

高于苯胺裂解法, 腺嘌呤的检出灵敏度为 2ng (相当于 0.64 A_{260} 核糖体的释放量)。这种方法具有快速、灵敏、定量的优点, 可用于测定 RNA N-糖苷酶的酶学常数及结构与功能的研究, 如活性中心的确定、点突变产物的活性测定等。陈红等用荧光法证实天花粉蛋白作用大鼠肝核糖体后的上清液中确有腺嘌呤的存在^[20]。

我们实验室初步建立了一种新的 RNA N-糖苷酶活力测定方法: 放射性同位素标记法测定 RNA N-糖苷酶活力^[14]。RNA N-糖苷酶作用后的 28S rRNA 上将出现一个醛基, 通过 $[^3\text{H}]$ - NaBH_4 还原或 $[^3\text{H}]$ -丙氨酸亲核加成能使 28S rRNA 标记上放射性同位素 ^3H 。通过检测放射量的高低就能判定 RNA N-糖苷酶活性的有无及高低。这一方法具有快速、灵敏、简便的优点, 底物核糖体的用量很少。目前正在探索核糖体水平上的直接标记, 这一测活方法在定量化及其它方面进一步完善后将以其明显的优点成为测定 RNA N-糖苷酶活力的比较好的方法。

参 考 文 献

- 1 Endo Y, Tsurugi K. J Biol Chem, 1988; **263**: 8735
- 2 Sperti S, Zamboni M, Brigotti M *et al.* Biochem Biophys Res Commun, 1989; **160**: 857
- 3 Saxena S K, Ackerman E J. J Biol Chem, 1990; **265**: 3263
- 4 Endo Y, Gluck A, Chan Y-L *et al.* J Biol Chem, 1990;

265: 2216

- 5 Saxena S K, Ackerman E J. J Biol Chem, 1990; **265**: 17106
- 6 Collins E, Robertus J D, LoPresti M *et al.* J Biol Chem, 1990; **265**: 8665
- 7 Chow T P, Feldman R A, Lovett M *et al.* J Biol Chem, 1990; **265**: 8670
- 8 顾梓伟, 汪强华, 叶国杰等. 见: 上海市生物化学与分子生物学学会编. 上海生物化学与分子生物学学术讨论会论文摘要汇编. 上海: 1991: 5
- 9 Zhang X J, Wang J H. Nature, 1986; **321**: 477
- 10 Yeung H W, Li W W, Feng Z *et al.* Int J Peptide Protein Res, 1988; **31**: 265
- 11 张劲松, 刘望夷. 生物化学与生物物理进展, 1991; **18**: 51
- 12 张劲松, 刘望夷. 生物化学与生物物理进展, 1992; **19**: 131
- 13 Zhang Jinsong, Liu Wangyi. Nucleic Acids Res, 1992; **17**: 1271
- 14 王喜萍, 刘望夷, 王鸣歧. 生物化学与生物物理进展, 1990; **17**: 461
- 15 Casellas P, Dussosoy D, Falasca A I *et al.* Eur J Biochem, 1988; **176**: 581
- 16 Li M-X, Yeung H-W, Pan L-P *et al.* Nucleic Acids Res, 1991; **19**: 6309
- 17 凌俊, 刘望夷, 王德宝. 生物化学与生物物理进展, 1992; **19**: 366
- 18 May M J, Hartley M R, Roberts L M *et al.* EMBO J, 1989; **8**: 301
- 19 Zamboni M, Brigotti M, Rambelli F *et al.* Biochem J, 1989; **259**: 639
- 20 陈红, 颜茂恭, 华陵等. 见: 中国生物化学学会编. 第四次全国糖的生化学术会议论文摘要汇编. 上海: 1991: 44

真核细胞中基因的转录调控

胡美浩

(北京大学生物系, 北京 100871)

摘要 叙述了真核细胞三种 RNA 聚合酶合成的基因的转录调控。由于真核细胞 DNA 含量非常大, 其基因的转录调控具有以下特点: 参与的转录因子多; 与顺式 DNA 序列元件结合呈一定顺序。这反映了

真核细胞中基因的转录调控是由多个转录因子间的相互作用来实现的.

