



# *Genetics*

**Subject** : Transcription in Eukaryotes  
+ Processing of mRNA

**Lec no** : 11

**Done By** : Noor Zamel

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

تجدون في guidance مادة الجينتكس على موقع النادي :

للوصول الى guidance الجينتكس و تفاريغ  
المادة كاملة :

medclubhu.weebly.com

GUIDANCE

SLIDES

NOTES

RECORDS

تجدون هنا شرح المادة كاملة

GENITICS ALAA AL-GAZZAR

تجدون هنا شرح الفريق العلمي للمادة كاملة

شرح قديم (الاسلايدات مختلفة) . يمكن الاستفادة منها لفهم المواضيع

OLD GENETICS

يمكن الاستفادة من تفاريغ الدفع السابقة

ATHAR BATCH

YAQEEN BATCH

VEIN BATCH

شرح الدكتورة ولاء الجزار للمادة



كل اعمال الفريق العلمي تنشر على قناة  
التيليغرام



## Termination in eukaryotes:

- Leads to the dissociation of the complete transcript and the release of RNA polymerase from the template DNA. The process differs for each of the three RNA polymerases.
- As Pol II reaches the end of a gene, two protein complexes carried by the CTD (carboxy terminal domain), CPSF (cleavage and polyadenylation specificity factor) and CSTF (cleavage stimulation factor), recognize the poly-A signal (polyadenylation signal sequence AAUAAA) in the transcribed RNA.
- The sequences that, once transcribed into RNA, trigger transfer of these factors to the RNA are called poly-A signals

البروتينات هاد رح يساعد انه اعلى cleavage لا mRNA + احط ال tail (poly A) لا mRNA  
CPSF (cleavage and polyadenylation specificity factor)  
رح يساعد اعلى cleavage بحد لا mRNA و اتصه عنال DNA  
CSTF (cleavage stimulation factor)

وصلنا عند اخر خطوة لل transcription in eukaryotes التي هي ال termination حتى استخلص ال mRNA واطلعه برا ال nucleus و يعمل translation في الرايوسوم

كيف رح انه؟  
بحتاج اني اوصل ل signals بتدل انه هاي termination شو همه؟  
قبل ما اهلكي شو ال signals في عناني ال RNA pol 2 زي ما حكينا قبل tail اسمه CTD ماسك فيه بروتينين الاول CPSF والثاني CSTF وتفاصيلهم بالبو كس الاصفر  
وبالنسبة لل signal ف هي ال poly A signal اول ما يشوفهم ال RNA polymerase على ال DNA بجهز حاله و بخلي البروتينات الماسكه بال tail تاغه تنتقل لل mRNA



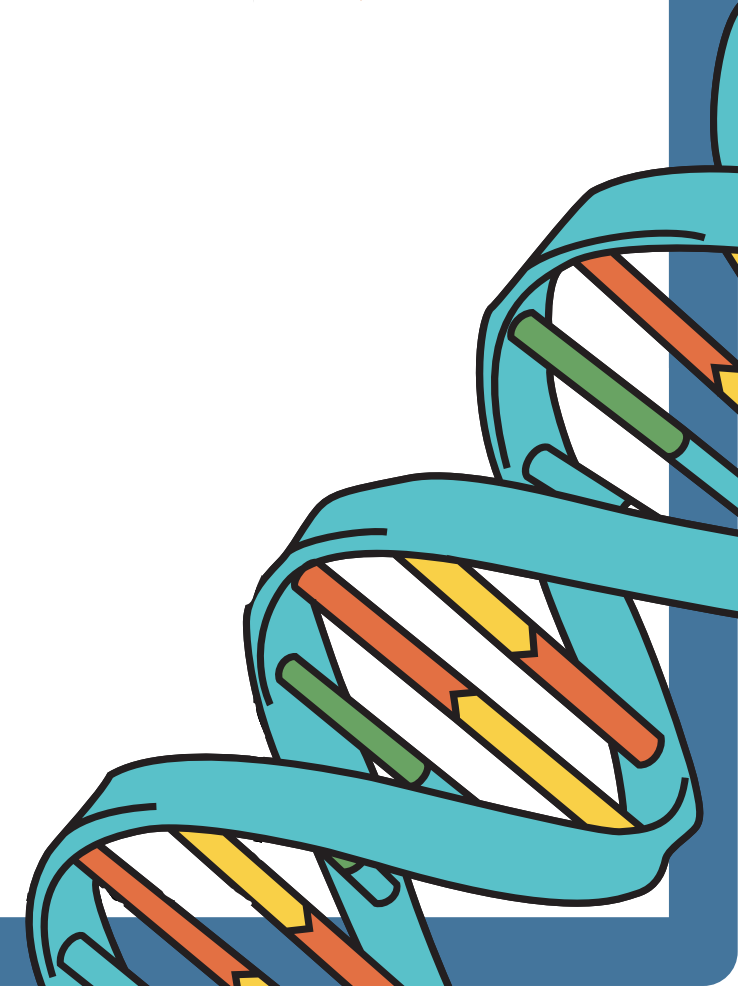
- Poly-A-bound CPSF and CSTF recruit other proteins to carry out RNA cleavage and then polyadenylation. **Poly-A polymerase** adds approximately 200 adenines to the cleaved 3' end of the RNA without a template. The long poly-A tail is unique to transcripts made by Pol II.
- The RNA molecule made by RNA pol II is called a primary transcript, which needs extensive RNA processing in order to produce a mature mRNA for translation & protein synthesis.

