

# 质谱技术在 G-四链体研究中的进展

谭江<sup>1,2</sup>, 李亦舟<sup>1</sup>, 周江<sup>2</sup>

(1. 重庆大学药学院, 重庆 400030; 2. 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871)

**摘要:** G-四链体是通过富含鸟嘌呤的 DNA 或 RNA 序列形成的非典型核酸二级结构, 存在于多种生物系统中, 发挥着调控基因表达的作用, 目前已成为潜在的药物治疗靶点。质谱技术因其灵敏度高、准确度高、样品消耗少等特点, 成为研究 G-四链体结构和 G-四链体/小分子配体结合的强大工具。本文将对 G-四链体的形成、结构、稳定化和碰撞解离行为、小分子识别及结合亲和力、化学计量比的质谱研究, RNA G-四链体结构特征的质谱研究, 以及其他用于 G-四链体构象分析的质谱技术进行综述。

**关键词:** 质谱法; G-四链体; 核酸; 配体分子

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2021)05-0914-12

doi: 10.7538/zpxb.2021.0111

## Progress of Study on G-quadruplex by Mass Spectrometry

TAN Jiang<sup>1,2</sup>, LI Yi-zhou<sup>1</sup>, ZHOU Jiang<sup>2</sup>

(1. School of Pharmacy, Chongqing University, Chongqing 400030, China;

2. Beijing National Laboratory for Molecular Sciences,

College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China)

**Abstract:** The G-quadruplex is an atypical secondary structure of nucleic acid formed by guanine-rich sequences, which exists in a variety of biological systems and plays an important role in regulating gene expression. So it has become a potential drug therapy target. Mass spectrometry technology is widely used in the study of G-quadruplexes because of its high sensitivity, high accuracy and low sample consumption. It has become a powerful tool for studying the structures of G-quadruplexes and the binding of G-quadruplexes with small molecule ligands. Mass spectrometry detection of G-quadruplex formation, binding affinity and stoichiometry, stabilization and collision dissociation behavior of G-quadruplex DNA, progress of MS research on RNA G-quadruplex, and other mass spectrometric techniques for conformational analysis of G-quadruplex would be reviewed in this study.

**Key words:** mass spectrometry; G-quadruplex; nucleic acid; ligand

核酸是由核苷酸单体组成的生物大分子, 是生物体重要的遗传物质, 其结构具有多样

性的特点, 除了能够形成经典的 DNA 双螺旋结构<sup>[1]</sup>、RNA 发卡结构<sup>[2]</sup>外, 还可以形成诸如

G-四链体<sup>[3]</sup>、i-motif<sup>[4]</sup>、Z-DNA<sup>[5]</sup>等非典型的高级结构。G-四链体最早由 Davies 等<sup>[3]</sup>在对鸟嘌呤核苷酸凝胶结构进行 X 射线衍射实验中发现,其结构是富 G 核酸序列的 G 碱基之间通过 Hoogsteen 氢键首先形成 G-四分体平面,再由 2 层及以上的 G-四分体通过  $\pi\pi$  键堆叠而成。因 G-四链体在癌基因的调控与表达过程的重要作用,引起了研究者们极大的兴趣。在人体内有許多可能形成 G-四链体的富含鸟嘌呤的核酸序列,这些富 G 序列主要存在于端粒、基因启动子区及功能基因组等区域<sup>[6-10]</sup>。目前,G-四链体已经成为癌症等相关疾病的重要靶标,同时还在化学不对称催化<sup>[11-14]</sup>、生物传感器<sup>[15-18]</sup>等相关领域被深入研究。

G-四链体结构与性质的研究方法较多,如表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)<sup>[19-20]</sup>、圆二色光谱(circular dichroism, CD)<sup>[21-24]</sup>、差示扫描量热法(DSC)<sup>[25-26]</sup>、X 射线晶体学(X-ray)<sup>[27-29]</sup>、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)<sup>[30-32]</sup>等,但是大多存在核酸样品用量大、数据不直观、操作复杂等局限性<sup>[38]</sup>。而质谱因其灵敏度高、准确度高、样品量少、分析速度快的特点,已成为研究 G-四链体及 G-四链体与小分子配体之间的非共价相互作用不可或缺的工具<sup>[33-43]</sup>。

## 1 G-四链体形成、结构的质谱研究

### 1.1 G-四链体的形成与结构特征

1993 年,Smith 等<sup>[37]</sup>利用电喷雾质谱在乙二胺四乙酸和磷酸钠溶液中观察到 G-四链体的存在。后来,Pauw 等<sup>[33]</sup>在  $H_2O-CH_3OH-NH_4OAc$  体系条件下进一步开展了 G-四链体结构的质谱研究,发现 G-四链体序列与  $NH_4^+$  的结合峰可作为判断 G-四链体平面层数的依据,示于式(1):

$$N_{G-四分体平面层数} - 1 = N_{铵离子的个数} \quad (1)$$

Yuan 等<sup>[39]</sup>同样利用电喷雾质谱研究了四链体 DNA 的形成性质,发现 XGGGGX 序列( $X=T, A, C$ )会自组装形成单纯的四链体,而不是杂链四聚体,并且再次通过质谱验证了中心配位的铵离子数目为 G-四分体平面层数减 1。此外,G-四链体自身的序列变化乃至碱基

突变对自身的二级结构影响也非常重要。周江等<sup>[44]</sup>采用电喷雾质谱(ESI-MS)和圆二色谱法研究了 Kras 基因 G-四链体在部分碱基突变的构象转变,碱基突变使得 G-四链体的结构构象发生变化,稳定性明显降低。

