

用单分子磁镊研究顺铂导致的 DNA 凝聚*

张兴华 肖 彬 侯锡苗 徐春华 王鹏业 李 明†

(中国科学院物理研究所北京凝聚态物理国家实验室 北京 100190)

(2009 年 3 月 6 日收到 2009 年 3 月 24 日收到修改稿)

本文报道了用单分子磁镊研究抗癌药顺铂导致的 DNA 凝聚过程. 结果表明, 当拉力比较小时, DNA 凝聚的长度-时间曲线是连续缩短和阶跃缩短并存的复杂曲线. 而当拉力较大但又不足以阻止 DNA 的凝聚时, 凝聚曲线为连续缩短的双曲线. 增加顺铂浓度只会增大凝聚速度而不会改变反应曲线的形状. 实验结果与下列成环凝聚模型一致. 在水溶液中顺铂能够与 DNA 形成双臂加合物, 也能形成单臂加合物. 当顺铂使 DNA 长链上相距较远的碱基间发生远程交联时, 形成小环, 导致 DNA 凝聚. 小环间的进一步交联会引起 DNA 的完全凝聚. DNA 凝聚产物十分稳定.

关键词: 顺铂, DNA 凝聚, 单分子操纵, 抗癌药

PACC: 8715B

1. 引 言

对于 DNA 与蛋白质和小分子配体之间相互作用的研究, 不仅在医学领域, 在物理学领域也引起了广泛关注. 单分子操纵技术被广泛应用于研究蛋白质对 DNA 力学性质的影响, 如 HU, IHF, H-NS 和组蛋白等^[1-4]. 近几年, 单分子操纵技术还被应用于研究离子以及小分子配体对 DNA 力学性质的影响. 通过测量单个 DNA 分子的拉伸行为, 人们发现高价离子 $\text{Co}(\text{NH}_3)_6^{3+}$ 能将 DNA 的持久长度 (persistence length) 缩短到 25—30 nm, 这明显低于在一价离子盐溶液中的正常值 45—50 nm^[5]. 能够插入 DNA 的 EtBr 和 YOYO-1 也都能使 DNA 的持久长度缩短^[6].

顺铂 ($\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$) 是在癌症化疗中最常使用的抗癌药之一, 在临床上被用于治疗膀胱癌、前列腺癌、肺癌、头颈部癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤和白血病等^[7], 特别是其对睾丸癌的治疗, 有效率高达 95% 以上^[8]. 使用时, 一般每次以 3 mM 左右溶于 20—30 mL 生理盐水中静脉注射, 或以 300 μM 左右溶于 250—500 mL 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注. 对大肠杆菌和真核细胞的研究表明, DNA 损伤修复功能有缺陷的细胞比正常细胞对顺铂要敏感 10 倍以

上^[9,10]. 这表明 DNA 确实是顺铂抗癌作用的首要药靶. 在顺铂的水溶液中, 铂原子一侧的两个氨基非常稳定, 而另一侧的两个氯离子逐步电离水合, 使顺铂处于激活状态. 当水合后的顺铂分子遇到 DNA 时, 顺铂上的一个水分子被 G 碱基或者 A 碱基上的 N7 原子取代, 形成单臂加合物 (monoadduct); 如果附近还有一个潜在的可与之结合的碱基, 另一个水分子也会被取代, 形成双臂加合物 (diadduct)^[11], 其中 G 碱基的结合能力比 A 碱基大 20 倍左右^[12]. 顺铂和两个相邻的碱基相连时将使 DNA 产生弯折, 这种弯折会严重改变 DNA 的弹性性质^[13]. 而且顺铂也能够和被一个其他碱基隔开的两个 G 碱基 (GXG 序列) 结合, 虽然这种结合比例很小, 却可能有着极为重要的生物作用^[14,15].

单分子操纵技术也被应用于研究顺铂对 DNA 力学性质的影响. Gaub 等^[16]用单分子力谱测量了顺铂对单根 DNA 分子结构的改变. 结果显示, DNA 的 B-S 相变对结合顺铂十分敏感, 而且顺铂在 DNA 两条链间形成的交联对双螺旋的打开具有抑制作用. 此外, Lee 等^[13]还用单分子磁镊技术测量了顺铂对 DNA 弹性的影响. 研究发现, 顺铂在 DNA 上形成大量弯折之后, 在外加拉力较大和较小的区域, DNA 有着两个不同的持久长度.