关键词 真核基因转录调控, RNA 聚合酶, 转录因子

真核细胞与原核细胞不同,真核细胞 DNA 含量非常大,需要消耗相当大的激活子 (activator) 或阻遏子 (repressor) 来补偿它们与非特异 DNA 序列的结合. 因此需要增加调控蛋白分子的数目. 由于真核细胞基因组 DNA 的含量非常大,因此相似的 DNA 序列出现的次数增加,特异调控的难度加大. 解决这个难题的途径有二:一是由组蛋白来封闭有关的 DNA 序列 (在典型的高等真核细胞中只有 7% DNA 转录 RNA),二是靠几个调控因子同时结合到一些靠近的特异 DNA 部位上,对基因表达进行正调控. 只有当几个有关的 DNA 特异序列都被调控因子占据后, RNA 才开始合成. 几个调节蛋白同时被非特异序列结合的几率要低得多,从而加强了调控的特异性.

下面分别述 3 种不同的 RNA 聚合酶合成的基因的转录调控.

1 RNA 聚合酶 I (pol I) 合成的基因转录调控^[1]

真核生物产生约 10 000 种不同 RNA. 其中近一半是约 35S—47S rRNA 前体,由 RNA 聚合酶 I (pol I) 合成. 它合成 rRNA 的效率很高. 大多数真核 rRNA 基因在每个单倍体基因组中都重复 100—5000 次. 各转录单位之间都由非转录间隔区将它们分开.

pol I 与 RNA 聚合酶 II 及 III 不同,它的合成产物仅仅是单一的 rRNA 前体. rRNA 转录的速度受到相当远距离的调控. 分隔 rRNA 基因的一些非转录的间隔区相当于增强子 (enhancer),它们是由许多不同类型的重复 DNA 序列组成的 (图 1). 现在已经知道,60 碱基对或 81 碱基对重复单位很可能与一些蛋白因子结合,这与 rRNA 基因转录调控有关^[2].

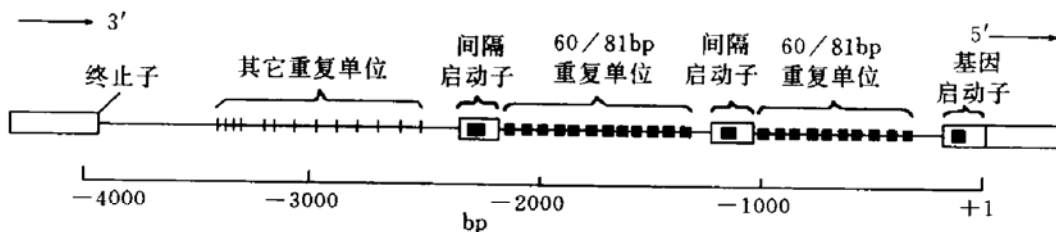


图 1 *Xenopus laevis* rRNA 的一个典型的非转录间隔区^[3]

■ 小黑盒表示一个位于 -72 至 -114 碱基之间转录起始部位的 42 碱基对重复单位, □ 包含约 200 碱基对的不完整启动子区重复单位.

人的 rRNA 基因启动子含有两个顺式 (cis) 调控序列,一个是核心 (core) 序列,位于 +20 至 -45 位碱基处. 另一个称上游调控子 (upstream control element, UCE),位于 -107 至 -156 位置,是作为反式 (trans) 激活蛋白结合的靶部位^[4].

人的 rRNA 基因启动子顺式序列上,有两个转录因子与之结合. 一个因子叫做上游结合因子 I (upstream binding factor, UBF1). 在细胞提取物中 UBF1 与 pol I 一起被分离出来. 这个因子能够识别 UCE3' 端,称为 A 部

位. 另一个因子 SL1,已被纯化分离. 它可以结合 UCE 区,也可以结合核心区. 只有当 UBF1 存在的情况下,SL1 因子才能特异地与 UCE 区的 5' 端 B 部位结合. 这可能是由于在 UBF1 存在时,蛋白质与蛋白质之间的相互作用,调整了 SL1 因子的识别性质.

pol I 合成 rRNA 的终止过程是靠终止序列与蛋白因子相结合实现的^[5]. 以小鼠为例,可了解到在 rRNA 前体 3' 端存在着 8 个由 18 个碱基组成的终止元件 (图 2),分别命名为 T₁, …… T₈. 18 个碱基序列如下:

AGGTCGACCAG $\begin{matrix} A & T \\ T & A \end{matrix}$ NTCCG, 由于其中含有 Sal I 内切酶位点, 故又命名为 Sal I 盒. 用外切酶 III 进行的保护实验证明有核蛋白结合到 Sal I 盒序列上. 对 Sal I 盒序列进行突变或删除实验, 则发现破坏了核蛋白的结合.