### 1.2 中心阳离子对 G-四链体形成的影响

G-四链体可以由 DNA、RNA、LNA 和 PNA 通过静电引力相互作用形成,但形成 G-四分体平面的内侧氧负离子会造成静电排斥作用,一般会导致形成的 G-四链体结构稳定性差、多态性增加。而加入合适的阳离子恰巧能够中和 G-四链体腔体内的负电荷,提高 G-四链体结构的稳定性。Smith 等<sup>[37]</sup>通过 ESI-MS 首次观察到  $K^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Na^+$  和  $Li^+$  对  $d(CGCG_4GCG)_4$  G-四链体的结合情况,随后报道了  $NH_4^+$ 、 $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ 、 $Ba^{2+}$ 、 $Pb^{2+}$  等阳离子与 G-四链体结合的质谱研究,且这些结果在大多数情况下与通过核磁共振获得的结果相近。其中,大多数阳离子都能起到稳定 G-四链体结构的作用,然而并不是所有阳离子都能够稳定 G-四链体。研究发现,阳离子对 G-四链体的稳定能力主要与阳离子的半径、阳离子与鸟嘌呤 O6 的结合强度,以及阳离子水和自由能有关<sup>[45-46]</sup>。通常,阳离子对 G-四链体的稳定性表现为  $Sr^{2+} > Ba^{2+} > K^+ > Ca^{2+} > Na^+$ 、 $NH_4^+$ 、 $Rb^+ > Mg^{2+} > Li^+ \geq Cs^+$ 。阳离子除了能够稳定 G-四链体外,不同的阳离子还可能诱导 G-四链体形成不同的结构类型。Lu 等<sup>[47]</sup>通过 ESI-MS 和 CD 发现,PW17 G-四链体能够在同一体系条件下与  $Pb^{2+}$  和  $K^+$  竞争结合并形成不同构型的 G-四链体。此外,阳离子浓度也可能影响 G-四链体的结构类型。例如,在  $Na^+$  低浓度条件下,PW17 G-四链体形成反平行结构;而在  $Na^+$  高浓度条件下,则形成杂合 G-四链体结构。

### 1.3 pH 值对 G-四链体形成的质谱研究

G-四链体结构的形成与稳定除了与阳离子有关外,还与溶液 pH 值有关。Yuan 等<sup>[48]</sup>通过设置 3 种不同  $NH_4OH/NH_4OAc/AcOH$  的缓冲溶液,研究了溶液酸碱性对 Bcl-2 G-四链体 $[d(G_3CGCG_3AG_2A_2G_5CG_3)]$ 形成及质谱检测的影响。在  $NH_4OAc$  缓冲溶液条件下,通过 ESI-MS 检测到自由缠绕的单链 DNA 以及



Thomas 等<sup>[61]</sup>首次通过质谱 CAD 碎裂模式研究 G-四链体及其小分子配体的结合。此后, Mazzitelli 等<sup>[62]</sup>发现,具有不同链数量和不同结构的 G-四链体在 CAD 碰撞模式下会产生不同的断裂途径。在一定的能量碰撞情况下,四条链组成的 G-四链体会被解离成三链和单链,相应核酸序列的碱基也会存在不同程度掉落的情况,而双链组成的 G-四链体主要通过前体离子的鸟嘌呤碱基丢失而仅存在部分解离。此外,在三条链组成的 G-四链体 CAD 谱图中观察到更低的单链分离比例。这表明,四链体的不同序列或方向可能会影响 G-四链体的碎裂途径。

Yuan 等<sup>[63]</sup>发现,3 种对 Bcl-2 mRNA G-四链体具有高结合亲和力的天然生物碱(两面针碱、黄藤素和麻黄碱)会导致 G-四链体不同碰撞解离现象。在低能量状态下,G-四链体及其配合物在较低的碰撞能量下均丢失  $\text{NH}_4^+$ 。当碰撞能量增加时,复合物中碱基的丢失比小分子丢失更容易,这表明,生物碱分子与 mRNA G-四链体之间的非共价结合作用较强,并不是依靠简单的静电吸附发生结合。近期, Lee 等<sup>[64]</sup>观察到  $\text{Na}^+$  一种有趣的碰撞诱导解离行为,其特征是在低能量状态下优先同时丢失 2 个 G 配体,在碰撞激活  $\text{Na}^+$  结合的 G-四分体时,可以轻松产生中性氢键二聚体,再次丰富了对 G-四链体结构及性质的认知。

## 2 RNA G-四链体结构的质谱研究

RNA G-四链体是细胞内主要的非常规 RNA 二级结构,具有重要的生物学和病理学作用,受到研究者的重视<sup>[65-72]</sup>。Kim 等<sup>[73]</sup>最早在大肠杆菌中发现长度为 19 个碱基的 RNA 片段能够形成 G-四链体结构,随后又陆续报道了在 mRNA、长链非编码 RNA 和端粒末端中存在 RNA G-四链体。与 DNA G-四链体结构不同的是, RNA 为单链结构,主要存在于细胞质中,不存在像 DNA 一样的双链竞争平衡,能够稳定存在于细胞结构中,可以更直接地参与很多生理过程。因此,探索 RNA 的高级结构对解释诸多关键生物学过程尤为重要。

在常规条件下, DNA 一般可形成 3 种不同的 G-四链体构型,但是 RNA 由于呋喃糖环上

2'-羟基的存在限定了糖苷键的取向,增加了 RNA G-四链体与水分子以及分子内作用力,使 RNA G-四链体通常只能形成热稳定性更高的正平行结构<sup>[74-77]</sup>。因此,在电喷雾质谱实验中, RNA G-四链体通常表现为较低加和电荷的现象,一般为 2~4 电荷,而长链序列电荷一般为 5~11。通常, RNA G-四链体能够被小分子稳定并调控,从而达到抑制致病基因表达的目的。Richter 等<sup>[78]</sup>通过质谱、CD 等仪器手段研究发现, HIV-1 核衣壳蛋白 NCp7 能够结合并展开 HIV-1 RNA G-四链体促进 DNA/RNA 双链体形成,从而允许逆转录进行。但小分子配体的加入却阻碍逆转录过程在逆转录酶和 NCp7 的作用,这种新的机制将为研制抗 HIV-1 药物提供一定的帮助。另外, RNA 容易发生二聚现象。Yuan 等<sup>[57]</sup>在对 miR-1587 与小分子配体的质谱研究中发现, miR-1587 可以在较高浓度  $\text{NH}_4^+$  和分子拥挤环境的诱导下形成上下堆叠的二聚 G-四链体结构,并能够与 2 种药根碱衍生物按照 1:2 的比例结合,但药根碱本身不能够诱导 miR-1587 形成 G-四链体二聚结构。此外还发现<sup>[79]</sup>,与 miR-1587 具有相同序列的 DNA-1587 和 dU-DNA-1587 均不能形成二聚 G-四链体结构,说明 RNA G-四链体发生二聚可能会受到阳离子、核苷酸、小分子配体等多种因素的影响。Li 等<sup>[80]</sup>利用电喷雾电离质谱与圆二色光谱发现,与乳腺癌相关的 miR-92a 启动子区域的富含 G 序列能够在 KCl 或  $\text{NH}_4\text{OAc}$  溶液中形成平行的 G-四链体结构。在高浓度  $\text{NH}_4\text{OAc}$  情况下, ESI-MS 显示具有 4 个铵离子的二聚 G-四链体结构的峰。

