النادي الطبي MC

Done By :
Baraa Safi

لا تنسونا من دعائكم بالتوفيق

UGA
UAG
UAA

(terminator or stop or non-sense codons)

AUG

(Met Start codone)

UGG

Trp

الدكتورة حكت رح تجيب عليهم سؤال بالإمتحان
رح تجيب تسلسل نيوكليوتيدات وتسأل كم
حمض أميني موجود؟ بدك تميز تبلش من كودون البداية وتنتهي
بكودون الوقف وتعد كل ٣ نيوكليوتيدات = حمض أميني.
تذكر آخر ٣ نيوكليوتيدات (كودون الوقف ما بنحسب)

Characteristics of Genetic Code

14

الكودون الواحد بيرمز لـ A.A واحد فقط
يعني مستحيل يكون عندي mRNA و نقرأ
كودون عليه لـ تنين A.A

- **Specificity:** The genetic code is **specific** (unambiguous), each codon codes for only one amino acids.

معناها انه بكل الـ cells تقريباً و حتى بكل
الكائنات الحيه عم يترجم الكودون لنفس الـ
A.A بمعنى الشموليه ولكن حكينا near
لانه بالابحاث الجديده عم نلاقي حتى
بالجسم نفسه مو مقارنه بكائن حي تاني عم
تفرق ترجمة الكودون لـ A.A مختلف بين
nucleus و mitochondria

- **Near Universality:** With the intriguing exception of a few minor variations in mitochondria, some bacteria, and some single-celled eukaryotes, amino acid codons are identical in all species examined so far. Human beings, E. coli, tobacco plants, amphibians, and viruses share the same genetic code.

- **Degeneracy (redundancy)**: A given amino acid may have more than one codon and are termed *synonym codons* e.g., leucine has 6 codons. Only methionine & tryptophane have one codon each.

الـDegeneracy بمعنى flexibility يعني بمعنى
انه الـ A.A اله اكتر من كودون يعني ممكن اكتر من
كودون يمثلولنا A.A serine على سبيل المثال
وهيك

مهم نعرف هاي الكلمة للامتحان لانه بتيجي و معناها غير مبهم
يعني خلاص بس نلاقي كودون معين هوه برمز لـ A.A معين

افهموهم منيح عليهم سؤال: (ركزوا أو وحدة أنه (unambiguous)

والثانية بالامتحان لو الدكتوره حكت absolute universality هاي المعلومه خطأ ✗

والثالثة لا تخربطو بينها و بين الأولى

Wobble Base

TABLE 9-1 Wobble Base-pairing Rules	
5′ end of anticodon	3′ end of codon
A	U
C	G
G	C or U
U	A or G
I (inosine)	A, C, or U

مهم

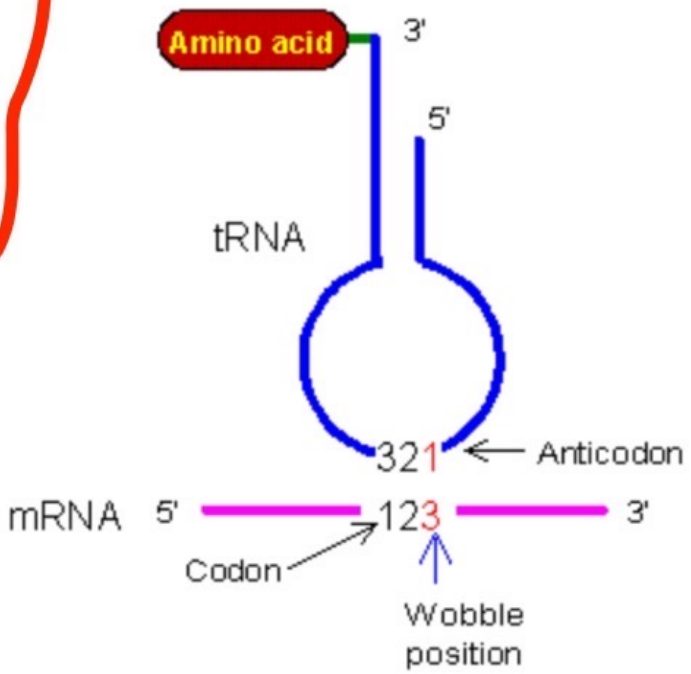
Q

١ القواعد النيتروجينية بال (codon)

كلها بتعمل wobble (anticodon) يكون موجود بال 3rd Base.

