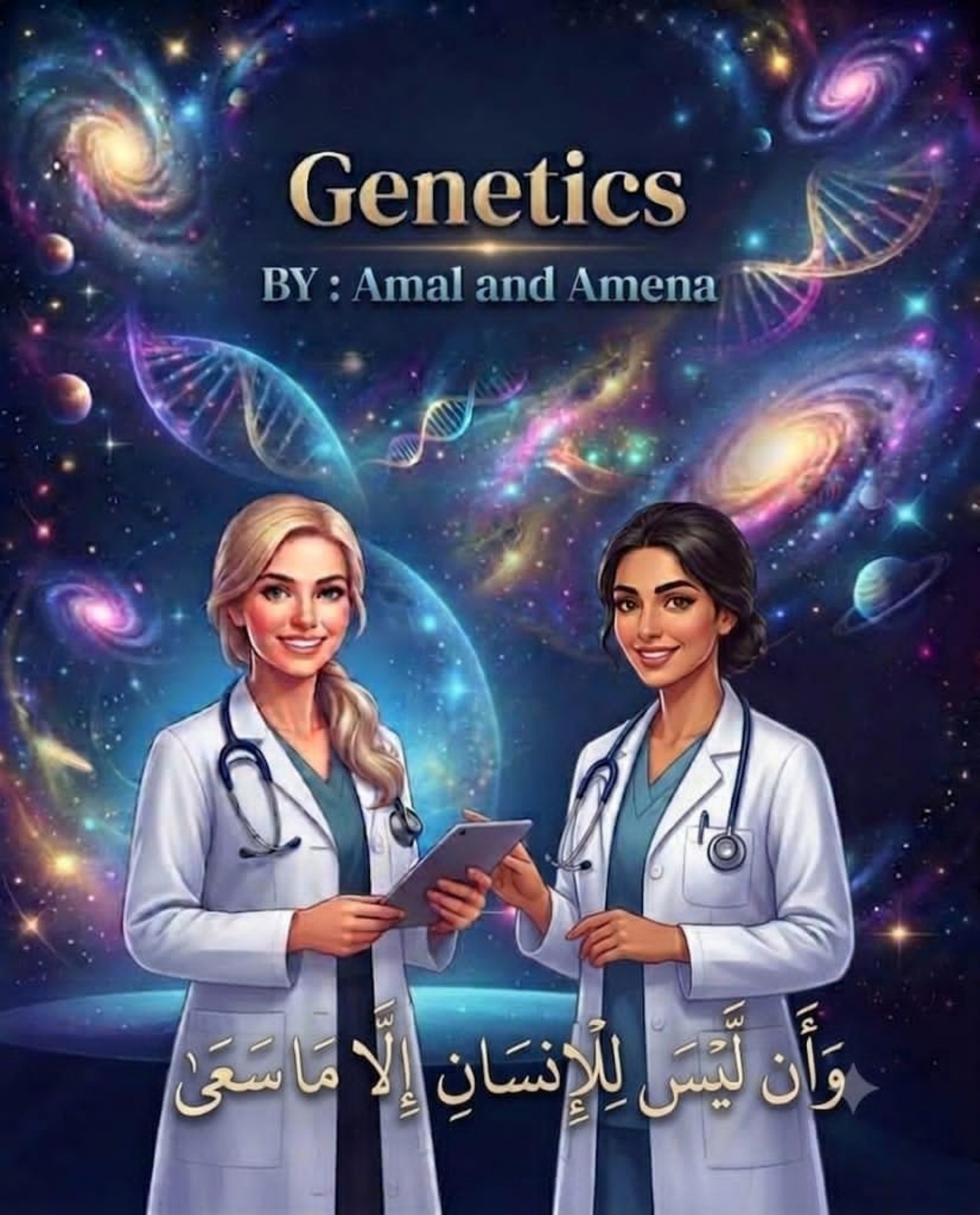
Genetics

BY : Amal and Amena



وَأَن لَّيْسَ لِلْإِنسَانِ إِلَّا مَا سَعَىٰ



[DNA] الحمض النووي (الدي إن إيه)

[RNA] الحمض النووي الريبوزي (الآر إن إيه)

[Protein] البروتين (الببتيد)

من الجين إلى البروتين: المراجعة النهائية الشاملة

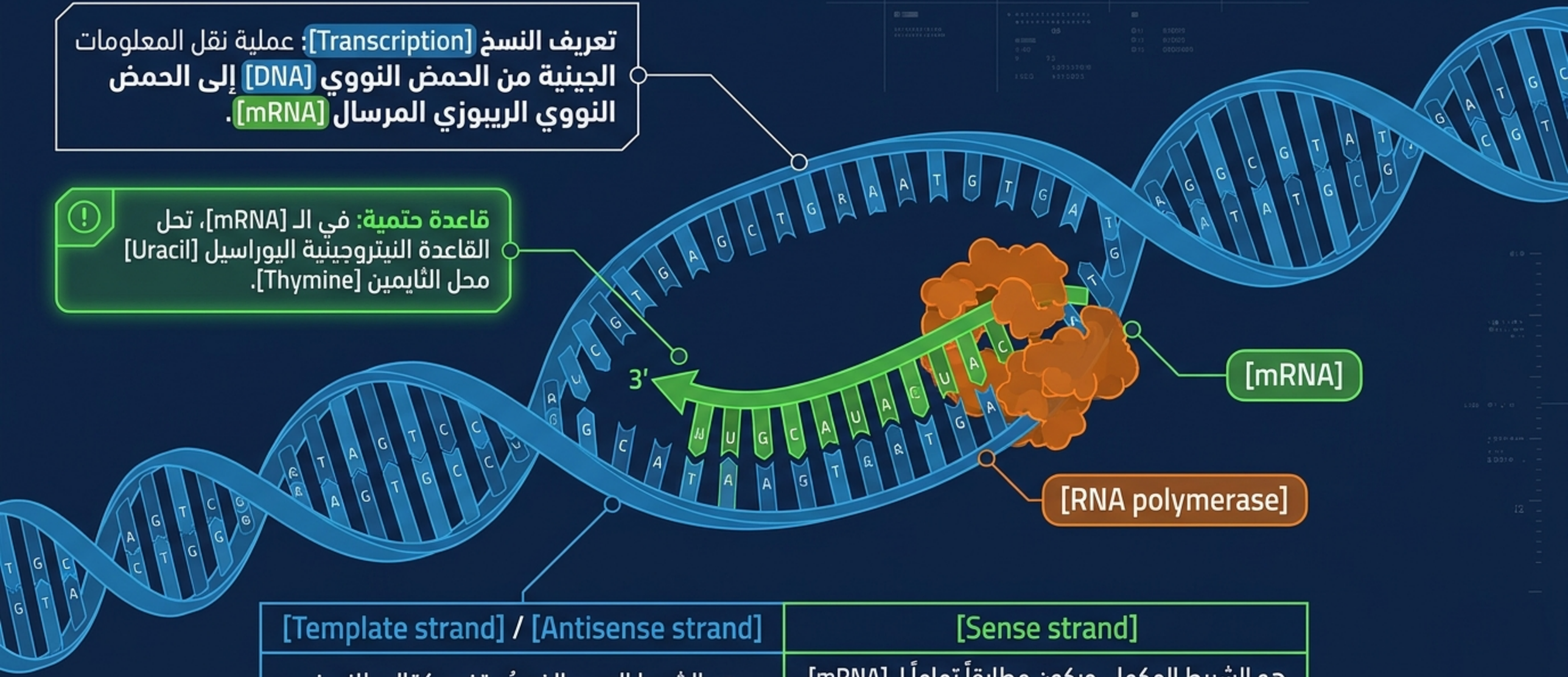
بناءً على مقررات علم الوراثة (Genetics 5) - د. سوسن سالم شراب

1. النسخ [Transcription]
2. المعالجة [RNA Processing]
3. الترجمة [Translation]
4. تعديلات ما بعد الترجمة [Post-Translational Modification]
5. التنظيم [Regulation of Gene Expression]
6. الطفرات [Mutations]

Gemini Notebook

تعريف النسخ [Transcription]: عملية نقل المعلومات الجينية من الحمض النووي [DNA] إلى الحمض النووي الريبوزي المرسال [mRNA].

قاعدة حتمية: في الـ [mRNA]، تحل القاعدة النيتروجينية اليوراسيل [Uracil] محل الثايمين [Thymine].



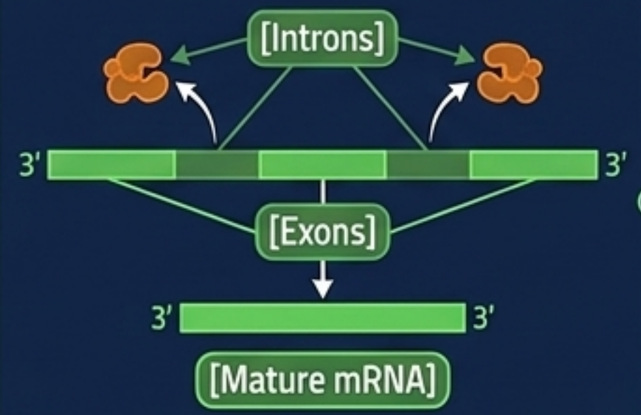
[Sense strand]	[Template strand] / [Antisense strand]
هو الشريط المكمل، ويكون مطابقاً تماماً لـ [mRNA] الناتج (باستثناء استبدال T بـ U).	هو الشريط الوحيد الذي يُستخدم كقالب للنسخ.

ملحوظة: الشريط المحدد الذي يتم استخدامه كقالب يختلف باختلاف مناطق الجينوم [Genome].