此外,通常需要使用退火处理以解开 RNA 的其他二级结构,从而使 RNA G-四链体的结构更偏向于单一结构,但也存在少数情况<sup>[81-83]</sup>。例如, Xu 等<sup>[84]</sup>借助 NMR、CD 和 ESI-MS 等仪器,发现含有 8-溴鸟苷修饰的人类端粒 RNA 序列形成反平行结构的 RNA G-四链体。这些研究增加了我们对于 RNA G-四链体结构性质更深层次的了解。

## 3 G-四链体配体分子的质谱筛选

筛选高亲和力和选择性结合诱导 G-四链体形成并稳定 G-四链体的配体小分子对于相

关疾病的治疗具有重要的意义,目前已有文献报道通过 G-四链体小分子配体调控癌症基因的表达<sup>[85-86]</sup>。质谱在非共价相互作用的检测方面具有高灵敏度、高准确度,并可获得化学计量比等优势,因此广泛应用于 G-四链体的小分子识别研究。根据 G-四链体的特征来看,G-四链体与小分子可能的结合位点包括:G-四链体平面、G-四链体中心通道、侧链碱基、磷酸骨架及其临近沟区等<sup>[87]</sup>。因此,将 G-四链体配体分子按照其结构特征以及作用力类型的方式分为 3 类<sup>[88-89]</sup>:1) 平面堆叠结合的分子;2) 沟区结合分子;3) 侧链结合分子。

### 3.1 配体分子结合亲和力的质谱算法

配体对 G-四链体的亲和力和选择性可以根据质谱中 G-四链体及其结合离子峰强度的特定参数进行评估。为了评价小分子配体与 G-四链体的结合能力,常使用参数 IRa 值定义小分子配体与 G-四链体结构结合能力的强弱<sup>[33,48]</sup>,示于式(2):

$$\text{IRa} = \frac{\sum \text{Ir}[G + nP]^{m-}}{\sum \text{Ir}[G + nP]^{m-} + \sum \text{Ir}[G]^{m-}} \quad (2)$$

其中, $m$  为电荷数, $n$  为结合小分子的个数。分子部分表示 G-四链体与小分子配体复合物所有谱峰的相对强度之和,分母部分表示所有包含 G-四链体峰的相对强度之和。因此,IRa 值表示所有结合占总 G-四链体的比例,该值越大,表示 G-四链体-小分子配体复合物的比例越高,即 G-四链体与小分子配体的亲和力越强。根据这一评价算法,后续就可以利用质谱对配体小分子的结合亲和力进行评价。

### 3.2 高亲和力配体分子的质谱筛选

目前已报道的 G-四链体配体分子大多属于平面堆叠结合小分子,其母核包括喹啉、吡啶、葱醌等芳香基团,主要以  $\pi$ - $\pi$  键与 G-四链体的 G-四分体平面相互作用。Yuan 等<sup>[38]</sup>利用电喷雾质谱法研究了端粒 G-四链体、双链 DNA 与二萘嵌苯类衍生物 (Tel03)、PyPyPyyImImIm $\beta$ Dp、ImImIm $\beta$ Dp 等小分子之间的相互作用,首次在同一体系中检测到小分子对双链、G-四链体 DNA 特异性的识别,发现 Tel03 分子与端粒 G-四链体的结合最强,且有特异的选择性识别。质谱图中同时显示出多种核酸结构及相应结合物的峰,凸显了质谱的化学专一性。Yuan

等<sup>[48]</sup>还利用前述 IRa 质谱算法研究了 7 种小分子与 bcl-2 序列四链体之间的亲和性强弱顺序,并找出了 2 个能够引起四链体与双链 DNA 转化的小分子。

### 3.3 高选择性配体分子的质谱筛选

在平面结合的分子基础上,加入能够增强配体分子结合力、选择性和亲水性的正电荷或易于质子化的氨基团等亲水基团,可以增强沟区或侧链区的静电力、氢键或范德华力。例如,Neidle 等利用质谱发现,TMPy4<sup>[90]</sup>、BSU6039<sup>[91]</sup>、四取代萘酰亚胺分子能够与 d(TAGGGT-TAGGG)<sub>2</sub>G-四链体的平面进行堆叠以及与侧链结合。当配体小分子的共轭平面大于双链中互补碱基对的平面时,会增加小分子配体与 G-四分体的  $\pi$ - $\pi$  堆叠作用,使 G-四链体的稳定性增加,同时实现对 G-四链体的选择性识别。Carla 等<sup>[92]</sup>利用 ESI-MS 与 XRD 对人类端粒 DNA G-四链体与具有平面结构、带有正电荷以及具有芳香基团的 [Au(9-methylcaffein-8-ylidene)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 形成的复合物进行表征,发现 [Au(9-methylcaffein-8-ylidene)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 能够在双螺旋 DNA 存在下选择性地结合 DNA G-四链体结构。Alessandro 等<sup>[93]</sup>通过 ESI-MS 对 3 种不同的 G-四链体结构(人类端粒重复序列的寡核苷酸 HTelo21、2 种人类致癌基因启动子 c-myc、c-kit)、双链 DNA(DK66)与苯并吡啶类生物碱塔斯品碱及其合成类似物的非共价相互作用进行研究,发现塔斯品碱对人类端粒重复序列 HTelo21 和双链寡核苷酸 DK66 具有不同化学计量比的结合。这一研究展示了质谱技术在化学计量比确定方面直观、准确的特性。

Yuan 等<sup>[94]</sup>在具有旋光异构的分子对 N-myc G-四链体识别的质谱研究中发现,当 DNA 样品与粉防己碱配体分子的浓度比为 1:4 时,可以观察到 N-myc G-四链体结合 1 个和 2 个粉防己碱分子的 G-四链体复合物峰,最终结合 2 个配体分子的复合物峰为基峰,几乎无法观测到不结合小配体分子的 G-四链体峰。在相同的实验条件下,异粉防己碱与 N-myc G-四链体结合峰的相对强度较弱,在 50% 以下,不结合配体分子的 N-myc G-四链体为基峰。实验结果表明,配体小分子的旋光异构性对其与 G-四链体的结合有着重要影响。

