



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

The symphony of gene regulation

van Dijk, D.

Publication date
2013

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):
van Dijk, D. (2013). *The symphony of gene regulation*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

Zelfs de meest simpele organismen zijn opgebouwd uit vele genen, de eenheden van genetische informatie die opgeslagen zijn in het DNA. Een van de grootste uitdagingen in het post-genome tijdperk is het vertalen van DNA sequentie in biologisch functioneren. Een genoom is als een muzikale compositie: het bestaat uit meerdere delen, waarvan sommige tegelijkertijd gespeeld worden en anderen op verschillende tijden. Voor de correcte uitvoering van een symfonie moet een orkest in harmonie spelen; de partituur dicteert 'wie' speelt, 'wat' en vooral 'wanneer'. Evenzo ligt de geobserveerde complexiteit van de biologie in de manier waarop genen gedirigeerd worden en georganiseerd zijn. Het functioneren van een enkel gen is alleen zinvol wanneer we rekening houden met 'wanneer' het gen actief is en met 'wie' het interacties aangaat.

Om ons begrip van genregulatie (wanneer?) en geninteractie (met wie?) te verbeteren hebben wij twee verschillende biologische systemen bestudeerd: HIV-1 infectie in de menselijke gastheer en transcriptie regulatie in bakkersgist.

Voor HIV-1 infectie hebben wij het interactie-netwerk bestudeerd dat ontstaat uit de vele cellulaire interacties die plaatsvinden tussen virus en menselijke genen en eiwitten tijdens infectie. We hebben ontdekt dat de topologie van dit netwerk, in termen van globale structuur en lokale terugkerende patronen, gebruikt kan worden om HIV-1 infectie te bestuderen. Specifiek hebben wij ontdekt dat de netwerkstructuur laat zien hoe het cellulaire apparaat van het menselijke immuunsysteem het virus probeert te onderdrukken, en dat het virus op zijn beurt probeert de menselijke immuunreactie te ontwijken.

Alles bij elkaar genomen werpen onze resultaten licht op hoe HIV-1 infectie plaatsvindt door het cellulaire apparaat van de gastheer te kapen. Daarnaast, door gebruik te maken van een door ons ontwikkeld bio-informatica algoritme, hebben wij nieuwe celmembraan eiwitten voorspeld die potentieel interacties aangaan met HIV. Deze set eiwitten vormt een goed startpunt voor het experimenteel testen van de vatbaarheid van specifieke cel-types en weefsels voor HIV infectie.

Om individuele geninteracties en de besturing van genexpressie beter te begrijpen hebben wij transcriptieregulatie in bakkersgist bestudeerd door de activiteit te meten van verschillende genen in individuele cellen. Wij hebben ons gericht op de promotor regio van het DNA om de taal van transcriptie regulatie te ontrafelen. Geholpen door een door ons ontwikkeld kwantitatief model, hebben wij ontdekt dat fenotypische cel-tot-cel variabiliteit, of 'ruis' in genactiviteit tussen cellen van het zelfde genotype, een resultaat is van specifieke transcriptie mechanismen die gecodeerd zijn in de promotor DNA sequentie. Wij hebben aangetoond dat er voor elk gen een unieke relatie bestaat tussen zijn activiteit en zijn ruis.

Vervolgens, door gebruik te maken van een zogenaamd 'micro-fluidic' microscoop platform om genexpressie te meten in individuele cellen over de tijd, hebben wij het effect onderzocht van twee verschillende DNA sequentie veranderingen op temporele gen expressie. Wij hebben ontdekt dat zowel het toevoegen van een transcriptie activator als het toevoegen van een specifieke sequentie die het DNA meer toegankelijk maakt voor activatie, de transcriptie activiteit verhoogt, maar met tegengesteld effect op de ruis. Evolutie heeft dus de mogelijkheid om de activiteit van een gen te veranderen met veel of juist weinig ruis. Samengenomen hebben wij gevonden dat zelfs hele kleine veranderingen in de DNA sequentie van de promotor kunnen zorgen voor grote veranderingen in de activiteit van een gen.

Ter conclusie, het werk dat wij hebben gepresenteerd in dit proefschrift heeft bijgedragen aan ons begrip van hoe genactiviteit en ruis is gecodeerd in DNA sequentie, en hoe interacties van genen leiden tot complexe netwerk structuren.