-四链体 DNA 的研究

在质谱法研究血管内皮生长因子(VEGF)基因启动子区 G-四链体的形成和性质中, 观测到  $\text{NH}_4^+$  离子或适量的  $\text{CH}_3\text{OH}$  有利于形成平行链、反平行链共存的分子内 G-四链体, 碱性条件不利于 G-四链体形成; 从 34 种小分子中获得了强亲合力的天然产物分子虎杖苷等。

## 3 小分子与 c-Myc 癌基因 G-四链体 DNA 的识别及其构象的影响

质谱研究结果发现, 小分子与 c-Myc 癌基因序列 G-四链体 DNA 结合的亲和力顺序为: Tel01 > ImImIm β Dp > PyPyPy γ ImImIm β Dp。质谱分析显示, 此 DNA 主要以二链的方式形成了一种特殊的 G-四链体结构, CD 谱结果证实这个特殊结构是正向平行构象的四链体结构。

## 4 HIV-1 整合酶抑制剂 DNA 序列形成的双分子 G-四链体

使用 ESI-MS 质谱法分析 HIV-1 整合酶抑制剂 DNA 序列形成的双分子 G-四链体结构, 发现了二萘嵌苯衍生物能够促进平衡向双分子 G-四链体方向移动, 而寡聚酰胺分子则能够促进平衡向分子内 G-四链体方向移动。

### 参考文献:

- [1] LI H H, YUAN G, DU D M. J Am Soc Mass Spectrom, 2008, 19: 550-559.
- [2] ZHOU J, YUAN G. Chem Eur J, 2007, 13: 5 018-5 023.
- [3] ZHOU J, YUAN G, LIU J J, et al. Chem Eur J, 2007, 13: 945-949.
- [4] LI H H, YUAN G. J Am Soc Mass Spectrom, 2006, 17: 1 742-1 748.
- [5] ZHOU J, YUAN G. Chem Eur J, 2005, 11: 1 157-1 162.