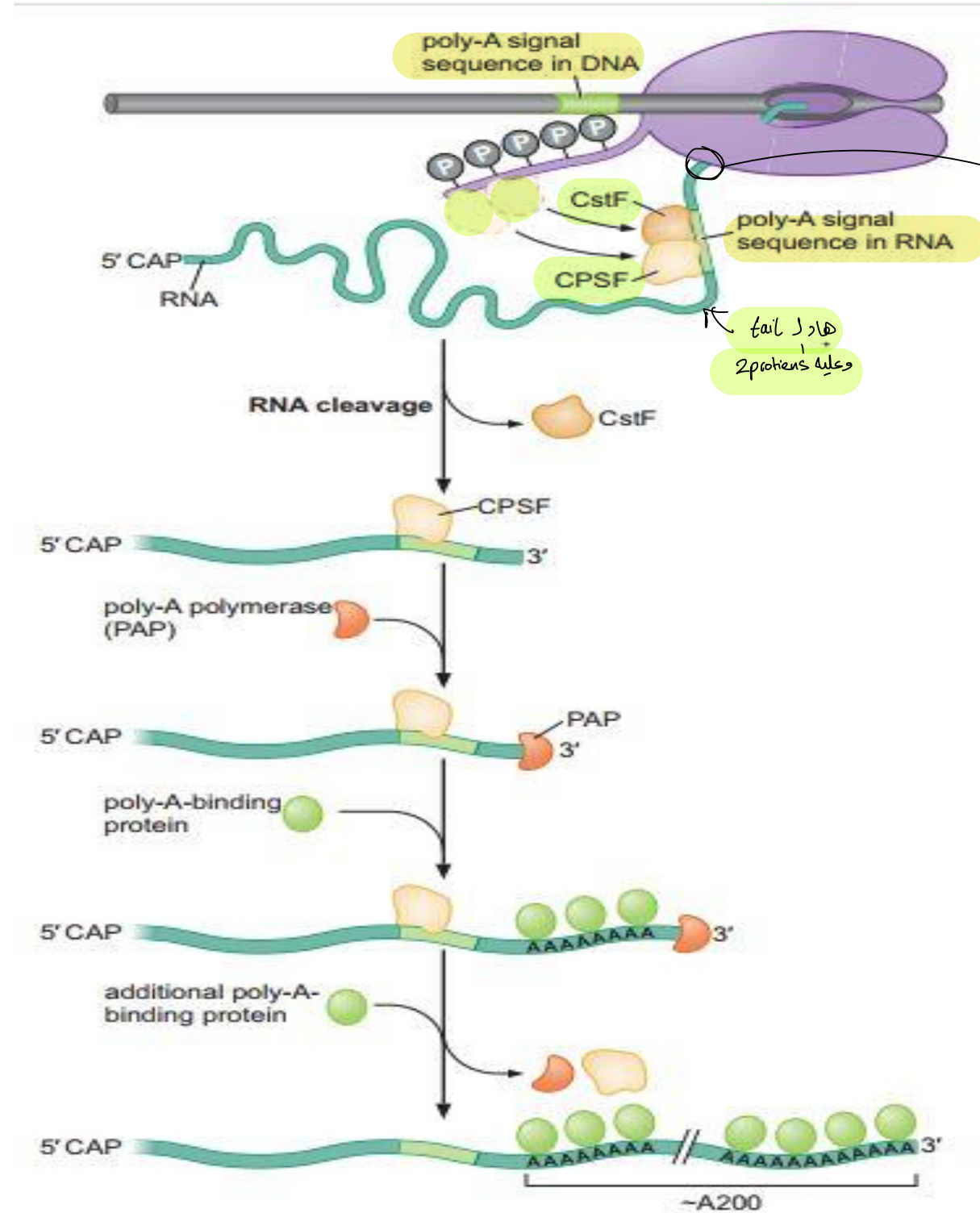
اول ما تنتقل البروتينات من ال tail للمRNA وتوقف عند ال termination signal (اللي استنسخ ع ال mRNA) برو هو بناو مكان بروتينات يساعدوهم في عملية ال cleavage وانهم يعملو ال tail مع نعمل cleavage من 15 ال 20 نيوكليوتيد بعد ال signal

البروتين اللي يساعدنا انه نعمل ال tail هو ال poly A polymerase ورج يضيفنا تقريبا 200A عند ال 3' بدون DNA template ولا اشي لحاله يضيفهم

هل هو جاهز هيك انه نعمله translation ؟

لا هاد بسميه ال primary transcript محتاج processing اللي فيه ال post transcriptional modifications لما حكينا في cap وفي tail وانه نشيل ال introns ونترك ال exons مع بعض





ال RNA بطلع من ال RNA  
Exit channel زي حفرة  
موجوده بال RNA pol 2

بعد ما طينا ال poly A tail لازم تبجي  
بروتينا تمشك بال tail عشان تحموا هاد ال tail  
من ال exonucleases 3' ويقصوهم لانه  
اتفقنا انه اي single strand ممكن ينقص  
لهيك بنحاول نعملهم masking