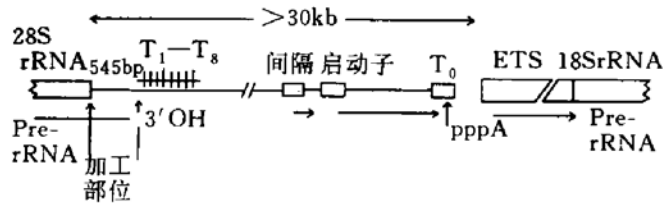


图2 小鼠 rRNA 转录单位终止结构图^[5]

ETS: 外部转录间隔, Pre-rRNA: rRNA 前体.

在 rRNA 前体转录起始部位 -171 至 -154 处还有一个 T₀ 转录终止部位. T₀ 的 18 个碱基序列中有 15 个碱基与 3' 端间隔区的终止信号相同, 其余 3 个碱基改变了. 这样 T₀ 就与 T₁, …… T₈ 等终止序列竞争同一个核蛋白. T₀ 与核蛋白的结合下降 30%. 曾在不少的实例中发现基因的前面具有转录终止信号. 如酵母中的 URA3 基因就是这样. 其作用可能是防止重复基因启动子之间有转录的干扰. 现在认为 pol I 分子在完成一个单元 rDNA 的转录后, 在 3' 端不是真正地终止, 而是通过所谓的非转录间隔区, 一直终止在 rRNA 前体起始部位的上游. 这样会加快转录的速度.

2 RNA 聚合酶 II (pol II) 合成的基因转录调控

RNA 聚合酶 II (pol II) 与 pol I 不同, 是负责许多不同转录子的合成, 包括看家基因 (house keeping gene), 调节基因, 还有核内小分子含 U RNA 基因. 所以 pol II 的转录作用有两个基本特点. 第一, 主要调控区域都处在基因之外, 这样转录子可以任意转变. 第二, 一些启动子区的序列非常保守.

根据系统的突变实验分析, 每个动物细胞的基因都具有特殊的一组顺式序列调节元件 (cis element), 这些元件都是一些特异转录因

子的结合部位^[6] (图 3). 这个图并不说明所有 DNA 结合因子都同时结合在 DNA 上. 对每一个基因, 都可以将顺式元件组合, 安排成单一的构型, 进行独自的转录调控.

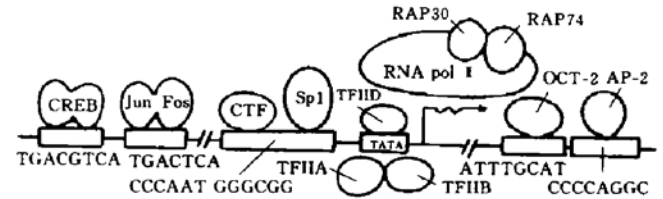


图3 RNA 聚合酶 II 转录的基因启动子区和增强子区假设图^[6]

箭头表示转录起始部位.

pol I 和一组通用起始因子一起行使转录功能, 同时进一步还受特异 DNA 结合因子所调控^[7,8].

通用转录起始因子有 TF I A, TF I B, TF I D, TF I E, TF I F 和 pol I. 这些因子的多肽组成均已鉴定 (表 1). 首先 TF I D 与启动子的 TATA 盒结合, 然后与 TF I A 及 TF I B 结合. TF I A 及 TF I B 单独都不能与 DNA 结合. pol II 本身也不能与启动子结合, 但是可与 TF I D 和 TF I B 复合物结合. TF I F 包含两个组分 RAP30 及 RAP74. TF I F 指导 pol II 与结合了起始因子复合物的启动子结合, 而阻止 pol II 与非特异 DNA 结合.