在以前的研究中, 我们采用原子力显微镜技术

* 国家自然科学基金(批准号 30870590, 10834014)资助的课题.

† 通讯联系人. E-mail: mingli@aphy.iphy.ac.cn

和单分子磁镊技术研究了顺铂对 DNA 结构和弹性的影响^[17]. 我们发现:顺铂浓度比较低时(几十 μM),双臂加合物带来的弯折使 DNA 变得柔软,持久长度从 52 nm 显著缩短到大约 15 nm,而当顺铂浓度比较高(几百 μM)时,将会引起 DNA 远程交联成环,进而使 DNA 凝聚,这种远程交联作用与顺铂和 GXG 序列的相互作用有一定的相似性.

本文利用单分子磁镊技术对 DNA 成环凝聚的过程和凝聚产物的力学特性进行了更加深入的研究,并试图进一步理解高浓度顺铂引起 DNA 成环凝聚的机理.

2. 实验部分

2.1. DNA 和化学试剂

顺铂(P4394, Sigma-Aldrich)与 1.98 倍摩尔数的 1M AgNO_3 溶液在去离子水中混合,室温避光放置 24 h 后,用 15000 rpm 的转速离心 10 min 两次,以去掉 AgCl 沉淀,最终得到 3.5 mM 的母液.将母液在 4 $^\circ\text{C}$ 下避光保存,使用时用缓冲液稀释.此时顺铂在溶液中以 $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ 的形式存在.

将带有两个 12 nt(单链核苷酸)黏性末端的 λ -DNA 依次与 12 nt 的小片段进行退火,小片段的序列分别 3'-生物素-cccgccgctgga 和 3'-地高辛-tccagcggcggg,最终 λ -DNA 成为平末端,并且两端分别通过共价单键连接着生物素和地高辛.然后,将表面铺着链亲和素的直径为 2.8 μm 的磁性小球(Dynabeads[®] M-280 Streptavidin, invitrogen)通过生物素和链亲和素的相互作用连接到 DNA 一端.这时, DNA 一端带有一个磁球,而另一端带有地高辛,为下一步的使用做准备.为避免 Cl^- 离子的影响,实验中采用 10 mmol/L, pH = 7.5 的磷酸缓冲液(PBS).

2.2. 单分子磁镊装置

本实验采用自建的横向单分子磁镊装置^[18].样品池由两片载玻片夹住一片侧面抛光的盖玻片构成(见图 1).如前所述的一端带有磁球而另一端带有地高辛的单个 DNA 分子可通过地高辛和抗地高辛之间的相互作用,连接在铺好抗地高辛的抛光盖玻片侧壁上.样品池的右侧约 5 mm 处有两块圆柱形的永磁铁,通过吸引磁球对 DNA 施加拉力.永磁铁用一个四维电动马达来控制,可以通过改变永磁铁

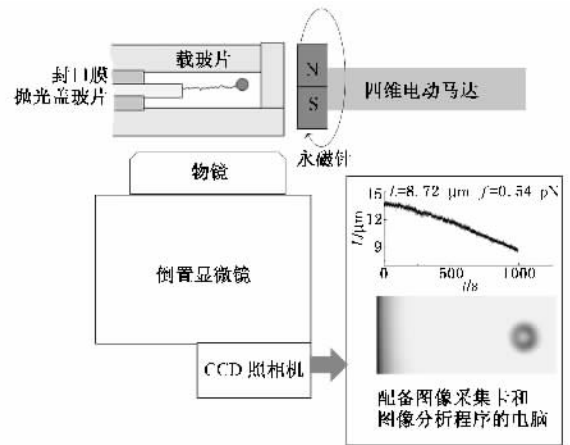


图 1 单分子磁镊装置示意图

的位置来改变磁力大小,也可以通过旋转永磁铁来旋转连接在 DNA 上的磁球.样品池放在倒置显微镜的物镜上,采用 CCD 来记录磁球的运动,并使用一种基于快速傅里叶变化的自相关算法来跟踪磁球^[19].我们采用 C++ 语言编写的程序来控制硬件,并实时计算 DNA 的伸展长度和所受拉力.计算方法是:通过磁球与盖玻片侧壁的距离得到 DNA 的伸展长度,通过磁球在垂直于 DNA 伸长方向的布朗运动得到 DNA 所受的拉力^[20].