يعني عملنا cleavage طينا ال tail وركبنا فوق ال tail بروتينات عشان نحميها



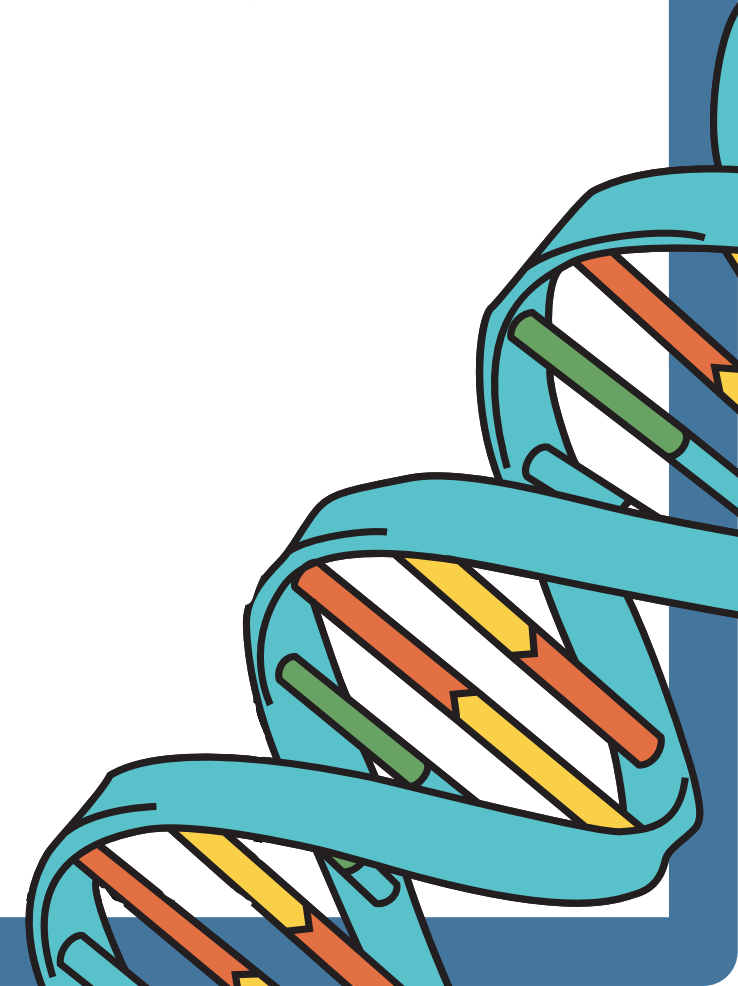


لها انا عن ال primary transcribed RNA بدنا نشوف شو رح نغير فيه

رح نرجع نحكي عن ال modifications ونضيف الهم بعض المعلومات

- Processing of mRNA
- Synthesis & Processing of ribosomal RNA (rRNA)
  - Synthesis & Processing of tRNA

*By  
Dr. Walaa El Gazzar*



## Processing of mRNA (Post transcription modifications)

### A. 5'-Capping :

- ❑ The RNA is capped as soon as it emerges from the RNA-exit channel of polymerase. This happens when the transcription cycle has progressed only as far as the transition from the initiation to elongation phases.
- ❑ The cap is a 7-methylguanosine triphosphate attached to the 5'-terminal end of the mRNA (which terminates at a triphosphate group).
- ❑ One of the terminal phosphate groups is removed by RNA triphosphatase, leaving a bisphosphate group

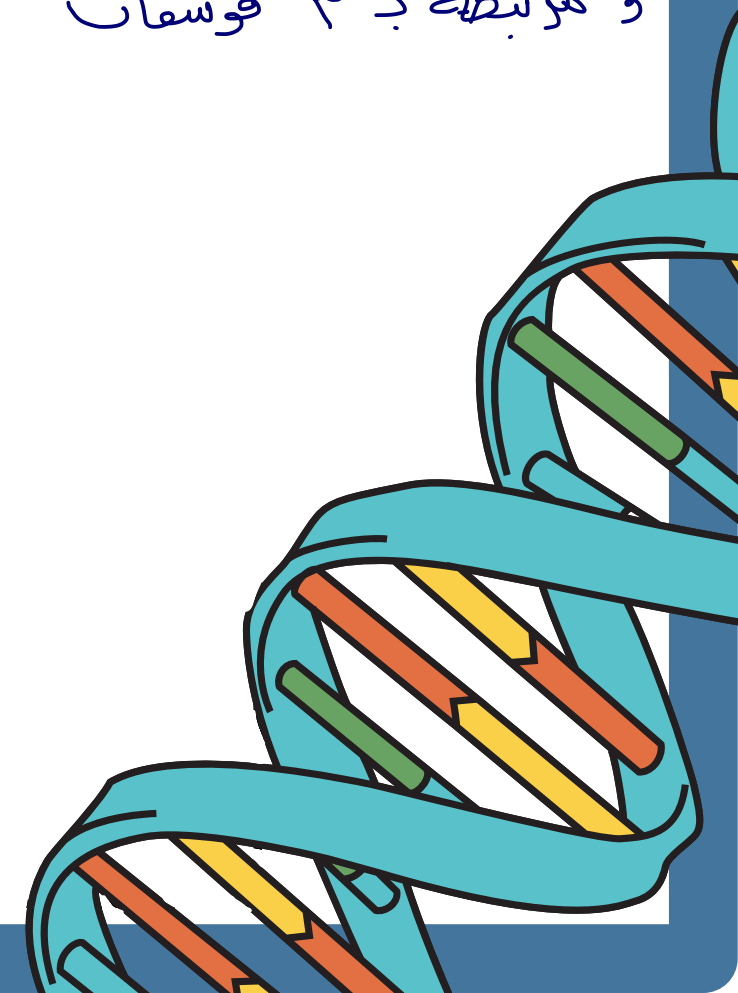
متى ربح ينحط ال cap ؟

اول ما يطالع الجزء الاول من ال mRNA خلال ال Exit

channel ربح نحط ال cap ع طول

حكيها قبل إنه ينولويدان ال Base قاعها  
guanine مزودين على عند ال N<sub>7</sub> ← methyl  
و مرتبطة ب ٣ فوسفات