Gemini Notebook

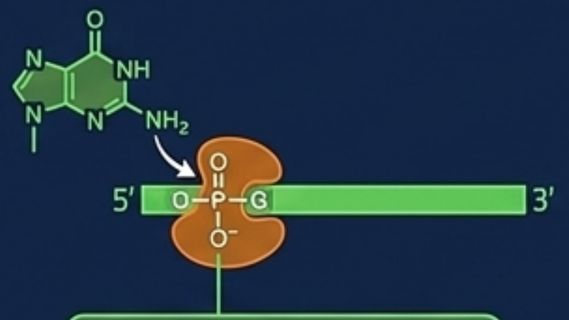
تحدث هذه التعديلات قبل مغادرة الـ [mRNA] الأولي للنواة، وتُعرف بـ [RNA Processing].

الخطوة 1: السبك [mRNA Splicing]



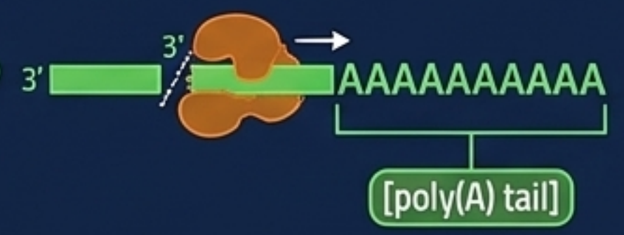
- إزالة الأجزاء غير المشفرة [Introns].
- ربط الأجزاء المشفرة غير المتجاورة [Exons] معاً.
- النتيجة: [Mature mRNA] أقصر وجاهز للترجمة.

الخطوة 2: إضافة القبعة [5' Capping]



- إضافة نيوكليوتيد الجوانين المُمَثْيل إلى الطرف 5'.
- يتم عبر رابطة فوسفوديستر غير عادية '5 [5' to 5' phosphodiester bond].
- الوظيفة: تسهيل النقل والارتباط بالريبوسوم، وحماية الـ RNA من التحلل بواسطة إنزيمات [Endogenous cellular exonucleases].

الخطوة 3: إضافة ذيل عديد الأدينين [Polyadenylation]



- قطع الطرف 3' أسفل تسلسل مكون من 6 نيوكليوتيدات.
- إضافة حوالي 200 من بقايا الأدينيلات لتكوين [poly(A) tail].
- الوظيفة: تسهيل الانتقال للسيتوبلازم والترجمة.

Gemini Notebook

قاموس وقواعد الشفرة الوراثية [Rulebook]

[Codon]: ثلاثية من القواعد النيتروجينية على الـ **[mRNA]** تشفر لحمض أميني معين.

[Translational reading frame]: ترتيب الكودونات الثلاثية في الجين.

غير متداخلة [Non-overlapping]: كل كودون يُقرأ بتسلسل محدد.

متدهورة [Degenerate]: بعض الأحماض الأمينية يُشفر لها بأكثر من كودون.

استثناءات حتمية [Vital Exceptions]:

1. توجد 3 كودونات إيقاف **[Stop / Termination codons]** تنهي العملية.
2. الشفرة الوراثية للميتوكوندريا **[mtDNA]** تختلف عن الجينوم النووي.

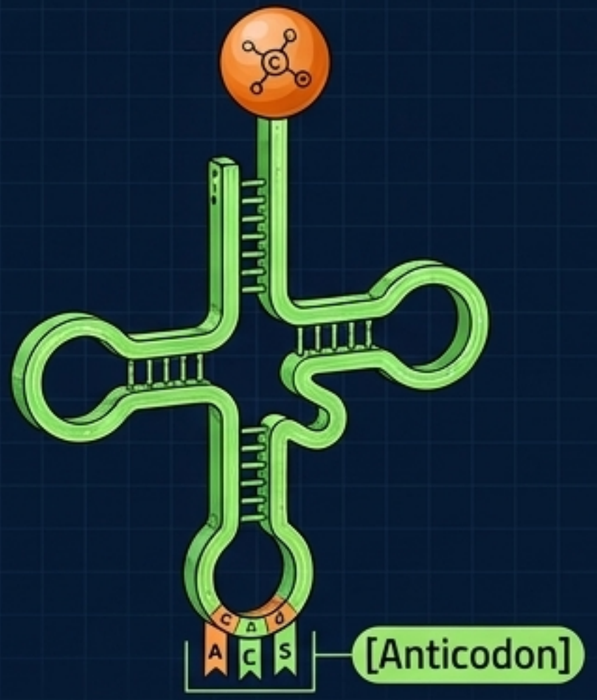
المنطق الرياضي للشفرة [The Math Logic]



Gemini Notebook

[Translation]: نقل المعلومات الجينية من [mRNA] إلى بروتين في السيتوبلازم.

الحمض النووي الناقل [tRNA]



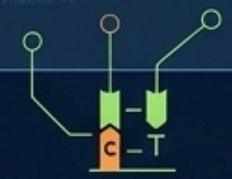
- موجود في السيتوبلازم.
- يحمل **التسلسل الثلاثي المضاد** [Anticodon] المكمل لكودون الـ mRNA.

الريبوسومات [Ribosomes]



- تتكون من **وحدتين فرعيتين** (Subunits) مختلفتي الحجم.
- تحتوي على **4** أنواع مختلفة من [rRNA] وبروتينات خاصة.
- [Polyribosomes / Polysomes]: مجموعات من الريبوسومات ترتبط بنفس جزيء الـ mRNA.

رؤية تشخيصية: لغز القاعدة الثالثة [The Wobble Insight]



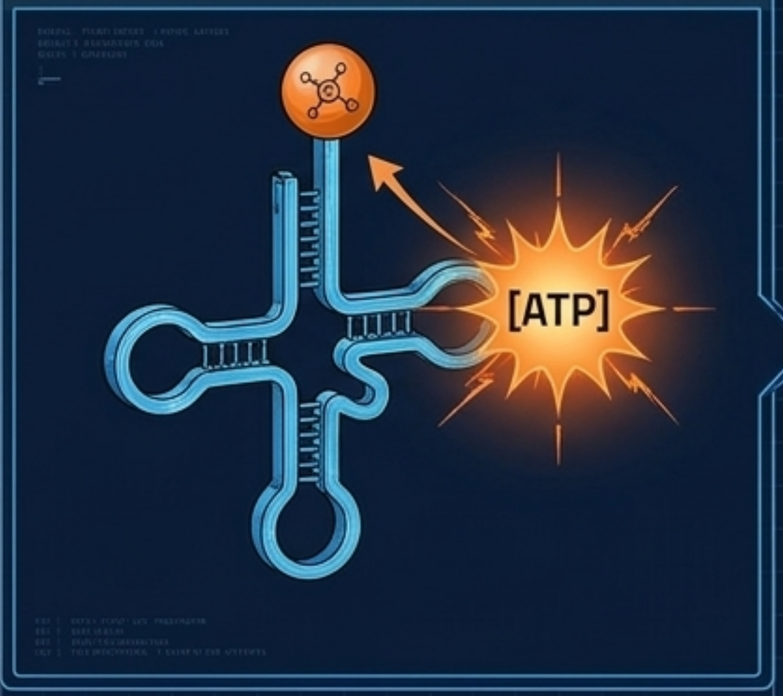
يوجد **64 كودون**، ولكن يوجد فقط 30 [Cytoplasmic tRNAs]. **لماذا؟**

لأن **مضادات الكودونات** [Anticodons] في بعض الـ tRNA تتعرف على **الكودونات** التي تختلف في القاعدة الثالثة فقط (مثال: الجوانين يمكن أن يرتبط مع اليوراسيل أو السيتوزين).

Gemini Notebook

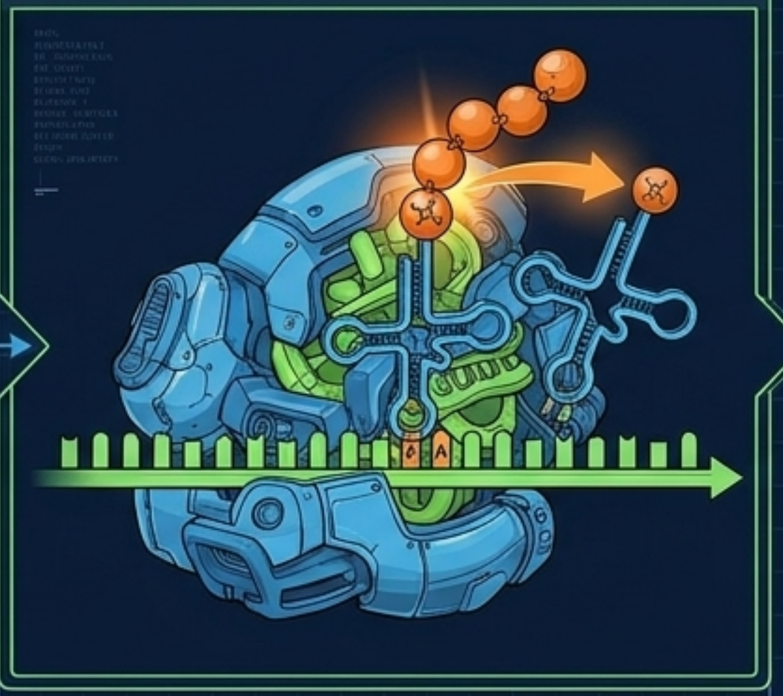
خط التجميع: عملية الترجمة خطوة بخطوة

التنشيط والربط [Activation]