当配体分子骨架具有一定柔性,其分子结构与 G-四链体不规则沟区相匹配时,也会增大结合选择性。例如, Li 等<sup>[95]</sup>在利用质谱对 c-myc G-四链体的研究中发现,双苄基异喹啉类生物碱——粉防己碱和防己诺林碱能够选择性地与 c-myc G-四链体的单碱基螺旋旋侧链形成中等尺寸的沟区进行结合,同时具有显著的 G-四链体/双链 DNA 选择性和平行链/杂交链 G-四链体选择性。此外,粉防己碱还能够诱导端粒 G-四链体序列发生构象转变。另有报道发现,偏端霉素 A 也能够与 d(TGGGGT)<sub>4</sub> G-四链体的沟区进行结合<sup>[96]</sup>,而芳香族化合物 diamidine DB832 与特殊的 G-四链体结合时<sup>[97]</sup>,会有 2 个小分子堆叠在 G-四链体平面上,此外还会有 3~4 个分子结合在该 G-四链体的沟区。Yuan 等设计了 1 个环状分子 c $\beta$ ,利用质谱验证其可以高选择性地识别 c-myb 原癌基因 G-四链体<sup>[98]</sup>。理论计算显示,c $\beta$  环状分子是在大沟区与 c-myb 四链体侧链部分以氢键相互作用。

## 4 其他用于 G-四链体构象分析的质谱技术

常规的质谱技术很难确定 G-四链体的构型,将传统质谱与其他技术联用将有助于 G-四链体结构的解析,包括 H/D 交换质谱法(HDX-MS)、红外多光子解离质谱法(IRMPD-MS)、离子淌度质谱法(IM-MS)等。

### 4.1 H/D 交换质谱

尽管氢-氘交换质谱已被广泛用于分析蛋白质的结构和动力学<sup>[99]</sup>,但该技术用于 G-四链体结构与性质分析的报道较少。理论上,寡核苷酸上的 H/D 交换可能包含以下几个交换位点:核糖的 5'-和 3'-羟基末端、核糖的 2'-羟基末端、磷酸基团、以及碱基的氨基和亚氨基。因此,H/D 交换可用于 G-四链体的结构分析。研究表明<sup>[100]</sup>,DNA G-四链体在三甲基乙酸铵溶液和 ESI 源条件下,磷酸基团完全 H/D 交换,而交换的碱基会保持标记状态,不会进行反向交换。H/D 交换率不取决于它们的电荷状态和非特异性加合物的存在,而是在很大程度上取决于寡核苷酸的二级结构(氢键状态)。此前,Vairamani 和 Gross<sup>[101]</sup>报道了凝血酶结

合适体 GGTTGGTGTGGTTGG 的 H/D 交换,在气相 H/D 交换条件下,与不带阳离子的适配体相比,带有 K<sup>+</sup> 或 Sr<sup>2+</sup> 结合的适配体具有更紧凑的结构。Gabelica 等<sup>[102]</sup>研究发现,四链体[(TGGGGT)<sub>4</sub> · 3NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]与相应的单链 TGGGGT, DNA 双链体和其他测试的四链体相比,在正离子和负离子模式下能实现较快的 H/D 交换。此外还发现,G-四链体的 H/D 交换主要取决于基本位点对氘化溶剂的可及性。与液相条件下不同的是,气相状态下结构越紧凑的 G-四链体更容易发生快速的 H/D 交换。

### 4.2 红外多光子解离质谱

一直以来,人们对 ESI-MS 产生的气相多电荷 G-四链体离子能否保持其在溶液状态下的结构持有疑问。红外光谱是研究溶液中核酸二级结构的理想方法之一,其已广泛应用于蛋白质的构象分析。Gabelica 等<sup>[103]</sup>通过 IRMPD-MS 对人端粒序列 G-四链体进行结构分析研究,在 1 660~1 673 cm<sup>-1</sup> 处观察到鸟嘌呤 C6-O6 拉伸强度很强,与气相谱带相比,存在着明显的红移。此外,通过对比单链 dTG<sub>4</sub>T 和 d(TTAGGG)<sub>4</sub> 的 G-四链体的红外特征发现,G-四链体结构和随机螺旋状态的 DNA 在 IRMPD 质谱中显示出不同的特征。与无规卷曲 DNA 相比,在 G-四链体 DNA 中观察到鸟嘌呤 C=O 拉伸模式区域显著红移,这是因为 C=O 基团与 G-四链体 DNA 中的其他碱基和铵离子形成氢键。实验证明了人类端粒序列 d(TTAGGG)<sub>4</sub> 中 G-四链体氢键的保守性。

### 4.3 离子淌度质谱

离子淌度质谱是基于离子在飘移管中与缓冲气体碰撞时的碰撞截面不同,将离子按大小和形状进行分离,实现对蛋白质、多肽、核酸及复杂化合物异构体分析的重要工具,因此可以用来对 G-四链体结构进行构象分析。2005 年,Bowers 等<sup>[104]</sup>首次利用离子淌度质谱进行了 G-四链体的结构研究,并成功得到了 4 种不同 G-四链体的碰撞横截面积(CCS),而平行结构和反平行结构具有不同的碰撞横截面积。Gabelica 等<sup>[105]</sup>发现,G-四链体碰撞横截面积与末端堆积和嵌入模型明显一致,末端堆积是具有 G-四链体结构与配体分子的首选结合模式。周江等<sup>[106]</sup>利用离子淌度质谱验证了 c-myc 序

列退火后构象从单体四链体转化形成二聚四链体。最近, Gabelica 等<sup>[107]</sup> 比较了 TMAA/KCl 体系中端粒 RNA 和 DNA G-四链体, 并对离子淌度质谱是否有助于分析 G-四联体拓扑结构进行了评估, 发现气相高电荷状态下的 G-四链体结构更接近溶液状态下 G-四链体的真实结构。但是在液相条件下的低电荷 G-四链体在气相条件下的结构将进一步紧缩, 与真实状态下的 G-四链体结构具有差异。

## 5 展望

在过去的 20 多年, 已经对 G-四链体有了较为广泛深入的研究, 表明 G-四链体结构在调控许多疾病基因的表达过程中发挥着重要的作用。当前的质谱技术在表征核酸高级结构方面具有快捷、灵敏、直观, 以及能够实现化学计量比等检测优势。但是, G-四链体结构具有动态多样性, 容易受到多种因素的影响, 质谱能够提供的构象信息有限, 因此在 G-四链体的结构及性质研究中, 常联合搭配使用 NMR、CD、SPR 等技术对质谱结果进行验证, 从而获得更加全面的结构信息。今后, 随着解析 G-四链体多样性结构的质谱技术与算法的突破, 以及用于区别不同构型、不同核苷酸类型的 G-四链体探针的开发, 将会为 G-四链体的质谱研究带来更大的突破。