١ القواعد النيتروجينية بال (Anti codon)

بتعمل wobble (codon) ماعدا (A ، C) يكون موجود بال (1st Base)



Wobble bases

tRNA	C	A	G	U	I
mRNA	G	U	C U	A G	C A U

Wobble bases

mRNA	C	A	G	U
tRNA	G I	U I	C U	A G I

معلومة كتير مهمه احنا لما بنقرأ الكودون بنقرأه من ال 5' لل 3' وال anticodon نفس الاشي

الدكتورة ركزت على موضوع الترقيم وركزت على موضوع

ال A.A حاملينه ع ال 3'

نتتبع نقطه 3' و 5' وهنا وين نقرا الكودون

Leu

3′ 5′

Identical leucine tRNAs

Leu

3′ 5′

العد نفس الاشي من 5' الى 3'

الإشي الطبيعي

3′ 5′

G A G

Normal pairing

C U C

mRNA

5′ ... ... 3′

G A G

Wobble pairing

C U U

5′ ... ... 3′

Anticodon

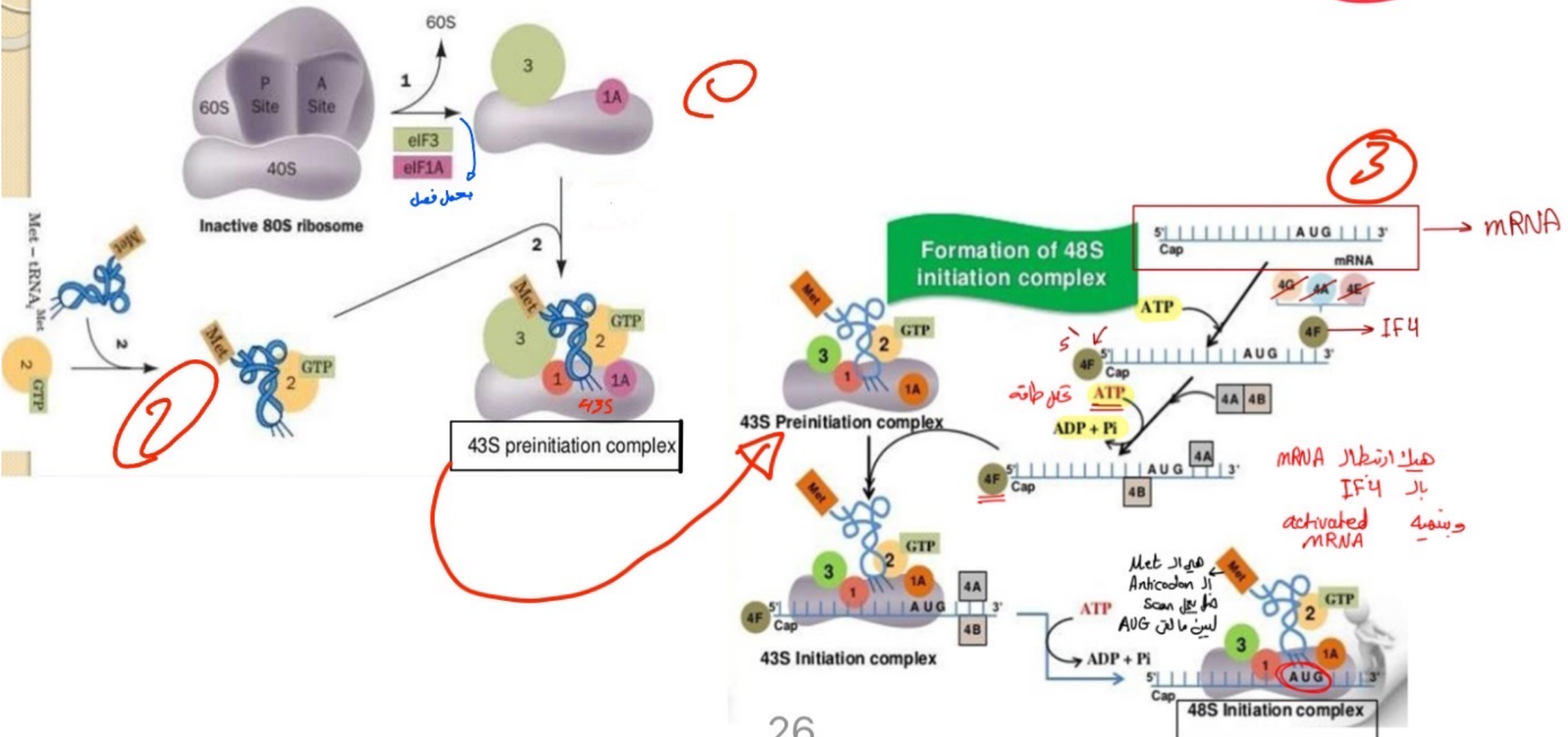
Codon

الترقيم زي ما اتفقنا من 5' الى 3'

* النيوكليوتيد الاول والثاني من الكودون يرتبطو بقوة مع الكودون الثاني والثالث من ال Anticodon