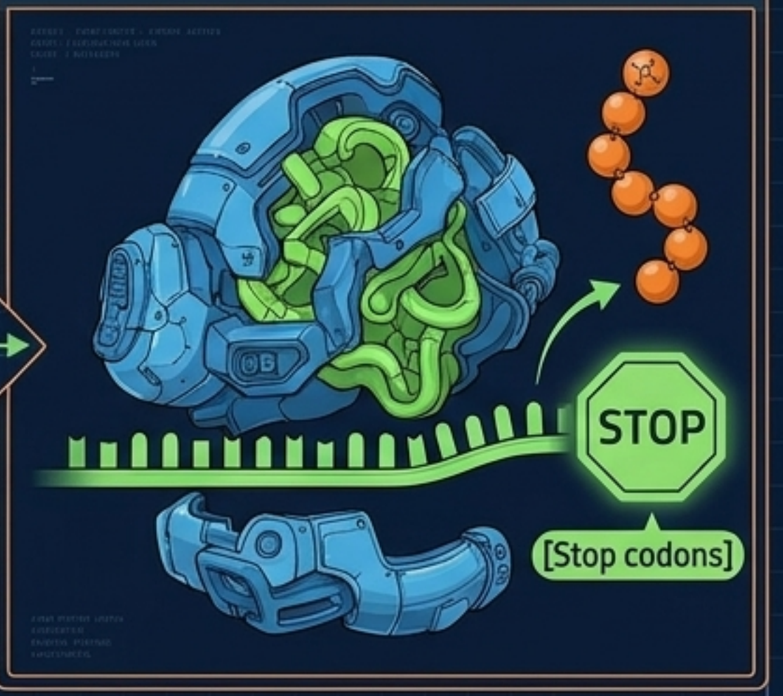
- ترتبط الأحماض الأمينية تساهمياً بجزيء الـ [tRNA] الخاص بها.
- **الآلية:** التفاعل مع جزيء الطاقة [ATP].
- **الإنزيم الحتمي:** [Aminoacyl tRNA synthetase]

الاستطالة [Elongation]



- الريبوسوم والـ [rRNA] يتحركان على طول الـ [mRNA].
- **الآلية:** تشكيل الروابط الببتيدية بين الأحماض الأمينية.
- **الإنزيم الحتمي:** [Peptidyl transferase]

الإنهاء [Termination]



- تتوقف العملية عند الوصول إلى أحد كودونات الإيقاف الثلاثة [Stop codons].

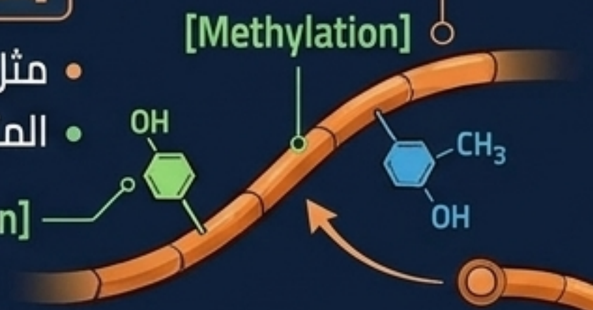
Gemini Notebook

تعديلات ما بعد الترجمة [Post-Translational Modification]

العديد من البروتينات تتطلب هذه التعديلات للوصول إلى شكلها الطبيعي ونشاطها الوظيفي.

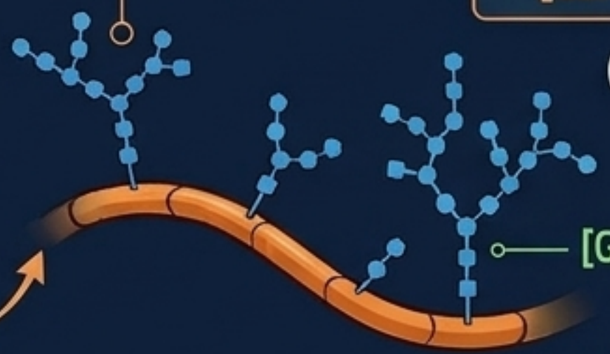
تعديل السلاسل الجانبية [Side-chain modification]

- مثل: الهدركسلة [Hydroxylation].
- المثيلة [Methylation].



إضافة الكربوهيدرات أو الدهون [Carbohydrate/lipid addition]

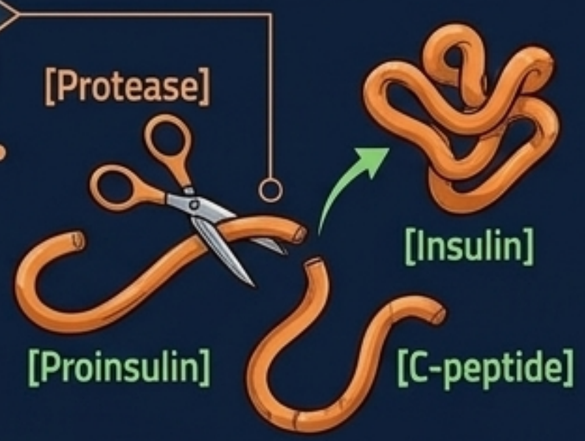
- مثل: الغلكزة (إضافة السكر) [Glycosylation].





الانقسام البروتيني [Proteolytic cleavage]

- مثل: تحويل طليعة الإنسولين [Proinsulin] إلى إنسولين نشط [Insulin].



التوجيه الخلوي [Addressing & Transport]

- تسلسلات قصيرة تُعرف بـ [Localization sequences].
- توجّه البروتين إلى مواقع محددة (مثل النواة) أو الإفراز خارج الخلية.



Gemini Notebook

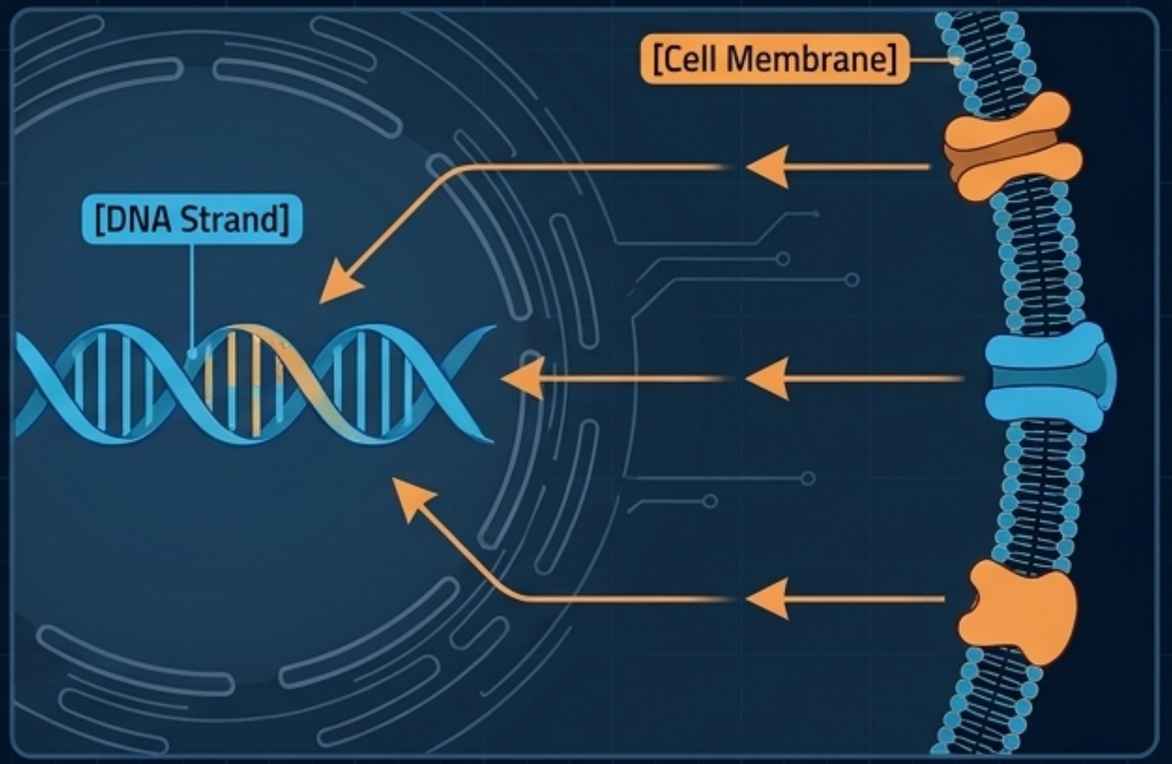
التحكم في التعبير الجيني: النسخ [Control of Transcription]

أنواع الجينات المستهدفة [Target Gene Types]

- **جينات عامة يُعبّر عنها** في جميع الخلايا (بروتينات الريبوسوم، الكريبوسوم، الكروموسومات، الهيكل الخلوي). [Housekeeping genes]
- **جينات نسيجية/زمنية محددة** (مثل: الهيموجلوبين في خلايا الدم الحمراء). [Specific genes]

مسارات الإشارات الثلاثة (The 3 Signal Pathways)

1. جزيئات إشارة ترتبط بتسلسلات تنظيمية تُسمى [Response elements]
2. مستقبلات داخل الخلايا تُسمى [Hormone nuclear receptors]
3. مستقبلات على سطح الخلية تشارك في عملية [Signal transduction]



النتيجة الحتمية: جميع الآليات تؤثر عبر ارتباط عوامل النسخ [Transcription factors] بمحفزات الـ DNA القصيرة [Promoter region] لتنشيط إنزيم [RNA polymerase].



Gemini Notebook

خريطة محفزات النسخ [Promoter Elements Map]

- [GC box] (تسلسل GGGGGGG) و [CAAT box]: تعمل على زيادة المستوى الأساسي. تُعرف أيضاً بالمُعززات [Enhancers].

- [TATA box] (أو [Hogness box]): مسؤول عن بدء النسخ عند المستوى الأساسي [Basal constitutive level]. الطفرات فيه تغير موقع البدء.