\* أول نيوكليوتيد جملها بار ال mRNA بتكون mono ولا Tri  
لأنه مو مشابهة باشي قبلها بس لما برى أمسك بالي جديد  
عند النيوكليوتيد اللي ربح يتجيب تمسك فير بعدها طاقه ف ربح تفقد ال  
٢ فوسفات و تمسك بالي قبل  
طيب أول وحدة برى احطها Cap و هي  
Triphosphate شو بعلى ؟  
يجي ال RNA triphosphatase و يشيل  
وحدة هذ الفوسفات و بصلو تنتين



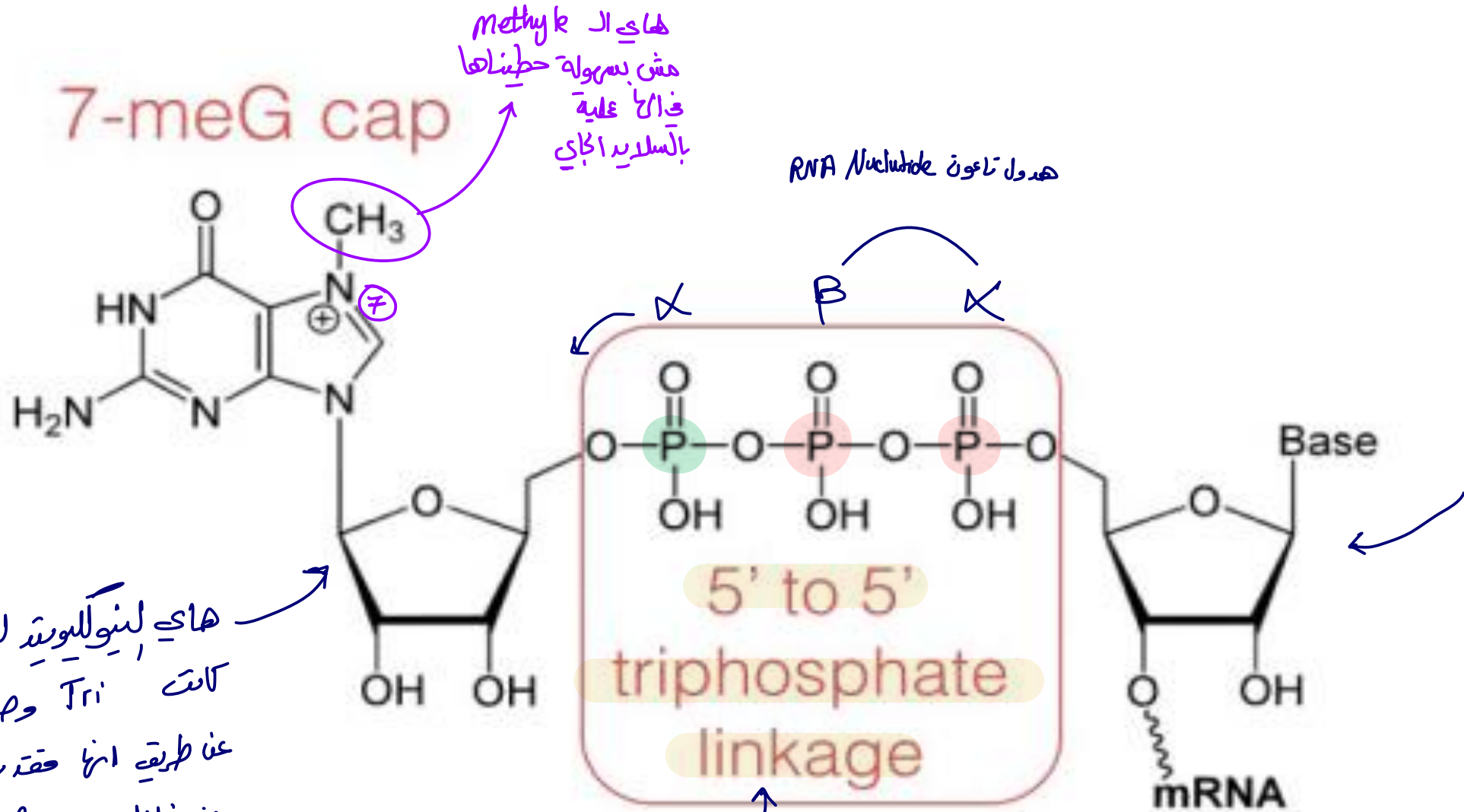
- GTP is added to the terminal bisphosphate by mRNA **guanylyltransferase**, losing a pyrophosphate from the GTP substrate in the process. This results in the **unusual 5\' to 5\' triphosphate linkage**.

هيك اول وحده فيها تنتين فوسفات بري اضيف ال cap اللي هوه عباره عن GTP جايبهم انزيم اسمه guanylyltransferase النيوكليوتيدات في ال cap عندهم ٣ فوسفات ولا بد لهم يشبكو لازم يفقدو ٢ فوسفات ... برضو هوه نفسه الانزيم اللي نقلهم رح تخليهم يفقدو ال ٢ فوسفات النيوكليوتيد تا ع ال cap هيك mono ورح يروع يشبك باول نيوكليوتيد بال mRNA اللي فيه 2 phosphate يعني كلهم هيكون فيهم 3 و هيتمسكوب link بتكلمها بالسلايد