表 1 人细胞的普通转录因子

因子	多肽组成 (kD)	在前起始复合物形成中的作用和功能
pol II	≥10	模板指导下 RNA 合成
TF I A	12, 19, 35	固定 TF I D 的结合
TF I B	33	促进 pol II 结合
TF I D	38 (τ 亚基)	识别 TATA, 促进 I B 结合
TF I E	34 (β), 57 (α)	ATPase?
TF I F	30 (RAP30), 74 (RAP74)	调节 pol II 结合, 解旋酶?
TF I I	120	识别起始部位, 促进 TF I D 结合

下面重点介绍一下与特异 DNA 序列结合的蛋白因子(转录因子)^[6]. 这些因子在细胞提取物中可靠它们与特异的顺式元件 DNA 相结合而被检测到. 靠特异 DNA 亲和层析方法可以从细胞核提取物中提取到这些含量很少的蛋白因子. 也可利用它们结合 DNA 特性, 从可表达的 cDNA 文库中去筛选.

2.1 转录因子的 DNA 结合结构域

一些哺乳动物转录因子的特异 DNA 结合部位常坐落于约 60 至 100 个氨基酸的小区域内. 对转录来说, 转录因子的 DNA 结合结构域是必需的, 但不是充分的. 现将哺乳动物转录因子的 3 种 DNA 结合结构域类型分别介绍如下:

a. 锌指型结构域 (zinc finger domain) (见

图 4a): 这种结构型首先是在 pol III 转录因子 TF III A 中发现. 此后在 pol I 转录因子中也发现了. 这种锌指型结构大约包含 30 个氨基酸, 其中带有 2 个半胱氨酸和 2 个组氨酸残基. 由一个 Zn²⁺ 离子以四面体的形式把这个结构域固定下来. 在半胱氨酸-组氨酸对之间, 约有 12 个氨基酸, 它们是由碱性氨基酸及一些保守的疏水性氨基酸组成. 锌指型结构域有两类: 一类是转录因子 Sp1 所具有的. 它的羧基端有 3 个连成串的锌指结构, 与 DNA 顺式元件 G-C 盒特异结合. 另一种锌指结构, 如固醇类激素受体所含有的. 这类的构型是含有两对半胱氨酸, 而不是两对半胱氨酸-组氨酸. DNA 结合结构域的保守氨基酸提供了此结构的共性, 而其特异性则存在于指区的底部.

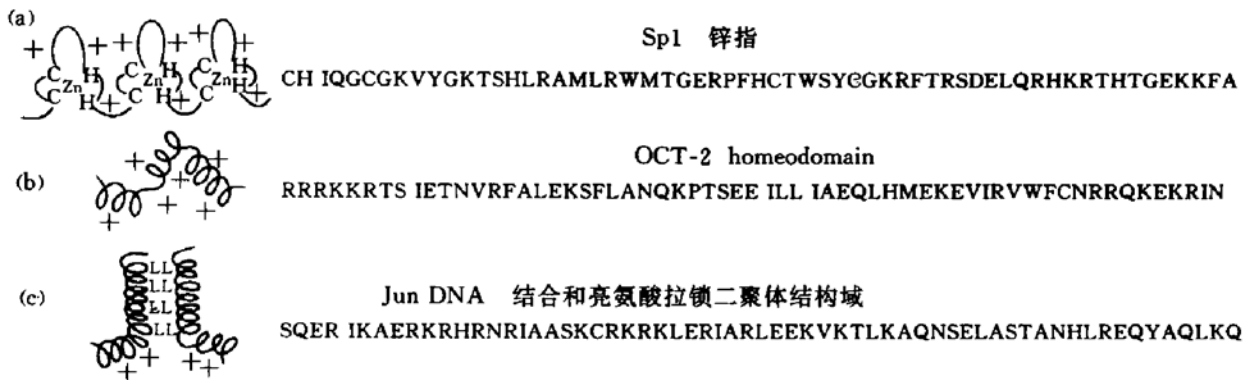


图 4 转录因子的 3 种与特异 DNA 结合的结构域^[6]

右面是结构域的保守氨基酸序列.

b. Homeo 结构域 (HD) (见图 4b): 此结构域跨越约 60 个氨基酸. 这种结构首先是由果蝇胚胎发育的调节蛋白中发现的, 随后在脊椎动物基因中也发现了. HD 结构的一级结构序列如原核生物的阻遏子的螺旋-拐角-螺旋 DNA 结构相似. 不同蛋白的 HD 区域中最保守位置是由碱性氨基酸及疏水氨基酸残基所占据.

c. 亮氨酸拉锁二聚体型结构域 (leucine zipper dimerization domain)^[9] (见图 4c): 一组 35 个氨基酸中含有 4 至 5 个亮氨酸残基. 每两个亮氨酸之间有 6 至 7 个氨基酸间隔. 35 个氨基酸形成一个 α 螺旋, 亮氨酸相对交错着, 导

致两个具有 α 螺旋的亚基形成二聚体, 构成一个拉锁状. 这拉锁的前面是由富于正电荷的氨基酸组成. 两个亚单位所形成的碱性区域构型, 能特异地与靶 DNA 序列相作用. 现知 Fos, Jun 和 Myc 以及酵母的转录因子 GCN4 都含有这样相类似的重复氨基酸序列.