عناصر التحكم السلبي (Negative Control & Boundaries)

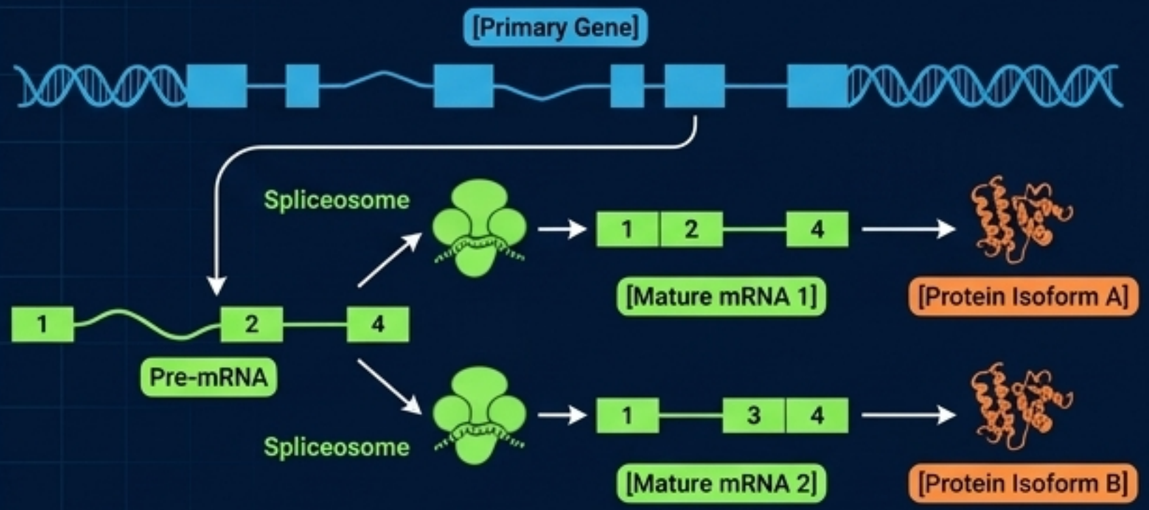
- [Silencers]: عناصر تنظيمية سلبية تثبط عملية النسخ.
- [Boundary elements]: تسلسلات DNA قصيرة تمنع أو تثبط تأثير العناصر التنظيمية للجينات المجاورة.

جغرافيا المواقع (Location Geography)

- [Cis-acting]: عناصر في منطقة المحفز؛ تؤثر على الجين المجاور على نفس شريط الـ DNA فقط.
- [Trans-acting]: عوامل النسخ؛ تعمل على كلّا نسختي الجين في كل كروموسوم، وتُصنع من جينات بعيدة.

Gemini Notebook

السبك البديل [Alternative Splicing]



- العديد من الجينات تخضع لـ [Alternative Splicing] وتشفر لأكثر من بروتين.
- وجود أكثر من [Promoter] يؤدي لإنتاج أشكال بروتينية خاصة بأنسجة معينة [Tissue-specific isoforms].

الاكتشاف المحوري [The Big Insight]:

يحتوي الجينوم البشري على حوالي 30,000 جين فقط (**أقل بكثير من التوقعات الأصلية التي تجاوزت** 100,000) وذلك **بفضل ميزة السبك البديل.**

التنظيم ما بعد النسخ [Post-Transcriptional Control]

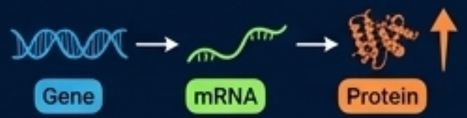
- التنظيم يمكن أن يحدث على مستوى: معالجة الـ RNA، RNA، نقل الـ RNA، تحلل الـ mRNA، والترجمة.

⚠ حالة دراسية سريرية :[Vital Medical Example]

متغير [G to A variant] في المنطقة غير المترجمة من جين **البروثرومبين** [Prothrombin gene]

← يؤدي إلى زيادة استقرار الـ mRNA

← ينتج عنه ارتفاع مستويات **البروثرومبين** في البلازما.

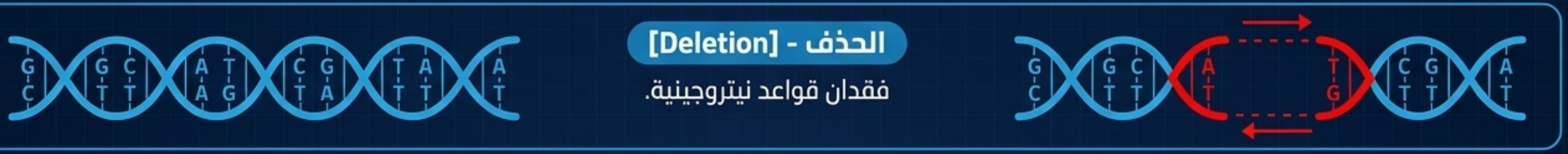


Gemini Notebook

الطفرات على مستوى الحمض النووي - [Mutation At DNA Level]

الحذف - [Deletion]

فقدان قواعد نيتروجينية.



التضاعف - [Duplication]

تكرار تسلسل معين من القواعد.



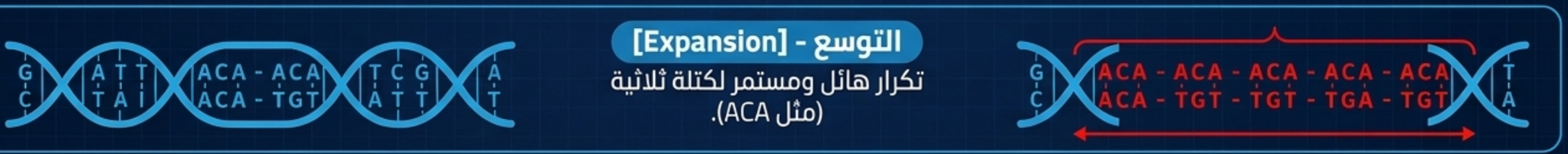
الإدراج - [Insertion]

إضافة قواعد نيتروجينية جديدة.



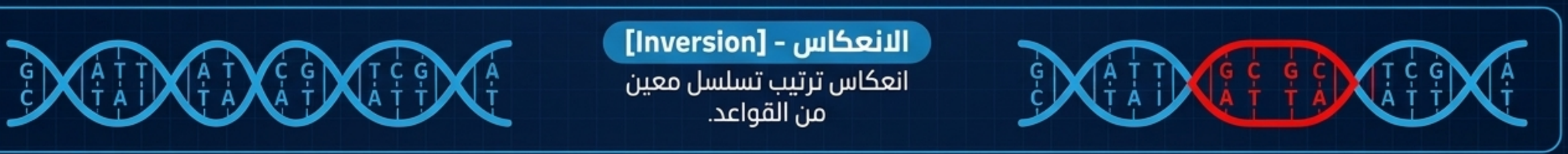
التوسع - [Expansion]

تكرار هائل ومستمر لكتلة ثلاثية (مثل ACA).



الانعكاس - [Inversion]

انعكاس ترتيب تسلسل معين من القواعد.



Gemini Notebook

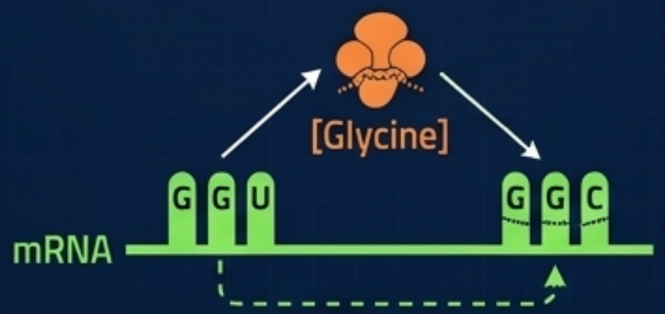
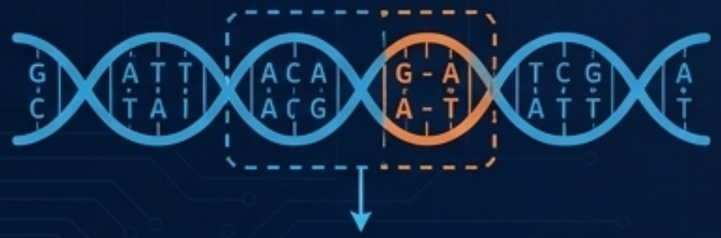
تأثير الطفرات على هيكل البروتين (التصنيف الشامل)

[Synonymous / Silent]

[Non-synonymous]

الطفرات الصامتة [Synonymous or Silent Mutations]

التعريف: طفرة لا تغير الناتج الببتيدي للجين.