2.3. 实验过程

我们按照以下步骤进行单分子磁镊实验:

- 1) 将磁球通过 DNA 连接到抛光盖玻片的侧面上.将 5 μL 磁球悬浊液和大约 10^7 个 DNA 分子混合反应 5 min,用 200 μL 缓冲液稀释后载入样品池中.当磁球沉到盖玻片侧面时,连接在磁球上的 λ -DNA 通过地高辛-反地高辛的作用连接在一起.5 min 后,用 2 mL 缓冲液冲洗样品池,冲走没有连接上的磁球.
- 2) 确定磁球和盖玻片侧面之间只有一根 DNA 连接.首先 λ -DNA 在较大力(10 pN)下的伸展长度应当接近 16 μm ,我们由此进行初步的判断.然后,将外力减小到约 0.2 pN,旋转磁球大约 400 周,如果 DNA 并没有明显缩短,说明它是单根.
- 3) 将顺铂载入样品池中,开始录像,记录磁球的运动.

3. 结果与讨论

我们按照以下步骤进行 DNA 凝聚实验:首先将 DNA 用 20 pN 的力拉住,载入 600 μL 一定浓度的顺铂溶液并维持 20 pN 的拉力一个小时,此时顺铂在

DNA 上形成了大量双臂加合物和单臂加合物,但是 DNA 不会凝聚.然后减小拉力使 DNA 开始凝聚,纪录 DNA 在一定的拉力和顺铂浓度下的凝聚过程.

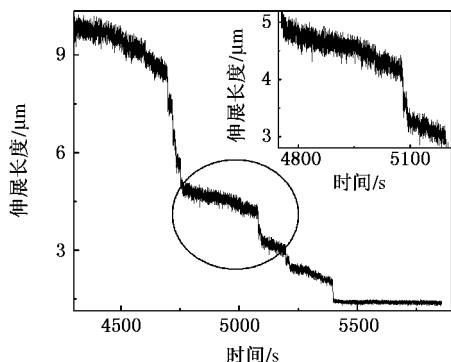
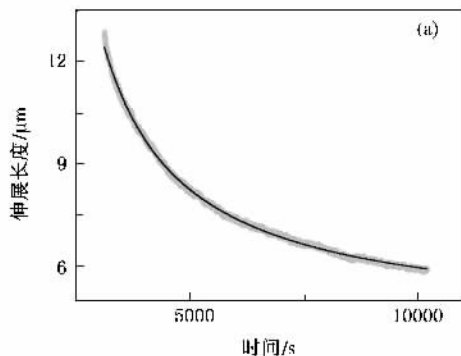


图 2 85 μM 顺铂和 0.4 pN 拉力下, DNA 的凝聚曲线.内插图为椭圆内曲线的放大图

在 85 μM 顺铂和 0.4 pN 拉力下, DNA 伸展长度在大概 20 min 内由 10 μm 缩短到零(图 2).凝聚曲线十分复杂,既有连续缩短的过程又有阶跃缩短的过程.顺铂能够与 DNA 形成双臂加合物(图 3(b)),也能形成单臂加合物(图 3(c)).在高浓度的顺铂溶液中,双臂加合物在 DNA 长链上形成了大量弯折,使 DNA 变得非常柔软,持久长度从 52 nm 减小到小于 10 nm^[13].而单臂加合物中依然有一个自由位点来结合 DNA 上的其他碱基.由于 DNA 在溶液中的热涨落,即使在序列上相距较远的碱基也可能在空间上与悬空的自由位点接近并结合,形成远程交联(图 3(d)).这种远程交联将会在 DNA 长链上形成小环,使 DNA 伸展长度变短并凝聚(图 3(e)(f)).图 3 中曲线的大阶跃不是对应着顺铂连接产生小环的过程(图 3(d)),而是小环进一步凝聚成高级结构的过程.原因如下:1)在 AFM 实验中看到的小环周长约为 20 nm^[17],远小于阶跃的大小;2)阶跃不是一开始



就会出现,往往是 DNA 缩短到一定程度才会出现.如图 2 中, DNA 由 10 μm 缩短到 7 μm 后才产生了第一个阶跃.3)阶跃之间 DNA 也在连续缩短(图 2 内插图).所以,我们认为阶跃之间的连续缩短对应着小环的形成,而阶跃对应着已经形成的小环之间进一步复杂交联,形成大尺度高级结构的过程.