# 7-meG cap



های ال methyl  
مش بسهولة حطیناها  
فالأ علیه  
بالمسئله الجای

هدول تعاون RNA Nucleotide

هاد أول نوللوینتر موجود  
فی ال mRNA ن Tri

Diphosphate دپار

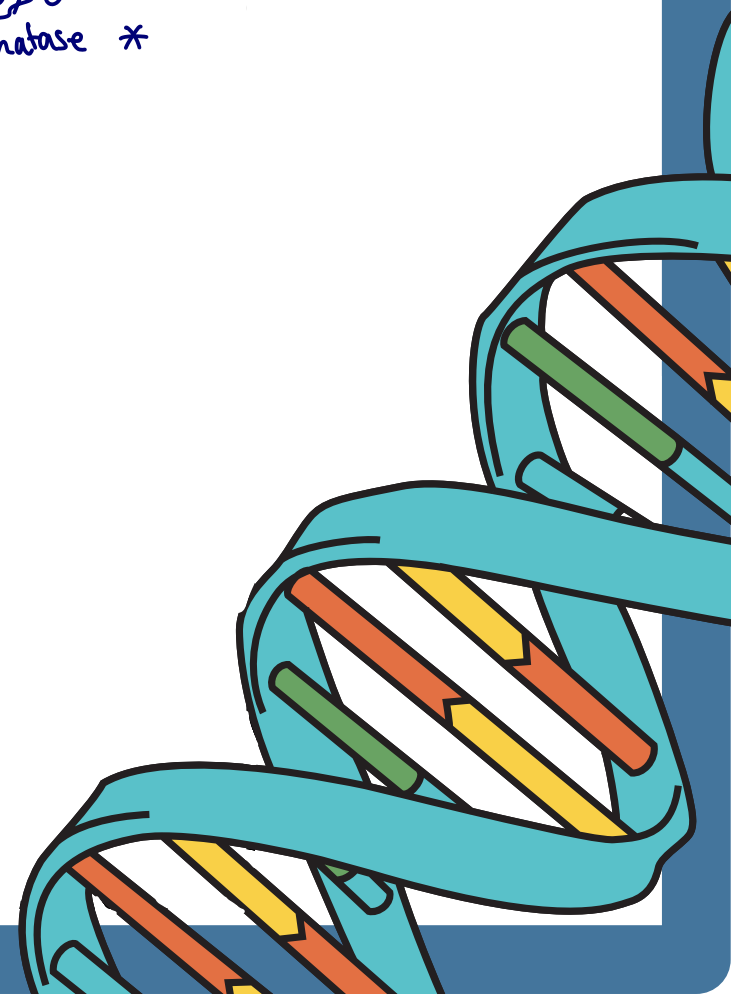
فقدت 1 phosphate

عن طریق RNA phosphatase \*

های لنوللوینتر لکی جای تتحت ال cap  
كانت Tri و صارت monophosphate  
عن طریق انرا فقدت 2 phosphate  
من خلال \* guanylyltransferase

های  
unusual link  
لانه کانسکین  
5' to 5'  
مش زي العاده  
5' to 3'

5' end of mRNA



➤ **Methylation** of this terminal guanine is catalyzed by **guanine-7-methyltransferase**.

➤ S adenosylmethionine, SAM, ( active methionine) is the source of methyl group.

**Methylation of N-7 of guanine of the GTP cap occurs in the nucleus.**

➤ In the cytoplasm, methylation may occur at 2\ OH of ribose of some nucleotides, and at N-6 of adenine of some nucleotides

**(secondary methylations)**

لو اجانا RNA transcript وكان عند Carbon 2 ال OH Q:

تعتبرها methylated أو لقيت ال N7 تاعت ال adenine

عليها methyl وانسانا هاد primary ولا secondary

الاجابه: secondary وصار في ال cytoplasm

عشان اخط ال cap عند ال 5' في عندي steps اولها اني شكت 2phosphate  
وهلا بدني اضيف methyl group عند N7 تاعت ال Guanine وبسمي هاي

العملية primary methylation

اللي رح يضيفي هاي ال group هوه guanine 7 methyltransferase

صدرها من وين؟

رح نجيبها من Amino acid اسمه SAM وهو دوماً مصدر للمethyl

group في اسمه active methionine هيك عملنا ال cap

وين بتصير هاي العملية؟

في ال nucleus اول ما يطلع ال transcript من ال channel بجطله الاشياء

هاي

في اشي ثاني عنا اسمه secondary methylation

بعد ما يطلع ال RNA ع ال cytoplasm في بعض النيوكليوتيدات برضه بصير لها methylation

عند ال OH تاعت Carbon 2 في ال ribose لبعض النيوكليوتيدات

وكان جزء من النيوكليوتيدات الي فيهم Adenine base بنعمل لهم methylation عند N7

بس لازم نتأكد انه هاد النوع من ال methylation ما بصير الا بال Cytoplasm لانه انزيماته هناك موجوده

## ❖ Importance of capping:

- It protects the 5' end of the mRNA from 5' exonuclease enzyme.
- It helps its recognition by the ribosome.
- It helps the initiation of protein synthesis.
- Eukaryotic mRNA lacking the cap are not efficiently translated.
- Helps transport of mRNA to the cytoplasm.

