



Universiteit
Leiden
The Netherlands

DNA Mechanics Inside Plectonemes, Nucleosomes and Chromatin Fibers

Lanzani, G.

Citation

Lanzani, G. (2013, October 2). *DNA Mechanics Inside Plectonemes, Nucleosomes and Chromatin Fibers*. *Casimir PhD Series*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/21856>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/21856>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21856> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Lanzani, Giovanni

Title: DNA mechanics inside plectonemes, nucleosomes and chromatin fibers

Issue Date: 2013-10-02

Samenvatting

Gimli, het beroemde personage uit Tolkien's meesterwerk, is zo klein als de kleinste 10% van de volwassen wereldpopulatie. En toch is de totale hoeveelheid DNA in een van zijn cellen, wanneer uitgestrekt, langer dan bijna ieder mens. Dit feit is nog opmerkelijker wanneer we ons realiseren dat zijn cellen niet groter zijn dan één miljoenste meter.

Wanneer dingen zeer klein worden, wordt de visualisatie van wat er gebeurt sterk bemoeilijkt. Gelukkig lijkt de verdichting van DNA op de verdichting die het "spul" dat we vinden in boeken ondergaat wanneer het gedrukt wordt. Namelijk, zonder de stroom van woorden op te breken in regels, pagina's, boeken en boekenplanken, zouden we moeten joggen tijdens het lezen. Hetzelfde principe geldt voor DNA: een mechanisme is nodig om de genetische informatie op een efficiënte manier (zonder "joggen" dus) uit het polymeer af te lezen.

Ik schrijf "het lezen van genetische informatie", want DNA heeft nog meer overeenkomsten met een boek: zoals boeken "informatie" bevatten, bevat DNA de instructies (informatie dus) om eiwitten te produceren. Dit is mogelijk dankzij de vier letters, ATCG, de voornaamste bouwstenen van DNA. De letters worden in drietallen gelezen, wat 64 mogelijke combinaties oplevert. Elk van die combinaties zijn gekoppeld aan de 20 aminozuren, de bouwblokken van eiwitten.

De verdichting van DNA is echter niet eenvoudig, omdat deze moleculair keten zich gedraagt als een semi-flexibel polymeer. Een polymeer is een molecuul dat bestaat uit duizenden of miljoenen gelijke eenheden,

de monomeren. In de meeste gevallen kunnen we de algemene eigenschappen van een polymeer beschrijven als een willekeurige wandeling op een vierkant rooster (hoewel polymeren niet twee-dimensionaal zijn), waarbij het exacte model niet van belang is: het hoge aantal monomeren, en dus configuraties, maakt de details van de interactie tussen opeenvolgende monomeren irrelevant. De algemene interactie tussen monomeren is veel meer van belang. Bijvoorbeeld wanneer de monomeren elkaar niet aantrekken en elkaar mogen overlappen, hebben we een “ideaal” polymeer. In het geval dat de monomeren elkaar niet mogen overlappen, en de monomeren elkaar niet aantrekken, spreken we van een “gezwollen” polymeer, omdat de kwadratische eind-tot-eind afstand groter is dan in het “ideale geval”. Aan de andere kant van het spectrum vinden we ineengestorte polymeren, waar de monomeren elkaar aantrekken waardoor de gemiddelde kwadratische eind-tot-eind afstand kleiner wordt. Voor lengtes die in dit proefschrift beschouwd worden, behandelen we het DNA als een ideaal polymeer, alhoewel de monomeren elkaar niet kunnen overlappen. Deze vereenvoudiging is mogelijk omdat het DNA molecuul relatief stijf is op een lengte schaal die veel groter dan zijn eigen diameter. De informatie over de richting van het molecuul gaat verloren na ongeveer 50 nm, de buigings persistente lengte. Bovendien bestaat er ook een torsionele persistente lengte, ≈ 100 nm; voorbij die lengte raakt de torsionele staat van het molecuul verloren. DNA is ook te vergelijken met een waterslang. Net zoals DNA verzet een waterslang zich tegen buiging en torsionele vervorming. Dit is een krachtige analogie, omdat een waterslang niets anders is dan een *elastica*: zijn 3D pad kan worden beschreven door een draaiende tol, dankzij de bewegings-analogie van Kirchoff.

Met behulp van deze analogie kunnen we een eenvoudig model bouwen om de structuur van de chromatine vezel vast te stellen. De chromatine vezel helpt het DNA te comprimeren, zodat het in de cel past. Deze vezel bestaat uit nucleosomen en onbedekt DNA. De nucleosomen vormen een complex, opgebouwd uit DNA en eiwitten. Gebruik makend van de Kirchoff analogie kunnen we de energie van onbedekt DNA vast stellen, en daarmee de structuur van de chromatine vezel. De verdichting van DNA is echter niet het complete verhaal. Om de genetische code te lezen is het nodig om het DNA los te wikkelen van de nucleosomen. Dit kan gedaan worden door het uitoefenen van kracht op de nucleosomen

of door een combinatie van kracht en torsie. Het is daarom logisch om aan het eind van dit proefschrift te kijken naar het effect van kracht en torsie op onbedekt DNA. Dit is eerder theoretisch onderzocht, maar de resultaten kwamen niet altijd overeen met experimentele data, vooral bij lage zout concentraties. Uiteindelijk blijkt dat het ontstaan van meerdere plectonemen, een geometrische configuratie van het molecuul dat efficiënt torsiespanning kan opheffen, de sleutel is om theorie en experiment op elegante wijze met elkaar in overeenstemming te brengen.