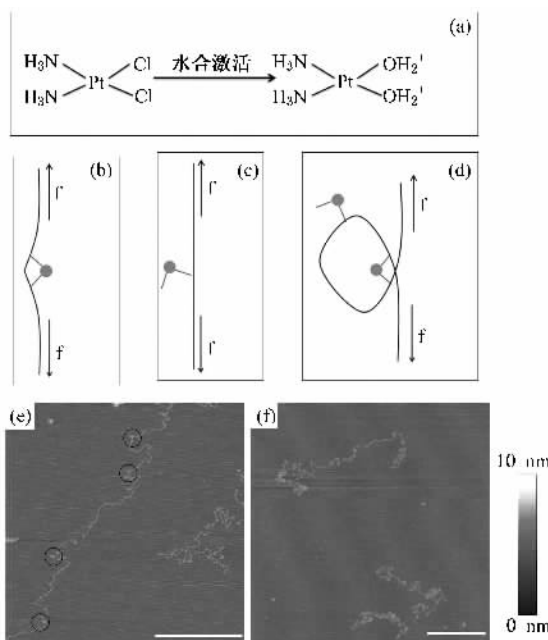


图 3 顺铂与 DNA 作用示意图 (a)顺铂在溶液中水合激活;(b)顺铂与 DNA 相邻碱基结合,生成双臂加合物;(c)单臂加合物中仍有一个自由的活性基团;(d)顺铂将两个相距较远的碱基交联在一起,形成小环,小环内部仍然存在活性基团;(e)(f)70 μM 顺铂导致 DNA 凝聚的 AFM 照片^[17],标尺为 500 nm;(e)小环的形成,圆圈内为刚刚形成的小环;(f)小环之间可能进一步交联,形成高级结构

为证明上述设想,考虑到增加拉力能抑制两个相距较远的小环之间的进一步交联,使 DNA 的凝聚过程变得简单,我们研究了 DNA 在较大拉力下的凝聚.如图 4(a),在 100 μM 顺铂和 2.5 pN 拉力下,

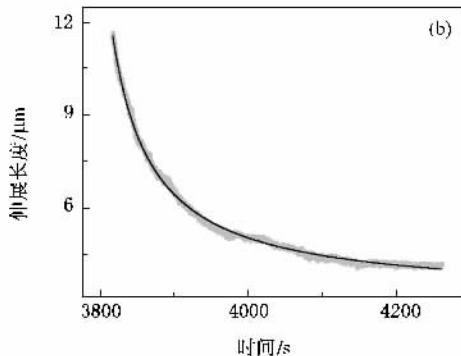


图 4 拉力 2.5 pN 时, DNA 凝聚曲线和用公式(2)拟合的结果.灰色代表原始曲线,黑色代表拟合曲线.(a)顺铂浓度 = 100 μM,拟合得到 $K = 0.69 \times 10^{-4} \mu\text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$; (b)顺铂浓度 = 500 μmol/L,拟合得到 $K = 22 \times 10^{-4} \mu\text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

DNA 的伸展长度在大约 2 个小时内由 $12.5 \mu\text{m}$ 缩短到大约 $5 \mu\text{m}$, 此后基本达到反应饱和, DNA 不再缩短. 与小力作用下的凝聚不同, 在较大拉力作用下, DNA 的缩短曲线十分规则, 接近于双曲线.

下面我们用小环模型(图 3(d))来解释观察到的曲线. 设 DNA 的伸展长度 $L(t)$ 为时间 t 的函数, 零时刻的长度为 L_s . 在 t 时刻, DNA 缩短的速度 $dL(t)/dt$ 应该是此时尚未被缩短的 DNA 的有效长度 $L(t) - L_f$ 的函数, 其中 L_f 为达到饱和时 DNA 的伸展长度. 参照图 3(d), 顺铂在 DNA 上制造一个小环需要有两个条件: 一个单臂加合物和一个没有被顺铂占据的可结合碱基(大多数情况下是 G 碱基). 很明显, 在某一时刻 t , 形成一个小环的机会既正比于 DNA 上单臂加合物的个数, 也正比于没有被顺铂占据的可与之结合的碱基的个数. 也就是说, 凝聚速度正比于顺铂个数与待结合碱基个数的乘积. 而这两个数皆正比于 $L(t) - L_f$, 于是