الاهتزاز في ال 3rd Base من الكودون مع ال 1st Base من ال Anticodon

Initiation in Eukaryotes

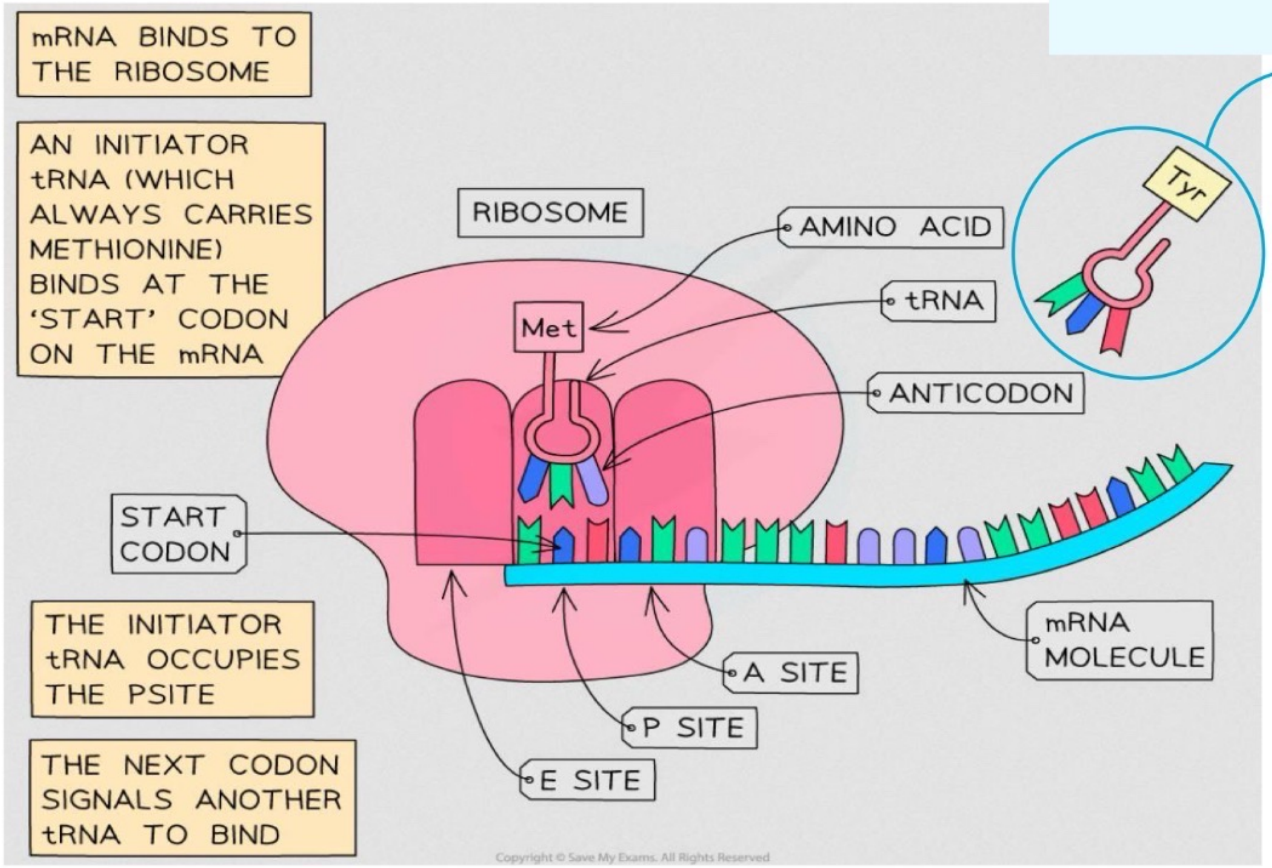


16

ممكن بالامتحان تسألنا

The factor that delivered the complementary tRNA is ?

eEF-1+GTP



على حكي الدكتورة مستحيل تكتب امتحانه بدون هاد السؤال

Formation of peptide bond

الخطوة التانيه رح نبلش عملية البناء عن طريق انزيم اسمه peptidyltransferase والدكتورة كتير اكدت عليه وحكت كل امتحان بيجي فيه سؤال عم وظيفة هاد الانزيم واله وظيفتين

موضحين بالسلايد الجاي

(VIP)

- The 60S ribosomal subunit contains the enzyme **peptidyltransferase** (an RNA enzyme or ribozyme).

1. It connects the carboxyl group of the 1st amino acid to the amino group of the 2nd amino acid, forming the 1st peptide bond in the peptide chain.

2. This enzyme transfers the 1st amino acid from its tRNA to the 2nd amino acid.

وبتقدر نحكي انه بيعمل فصل للـ A.A عن الـ tRNA اللي عليه

- Now a **dipeptide** is connected to the 2nd tRNA in the A site. The 1st tRNA is now free & vacates the P site.

A.A الـ tRNA بطل مرتبط فيه

بعض انوع الـ tRNA اللي بالـ A site صار عنا 2 A.A مرتبطين ببعض بعد ما فكينا الاول عن الـ P site اللي بالـ tRNA

عندها بالخطوة صار يتصنع عنا البروتين

A site recognise the stop codons

16

Inhibitors of translation

In bacteria

لانه الرايبوسوم 30S + 50S subunits

كتييير مهمين و بيجو بكل امتحان

- **Tetracycline**: an antibiotic that combines with the 30S ribosomal subunit of bacteria, preventing access of aminoacyl-tRNA (block A site).

هاد الدوا بيرتبط مع ال 30s subunit و بيمنع انه اي tRNA تيجي ع ال A site وهاد يعني انه ما حيصير اضافه جديده لل aminoacyl tRNA بالتالي ما في ترجمه وما في بروتينات

- **Chloramphenicol**: an antibiotic that inhibits peptidyltransferase in bacterial 50S ribosomal subunit.