除以上几种与 DNA 特异结合的结构之外, 还发现一些其它 DNA 结合结构域, 如 AP-2 因子, 血清反应因子(SRF)的 DNA 结合结构域与上面所叙述的类型都不相似.

2.2 转录活性结构域^[6]

转录因子上还有转录活性结构域, 与 DNA 结合结构域是分开的, 由 30 至 100 个氨

氨基酸组成. 一个转录因子可同时具有几个活性结构域. 活性结构域共分 3 种类型:

a. 酸性结构域: 第一个被鉴定的真核细胞转录因子活性结构域是酵母的 GAL4 和 GCN4 转录因子. 它们的活性结构域是由酸性氨基酸组成, 带负电荷, 能形成极性 (amphipathic) α -螺旋 (见图 5a).

b. 富谷氨酰胺活性结构域^[10]: Sp1 转录因子具有 4 个彼此分开的活性结构域. 其中两

个最强的活性结构域含有大约 25% 谷氨酰胺. 哺乳动物的 OCT-1, OCT-2, AP-2 和 SRF 转录因子也都具有富谷氨酰胺区域 (见图 5b).

c. 富脯氨酸活性结构域^[11] (见图 5c): 含脯氨酸达 20%—30%, 这种活性结构主要存在于 CTF/NF1 转录因子的羧基端. 这个区域如果与各种 DNA 结合结构域相连就可激活转录过程. 其它哺乳类转录因子如 AP-2, Jun, OCT-2 和 SRF 中也存在这类活性结构域.

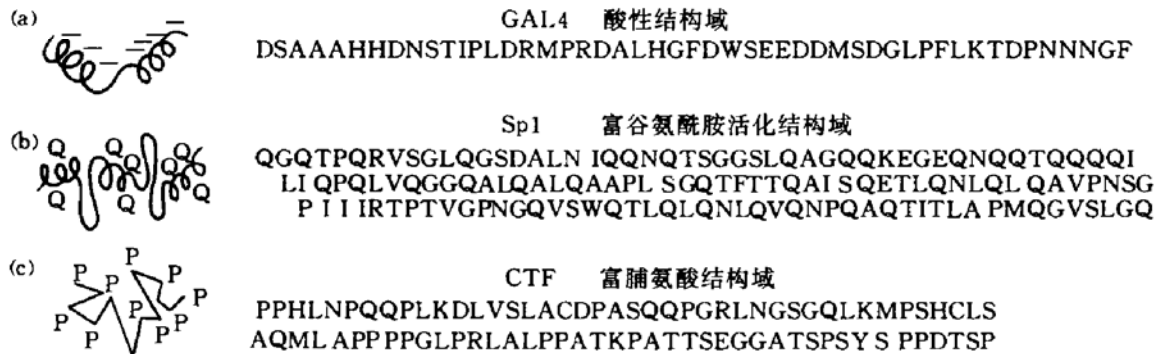


图 5 转录因子的 3 种活性结构域^[6]

活性结构域很可能是转录因子与其它蛋白相接触的区域. pol I 在转录起始时至少需要 5 种转录因子. 不难设想, 各种转录因子所具有的不同类型的活性结构域与不同的其它因子或 RNA 聚合酶的不同亚基相作用.

许多转录因子是磷蛋白, 因此它们的功能可由磷酸化和去磷酸化来调节. 很多 pol I 的转录因子都是糖基化的. 例如从 HeLa 细胞提纯的 Sp1 就是高度糖基化的, 每个分子平均含有 10 个 O-连接的 N-乙酰氨基葡萄糖. 有的转录因子的活性受蛋白质复合物的结合或解离来调节. 如类固醇受体在非活性状态时是与热休克蛋白 hsp 90 相结合的. 当激素与受体结合后, 使得热休克蛋白与受体分离, 从而指引它进入核内, 活化基因转录. 总之, 与 DNA 结合的转录因子如何调控转录的起始过程至今还有很多是不清楚的. 现将一些与 DNA 特异结合的转录因子列表于表 2.