## 参考文献:

- [1] WATSON J D, CRICK F H. Molecular structure of nucleic acids, a structure for deoxyribose nucleic acid[J]. *Nature*, 1953, 171(4 356): 737-738.
- [2] SVOBODA P, DI CARA A. Hairpin RNA: a secondary structure of primary importance[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(7/8): 901-908.
- [3] GELLERT M, LIPSETT M N, DAVIES D R. Helix formation by guanylic acid[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1962, 48(12): 2 013-2 018.
- [4] GEHRING K, LEROY J L, GUERON M A. Tetrameric DNA structure with protonated cytosine-cytosine base pairs[J]. *Nature*, 1993, 363(6 429): 561-565.
- [5] WANG A H, QUIGLEY G J, KOLPAK F J, CRAWFORD J L, van BOOM J H, van DER MARELG, RICH A. Molecular structure of a left-handed double helical DNA fragment at atomic resolution[J]. *Nature*, 1979, 282(5 740): 680-686.
- [6] HENDERSON E, HARDIN C C, WALK S K, TINOCO I J R, BLACKBURN E H. Telomeric DNA oligonucleotides form novel intramolecular structures containing guanine-guanine base pairs[J]. *Cell*, 1987, 51(6): 899-908.
- [7] SEN D, GILBERT W. Formation of parallel four-stranded complexes by guanine-rich motifs in DNA and its implications for meiosis[J]. *Nature*, 1988, 334(6 180): 364-366.
- [8] AGGERHOLM T, NANITA S C, KOCH K J, COOKS R G. Clustering of nucleosides in the presence of alkali metals: biologically relevant quartets of guanosine, deoxyguanosine and uridine observed by ESI-MS/MS[J]. *J Mass Spectrom*, 2003, 38(1): 87-97.
- [9] WANG Y, PATEL D J. Solution structure of the Tetrahymena telomeric repeat d(T2G4)4 G-tetraplex[J]. *Structure*, 1994, 2(12): 1 141-1 156.
- [10] WANG Y, PATEL D J. Solution structure of the oxytricha telomeric repeat d[G4(T4G4)3] G-tetraplex[J]. *J Mol Biol*, 1995, 251(1): 76-94.
- [11] PUNT P M, LANGENBERG M D, ALTAN O, CLEVER G H. Modular design of G-quadruplex metalloDNazymes for catalytic C-C bond formations with switchable enantioselectivity[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(9): 3 555-3 561.
- [12] DRY S, JASCHKE A. Tuning the stereoselectivity of a DNA-catalyzed michael addition through covalent modification[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(38): 11 279-11 282.
- [13] ZHAO H, SHEN K. G-quadruplex DNA-based asymmetric catalysis of michael addition: effects of sonication, ligands, and co-solvents[J]. *Bio-technol Prog*, 2016, 32(4): 891-898.
- [14] DEY S, RUHL C L, JASCHKE A. Catalysis of michael additions by covalently modified G-quadruplex DNA[J]. *Chemistry*, 2017, 23(50): 12 162-12 170.
- [15] ZHANG L, ZHANG X, FENG P, HAN Q, LIU W, LU Y, SONG C, LI F. Photodriven regeneration of G-quadruplex aptasensor for sensitively detecting thrombin[J]. *Anal Chem*,

- 2020, 92(11): 7 419-7 424.
- [16] ZHENG Y, CHAI Y, YUAN Y, YUAN R. A pseudo triple-enzyme electrochemical aptasensor based on the amplification of Pt-Pd nanowires and hemin/G-quadruplex[J]. *Anal Chim Acta*, 2014, 834: 45-50.
- [17] LI T, WANG E, DONG S. G-quadruplex-based DNAzyme for facile colorimetric detection of thrombin[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2008 (31): 3 654-3 656.
- [18] LI T, DONG S, WANG E. Label-free colorimetric detection of aqueous mercury ion ( $Hg^{2+}$ ) using  $Hg^{2+}$ -modulated G-quadruplex-based DNAzymes [J]. *Anal Chem*, 2009, 81(6): 2 144-2 149.
- [19] REDMAN J E. Surface plasmon resonance for probing quadruplex folding and interactions with proteins and small molecules[J]. *Methods*, 2007, 43(4): 302-312.
- [20] HALDER K, CHOWDHURY S. Kinetic resolution of bimolecular hybridization versus intramolecular folding in nucleic acids by surface plasmon resonance: application to G-quadruplex/duplex competition in human c-myc promoter[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(14): 4 466-4 474.
- [21] GRAY D M, GRAY C W, MOU T C, WEN J D. CD of single-stranded, double-stranded, and G-quartet nucleic acids in complexes with a single-stranded DNA-binding protein[J]. *Enantiomer*, 2002, 7(2/3): 49-58.
- [22] SUN D, LIU W J, GUO K, RUSCHE J J, EBBINGHAUS S, GOKHALE V, HURLEY L H. The proximal promoter region of the human vascular endothelial growth factor gene has a G-quadruplex structure that can be targeted by G-quadruplex-interactive agents[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(4): 880-889.
- [23] CUI X, YUAN G. Formation and recognition of G-quadruplex in promoter of c-myc oncogene by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Mass Spectrom*, 2011, 46(9): 849-855.
- [24] OKUMUS B, HA T. Real-time observation of G-quadruplex dynamics using single-molecule FRET microscopy[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 608: 81-96.
- [25] PAGANO B, RANDAZZO A, FOTTICCHIA I, NOVELLINO E, PETRACCONI L, GIANCOLA C. Differential scanning calorimetry to investigate G-quadruplexes structural stability[J]. *Methods*, 2013, 64(1): 43-51.
- [26] HADZI S, BONCINA M, LAH J. G-quadruplex stability from DSC measurements[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2 035: 117-130.
- [27] YASAR S, SCHIMELMAN J B, AKSOYOGLU M A, STEINMETZ N F, FRENCH R H, PARSEGHIAN V A, PODGORNIK R. X-ray characterization of mesophases of human telomeric G-quadruplexes and other DNA analogues[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27 079.
- [28] ZIMMERMAN S B. X-ray study by fiber diffraction methods of a self-aggregate of guanosine-5'-phosphate with the same helical parameters as poly(rG)[J]. *J Mol Biol*, 1976, 106(3): 663-672.
- [29] WILLIAMSON J R. G-quartet structures in telomeric DNA[J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 1994, 23: 703-730.
- [30] WEBBA D A, SILVA M. NMR methods for studying quadruplex nucleic acids[J]. *Methods*, 2007, 43(4): 264-277.
- [31] LIPAY J M, MIHAILESCU M R. NMR spectroscopy and kinetic studies of the quadruplex forming RNA r(UGGAGGU)[J]. *Mol Biosyst*, 2009, 5(11): 1 347-1 355.
- [32] WINNERDY F R, BAKALAR B, MAITY A, VANDANA J J, MECHULAM Y, SCHMITT E, PHAN A T. NMR solution and X-ray crystal structures of a DNA molecule containing both right- and left-handed parallel-stranded G-quadruplexes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(15): 8 272-8 281.
- [33] ROSU F, GABELICA V, HOUSSEIER C, COLSON P, PAUW E D. Triplex and quadruplex DNA structures studied by electrospray mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2002, 16(18): 1 729-1 736.
- [34] BIRRENTI M L, BRYAN T M, SAMOSORN S, BECK J L. ESI-MS Investigation of an equilibrium between a bimolecular quadruplex DNA and a duplex DNA/RNA hybrid[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2015, 26(7): 1 165-1 173.
- [35] RUEDA M, LUQUE F J, OROZCO M. G-quadruplexes can maintain their structure in the gas phase[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(11): 3 608-3 619.