$$\frac{dL(t)}{dt} = -K(L(t) - L_f)^2, \quad (1)$$

其中 K 为比例系数. 解常微分方程(1), 得到

$$L(t) = \frac{L_s - L_f}{K(L_s - L_f)t + 1} + L_f. \quad (2)$$

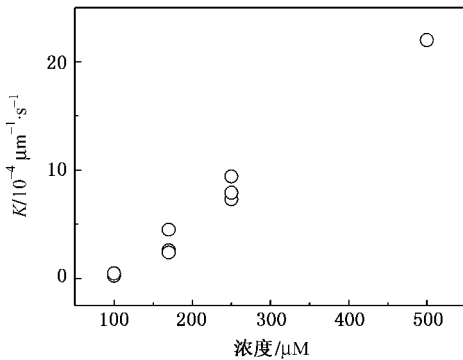


图 5 反应系数 K 与顺铂浓度的关系 外加拉力均为 2.5 pN

然后, 我们研究了改变顺铂浓度对 DNA 凝聚曲线的影响. 我们发现在 2.5 pN 拉力下, 改变顺铂的浓度只会影响 DNA 缩短的速度, 但不改变 DNA 缩短曲线的形状, 都可以用公式(2)很好的拟合. 将 2.5 pN 下的每条曲线拟合后, 发现系数 K 和顺铂浓度直接相关(图 5). 随着顺铂浓度的提高, 系数 K 从 $100 \mu\text{M}$ 时的 $0.69 \times 10^{-4} \mu\text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (图 4(a)) 增加到 $500 \mu\text{M}$ 时的 $22 \times 10^{-4} \mu\text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (图 4(b)). 我们认为, 当顺铂浓度提高时, 活性位点数目增加, 从而提高了通过热运动形成小环的概率, 进而加快了反应

速度. DNA 在 $500 \mu\text{M}$ 顺铂和 2.5 pN 拉力下的凝聚速度已经超过了 $85 \mu\text{M}$ 顺铂 0.4 pN 下的凝聚速度, 但是仍然保持双曲线型, 没有出现阶跃.

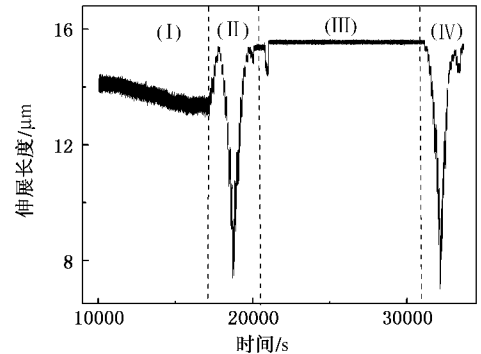


图 6 双臂加合物在拉力下的稳定性 其中 (I) (II) (III), (IV) 代表 4 个不同的过程, 详见正文

前面说过, 当顺铂和两个相邻碱基结合时生成双臂加合物, 使 DNA 弯折; 而当顺铂和两个不相邻的碱基结合时将形成 DNA 小环, 引起 DNA 凝聚. 下面我们来研究顺铂这两种结合方式在拉力下的稳定性.

首先, 我们按照以下步骤进行弯折稳定性的检验(实验曲线如图 6):

(I) 在 1.2 pN 的拉力下, 载入 $20 \mu\text{M}$ 顺铂并等待.

(II) 测量 DNA 与顺铂反应后的持久长度. 测量时逐步改变拉力的值, 测量对应的 DNA 伸展长度, 每组数值测两分钟. 由得到的数据用 WLC 模型拟合, 计算 DNA 的持久长度^[21].

(III) 将拉力增加到 20 pN , 用 1.4 mL 的缓冲液冲洗样品池, 去掉溶液中的顺铂. 并保持 20 pN 的拉力约 3 h , 纪录 DNA 的伸展长度随时间的变化.

(IV) 再次测量 DNA 的持久长度.

DNA 的持久长度可以通过 WLC (worm-like chain) 模型求出^[21], 有

$$FA = k_B T \left[\frac{1}{4(1 - L/L_0)} - \frac{1}{4} + \frac{L}{L_0} + \sum_{i=2}^{i=7} \alpha_i \left(\frac{L}{L_0} \right)^i \right], \quad (3)$$

其中 F 是外力, L 是 DNA 的伸展长度, A , L_0 分别代表持久长度和轮廓长度. 公式中的系数 $\alpha_2 = -0.5164228$, $\alpha_3 = -2.737418$, $\alpha_4 = 16.07497$, $\alpha_5 = -38.87607$, $\alpha_6 = 39.49944$, $\alpha_7 = -14.17718$.