لقينا انه ال mRNA اللي ما فيهم cap عملية ال translation تبعترهم اما مارح تتم او ما بتكون بالكفاءة المطلوبة

ليه اول ما ال RNA يطلع من ال channel بنوظله cap ؟  
اتفقنا انه اي strand يكون single بتكون خايفين عليه من  
ال nucleuses فبعمله masking

ال cap بحمي من ال 5prime exonuclease

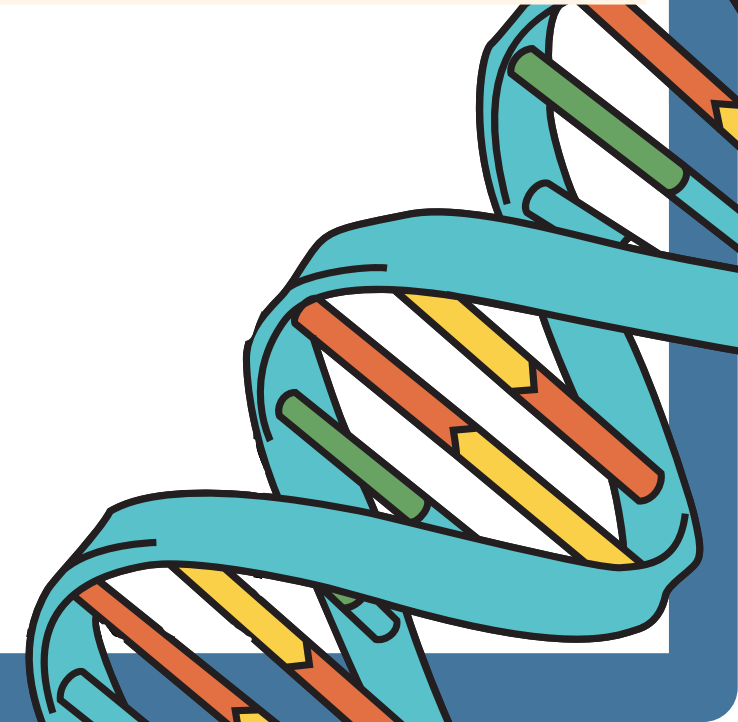
وحكينا بال tail انه عنا 3prime exonuclease ف ال tail بالبروتينات  
اللي فيه بتحميه من ال nucleases تاغون ال 3prime

كل انزيم اله specific site بتستغل وبتكسر عنده في انزيمات عند

ال 3prime وانزيمات ال 5prime

من الفوائد التانيه لل cap غير الحماية

بالبرايه بساع ال RNA انه يطلع من nucleus لل cytoplasm  
وبس يطلع ع السيوبلازم بساعد في انه يتعرف عليه الرايوسوم ويبدأ عملية ال  
translation