- [36] ZHOU J, YUAN G. Specific recognition of human telomeric G-quadruplex DNA with small molecules and the conformational analysis by ESI mass spectrometry and circular dichroism spectropolarimetry[J]. *Chem Eur J*, 2007, 13(17): 5 018-5 023.
- [37] GOODLETT D R, CAMP D G, HARDIN C C, CORREGAN M, SMITH R D. Direct observation of a DNA quadruplex by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Biol Mass Spectrom*, 1993, 22(3): 181-183.
- [38] YUAN G, ZHANG Q, ZHOU J, LI H. Mass spectrometry of G-quadruplex DNA: formation, recognition, property, conversion, and conformation[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2011, 30(6): 1 121-1 142.
- [39] ZHOU J, YUAN G, LIU J J, ZHAN C G. Formation and stability of G-quadruplexes self-assembled from guanine-rich strands[J]. *Chem Eur J*, 2007, 13: 945-949.
- [40] ROMANUCCI V, MARCHAND A, MENDOZA O, D'ALONZO D, ZARRILLI A, GABELICA V, DI FABIO G. Kinetic ESI-MS studies of potent anti-HIV aptamers based on the G-quadruplex forming sequence d(TGGGAG)[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(3): 256-260.
- [41] ANG D L, KELSO C, BECK J L, RALPH S F, HARMAN D G, ALDRICH-WRIGHT J R. A study of Pt(II)-phenanthroline complex interactions with double-stranded and G-quadruplex DNA by ESI-MS, circular dichroism, and computational docking[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2020, 25(3): 429-440.
- [42] RAJU G, SRINIVAS R, REDDY V S, IDRIS M M, KAMAL A, NAGESH N. Interaction of pyrrolobenzodiazepine (PBD) ligands with parallel intermolecular G-quadruplex complex using spectroscopy and ESI-MS[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e35920.
- [43] BAI L P, LIU J, HAN L, HO H M, WANG R, JIANG Z H. Mass spectrometric studies on effects of counter ions of TMPyP4 on binding to human telomeric DNA and RNA G-quadruplexes[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(22): 5 455-5 463.
- [44] 张士伟,李卉卉,周江,杨小弟. 电喷雾质谱法研究 Kras 基因启动子区 G-四链体的形成与性质[J]. *质谱学报*, 2015, 36(6): 521-528.
- ZHANG Shiwei, LI Huihui, ZHOU Jiang, YANG Xiaodi. Formation and properties of G-quadruplex formed from Kras Promoter by ESI-MS[J]. *Journal of Chinese Mass Spectrometry*, 2015, 36(6): 521-528(in Chinese).
- [45] VAIRAMANI M, GROSS M L. G-quadruplex formation of thrombin-binding aptamer detected by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(1): 42-43.
- [46] BHATTACHARYYA D, MIRIHANA ARACHILAGE G, BASU S. Metal cations in G-quadruplex folding and stability[J]. *Front Chem*, 2016, 4: 38.
- [47] YU Z, ZHOU W, MA G, LI Y, FAN L, LI X, LU Y. Insights into the competition between  $K^+$  and  $Pb^{2+}$  binding to a G-quadruplex and discovery of a novel  $K^+$ - $Pb^{2+}$ -quadruplex intermediate[J]. *J Phys Chem B*, 2018, 122(40): 9 382-9 388.
- [48] LI H, LIU Y, LIN S, YUAN G. Spectroscopy probing of the formation, recognition, and conversion of a G-quadruplex in the promoter region of the bcl-2 oncogene[J]. *Chem Eur J*, 2009, 15(10): 2 445-2 452.
- [49] DAVID W M, BRODBELT J, KERWIN S M, THOMAS P W. Investigation of quadruplex oligonucleotide-drug interactions by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2002, 74(9): 2 029-2 033.
- [50] LIU Y, ZHENG B, XU X, YUAN G. Probing the binding affinity of small-molecule natural products to the G-quadruplex in C-myc oncogene by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2010, 24(20): 3 072-3 075.
- [51] PIERCE S E, SHERMAN C L, JAYAWICKRAMARAJAH J, LAWRENCE C M, SESLER J L, BRODBELT J S. ESI-MS characterization of a novel pyrrole-inosine nucleoside that interacts with guanine bases[J]. *Anal Chim Acta*, 2008, 627(1): 129-135.
- [52] BAI L P, HAGIHARA M, JIANG Z H, NAKATANI K. Ligand binding to tandem G quadruplexes from human telomeric DNA[J]. *Chem-biochem*, 2008, 9(16): 2 583-2 587.
- [53] TURNER K B, MONTI S A, FABRIS D. Like polarity ion/ion reactions enable the investigation of specific metal interactions in nucleic acids and