如图 6, 在过程 (I) 中, 载入 $20 \mu\text{M}$ 顺铂之后, 由于顺铂逐渐在 DNA 上结合, 生成了很多弯折, 使

DNA 变软,持久长度变小,从而使 DNA 的伸展长度变短.大概 2 个小时后,顺铂的结合基本达到饱和,DNA 的持久长度不再继续减小,从而 DNA 的伸展长度也不再减小.在过程(III)中,将溶液中的顺铂冲掉之后,在 20 pN 的拉力下 DNA 的伸展长度没有变化,而且在过程(II)中测得的持久长度(26.2 ± 2) nm 和在过程(IV)中测得的持久长度(26.8 ± 2) nm 几乎相同,这说明 DNA 被 20 pN 的大力拉伸前后,持久长度没有变化.上述实验表明,顺铂与 DNA 结合生成的双臂加合物在 20 pN 下是稳定的,顺铂不会因为拉力从 DNA 上脱离.

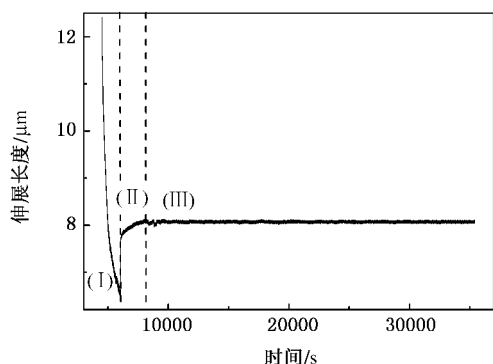


图 7 DNA 凝聚产物在 20 pN 拉力下的稳定性 其中(I), (II)(III)代表 3 个不同的过程,详见正文

我们又测试了 DNA 在高浓度顺铂中凝聚产物的稳定性.采用与测试双臂加合物稳定性类似的如下方法(实验曲线如图 7):

(I) 使 DNA 在 170 μ M 顺铂和 2.5 pN 拉力下凝聚.

(II) DNA 凝聚到 6.5 μ m 时,快速将拉力增加到 20 pN 并等待.

(III) 在 20 pN 下用 1.4 mL 缓冲液冲洗样品池,去掉溶液中的顺铂,然后保持 20 pN 的拉力约 9 小

时,纪录 DNA 的伸展长度随时间的变化.

如图 7,在过程(II)中,快速将拉力由 2.5 pN 增加到 20 pN,可以看到,在大约半个小时的时间内,DNA 长度从拉力刚刚增加后的 7.70 μ m 伸长到 8.05 μ m,伸长了大概 350 nm.然后,在过程(III)中,用缓冲液冲掉样品池中的顺铂,而且用 20 pN 的拉力拉伸 DNA 接近 9 个小时,然而 DNA 却没有继续伸长.我们猜测,在 20 pN 的拉力下,凝聚物有可能通过拓扑结构的变化带来少量伸长,但是顺铂并没有从 DNA 上脱离,顺铂所连接的小环也没有打开,所以凝聚物不能伸长到原长.

我们知道,顺铂与 DNA 结合时,与碱基上的 N7 原子形成了较强的配位键,所以顺铂与 DNA 之间是一种强连接^[2].这种强连接的存在使 DNA 被顺铂牢固地连接在一起,而 20 pN 的拉力不足以拉开这种强连接,也就不能使顺铂从 DNA 上脱离.上面两个实验表明,尽管 DNA 凝聚物在拉力下会通过其内部结构的调整带来少量伸长,但是顺铂并没有从 DNA 上脱离,DNA 不能被拉开.

4. 结 论

本工作用单分子磁镊装置对顺铂导致的 DNA 凝聚过程进行了系统的研究.实验结果与下列凝聚模型一致:在水溶液中顺铂能够与 DNA 形成双臂加合物,也能形成单臂加合物.当顺铂和两个相邻碱基结合时,生成双臂加合物,使 DNA 变软.而当顺铂使 DNA 长链上相距较远的碱基间发生远程交联时,形成小环,导致 DNA 凝聚.小环间的进一步交联会引起 DNA 完全凝聚.DNA 凝聚产物在实验仪器所能施加的拉力范围内是稳定的.