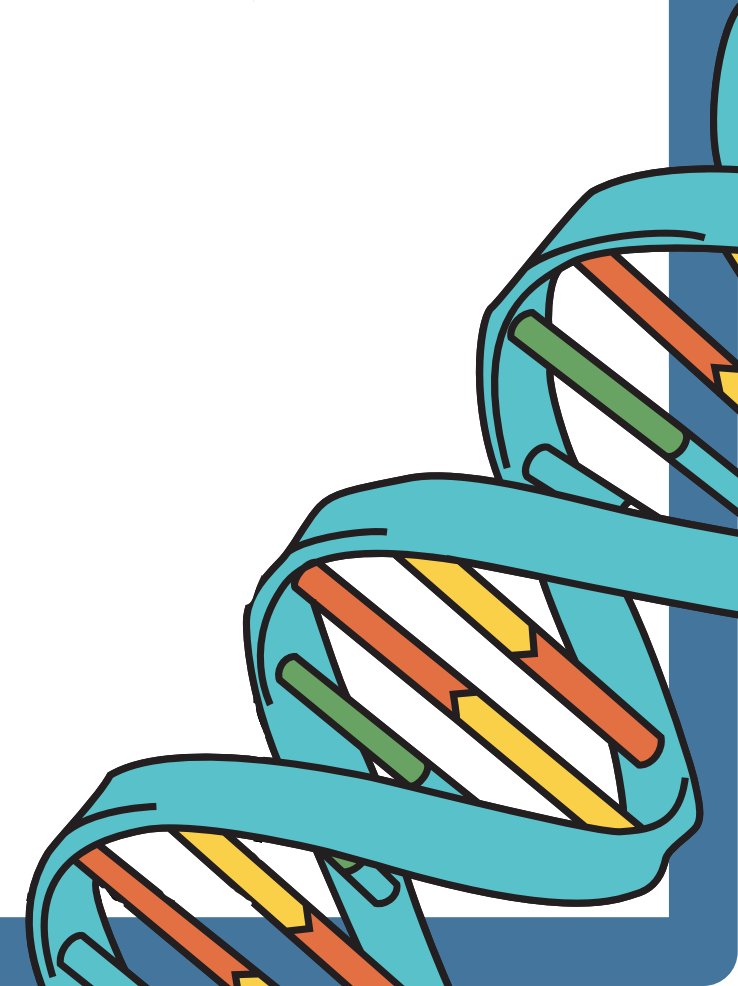


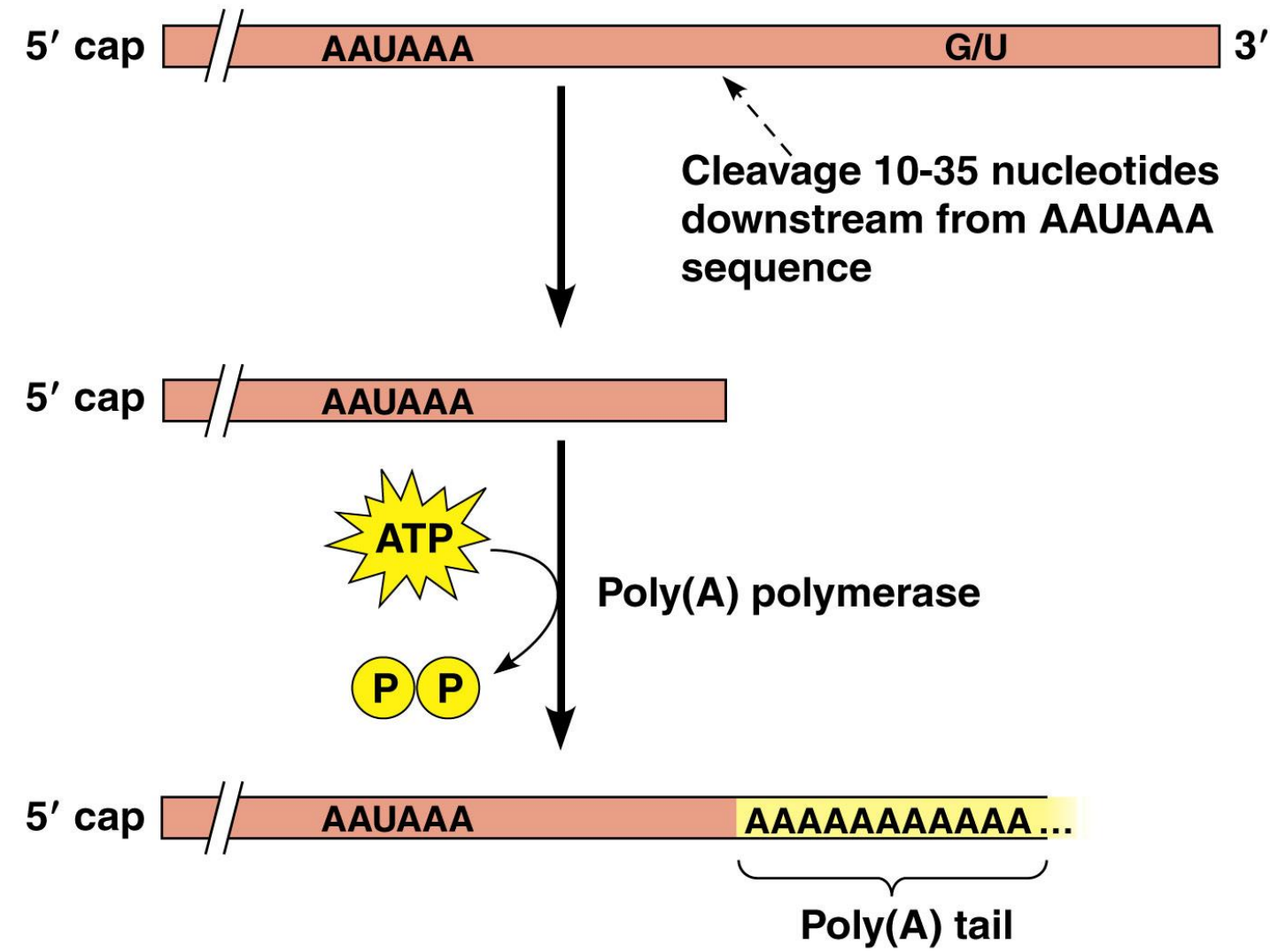
ال tail مافي اشئ جديد بس منضيف شوية معلومات بسطة

## B. Addition of poly(A) tail:

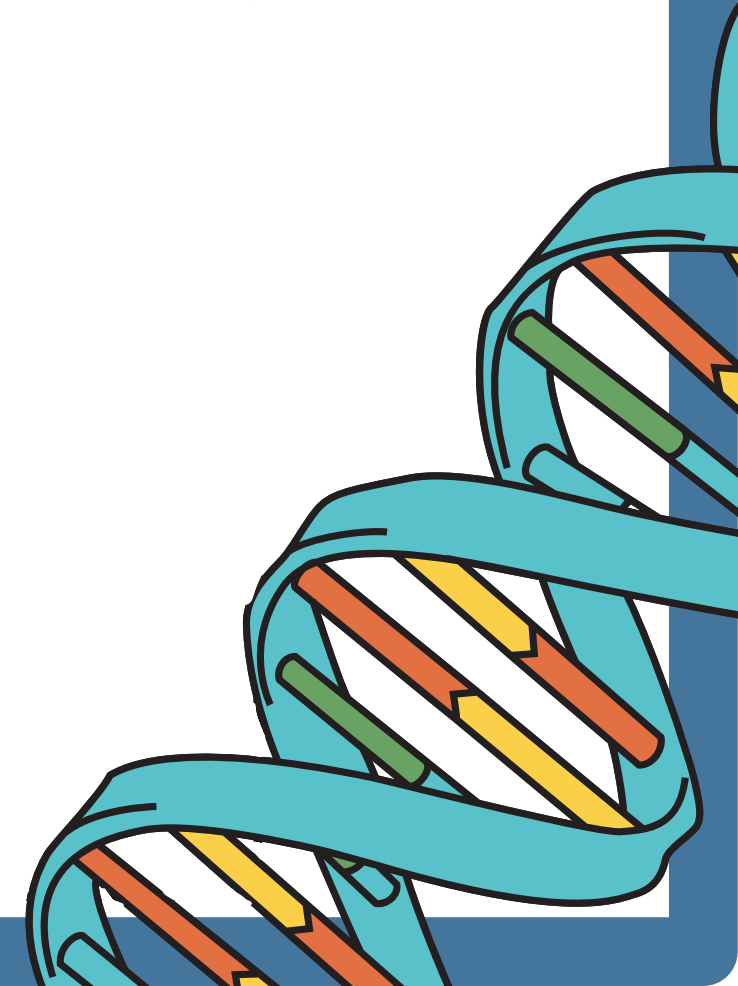
- ✓ The final RNA processing event, polyadenylation of the 3' end of the mRNA, is intimately linked with the termination of transcription
- ✓ It is the addition of poly- A tail at the 3' end of mRNA (100-200 A bases).
- ✓ This poly-A tail is not transcribed from DNA but added after transcription by the enzyme polyadenylate polymerase using ATP as a substrate.
- ✓ This occurs after the mRNA is cleaved 15-20 nucleotides downstream from the AAUAAA recognition sequence.
- ✓ The poly-A tail immediately binds several copies of a poly (A) binding proteins that protect mRNA against 3' exonuclease.