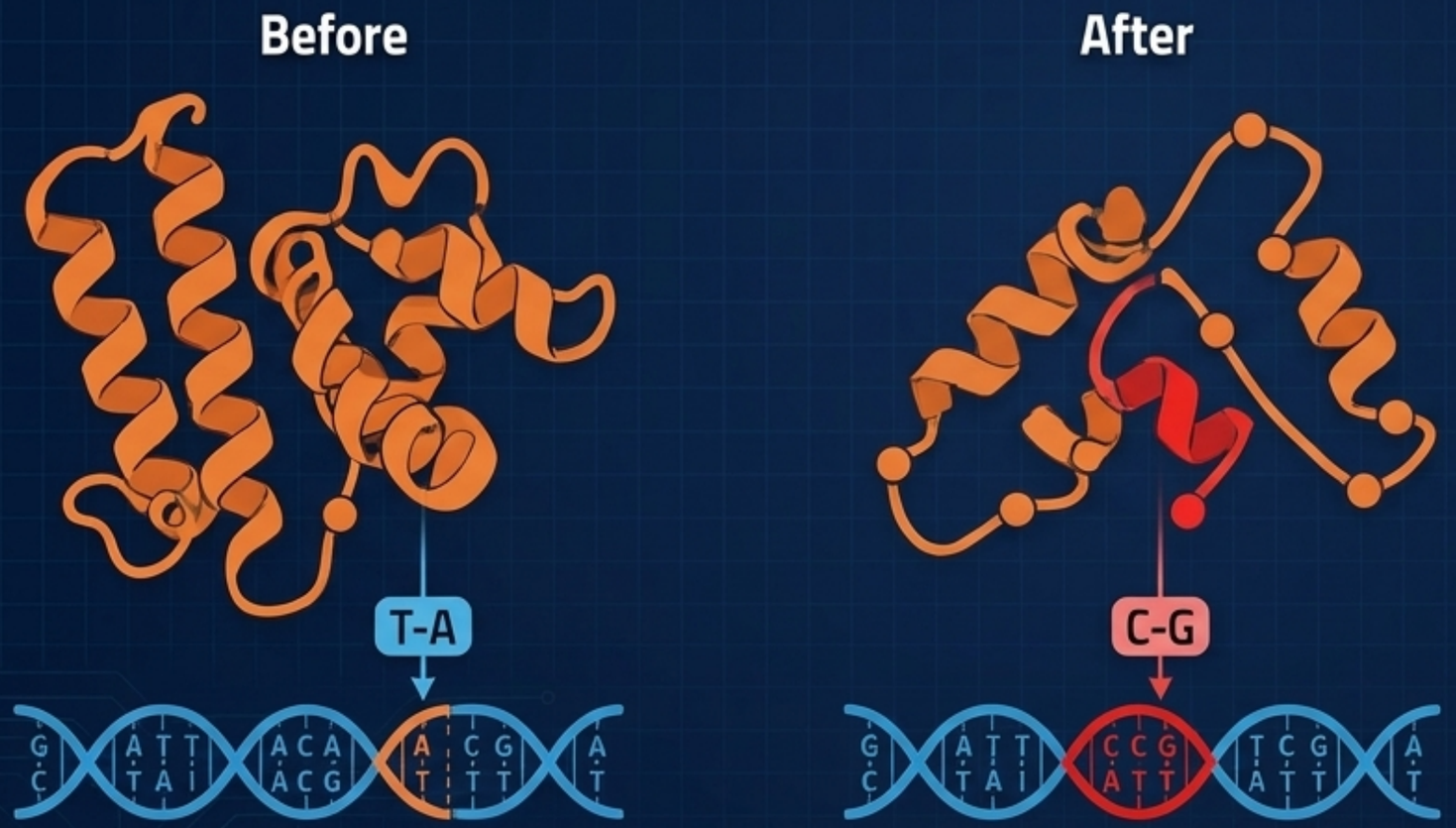
التأثير الوظيفي (Functional Impact)	النتيجة المباشرة (Result)	الآلية (Mechanism)
• لا يوجد تغيير في خصائص البروتين الناتج. • تُعد الطفرة محايدة انتقائياً [Selectively neutral]  بروتين سليم وظيفياً [Functionally Intact Protein]	• ينتج عن الاستبدال ثلاثية جديدة تشفر لـ نفس الحمض الأميني.  نفس الحمض الأميني [Same Amino Acid]	استبدال زوج قاعدي واحد [Single base pair substitution] يحدث غالباً في المركز الثالث للكودون بسبب تدهور الشفرة الوراثية [Degeneracy]  [Single base pair substitution]

Gemini Notebook

الطفرات غير الصامتة: مغلطة المعنى [Non-Synonymous Mutations]

تحدث بمعدل أقل من الصامتة. تؤدي إلى وظيفة غير طبيعية ترتبط عادة بالمرض أو الموت، وتمثل عيباً انتقائياً [Selective disadvantage]

الطفرة مغلطة المعنى [Missense mutation]



الآلية والنتيجة

- استبدال زوج قاعدي واحد.
- يؤدي إلى التشفير لـ حمض أميني مختلف كلياً.
- النتيجة: تخليق بروتين متغير.

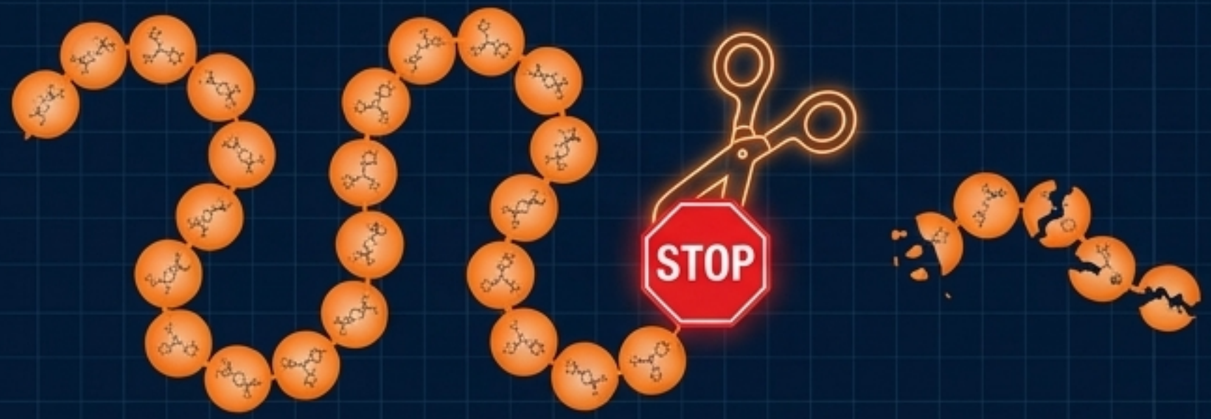
تفصيلة تشخيصية حاسمة (Detail Check)

إذا كان الحمض الأميني الجديد مختلفاً كيميائياً (على سبيل المثال، يمتلك شحنة مختلفة [different charge]، فإن بنية البروتين الثلاثية بأكملها ستتأثر وتتغير.

Gemini Notebook

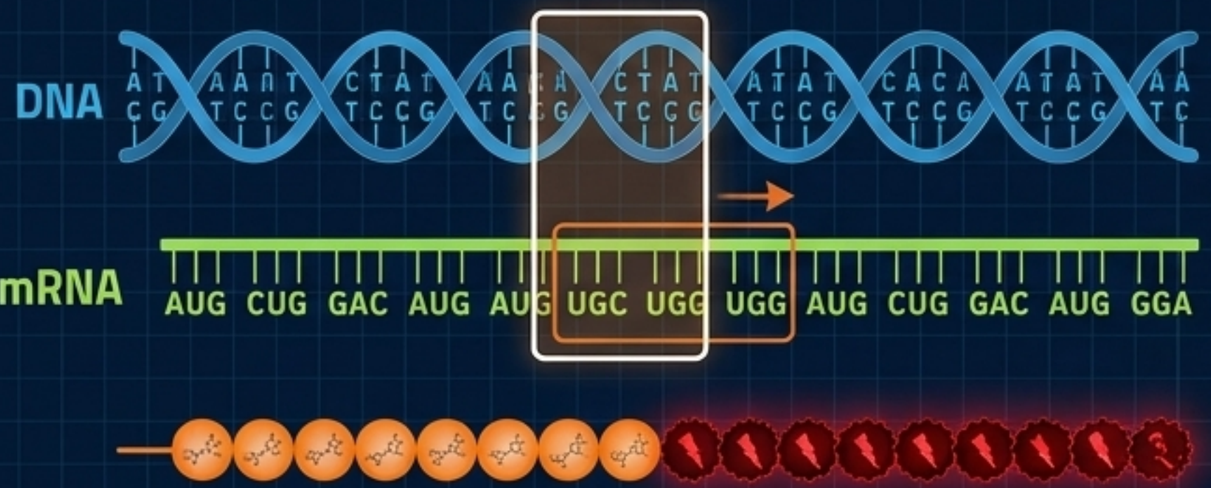
الطفرات الكارثية: الإيقاف وإزاحة الإطار

الطفرة المعطلة [Nonsense mutation]



- **الآلية:** استبدال قاعدي يولد أحد كودونات الإيقاف [Stop codons].
- **النتيجة:** إنهاء مبكر للترجمة [Premature termination].
- **التأثير:** السلسلة القصيرة تفقد نشاطها البيولوجي، خاصة إذا فقدت نطاق وظيفي مهم [Functional domain].

طفرة إزاحة الإطار [Frameshift mutation]

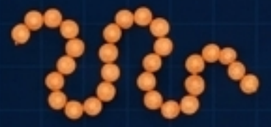


- **الآلية:** إدراج أو حذف نيوكليوتيدات بعدد ليس من مضاعفات الرقم ثلاثة [Not a multiple of three].
- **النتيجة:** يعطل إطار القراءة [Reading frame] بالكامل.
- **التأثير:** تسلسل الأحماض الأمينية الناتج لا يحمل أي تشابه [No resemblance] مع التسلسل الطبيعي؛ تأثير وظيفي ضار جداً.

Gemini Notebook

لوحة المراجعة الذهنية الشاملة [The Ultimate Memory Matrix]

الأرقام الحتمية [The Numbers]



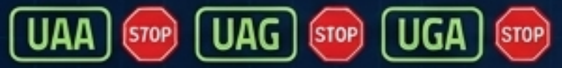
- **20** : الأحماض الأمينية.



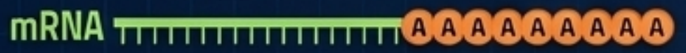
- **64** : إجمالي الكودونات (3^4).



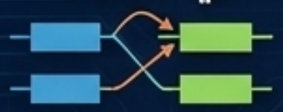
- **30** : عدد الـ tRNA في السيتوبلازم (بسبب الـ Wobble).
- **3** : كودونات الإيقاف [Stop codons]



- **~200** : بقايا الأدينيلات المضافة في ذيل الـ poly(A).



- **~30,000** : عدد الجينات في الجينوم البشري (Alternative splicing).

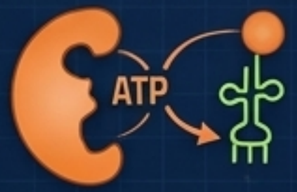


الإنزيمات [The Enzymes]

- بناء الـ mRNA عبر إضافة النيوكليوتيدات للطرف 3': [RNA polymerase]



- ربط الحمض الأميني بالـ tRNA بتفاعل حتمي مع ATP: [Aminoacyl tRNA synthetase]



- تكوين الروابط الببتيدية بين الأحماض الأمينية أثناء الاستطالة: [Peptidyl transferase]



الاتجاهات والمحفزات [Directions & Promoters]

- النسخ وبناء الـ mRNA: الإضافة دائماً إلى الطرف 3'.