[1] van Noort J, Verbrugge S, Goosen N, Dekker C, Dame R T 2004 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101** 6969

[2] Jaffar-Ali B M, Amit R, Braslavsky I, Oppenheim A B, Gileadii O, Stavans J 2001 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98** 10658

[3] Amit R, Oppenheim A B, Stavans J 2003 *Biophys. J.* **84** 2467

[4] Pope L H, Bennink M L, van Leijenhorst-Groener K A, Nikova D, Greve J, Marko J F 2005 *Biophys. J.* **88** 3572

[5] Baumann C G, Smith S B, Bloomfield V A, Bustamante C 1997 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94** 6185

[6] Sischka A, Toensing K, Ecker J, Wilking S D, Sewald N, Ros R, Anselmetti D 2005 *Biophys. J.* **88** 404

[7] Chaney S G, Campbell S L, Temple B, Bassett E, Wu B Y, Faldu M 2004 *J. Inorg. Biochem.* **98** 1881

[8] Feuer E J, Brown L M, Kaplan R S, Miller B A, Ries L A G, Hankey B F, Kosary C L, Harras A, Devesa S S, Edwards B K 1993 *SEER Cancer Statistics Review* **13** 1973

[9] Beck D J, Brubaker R R 1973 *J. Bact.* **116** 1247

[10] Poll E H A, Abrahams P J, Arwert F, Eriksson AW 1984 *Mutat. Res.* **132** 181

[11] Bancroft D P, Lepre C A, Lippard S J 1990 *J. Am. Chem. Soc.* **112** 6860

[12] Arpalahiti J, Lippert B 1990 *Inorg. Chem.* **29** 104

- [13] Lee N K , Park J S , Johner A , Obukhov S , Hyon J Y , Lee K J , Hong S C 2008 *Phys. Rev. Lett.* **100** 248101
- [14] Brouwer J , van de Putte P , Fichtinger-Schepman A M J , Reedijk J 1981 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78** 7010
- [15] Kozelka J 2009 *Inorganica Chimica Acta* **362** 651
- [16] Krauthauer R , Clausen-Schaumann H , Gaub H 2000 *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** 3912
- [17] Hou X M , Zhang X H , Wei K J , Ji C , Dou S X , Wang W C , Li M , Wang P Y 2009 *Nucleic Acids Res.* **37** 1400
- [18] Wang X L , Zhang X H , Wei K J , Sun B , Li M 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 3905 (in Chinese) [王晓玲、张兴华、魏孔吉、孙博、李明 2008 *物理学报* **57** 3905]
- [19] Strick T R , Allemand J F , Bensimon D , Croquette V 1998 *Biophys. J.* **74** 2016
- [20] Strick T R , Allemand J F , Bensimon D , Bensimon A , Croquette V 1996 *Science* **271** 1835
- [21] Bouchiat C , Wang M D , Allemand J F , Strick T , Block S M , Croquette V 1999 *Biophys. J.* **76** 409

Study of cisplatin-induced DNA compaction using single molecule magnetic tweezers^{*}

Zhang Xing-Hua Xiao Bin Hou Xi-Miao Xu Chun-Hua Wang Peng-Ye Li Ming[†]

(Beijing National Laboratory for Condensed Matter Physics , Institute of Physics , Chinese Academy of Sciences , Beijing 100190 , China)

(Received 6 March 2009 ; revised manuscript received 24 March 2009)

Abstract

We report a single molecule study on cisplatin-induced DNA compaction. It is found that , at a small external tension (< 1 pN) , the DNA compaction time course is irregular with many continuous shortening processes and abrupt large size jumps. The time course becomes smooth and hyperbolic when the external tension increases to a moderate value , which is not large enough to inhibit the compaction. The time course depends on the external tension rather than the concentration of cisplatin ; the latter only influences the compaction rate. The results are consistent with a looping-and-cross-linking compaction model. Namely , in aqueous solutions , cisplatin forms both monoadducts and diadducts with DNA. When cisplatin induces distant cross-links between DNA bases , micro-loops are formed , which make DNA compact. Further cross-linking between the micro-loops leads to complete compaction of DNA. In addition , the compacted DNA structure is quite stable.

Keywords : cisplatin , DNA condensation , single molecule manipulation , anti-cancer drugs

PACC : 8715B

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 30870590 , 10834014).

[†] Corresponding author. E-mail : mingli@aphy. iphy. ac. cn