بثبط وظيفة الانزيم peptidyl transferase بالتالي ما رح يعمل peptide bond ولا رح يفصل ال A.A عن ال tRNA يعني ما في ترجمه وهاد بصير بال 50s ليه لانه زي الانسان هاد الانزيم موجود بال large subunit

- **Clindamycin and erythromycin**: two antibiotics bind to the 50S ribosomal subunit of bacteria, inhibiting translocation of peptidyl-tRNA (inhibits the movement of ribosome along the mRNA).

هدول antibiotics رح يرتبطو بال 50s ورح يمنعو حركة الرايبوسوم

Q:Which of the following inhibits the 40s ribosomal subunit?

Tetracycline

Q: a patient takes the following antibiotic which prevents the movement of ribosome along the mRNA which of the following is that drug? Clindamycin and erythromycin

مهم كتير نركز ع الملاحظات اللي كاتبتهم بهاد السلايد لانه الدكتورة حكت رح تسالنا عنهم

Covalent modification of the polypeptide chains

Good luck

- It means addition of chemical groups which may activate or inactivate the proteins. These chemical groups are:

1. **Phosphorylation:** It means the addition of phosphate group to the enzyme which may activate or inactivate this enzyme.

اضافة الفوسفات بتكون ع ال hydroxyl end ل A.A معينين

سؤال (final)

occurs on hydroxyl groups of **serine, threonine** or **tyrosine** residues of proteins. This Phosphorylation is catalyzed by **protein kinases** & reversed by **protein phosphatases** e.g. phosphorylation of enzymes & receptors.

(1-2-3-4-5) وبتنامهم (structures) مرتبين ك AA الجاية ذاجبة

وكانة واحد منهم (serine) وتحت كل (structures) اسمه وحكت

(serine) فالجواب بكون ✓ أي واحد منهم بصير عليه (Phosphorylation)

تاني نوع من ال modifications هوه ال covalent modifications والمقصود فيه اضافة او حذف chemical groups من البروتين حتى يصير active or nonactive

على كلام الدكتورة جاد سؤال جاي بالإمتحان ✱

اول مثال هوه ال Phosphorylation والمقصود فيه اضافة phosphate ع البروتين وهاد بخليه اما active او nonactive

وفي انزيمات مسؤولين عن اضافه الفوسفات وانزيمات تانيه للحذف مهم نعرف انه الانزيمات هدول اما activate or nonactivate حسب نوع البرتين اللي رح يشتغلو عليه

وهاد يعني لو اجى بالامتحان سؤال مثلاً عن ال protein kinase بدنا نكون عارفين انه اضافة الفوسفات لا يعني بشكل قاطع انه رح يعمل activation او العكس بيعني بس انه صار عنا phosphorylation

18

هلا رح نناقش ال external factors وسميناها المؤثر ب mutagen
اللي ممكن يسببولنا الطفره ورح نبلش بال chemicals

Chemical mutagens

Many chemicals alter DNA bases or the structure of DNA

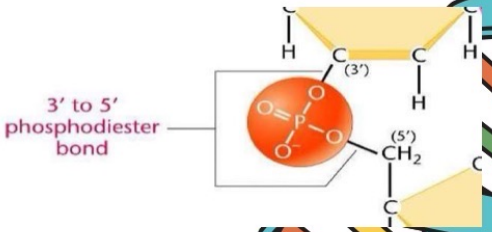
1. **Nitrous acid** (HNO_2 deaminating compound) can promote the change of *guanine to xanthine; *adenine to hypoxanthine and *cytosine to uracil.

اول واحد هوه ال Nitrous acid وبيعمل deamination بحيث لما يشيل ال amine group رح يحول ال

هاد Nitrous acid موجود بالاطعمة المعرف عنها بالمسرطنه مثل اللحوم المدخنه او اسماك معينه بحيث انه بهاي الاطعمه في مواد ممكن نعتبرها حافظه زي ال sodium nitrate ولما يفوت ع المعده رح يتحول ل nitrous acid وهيك هاي المواد بتأذي الطفرات في ال DNA

2. Alkylating agents such as **dimethyl sulfate**

- can cause methylation of guanine into 7 methyl guanine (7 هي Nitrogen &)
- can disrupt phosphodiester bond resulting in strand break → ال phosphodiester bond هيه الرابطه اللي بتربط ال 2sugers في c3 من السكر الاول و c5 بالسكر التاني
- can interact covalently with both strands, creating intrastrand bridges.



تاني مؤثر كيميائي هوه اضافة alkyl agent وبربط مثال عليه ال dimethyl وفي كمان تاني alkyl agent اللي هوه ال CH_3 sulfate بحيث انه لو ضفناه ممكن يأدي لهدول الأشياء

يعني بيعمل روابط بين ال bases اللي جنب بعض ع نفس ال DNA strand وليس اللي قبال بعض

اخيرهم عشان نه
احنا بنستعمله بال
(chemo therapy)
ومثاله (cancer cell) سريعي
الإنقسام رح يكون تصحيحهم صعبن
فبتأثروا أنسجة رح يصير مشكلة

وهي ال (side effect) فورح يأثر
هي العلاج على خلايا الجسم سريعة
الإنقسام (gastrointestinal tract, bone marrow, testicles and ovaries, which can cause loss of fertility.)