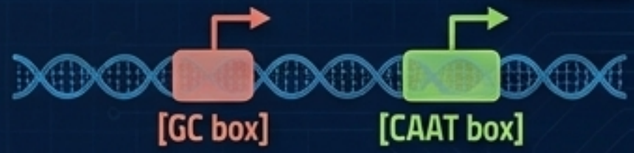
- رابطة قبعة الـ mRNA: رابطة نادرة [5' to 5'].



- [TATA box] بدء النسخ عند المستوى الأساسي.



- [GC / CAAT boxes] مُعززات تزيد من مستوى النسخ الأساسي الـ TATA.



Gemini Notebook

Genitics 5 — From Gene To protin (من الجين إلى البروتين)

- The proces whereby genetic information is transmitted from DNA to RNA is called [transcription]. The information stored in the genetic ~~information~~ code is transmitted from the DNA of a gene to messenger RNA or mRNA.
- Every base in the mRNA molecule is complementary to a corresponding base in the DNA of the gene but with uracil replacing thymine in mRNA.
- mRNA is single stranded, being synthesized by the enzyme RNA polymerase that adds the appropriate complementary ribonucleotide to the 3' end of the RNA chain.

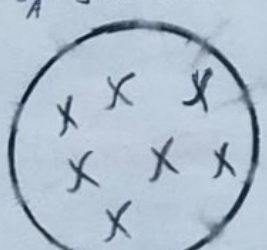
الشرح:

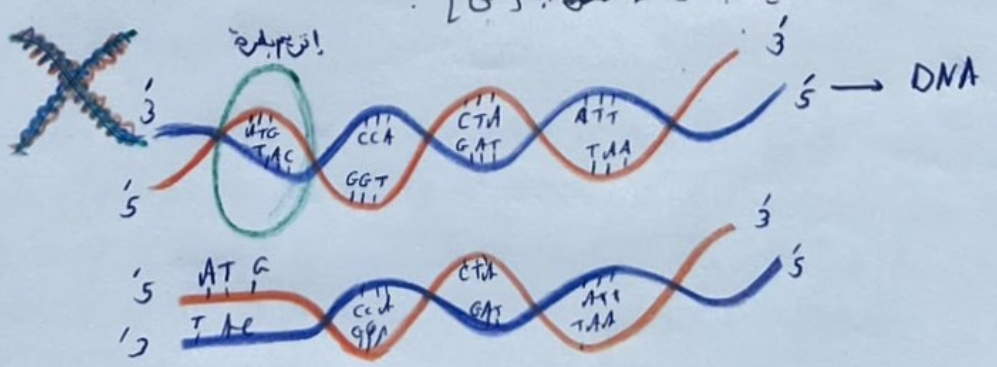
- عملية بناء البروتين تنقسم لمرحلتين: نسخ ← الترجمة

- عشان يتم تصنيع البروتين، المعلومة موجودة في الـ DNA جوا النواة، والـ DNA ما بنفع يطلع برا النواة. فشو الحل؟! بنروح بنعمل نسخة منه لأي النسخة هي أحد أنواع الـ RNA يسمى mRNA.
- لازم ننتبه إنه في اختلاف بسيط بين الـ DNA والـ RNA وهو بالنيوكليوتيدات يتم استبدال الـ T بـ الـ U.

أولاً:

- يتم نسخ الـ mRNA من (أحد) سلاسل الـ DNA
- يكون الـ mRNA سلسلة منفردة تحمل المعلومات الخاصة ببناء البروتين الذي تحتاجه الخلية
- ينتقل الـ mRNA من النواة إلى السيتوبلازم.
- تبدأ الخلية بنسخ جزء محدد من سلسلة DNA بواسطة إنزيم يجوز RNA [RNA Polymerase] حيث يتم منها سلسلة الـ mRNA بشكل متمم، حيث يحل النيوكليوتيد U محل الـ T [الذي يتمم A] وحيث الـ [C] ← [G].





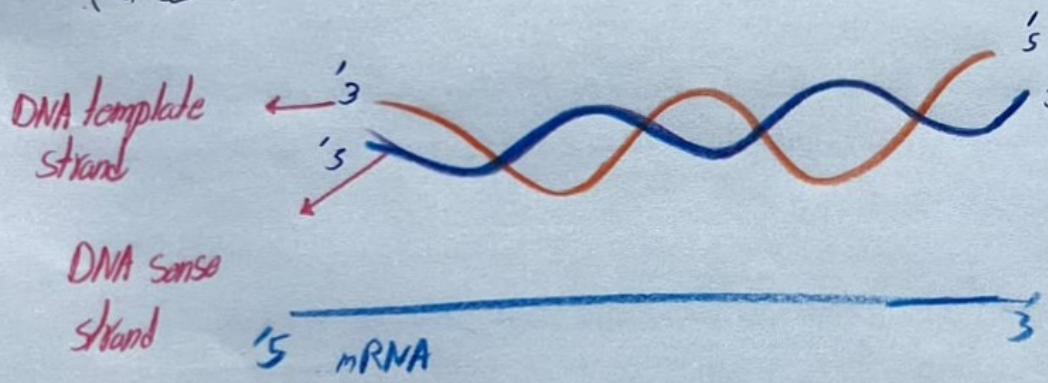
وهكذا تستمر عملية النسخ

- In any particular gene only one DNA strand of the double helix acts as the so-called template strand.
- The transcribed mRNA molecule is a copy of the complementary strand or what is called the sense strand of the DNA double helix. The template strand is sometimes called the antisense strand.
- The particular strand of the DNA double helix used for RNA synthesis appears to differ throughout different regions of the genome.

الشرح:

- تخيل الـ DNA زي السحاب فيه جينز، لما جينا ننسخ جين معين، ما بننسخ الجينز فقط جينة واحدة بتشتغل كقالب.
- الآن الجهة إلي بننسخ منها اسمها template "قالب" أو antisense "المضاد" لأنها على الريبة. الجهة الثانية إلي ما بننسخ منها اسمها sense "حسه" نفس من الريبة الي حتطلع.

الـ mRNA: مكمل للقالب 100٪ + مطابق 100٪ لشريط المعنى (بس بدل الـ T فيه U)



RNA PROCESSING:-

- Befor the primary mRNA molecule leaves the nucleus it undergoes a number of modifications, or what is known as RNA processing. This involves splicing, Capping and polyadenylation.

mRNA Splicing:

- After transcription, the non-Coding introns in the primary mRNA are excised, and the non-contiguous Coding exons are spliced together to from a shorter mature mRNA before its transportation to the ribosomes in the Cytoplasm for translation.

5' Capping: Shortly after transcription the nascent mRNA is modified by the addition of a methyl guanine nucleotide to 5' end of the molecule by an unusual 5' to 5' phosphodiester bond, the so Called 5' Cap. The 5' Cap is thought to facilitate transport of the mRNA to the Cytoplasm and attachment to the ribosomes, as well as to protect the RNA-transcripts from degradation by endogenous cellular exonucleases.

Polyadenylation : After cleavage of the 3' end of the mRNA molecule from the DNA, approximately 200 adenylate residues, the so-called poly (A) tail will be added, after cleavage of the RNA transcript at a site downstream from a specific six-nucleotide sequence.

- The addition of the poly (A) tail is thought to facilitate transport of the mRNA to the cytoplasm and translation.

الشرح :-

. الـ mRNA الي طلع من النسخ لساسه خام ، مش جاهز يطلع من النواة ، سوف يمر الـ mRNA في مرحلة معالجة ليتم إنتاج mRNA ناضج . تتم عملية المعالجة في النواة بثلاث مراحل أساسية

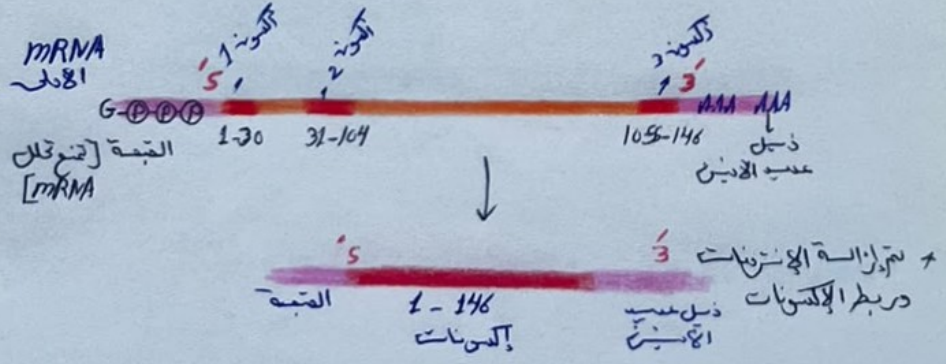
Splicing
5' Capping
polyadenlation

أولاً : Capping ← يتم إضافة نيوكليوتيد الغوانين في نهاية السلسلة 5' ليرتبط مع النيوكليوتيد الأول في شريط mRNA بواسطة رابطة ثلاثية الفوسفات بما يسمى Cap [قبعة] ← لها دورين مهمين

- ثبات وحماية mRNA من العمل في السيتوبلازم
- في عملية الترجمة حيث يتكون إشارة لارتباط mRNA بالريبوسوم.

ثانياً : polyadenylation ← تهدف هذه العملية إلى مساعدة الـ mRNA في خروجه من النواة النووية إلى السيتوسول والحفاظ على ثباته وعدم تحطمه في السيتوبلازم ، وتتم من خلال إضافة ذيل من وحدات متكررة [50-250] من نيوكليوتيد الأدنين

ثالثاً : Splicing ← يتكون mRNA الأولي من إنترونات وإكسونات ، في هذه المرحلة يتم إزالة الإنترونات وربط الإكسونات معاً لتكوين mRNA ناضج



- الإنترونات (Introns) : أجزاء غير فاعلة في بناء البروتين
- الإكسونات (Exons) : الأجزاء الفاعلة التي يتم ترجمتها إلى حموض أمينية .