- their noncovalent assemblies[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(40): 13 353-13 363.
- [54] EVANS S E, MENDEZ M A, TURNER K B, KEATING L R, GRIMES R T, MELCHOIR S, SZALAI V A. End-stacking of copper cationic porphyrins on parallel-stranded guanine quadruplexes[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2007, 12(8): 1 235-1 249.
- [55] ROMANUCCI V, MARCHAND A, MENDOZA O, D'ALONZO D, ZARRELLI A, GABELICA V, DI FABIO G. Kinetic ESI-MS studies of potent anti-HIV aptamers based on the G-quadruplex forming sequence d(TGGGAG)[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(3): 256-260.
- [56] FERREIRA R, MARCHAND A, GABELICA V. Mass spectrometry and ion mobility spectrometry of G-quadruplexes. A study of solvent effects on dimer formation and structural transitions in the telomeric DNA sequence d(TAGGGTTAGGGT)[J]. *Methods*, 2012, 57(1): 56-63.
- [57] TAN W, YI L, ZHU Z, ZHANG L, ZHOU J, YUAN G. Hsa-miR-1587 G-quadruplex formation and dimerization induced by  $\text{NH}_4^+$ , molecular crowding environment and jatrorrhizine derivatives[J]. *Talanta*, 2018, 179: 337-343.
- [58] MARCHAND A, GABELICA V. Native electrospray mass spectrometry of DNA G-quadruplexes in potassium solution[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2014, 25(7): 1 146-1 154.
- [59] SCALABRIN M, PALUMBO M, RICHTER S N. Highly improved electrospray ionization-mass spectrometry detection of G-quadruplex-folded oligonucleotides and their complexes with small molecules[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(17): 8 632-8 637.
- [60] BASIRI B, van HATTUM H, van DONGEN W D, MURPH M M, BARTLETT M G. The role of fluorinated alcohols as mobile phase modifiers for LC-MS analysis of oligonucleotides[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2017, 28(1): 190-199.
- [61] DAVID W M, BRODBELT J, KERWIN S M, THOMAS P W. Investigation of quadruplex oligonucleotide-drug interactions by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2002, 74(9): 2 029-2 033.
- [62] MAZZITELLI C L, WANG J, SMITH S I, BRODBELT J S. Gas-phase stability of G-quadruplex DNA determined by electrospray ionization tandem mass spectrometry and molecular dynamics simulations[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2007, 18(10): 1 760-1 773.
- [63] TAN W, YUAN G. Electrospray ionization mass spectrometric exploration of the high-affinity binding of three natural alkaloids with the mRNA G-quadruplex in the BCL2 5'-untranslated region[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2013, 27(4): 560-564.
- [64] LEE C, CHOI Y K, LEE S, HAN S Y. Hydrogen bonding influences collision-induced dissociation of  $\text{Na}^+$ -bound guanine tetrads[J]. *J Mass Spectrom*, 2020, 56(4): e4582.
- [65] XU Y, KAMINAGA K, KOMIYAMA M. G-quadruplex formation by human telomeric repeats-containing RNA in  $\text{Na}^+$  solution[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(33): 11 179-11 184.
- [66] XIAO C D, SHIBATA T, YAMAMOTO Y, XU Y. An intramolecular antiparallel G-quadruplex formed by human telomere RNA[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2018, 54(32): 3 944-3 946.
- [67] LYU K, CHOW E Y, MOU X, CHAN T F, KWOK C K. RNA G-quadruplexes (rG4s): genomics and biological functions[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(10): 5 426-5 450.
- [68] VARSHNEY D, SPIEGEL J, ZYNER K, TANNAHILL D, BALASUBRAMANIAN S. The regulation and functions of DNA and RNA G-quadruplexes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 459-474.
- [69] HUPPERT J L, BUGAUT A, KUMARI S, BALASUBRAMANIAN S. G-quadruplexes: the beginning and end of UTRs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(19): 6 260-6 268.
- [70] FAY M M, LYONS S M, IVANOV P. RNA G-quadruplexes in biology: principles and molecular mechanisms[J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(14): 2 127-2 147.
- [71] KHAREL P, BALARATNAM S, BEALS N, BASU S. The role of RNA G-quadruplexes in human diseases and therapeutic strategies[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2020, 11(1): e1568.
- [72] MILLEVOIS, MOINE H, VAGNER S. G-quadruplexes in RNA biology[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2012, 3(4): 495-507.
- [73] YADAV P, KIM N, KUMARI M, VERMA S,