18

Effects of point mutations:

مهم

❖**Missense mutation** occurs if the resulting codon codes for a different amino acid and this leads to abnormal protein as in sickle cell anemia.

- Hemoglobin S (HbS)/sickle cell hemoglobin:
  Genetic disease caused by replacement of glutamic acid in the 6th position of beta chain by valine.

ركزوا أنه نوع الـ point mutation هو الـ (Missense)

وانه يصير بال (β-chain of hemo-globen) عن طريق استبدال الـ (glutamic acid) بـ (valine) في الـ (6th position)

مسببًا الـ (sickle cell hemoglobin)

Silent mutation ⇒ الناس اللي بتصير عندهم هيك طفرة

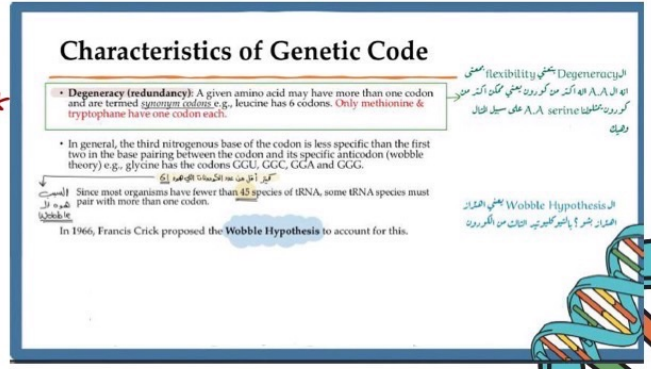
لإنه فعلياً هيه ماح تأثر وكإنه ماصارت

This occurs if the **resulting codon** still **codes for the same amino acid** due to degeneracy of the code.

If the mutation affects nonessential DNA or if it has a negligible effect on the function of a gene, it is known as a **silent mutation**.

A gene mutation that causes **no detectable change** in the biological characteristics of the gene product.

هاي لحالة من الطفرات تنطبق ع ال degeneracy اللي هية من ال Charateristics of genetic Code ال



Characteristics of Genetic Code

- **Degeneracy (redundancy):** A given amino acid may have more than one codon and are termed *synonym codons* e.g., leucine has 6 codons. Only methionine & tryptophane have one codon each.
- In general, the third nitrogenous base of the codon is less specific than the first two in the base pairing between the codon and its specific anticodon (wobble theory) e.g., glycine has the codons GGU, GGC, GGA and GGG.
- Since most organisms have fewer than 45 species of tRNA, some tRNA species must pair with more than one codon.

In 1966, Francis Crick proposed the **Wobble Hypothesis** to account for this.

* الدكتورة حكت لوسألتنا بالامتحان أي واحد من الطفرات مابيعمل اي مشاكل ع مستوى الجسم ع ح بجاوب الSilent Mutation

هايبيزنج اي مشاكل من هاي الطفرة وبسمي ال effect بسجر negligible effect

Manifestations of Mutations

C. Beneficial Mutations

- Although rare, beneficial spontaneous mutations are the basis of evolution.
- Such beneficial mutants are artificially selected in **agriculture**. Normal maize is deficient in tryptophan. Tryptophan rich maize varieties are now available for cultivation.
- Microorganisms often have antigenic mutation. These are beneficial to micro-organisms (but of course, bad to human beings).

Mismatch repair

حتى نتعرف ع ال mismatch لازم يكون في methyl group ع ال DNA

GATC*

بعد كل 1000 nucleotide رح نلاقي هاد ال sequence في ال DNA

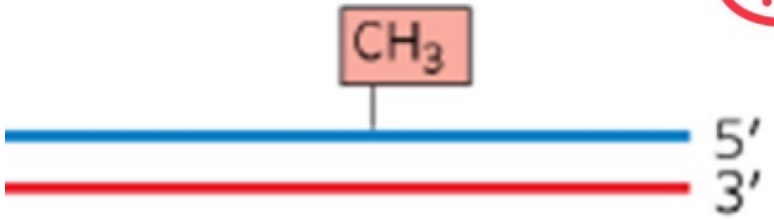
وهاد ال sequence بصيرله methylation وتحديداً ع ال A اللي بهاد ال

الانزيم اللي رح يعمل methylation لل A هوه انزيم اسمه Dam methylase

ال parent أول ما يصير replication اله عالسريع
رح يصيرله methylation وبعد بوقت بصير لل
daughter و بسمي ال daughter بهاي الحالة
hemimethylated DNA

- An endonuclease cuts the strand containing the mutation at GATC site adjacent to the defective site.
- An exonuclease then digests this strand from the site of the cut through the mutation, removing the mismatch area.
- A repair DNA polymerase then fills the gap and the DNA ligase seals the nick in the DNA.