TRANSLATION :-

- Translation is the transmission of the genetic information from mRNA to protein. Newly processed mRNA is transported from the nucleus to the cytoplasm, where it becomes associated with the ribosomes which are the site of protein synthesis. Ribosomes are made up of two different sized subunits which consist of four different types of ribosomal RNA [rRNA] molecules and a large number of ribosomal specific proteins. Groups of ribosomes associated with the same molecule of mRNA are referred to as polyribosomes or polysomes. In the ribosomes the mRNA forms the template for producing the specific sequence of amino acids of a particular polypeptide.

الشرح :-

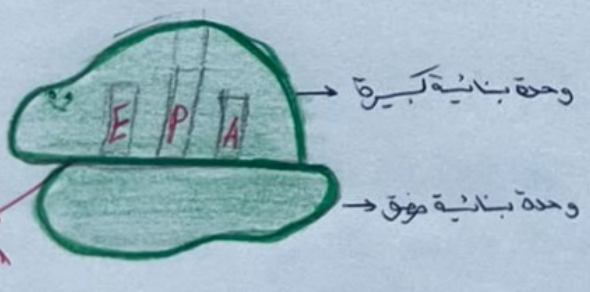
- الترجمة : عملية تحويل تسلسل النيوكليوتيدات في mRNA إلى تسلسل الحموض الأمينية في عملية بناء البروتين أو الـ mRNA المعالج يتم نقله من النواة إلى السيتوبلازم، حيث يرتبط بالرايبوسوم الذي يمثل موقع تفرع البروتين

- الرايبوسوم :

- تولى الرايبوسوم بمثابة المصنع الذي يتم من خلاله ربط الحموض الأمينية ببعضها البعض لبناء سلاسل عديد الببتيد

- يتكون الرايبوسوم من وحدتين بنائيتين ← وحدة بنائية صغيرة / وحدة بنائية كبيرة وتتكون الوحدات البنائية من جزيئات rRNA وبروتينات.

- مجموعة من الرايبوسومات المرتبطة بجزئ الـ mRNA تسمى « polyribosomes » أو « polysomes »
- في الرايبوسوم، الـ mRNA يشكل القالب لانتاج سلسلة من عديد الببتيد.



A ← : موقع ارتباط tRNA الحامل للحمض الأميني الجديد
P ← : موقع ارتباط tRNA الحامل لسلسلة.
E ← : موقع خروج tRNA.

Transfer RNA : (TRNA) :-

- In the cytoplasm there is anther from of RNA called transfer RNA or tRNA
- The incorporation of amino acids into a polypeptide chain requires the amino acids to be covalently bound by reacting with ATP to the specific tRNA molecule by the activity of the enzyme aminoacyle tRNA synthetase.
- The ribosome, with its associated rRNAs, moves along the mRNA, the amino acids linking up by the formation of peptide bonds through the action of the enzyme peptidyl transferase to form a polypeptide chain.

الشرح :-

- في السيتوبلازم في عنا شكل تاني من الـ RNA بيسمى الناقل tRNA .
- الـ tRNA فاضي في السيتوبلازم ، بجي إنزيم اسمه « aminoacyl tRNA synthetase » بيمسك الحمض الأميني وبستهلك طاقة ATP وبشبكه في الـ tRNA ، وبعدين صار tRNA محمل وجاهز

★ كل حمض أميني إلو الـ tRNA خاص فيه « الإنزيم ما بخربط فيه »

- الرايبوسوم بيمشي على الـ mRNA زي القطار على السكة ، كل ما يوصل كودون ، بجي الـ tRNA الحامل المناسب والرايبوسوم بيستغل إنزيم اسمه « peptidyl transferase » عشان يعمل رابطة ببتيدية بين الحمض القديم والجديد وهيك بتطول السلسلة ...

post Translational Modification :

- Many proteins befor they attain their normal structure or functional activity, undergo post-translation modification that can include :
  - ★ modification of amino acids side-chains [e.g. hydroxylation, methylation etc.].
  - ★ The addition of carbohydrate or Lipid moieties [e.g. glycosylation].
  - ★ proteolytic cleavage of polypeptides [e.g. the conversion of pronsulin to insulin].
- This post-translational modification, along with certain short amino acid sequences known as Localization sequences in the newly synthesized proteins, results in transport to specific cellular Locations e.g. the nucleus, or their secretion.

- الآن البروتين لما يطلع من الرايبوسوم ، بنضع لتعديلات عشان يجيبله شكل ووظيفة لمبيه .

★ أنواع التعديلات :
- تعتمد على السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية ← بنضيف OH أو مجموعة ميثيل
- إضافة سكريات أو دهون ← بتزيد ثبات [glycoprotein] ، هادا مهم عشان يثبت بالغشاء أو يتعرف عليه الجسم
- التقطيع البروتيني .

له البروتين بنضع كيرو مالو فايدة ، بعدين بنقص منه جزء قصير فعال « زي الأنسولين »

★ يعني هاي التعديلات + وجود شيفرة صغيرة اسمها « Localization sequence » في بداية البروتين هي إلي بتحدد وين بروح
- على النواة
- ينضر برا الخلية
- بروح على غشاء أميتوكندريا

The Genetic Code:-

- Twenty different amino acids are found in proteins and as DNA is composed of four different nitrogenous bases then obviously a single base can not specify one amino acid. If two bases were to specify one amino acid, there would only be 4^2 or 16 possible combinations. If however three bases specified one amino acid then the possible number of combinations of the four bases would be 4^3 or 64. This more than enough to account for all the 20 known amino acids and is known as the genetic code.

- يوجد 20 حمض أمينياً مختلف.
- الـ DNA يتكون من 4 قواعد نيتروجينية مختلفة [A, T, G, C]
- يلزم من النيوكليوتيدات لتشفير حمض أميني واحد هو 3 نيوكليوتيدات.
- كل 3 نيوكليوتيدات تسمى "كودون" ← في الـ mRNA
- يلزم لتشفير 20 حمض أميني 64 كودون = 4^3

- The triple of nucleotide bases in the mRNA that codes for a particular amino acid is called Codon.
- Each triple Codon is sequance codes for a specific amino acids in sequence and so the genetic code is non-overlapping.
- The order of the triplet Codon in a gene is known as the translational reading frame. إطار القراءة
- Some amino acids are coded for by more than one triplet and so the code is said to be degenerate.
- Each tRNA species for a particular amino acid has a specific tranucleotide sequence called the anticodon, which is complementary to the codon of the mRNA.
- Although there are 64 Codons there are only 30 cytoplasmic tRNA, the anticodons of a number of the tRNAs recognizing Codons that differ at the position of third base, with guanine being able to pair with uracil as well as cytosine.
- Termination of translation of the mRNA is signaled by the presence of one of the three stop or termination Codons. The genetic code of mtDNA differ from that of nuclear genome.

- بعض الأحماض الأمينية يتم تشفيرها بأكثر من كودون فتسمى "degenerate"
- كل tRNA نوع من الأحماض الأمينية يحمل حمض أميني معين تسلسل ثلاثي محدد يسمى "كودون مضاد"
- على الرغم من وجود 64 كودون، إلا أنه يوجد فقط 30 tRNA سيتوبلازمي والكودونات المضادة لعدد من الـ tRNAs تتعرف على كودونات مختلفة في موضع القاعدة الثالثة، [G تتدرج الارتباط مع U وكذلك مع الـ C].
- إنتهاء ترجمة الـ mRNA يتم الإشارة إليه بوجود واحد من الكودونات التوقف
- الشفرة الوراثية الـ mtDNA تختلف عن تلك الخاصة بالجينوم النووي.

Regulation of GENE Expression :-

- Many cellular processes and therefore the genes that are expressed are common to all cells, for example ribosomal, chromosomal and cytoskeleton proteins, constituting what are called the housekeeping genes. Some cells express large quantities of a specific protein in certain tissue or at specific times in development eg hemoglobin in red blood cells.

↓

• مش كل الخلايا بتشغل نفس الجينات. في عنا جينات

Housekeeping genes
Specialized genes

• جينات الـ housekeeping: هي الجينات اللازم تشغلها عشان تعيش عايشة

بروتينات الرايبوسوم
بروتينات الكروموسوم
بروتينات الهيكل الخلوي

• جينات Specialized: جينات بتشتغل بس في أماكن وأوقات معينة.

↳ زي الهيموجلوبين في خلايا الدم الحمراء.

Control of Transcription :-

- The control of transcription can be affected permanently or reversibly by a variety of factors both environment [e.g. hormones] and genetic [cell signaling]. This occurs through a number of different mechanisms which include :
  - Signaling molecules that bind to regulatory sequences in the DNA known as response elements.
  - Intracellular receptors known as hormone nuclear receptors.
  - Receptors for specific ligands on the cell surface involved in the process of signal transduction.

↓

* تخيل الجين مثل لعبة والـ promoter هو الكبسة.
* عشان اللعبة تشتغل [يحرر transcription] لازم حد يكبس الكبسة، مين إلي بيكبس الكبسة؟! 3 أنواع في DNA
  - هرمونات بتدخل جوا الخلية: مثل الستيرويد بتدخل النواة وبتمسك مباشرة بـ الـ response element وبتقول اشتغلي.
  - مستقبلات داخل الخلية: هي نفس الفكرة، مستقبلات الهرمونات جوا.
  - مستقبلات على السطح الخلية: هرمون ما بقدر يدخل، بضل برا، بعدت الرسالة (Signal transduction) وبيت رسالة جوا عشان يشتغل الجين.