表 2 DNA 特异结合因子特征^[6]

因子	结合部位(5'—3') 和大小(kD)	特·征
GR	GGTACAN ₃ - TGTTCT 87.5	糖皮质激素或糖皮质激素 依赖型转录因子
Sp1	GGGCGG 80	DNA 结合域是 Cys ₂ -His ₂ 锌指型, 多个活性结构域, 最强活性域富谷氨酰胺
CTF/NF1	GCCAAT ≤55	具有富脯氨酸活性结构域
c-Jun	TGAC/GTCA 36	属于结合 AP-1 位的蛋白家 族, 受 TPA 诱导
AP-2	CCCCAGGC 48	AP-2 位提供 TPA 和 cAMP 诱导位点, SV40 大 T 抗原可抑制它的活性
CREB	TGACGTCA	供 cAMP 诱导结合位点和 E1A transactivation 结合位 点, 其亮氨酸-拉锁结构有 61% 与 c-Jun DNA 结合结 构域相同
OCT-1	ATTTGCAT 76	普遍存在于哺乳动物细胞 中
OCT-2	ATTTGCAT 51	主要在 B 和 T 淋巴细胞中 表达, 激活 Ig 基因
SRF	GATGTCCATA- TTAGGACATC 51.6	结合血清反应元件, 引起 对血清, 上皮生长因子, TPA 及胰岛素的反应

3 RNA 聚合酶 III (pol III) 合成的基因转录调控^[12]

RNA 聚合酶 III (pol III) 合成核糖体 5S rRNA, 所有 tRNA 和小分子 RNA (7SL RNA, 7SK RNA) 和一些病毒 RNA. pol III 转录的基因的调控区都位于基因的内部. 这首先是在非洲爪蟾 5S rRNA 基因的 5' 端进行“缺失”实验确定的. 其它由 pol III 所转录的基因, 其调控区也位于基因的内部. 它们的终止信号也在转录区之内. 在非模板 DNA 链上常常有 3 个或更多的 T 碱基, 作为终止信号. 另外在基因上、下游有特异序列, 对此类基因的转录调控也非常重要.

非洲爪蟾 5S rRNA 在基因组中分成两组. 一组是卵母细胞特异 5S rRNA, 是在卵发育期间表达. 另一组是体细胞 5S rRNA, 是在受精之后才表达的. TF III A 是一个卵母细胞特异蛋白 (40 kD), 它紧紧结合在基因内部调控区. 当不成熟的卵母细胞已经合成足够的 TF III A 因子, 它与卵母细胞的 5S rRNA 基因结合, 使它转录产生 5S rRNA. 在卵母细胞成熟之后, 合成的大量 5S rRNA 在细胞质中与 TF III A 结合成复合物, 储存于卵母细胞之中, 从而减少了 TF III A 与 5S rRNA 基因的结合, 使转录终止.

TF III A 结合在 5S rRNA 基因的内部, 先形成中间复合物. 然后 TF III C 及 TF III B 依次结合上去形成稳定的复合物. pol III 与这个复合物结合起始转录 5S rRNA^[13].

最近的研究表明 pol II 和 III 所转录的基因, 其启动的顺式元件可以互换. 同时发现它们公用 TF I D^[14].

参 考 文 献

- 1 Sollner B, Tower J. *Ann Rev Biochem*, 1986; **55**: 801
- 2 Watson J D, Hopkins N H, Roberts J W *et al.* *Molecular Biology of the Gene*, 4th ed. California: The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. 1987; 700
- 3 Reeder R H. *Cell*, 1984; **38**: 349
- 4 Learned R M, Learned T K, Haltiner M M *et al.* *Cell*, 1986; **45**: 847
- 5 Grummt I, Kuhn A, Bartsch I *et al.* *Cell*, 1986; **47**: 901
- 6 Mitchell P J, Tjian R. *Science*, 1989; **245**: 371
- 7 Roeder R G. *TIBS*, 1991; **16** (11): 402
- 8 Greenblatt J. *TIBS*, 1991; **16** (11): 408
- 9 Abel T, Maniatis T. *Nature*, 1989; **341**: 24
- 10 Courey A J, Tjian R. *Cell*, 1988; **55**: 887
- 11 Mermod N, O' Nell E A, Kelley T J *et al.* *Cell*, 1989; **58**: 741
- 12 Geiduschek E P, Tocchini-Valentini G P. *Ann Rev Biochem*, 1988; **57**: 873
- 13 Palmer J M, Folk W R. *TIBS*, 1990; **15**: 300
- 14 Galbriksen O, Sentenac A. *TIBS*, 1991; **16**: 412