قص صغير



* وبين هاكانت الـ Nick سواءً عند الـ 3′ او 5′
الـ G ح يكون upstream هنا Nick (الجهة الـ 5`)
و الـ ATC ح يكونوا downstream هنا (الجهة الـ 3`)

- MutS ⟵ بعمل Scan وبلاقي الـ mismatch
- MutL ⟵ MutS مع Complex بعمل على مكان الـ mismatch
- MutH ⟵ وبترتبط عليها (methylated GATC) بتلاقي الـ

وبتعمل (nick) كسر صغير عشانه يجهز لها (nuclease) يكسر

التكسير 5′ ← 3′
البناء 5′ ← 3′

← أكدت الدكتورة نغرف إنه :-

* وظيفة الـ MutS/L/H
* نغرف انه في DNA pol 3 ومعهم
* ونغرف انه في Ligase و helicase و SSB

* بعدنا نغرف انه الـ MutH بيشتغل كـ endonuclease

* وانه الـ MutH بضل inactive لحد ما الـ MutS+L يوصلو لهذه الطلا ما في بعني الـ MutL inactive ← MutH

Base-Excision Repair

20

DNA glycosylase → AP site → AP endonuclease → deoxyribose 5'-phosphate بشيل ال → exonucleases → DNA pol 1 → ligase

بحذف لعند ال (nick)

وهيك بنكون خلصنا

بدنا نتذكر من هاي الطريقه انه عم نعمل hydrolysis لل glucosidic bond لانه عم نشيل base

بدنا نعرف انه عم نشتغل ع base وحدة سواء بتكون deaminated او alkylated او oxidized

chemical modifications صار عليه

Nucleotide-Excision Repair

- In nucleotide-excision repair, a multisubunit enzyme **(excinuclease)** hydrolyzes **two phosphodiester bonds**, one on either side of the distortion caused by the lesion.
- In humans and other eukaryotes, the enzyme system hydrolyzes **the sixth phosphodiester bond on the 3' side** and the **twenty-second phosphodiester bond on the 5' side**, producing a fragment of 27 to 29 nucleotides.
- The DNA segment — of 13 nucleotides or 29 nucleotides — is removed with the aid of **a helicase**.

Nucleotide-Excision Repair

- Following the dual incision, **the excised oligonucleotides are released** from the duplex and **the resulting gap is filled** — by DNA polymerase I in E. coli and DNA polymerase ε in humans.
- **DNA ligase** seals the nick.

Diseases caused by defective DNA repair

سؤال : لوصار عنا مشكلة بال Mismatch repair المشكلة اللي رح تنتج عنا ؟

HNPCC

اما نتيجة مشكلة بال Nucleotide excission repair ؟

Xeroderma pigmentosum

, It is caused by defective thymine-thymine dimer repair

س: أي مرحلة من مراحل الإنقسام تتوخذ وقت أطول: G1
(6-12 H)

كتيير مهمين ال cyclins الـ كتورة ركزت عليهم و مهم نعرف من اي phase لاي phase

Control of cell cycle

لازم يكون late عشان بدنا ننتقل من آخر ال G1 لل S

- Cyclin D increases late in the G1 phase. It **activates and forms a complex with CDK4 and CDK6** (these two kinases are also synthesized during G1 in cells undergoing active division).
- The **dephosphorylated Rb protein binds to & inactivates a protein called transcription factor E2F.**
- The cyclin D-CDK4/CDK6 complex **catalyzes phosphorylation of the retinoblastoma (Rb) protein**.
- When the **Rb protein is phosphorylated** by **CDK4 or CDK6** it becomes separated from E2F which becomes now active.
- E2F is **required** for the transcription of genes that code for proteins needed for progression from G1 to S phase (traverse the G1-S restriction point).

21

Cycline Dependent بس ترتبط مع activation رح يصيرلها Cyclin-D

Kinases اسمهم CDK-4 و CDK-6 و الـ ـدول ال Kinases رح يتصنعوا خلال ال G1 واحنا هكينا اصلاً انه بال G1 رح تصنع بروتينات و RNA عشان تجهز الخليه و الـ ـدول ال Kinases مثال عليهم

في عنا بروتين اسمه Retinoplastoma protein هاد البروتين بكون مرتبط ب transcription factors اسمهم E2F الـ ـدول ال E2F بنحنا جاهم بكونوا Active عشان ننتقل من ال G1 لل S طيب حالياً ال Retinoplastoma protein مع ال R2F عبارة عن Inactive يعني dephosphorelated complex معناها هو قادرين ناخد ال E2F عشان نمشي ال cell cycle ، هون بيجي دور ال Cyclin-D اللي مع ال kinases بروحوا بعملوا phosphorylation لل Rb هيك بصير Active و بيتترك ال E2F لما يترتكها ال E2F هيك بيصير activated و بتقدر تساعد في عملية الانتقال من ال G1 phase لل S phase عن طريق انها بتساعد في عملية تصنيع بروتينات و هاي البروتينات بدورها بتسهل انتقال من ال G1 لل S

ركزوا على المراحل و الـ (cyclines)

و ركزوا أنه الـ rate limmiting step (cyclinB/CDK1)

