



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Structure-based insights into the repair of UV-damaged DNA

Meulenbroek, E.M.

Citation

Meulenbroek, E. M. (2012, October 9). *Structure-based insights into the repair of UV-damaged DNA*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19938>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19938>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19938> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Meulenbroek, Elisabeth Maria

Title: Structure-based insights into the repair of UV-damaged DNA

Issue Date: 2012-10-09

Stellingen

Behorende bij het proefschrift:

“Structure-based insights into the repair of UV-damaged DNA.”

1. Ziektes met defecten in DNA-herstel suggereren dat kanker en veroudering worden veroorzaakt door tegenovergestelde reacties op hetzelfde probleem (DNA-schade): dit maakt DNA-herstel een ideaal aanknopingspunt voor medicijnen.

gebaseerd op “Hoeijmakers, J.H.J., *N. Engl. J. Med.* **361**, 1475-1485 (2009)”

2. Het feit dat eiwitten met compleet andere vouwingen een moleculaire haarspeld gebruiken om een beschadigde of onbeschadigde base uit de DNA-helix te duwen naar een bindingsplek (bijv. UvrB en DDB2) suggereert dat dit een optimaal mechanisme is om DNA-schade te zoeken en te verifiëren.

gebaseerd op “Liu, Y. *et al*, *DNA repair* **10**, 684-696 (2011)”; “Scrima, A. *et al*, *Cell* **135**, 1213-1223 (2008)”

3. Het is betreurenswaardig dat onze kennis van de rol van de Cockayne syndroom eiwitten in het herstel van oxidatieve schade is achtergebleven bij die in transcriptie-gekoppeld herstel van UV-schade, aangezien het herstel van oxidatieve schades het verschil kan veroorzaken tussen de relatief milde ziekte UV-gevoeligheidssyndroom en de ernstige ziekte Cockayne syndroom.

gebaseerd op “Nardo, T. *et al*, *PNAS* **106**, 6209-6214 (2009)”

4. “Twinning refinement” is een riskant middel, omdat het leidt tot een toename van model-onzuiverheid (“model bias”) hetgeen resulteert in een misleidend perfecte elektronendichtheid, terwijl de R_{free} geen betrouwbare indicator van kwaliteit meer is.

gebaseerd op “Murshudov, G.N., *Appl. Comput. Math.* **10**, 250-261 (2011)”

5. De observatie dat mutaties in CSA leiden tot lokale of globale misvouwing van het eiwit wijst erop dat gentherapie hoogstwaarschijnlijk de enige mogelijkheid is om de ziekte Cockayne syndroom (complementatie groep A) te genezen.

Dit proefschrift, Hoofdstuk 3.

6. CSA en DDB2 vertonen veel overeenkomsten in structuur en in samenstelling van het complex in de cel, maar het is het verschil aan de bovenkant van hun WD40 domein (zgn. “top face”) dat leidt tot hun duidelijk verschillende biologische rol.

Dit proefschrift, Hoofdstuk 3.

7. De combinatie van de waargenomen interactie tussen CSA en CSB (*in vivo* en *in vitro*) samen met de observatie dat mutaties in CSA en CSB tot dezelfde ziekte leiden, suggereert dat CSB substraat is voor ubiquitineren door CSA.

Dit proefschrift, Hoofdstuk 4.

8. De ongebruikelijke aanwezigheid van een post-translationele modificatie op het bacteriële eiwit UVDE toont aan dat het enzym bijzondere eigenschappen nodig heeft om zijn speciale taak uit te kunnen voeren: het herkennen en knippen van verschillende DNA-schades zonder onbeschadigd DNA te knippen en zonder hulp van andere eiwitten.

Dit proefschrift, Hoofdstuk 5.

9. Het vermogen om beschadigde DNA-substraten te buigen in combinatie met een geoptimaliseerde schade-bindingsplek en herkenning van dipurines in de onbeschadigde streng, zorgt voor de brede substraatsspecificiteit van UVDE.

Dit proefschrift, Hoofdstuk 6.

10. Experimenten geven zelden een “ja” of een “nee” als antwoord, maar meestal een “misschien”. Deze onzekerheid - hoewel soms frustrerend voor de onderzoeker - is een belangrijk aspect van wetenschap waaraan niet voorbij gegaan moet worden, aangezien onzekerheid ruimte laat voor falsificatie van oude theorieën en ontwikkeling van nieuwe ideeën.

11. Van een tentamen dat iedereen haalt door verlaging van de standaard, wordt niemand wijzer.

12. Anders dan veel bèta's menen, vergt (ook) de beoefening van de rechtswetenschap een goed stel hersens.

13. Wetenschappelijke honger wordt het beste gestild in combinatie met een gratis lunch.