• ALL these mechanisms affect transcription through the binding of transcription factors to short specific DNA promoter elements the so-called promoter region that leads to activation of RNA polymerase. This includes the TATA [or Hogness], the GC [or GGCGGG Consensus Sequence] and the CAAT boxes.

* كلهم بالآخر بجيبوا عمال اسمهم (Transcription factors)
بيمسكوا في منطقة قبل الجين اسمها (promoter region)

• The TATA box, is involved in the initiation of transcription at a basal Constitutive Level and mutations in it Can Lead to alteration of the transcription start site.
• The GC box and the CAAT box increase the basal Level of transcriptional activity of the TATA box.

↳ الـ promoter فيه 3 مرادين مهمة لازم نحفظهم

• TATA box

↳ هي الأساس، هو اللي بحدد وين بالضبط بدأ النسخ
بدونه ما في نسخ أبداً.
لو صار فيه طفرة، مكان البداية بتغير.

• GC box و CAAT box :

↳ هدول زيد متوسط الإشارة.
ما بدأوا لحالهم، بس بزيدوا الشغل مع TATA box. لولاه بيشتغل
لسرعة وأقوى

• The regulatory elements in the promoter region are said to be cis-acting, that is they only effect the expression of of the adjacent gene on the same DNA duplex.
• While the transcription factors are said to be trans-acting, acting on both copies of a gene on each chromosome being synthesized from genes that are located at a distance.
• DNA sequences that increase transcriptional activity, such as the GC and CAAT boxes are known as enhancer. There are also negative regulatory elements or silencers that inhibit transcription.
• In addition, there are short sequences of DNA, which are known as boundary elements, that block or inhibit the influence of regulatory elements of adjacent genes.

الشرح :-

* كلمة Cis معناها على نفس السلسلة.
يعني الـ TATA box و GC box و CAAT box هدول عبارة عن قطع DNA موجودة جنب الجين،
بتأثر فقط على الجين اللي لازقة فيه، ما بتروح تأثر على كروموسوم ثاني.
[زيد عنوان بيت، العنوان بجمع بين البيت إلي هو فيه].

Anal

2. كلمة trans معناها من بعيد

• هدول هم الـ Transcription factors (بروتينات)

- بروتين بينزع من جين بعيد جداً، على كروموسوم تاني حت، وبعدين بمشي وبروح بربط على كل النسخ إلي عنده. يعني بقدر يأثر على نسختين الجين (إلي من الأم والأب) بنفس الوقت.

- Cis = DNA [ما بتحرك]
- trans = protein [بتحرك وبتروح بعيد]

enhancers

المعززات: زي ما شرحنا المرة إلي فاتت، مثل Enhancer وظيفتها تزيد وتقوي النسخ. بتدعى بروتين، CAAT و GC.

Silencers

الكاتمات: العكس تماماً، بتطفي وتمنع النسخ «بتدعى بريك» وهي مهمة جداً، مثلاً عشان تمنع جين الهيموغلوبين يشتغل في خلايا المخ.

Boundary elements

عناصر الحدود: هاي أذكى واحدة

تخيلي عندك جينين جنب بعض، واحد بدك إياه يشتغل بقوة والتاني بدك ياه طافي

مش بدنا نفعل كإ! بتحط سور بينهم، هذا السور هوا بمنع المعزز تبع الجين الأول ما يأثر على الجين الثاني بالغلط.

post-Transcriptional Control of Gene Expression :-

. Regulation of expression of most genes occurs at the level of transcription but can also occur at the levels of RNA processing, RNA transport, mRNA degradation and translation. For example the G to A variant in the untranslated region of the prothrombin gene increases the stability of the mRNA transcript, resulting in higher plasma prothrombin levels.

• احنا قبل كنا نحكي كيف الخلية بتشغل وبتطفي الجين من البداية (النسخ)، هلأ بنحكي: حت لو الجين انتسخ وصار mRNA، لسا فيه تحكم كإ! post-transcriptional control.

لـ يعني التحكم بعد ما يشتغل الـ mRNA على 4 مستويات

- الترجمة: هل بترجم لـ بروتين ولا لأ
- تحلل الـ mRNA: هل بخلي بشرط
- نقل الـ RNA: هل بنطلعه من النواة لـ السيتوبلازم ولا
- معالجة RNA: لـ كيف نقصقصه

جين البروثرومبين [عامل تخلط الدم]: فيه طفرة صغيرة جداً: حرف G صار A وهاي الطفرة صارت في المنطقة الي بتعمل بروتين، صار في المنطقة إلي ما بترجم UTR. شو بيعمل كإ! بخلي الـ mRNA يعيش فترة أطول ومابتكسر بسرعة [زيد الـ Stability] ◦ النتيجة كإ! كمية mRNA زكت = بروتين بروثرومبين أكثر في الدم = الشخص معرض أكثر للتخلط.

Anah G.

Alternative Splicing

- Many human genes undergo alternative splicing and therefore encode more than one protein. Some genes have more than one promotor, and these alternative promoters may result in tissue-specific isoforms. The extent for alternative splicing in humans may be inferred from the finding that the human genome includes only about 30000 genes, far fewer than the original prediction of over 100,000.

* التضفير البديل: إنه الجينات البشرية تخضع للتضفير وبالتالي النتيجة تتكون من جين واحد يشفر أكثر من بروتين.
• كمان: بعض الجينات عندها أكثر من promotor يعني إلها أكثر من كبسة تشغيل. كل كبسة بتشتغل في نسيج معين، عشان هيك نفس الجين بيعمل شكل بروتين في الخ وشكل ثاني في العضلة وتسميهم "isoforms"

* زمان كانوا يفكروا عندنا 100000 جين عشان عندنا كتير بروتينات، وكان اكتشفوا إنه عندنا 30000 جين بس.

Structural Effects of Mutations on The protein :-

- Mutations can also be subdivided into two main groups according to the effect on the polypeptide sequence of the encoded protein, being either synonymous or non-synonymous.

↓ يمكن تقسيم الطفرات إلى مجموعتين رئيسيتين حسب تأثيرها على تسلسل عديد الببتيد للبروتين المشفر ← مرادفة
← غير مرادفة.

Synonymous or Silent Mutations :. If a mutation does not alter the polypeptide product of the gene, this is termed a synonymous or silent mutation. A single base pair substitution, particularly if it occurs in the third position of a codon because of the degeneracy of the genetic code, will often result in another triplet that codes for the same amino acid with no alteration in the properties of the resulting protein.

إذا كانت الطفرة لا تغير ناتج عديد الببتيد للجين يطلق عليها طفرة مرادفة.

• طفرة صامتة :- Synonymous / Silent

- يعني صار تغيير في الـ DNA ، بس البروتين ضل نفسه بالضبط ولا كأنه صار شي عشان هيك اسمها صامتة ← لأنها ما بتأثر [ما بتأثر]
- ليه بتصير؟ إ بسبب ميزة مهمة اسمها Degeneracy انحطاط الشفرة الوراثية . أكثر مكان بصير فيه طفرة صامتة ← هو الحرف الثالث من الكودون لأنه شيفرة الوراثية متساهلة فيه .

[Third base wobble - mostly silent.]

Non-Synonymous Mutations: If a mutation Leads to on alteration in the encoded polypeptide, it is known as a non-synonymous mutation. Non-synonymous mutations are observed to occurs less frequently than synonymous mutations. Synonymous mutations with be selectively neutral whereas alteration of the amino acid sequence of the protein product of a gene is Lekely to result in abnormal function that is usually associated with disease or lethality that has an obvious selective disadvantage.

• عكس الصامتة = Non-Synonymous

- الطفرة تغير البروتين . صار حمض أميني جديد
- بتكون (بتصير) أقل من الـ Silent طب ليه؟ إ لأن الطبيعة بتميل إلها انتخاب طبيعي . إي بصير عندنا طفرة بتغير البروتين بتقلل مرض ، موت أو مايلف كتير بالطفرة بتختفي . إما الصامتة ما بتأثر ، فبضل تنتقل عادي .

Missence: A single base pair subsitiution can result in coding for a different amino acid and the synthesis of an altered protein, aso called missense mutation. If the mutation codes for an amino acid that is chemicallye dissimilar. e.g) a different charge. the structure of the protein will be altered.

• هي تغيير حرف واحد ← تغير حمض أميني واحد ← بروتين غلط بس موجود .

مثال: الأنيميا المنجلية .

GAG ← Glutamic acid : الطبيعي (حمضي وسالب)

GTG ← Valine : الطفرة (متعادل وحب للعمه)

* صار تغير حمض واحد بس وكانه بس غير شكل العمود اللي بيركبه .

NonSense : A substitution that Leads to the generation of one of Stop Codons will result in premature termination of translation of peptide chain or what is termed a nonsense mutation. In most Cases the shortened chain is unLikely to retain normal biological activity particularly if the termination Codon results in the Loss of an important functional domain(s) of the protein.

هاي الفقرة بتعطيك إشارة توقف

* بحب العبيكي إنه يكون ابداء حذ سوتاب . . . - توقف .

الفقرة هاي بتوقفت العلة قبل موعدها .

النتيجة بكا! بروتين مقصوص وقصير، آكيد ماراح يشتغل، لأنه فقد جزيئات مهمة.

Nonsense = بروتين قصير = ناقص.

لـ تختلف Missense براحل.

Frameshift : If a mutation involves the insertion or deletion of nucleotides that are not a multiple of three, it will disrupt the reading frame and Constitute what is known as a frameshift mutation. The amino acid sequence of the protein ~~seq~~ subsequent to the mutation bears on resemblance to the normal sequence and may have an adverse effect upon its function.

هاذا النوع أخطرها حد على الإطلاق .

CAT CAT CAT CAT

لو حذفنا حرف واحد بين (متتالي) بتي بجيب!

ATC ATC ATC AT ← لـ

. كل إشي بعده تغير، كل الكودونات من بعد الحذف طلعت غلط .

Amal