Control of cell cycle

- Other cyclins CDKs are involved in different aspects of cell cycle progression.
- **Cyclin E & CDK2** forms a complex in **late G1**.
- Cyclin E rapidly degraded, and the released **CDK2 then forms a complex with cyclin A.**
- This sequence is **necessary for the initiation of DNA synthesis in S phase.**
- The **B cyclins** are produced **late in the G2 phase**.
- ❖A complex between **cyclin B & CDK1 is rate limiting for the G2/M transition in eukaryotic cells.**

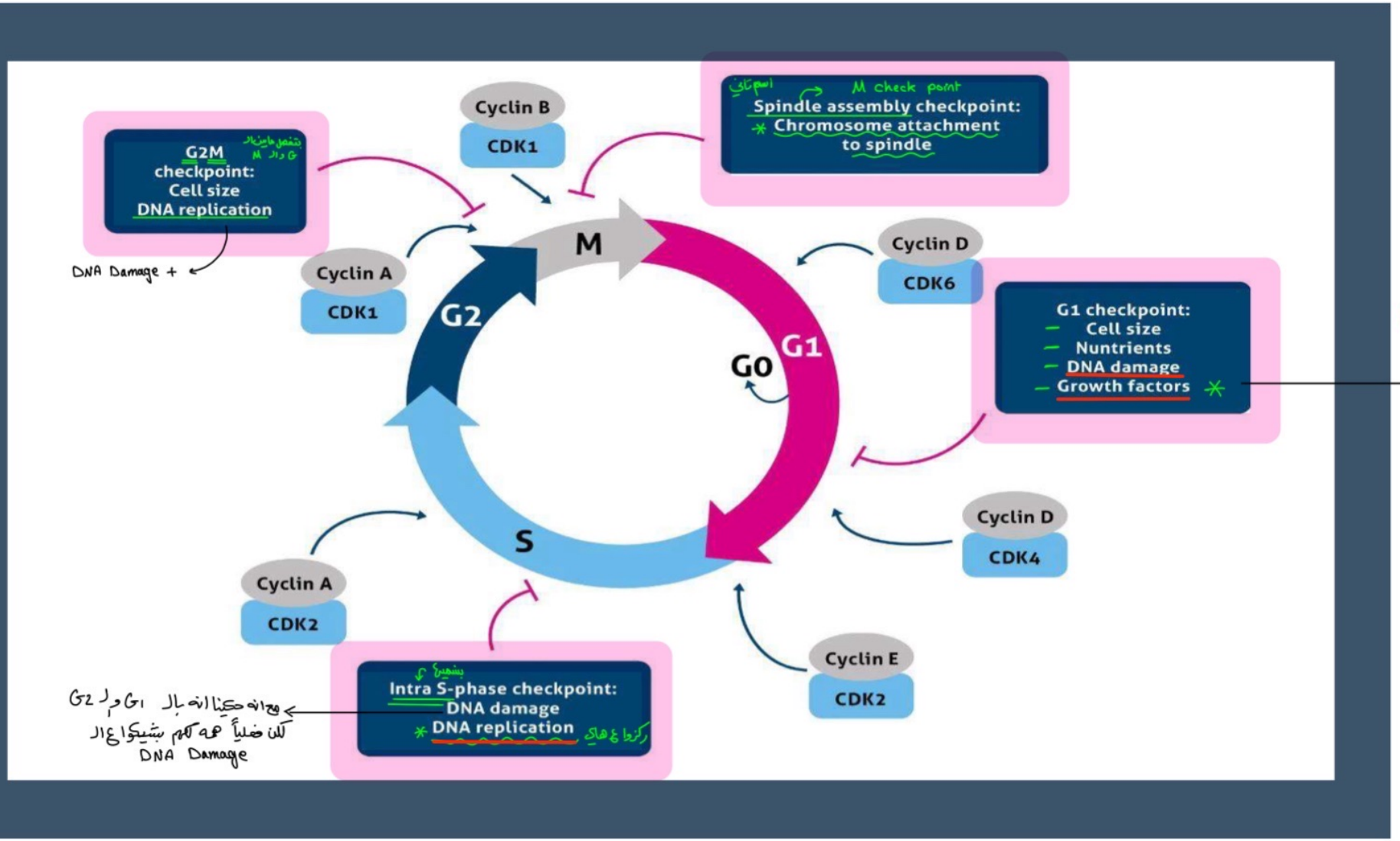
عنا cyclins تانيين مثل الـ Cyclin E و هاد موجود بال late G1

الـ Cyclin E بكون مرتبط مع الـ CDK2 بس هاد الارتباط ما بلزمنا كتير يعني بس ارتباط مبدأي لانه الـ CDK2 رح نحتاجها باجي تاني .... قال cyclin E رح يصيرلها degradation و الـ CDK2 يصيرلها release (قبل ما نكمل طيب ليه اصلاً ترتبط فيها ما دام هيه رح تترتكها هطيتلكم توضيح خاص تحت ⬇) بعد ما يصير لل CDK2 انفصال رح بيجي الـ cyclin A و يرتبط معها فيبتشكل complex بين الـ CDK2 و الـ cyclin A و هاد الـ complex ضروري حتى نبلش الـ DNA synthesis في الـ S phase

