研究解析人端粒杂合四链体高分辨三维结构

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40732.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究解析人端粒杂合四链体高分辨三维结构
。近日，中国科学院合肥物质科学研究院依托稳态强磁场实验装置超导磁体SM3及配套NMR系统，解析了由人类端粒DNA与TERRA RNA形成的异分子间杂合型G-四链体（G-Quadruplex，以下简称GQ）的原子级三维精细结构。

GQ在基因组转录、复制、端粒维持等生物学过程中发挥调控功能。RNA-DNA杂合型G-四链体（RDQ）在人类基因组中的潜在形成位点远超传统GQ，但其高分辨三维结构在PDB数据库中尚未被报道，制约了RDQ的功能研究与靶向药物开发。此外，RNA
GQ长期以来被认为拓扑结构单一。因2-OH的存在，rG残基几乎被锁定在*anti*构象，使天然RNA GQ几乎被预测折叠成平行拓扑结构。而DNA
GQ展现出丰富的结构多态性，dG残基可自由
地在*syn*与*anti*
之间切换。DNA链与RNA链共同组装成RDQ时，究竟谁主导整体折叠构型、谁被动适配，仍是亟待解析的关键科学问题。

该研究利用
液体NMR技术，解析了
由人源端粒DNA链d(GGGTTAGGGTTAGGG)（*htel3ΔT*）与端粒单重复TERRA RNA链r(UAGGGU)（*rP1*
）组装的RDQ全原子三维结构。实验显示，由于DNA链残基在该RDQ复合物中具有数量优势，其固有的结构多态性“迫使”整个体系采纳（3+1）杂合型拓扑。为满足这一拓扑的立体化学要求，RNA链中的rG23残基采取*syn*构象。这打破了“RNA
G-四链体中rG只能以*anti*
构象存在”的传统认知，证实RNA残基在天然RDQ组装中具备此前未曾被预料到的结构可塑性。

此外，RDQ在功能层面展现出双重生物学潜力。长链RNA及其降解的短链RNA片段可协同促进同源DNA双链解旋并参与R-loop的形成与稳定；RDQ的形成为其组成的DNA和RNA链提供核酸酶保护的庇护平台，并延长两者的酶促降解半衰期。

这项研究为理解RDQ在R-loop中的功能机制和端粒保护作用奠定了结构基础，并为靶向RDQ的药物设计提供了直观的结构模型。

相关研究成果发表在《美国化学会志》（*JACS*

）上。研究工作得到国家自然科学基金、中国博士后基金、国家资助博士后研究人员计划（A档）等的支持。

论文链接

RDQ（*htel3Δ T/rP1*）结构形成示意图及其对端粒末端的保护作用

研究团队单位：合肥物质科学研究院

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发