- SHARMA T K, YADAV V, KUMAR A. G-quadruplex structures in bacteria: biological relevance and potential as an antimicrobial target[J]. *J Bacteriol*, 2021, 203(13): e0057720.
- [74] BUGAUT A, BALASUBBRAMANIAN S. A sequence-independent study of the influence of short loop lengths on the stability and topology of intramolecular DNA G-quadruplexes[J]. *Biochemistry*, 2008, 47(2): 689-697.
- [75] ZHANG D H, FUJIMOTO T, SAXENA S, YU H Q, MIYOSHI D, SUGIMOTO N. Monomorphic RNA G-quadruplex and polymorphic DNA G-quadruplex structures responding to cellular environmental factors[J]. *Biochemistry*, 2010, 49(21): 4 554-4 563.
- [76] ARORA A, NAIR D R, MAITI S. Effect of flanking bases on quadruplex stability and Watson-Crick duplex competition[J]. *FEBS J*, 2009, 276(13): 3 628-3 640.
- [77] JOACHIMI A, BENZ A, HARTIG JS. A comparison of DNA and RNA quadruplex structures and stabilities[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(19): 6 811-6 815.
- [78] BUTOVSKAYA E, SOLDA P, SCALABRIN M, NADAI M, RICHTER S N. HIV-1 nucleocapsid protein unfolds stable RNA G-quadruplexes in the viral genome and is Inhibited by G-quadruplex ligands[J]. *ACS Infect Dis*, 2019, 5(12): 2 127-2 135.
- [79] LI F, TAN W, CHEN H, ZHOU J, XU M, YUAN G. Up- and down regulation of mature miR-1587 function by modulating its G-quadruplex structure and using small molecules[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 127-134.
- [80] XI M, LI Y, ZHOU J. Exploration of the formation and structure characteristics of a miR-92a promoter G-quadruplex by ESI-MS and CD[J]. *Talanta*, 2020, 211: 120 708.
- [81] HUANG H, SUSLOV N B, LI N S, SHELKE S A, EVANS M E, KOLDOBSKAYA Y, RICE P A, PICCIRILLI J A. A G-quadruplex-containing RNA activates fluorescence in a GFP-like fluorophore[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(8): 686-691.
- [82] WARNER K D, CHEN M C, SONG W, STRACK R L, THORN A, JAFFREY S R, AMARE A R. Structural basis for activity of highly efficient RNA mimics of green fluorescent protein[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21(8): 658-663.
- [83] XIAO C D, SHIBATA T, YAMAMOTO Y, XU Y. An intramolecular antiparallel G-quadruplex formed by human telomere RNA[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2018, 54(32): 3 944-3 946.
- [84] XIAO C D, ISHIZUKA T, XU Y. Antiparallel RNA G-quadruplex formed by human telomere RNA containing 8-bromoguanosine[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6 695.
- [85] HANSEL-HERTSCH R, SIMEONE A, SHEA A, HUI W, ZYNER K G, MARSICO G, RUEDA O M, BRUNA A, MARTIN A, ZHANG X, ADHIKARI S, TANNAHILL D, CALDAS C, BALASUBBRAMANIAN S. Landscape of G-quadruplex DNA structural regions in breast cancer[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(9): 878-883.
- [86] NAKANISHI C, SEIMIYA H. G-quadruplex in cancer biology and drug discovery[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(1): 45-50.
- [87] BOCHMAN M L, PAESCHKE K, ZAKIAN V A. DNA secondary structures: stability and function of G-quadruplex structures[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(11): 770-780.
- [88] GEORGIADES S N, Abd KARIM N H, Suntharalingam K, VILAR R. Interaction of metal complexes with G-quadruplex DNA[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49(24): 4 020-4 034.
- [89] XIONG Y X, HUANG Z S, TAN J H. Targeting G-quadruplex nucleic acids with heterocyclic alkaloids and their derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 538-551.
- [90] NAGESH N, BUSCAGLIA R, DETTLER J M, LEWIS E A. Studies on the site and mode of TMPyP4 interactions with Bcl-2 promoter sequence G-Quadruplexes[J]. *Biophys J*, 2010, 98(11): 2 628-2 633.
- [91] HAIDER S M, PARKINSON G N, NEIDLE S. Structure of a G-quadruplex-ligand complex[J]. *J Mol Biol*, 2003, 326(1): 117-125.
- [92] BAZZICALUPI C, FERRARONI M, PAPI F, MASSAI L, BERTRAND B, MESSORI L, GRATTERI P, CASINI A. Determinants for tight and selective binding of a medicinal dicarbene gold(I) complex to a telomeric DNA G-quad-

- ruplex; a joint ESI MS and XRD investigation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(13): 4 256-4 259.
- [93] FRANCESCHIN M, NOCIONI D, BIROCCIO A, MICHELI E, CACCHIONE S, CINGOLANI C, VENDITTI A, ZIZZA P, BIANCO A, ALTIERI A. Design and synthesis of a new dimeric xanthone derivative; enhancement of G-quadruplex selectivity and telomere damage[J]. *Org Biomol Chem*, 2014, 12(47): 9 572-9 582.
- [94] LI F, CHEN H, ZHOU J, YUAN G. Exploration of the selective recognition of the G-quadruplex in the N-myc oncogene by electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2015, 29(3): 247-252.
- [95] LI F, GUO D, KANG L. Study on the recognition of G-quadruplexes by two stereoisomers of alkaloids [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2019, 411(21): 5 555-5 561.
- [96] MARTINO L, VIRNO A, PAGANO B, VIRGILIO A, di MICCO S, GALEONE A, GIANCOLA C, BIFULCO G, MAYOL L, RANDAZZO A. Structural and thermodynamic studies of the interaction of distamycin A with the parallel quadruplex structure [d(TGGGGT)]<sub>4</sub>[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(51): 16 048-16 056.
- [97] NANJUNDA R, MUSETTI C, KUMARA, ISMAIL M A, FARAHAT A A, WANG S, SISSI C, PALUMBO, M, BOYKIN D W, WILSON W D. Heterocyclic dications as a new class of telomeric G-quadruplex targeting agents[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(14): 1 934-1 947.
- [98] CUI X, ZHANG Q, CHEN H, ZHOU J, YUAN G. ESI mass spectrometric exploration of selective recognition of G-quadruplex in c-myc oncogene promoter using a novel flexible cyclic polyamide[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2014, 25(4): 684-691.
- [99] ABZALIMOV R R, KAPLAN D A, EASTERLING M L, KALTASHOV I A. Protein conformations can be probed in top-down HDX MS experiments utilizing electron transfer dissociation of protein ions without hydrogen scrambling[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2009, 20(8): 1 514-1 517.
- [100] LARGY E, GABELICA V. Native hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry of structured DNA oligonucleotides[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(6): 4 402-4 410.
- [101] VAIRAMANI M, GROSS M L. G-quadruplex formation of thrombin-binding aptamer detected by electrospray ionization mass spectrometry [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(1): 42-43.
- [102] GABELICA V, ROSU F, WITT M, BAYKUT G, de PAUW E. Fast gas-phase hydrogen/deuterium exchange observed for a DNA G-quadruplex[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19(2): 201-208.
- [103] GABELICA V, ROSU F, de PAUW E, LEMAIRE J, GILLET J C, POULLY J C, LECOMTE F, GREGOIRE G, SCHERMANN J P, DESFRANCOIS C. Infrared signature of DNA G-quadruplexes in the gas phase[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(6): 1 810-1 811.
- [104] BAKER E S, BERNSTEIN S L, BOWERS M T. Structural characterization of G-quadruplexes in deoxyguanosine clusters using ion mobility mass spectrometry[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2005, 16(7): 989-997.
- [105] GABELICA V, BAKER E S, TEULADE-FICHOU M P, de PAUW E, BOWERS M T. Stabilization and structure of telomeric and c-myc region intramolecular G-quadruplexes; the role of central cations and small planar ligands[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(4): 895-904.
- [106] 周江,袁谷, BOWERS M T. 电喷雾质谱法研究退火条件对 c-myc 启动子序列构象的影响[J]. *质谱学报*, 2008, 29(增刊): 213-214. ZHOU Jiang, YUAN Gu, BOWERS M T. Effect of annealing on the conformation of the c-myc promoter sequence by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Journal of Chinese Mass Spectrometry*, 2008, 29(Suppl): 213-214 (in Chinese).
- [107] D'ATRI V, GABELICA V. DNA and RNA telomeric G-quadruplexes: what topology features can be inferred from ion mobility mass spectrometry?[J]. *Analyst*, 2019, 144(20): 6 074-6 088.

(收稿日期:2021-06-28;修回日期:2021-07-12)