كمان cyclin اللي اسمه cyclin B و بتم انتاجه باخر الـ G2 معناها رح يحول الـ G2 لمرحلة الـ mitosis

هاد الـ cyclin B رح يرتبط مع CDK 1 و هاد الـ complex بنحتاجه لحتى نعدي من الـ G2 لمرحلة الـ mitosis و اول ما نعدي هيك خلاص خلصنا رحلنا مرحلة جديدة و خلصنا من الـ interphase و ما في رجعة الله ف عشان هيك بنعتبر هاد الـ complex اسمه الـ rate limiting

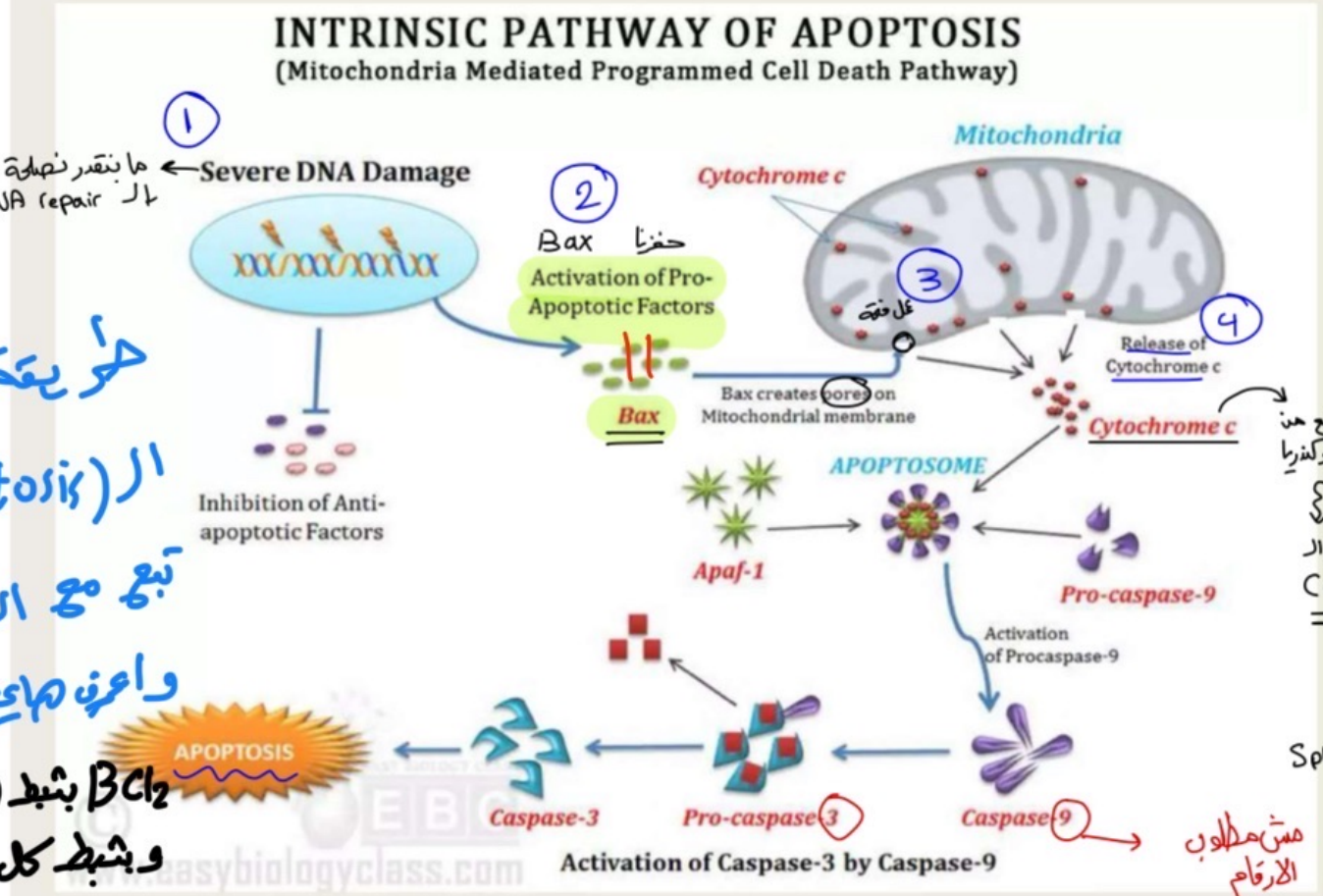
احفظوا بال check points كل وحدة من من شو بتتأكد



سؤال جاي بالامتحان

بال G1 check point

بتتأكد من ال GF



طريقة عمل ال (Apoptosis) تبع مع الأرقام بس.

واعزمهاي المعلومة انه:

(Apoptosis) بتنشط BCl_2

وبتنشط كل العملية هاي

الطريقة اللي مفعلنا فيها الـ Caspases مش مطلوبة منا