基因表达调控中的核因子作用

邵宏波 初立业

(四平师范学院生物工程研究所, 四平 136000)

摘要 利用病毒和动物系统对基因表达调控进行了广泛和深入的研究, 发现了顺式作用调节序列, 鉴定了序列专一的 DNA 结合蛋白, DNA 与蛋白质相互识别、结合及蛋白质与蛋白质相互作用中起作用的蛋白质结构域, 并且对调节蛋白基因的克隆和序列进行了分析. 基因表达调控领域又由于植物基因调控机制取得的发展而得到了补充. 文章着重介绍植物基因中的 DNA 与蛋白质间的作用; 植物调节蛋白基因的分离; 这一领域的今后研究方向及展望.

关键词 基因表达调控, 顺式作用元件, 转录因子, 反式作用元件, 核因子, 基序

circular and linear DNA, and other RNA N-glycosidases also have this endonucleolytic activity. The same molecular mechanism may exist in the action of trichosanthin on 28S rRNA, supercoiled DNA and HIV-1 RNA.

Key words ribosome topography, ribosome-inactivating protein (RIP), RNA N-glycosidase, trichosanthin

Transcriptional Regulations of Genes in Eucaryotic Cells. Hu Meihao. (*Department of Biology, Peking University, Beijing 100871*). *Prog. Biochem. Biophys. (China)*, 1994; **21** (2): 117

This review summarizes the transcriptional regulations in the eucaryotic genes transcribed by three kinds of RNA polymerases. The regulatory strategies differ for higher eucaryotic cells with their huge DNA contents. First, much greater numbers of transcriptional factors are required. And second, these regulatory proteins simultaneously bind at the nearby specific sites on DNA with proper orders. This demonstrated that the control of transcription in eucaryotic cells involves the interaction of protein factors with specific DNA sequence elements and the interactions between protein factors.

Key words transcriptional regulations in eucaryotic genes, RNA polymerase, transcriptional factors

The Interaction of Nuclear Factors in the Regulation of Gene Expression. Shao Hongbo, Chu Liye. (*The Laboratory for Biotechnology, Siping Normal College, Siping 136000*). *Prog. Biochem. Biophys. (China)*, 1994; **21** (2): 122
Nuclear factors are increasingly important in playing part in regulating the expression of genes. Eukaryotic transcriptional initiation is

controlled by complicated interactions between *cis*-acting DNA motifs and *trans*-acting proteins, which consist of nuclear factors. Four sequences involved in DNA sequence recognition have been determined as follows: zinc fingers; leucine-zippers; helix-turn-helix and helix-loop-helix motifs. Research from viral and animal systems turn to plant gene expression systems. Evidence has shown that the interaction of nuclear factors is the basis and prerequisite for the regulation of gene expression.

Key words nuclear factors, gene expression, *cis*-acting sequences, *trans*-acting factors, protein domains, plant genes

Factors Influencing the Expression of Foreign Genes in *E. coli*. Sui Guangchao, Hu Meihao. (*Department of Biology, Peking University, Beijing 100871*). *Prog. Biochem. Biophys. (China)*, 1994; **21** (2): 128

E. coli (*Escherichia coli*) has been widely used in expressing foreign genes, but different foreign genes may exhibit very different expression efficiencies. This article is the review of factors that influence expression of foreign genes in *E. coli*, and it will be helpful to know the information in this field, in order to take effective measures to improve expression efficiencies of foreign genes in *E. coli*.

Key words *E. coli*, foreign gene, vector, gene expression

The Application of Antisense in Cancer Research. Sun Congmei, Zhou Airu. (*Department of Biochemistry, Beijing Medical University, Beijing 100083*). *Prog. Biochem. Biophys. (China)*, 1994; **21** (2): 132

Antisense can be used to control the expression of specific genes. When targeted to specific messenger RNAs or specific sequences of the