اخر اشئ لا بنهي بلاقي ال termination signal  
AAUAAA ع ال DNA بنبدأ نعمل cleavage من  
ال ١٥ ال ٢٠ نيوكليوتيد وبعديها البروتينات الموجوده ع ال  
tail ع تساعدني اطي poly A tail عن طريق  
polyadenylate polymerase و مصدر ال A  
من ال ATP ف بهاي الحاله ال ATP مو مصدر طاقه مصدر  
عشان اعمل ال tail





© 2012 Pearson Education, Inc.



## ❖ Importance of poly-A tail:

- It stabilizes the mRNA & protects it from exonucleases enzymes. The length of poly (A) tail determines the half life time of mRNA.
- Increases the efficiency of translation.
- It facilitate their exit from the nucleus .After the mRNA enters the cytosol, the poly-A tail is gradually shortened.

اهمية ال tail هيه شبه اهمية ال cap بتساعد انه يطلع ال mRNA من ال nucleus بسهولة و برضو بتساعد انه يتوجه صح لل target تااعه اللي هوه الرايوسوم و تتم عملية ال translation بكفاءة بعمل كمان انهي اللي هوه ال stabilization لل mRNA كيف يعني؟

حكينا انه ال tail طوله يحدد ال Half life time تااع ال mRNA كلما كان اطول هاد ال tail كلما ال mRNA قعد اقدر بالاستيو بلازم من غير ما يتكسر و هاد بضمين انه ال translation يتم صح و يتم للنهائية

كل ما قعد ال mRNA بالاستيو بلازم اقدر ال poly tail بيلش يقصر و بالتالي بيلش ال mRNA يتكسر و هاد المفروض يصير بعد مل يكون خلاص صار translation

عشان اضمن ال mRNA يضل طول عملية ال translation و يكون functional لازم يكون عنده cap و tail و بدون introns

هياك يكون مضمون الا اذا صارت اخطاء في عملية ال translation



## C. Removal of introns and splicing of exons :

- It means excision of introns and joining the ends of exons to leave only the functional mRNA molecule.
- This process occurs in the nucleus by the help of the small nuclear ribonucleoproteins (snRNP, or snurps) which are composed of small nuclear RNA (snRNA) and proteins.

هيك فاصنا من ال cap وال tail وضايل عنا انه تشيل ال introns ونترك ال exons مع بعض

عشان ننتج functional mRNA

مهم هاي العمليه واللي قبلها من cap و tail بتصير بال nucleus حتى نضمن انه يطلع ال mRNA ع ال cytoplasm جاهز

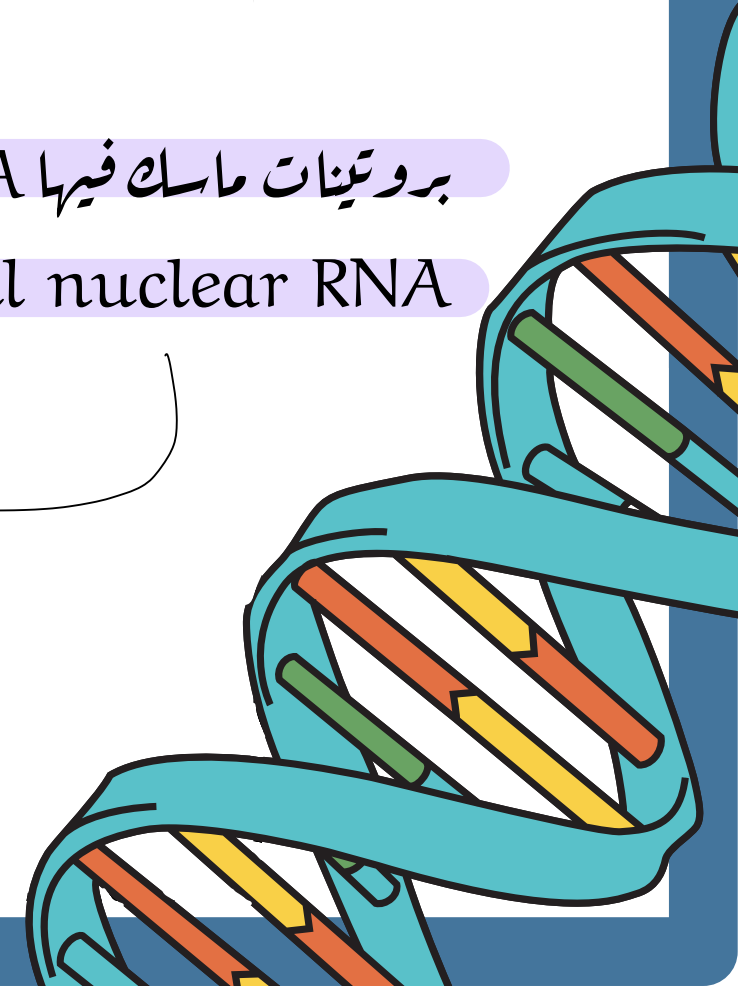
مين رح يعمل هاي العمليه؟

بروتينات ماسك فيها RNA اي نوع منه

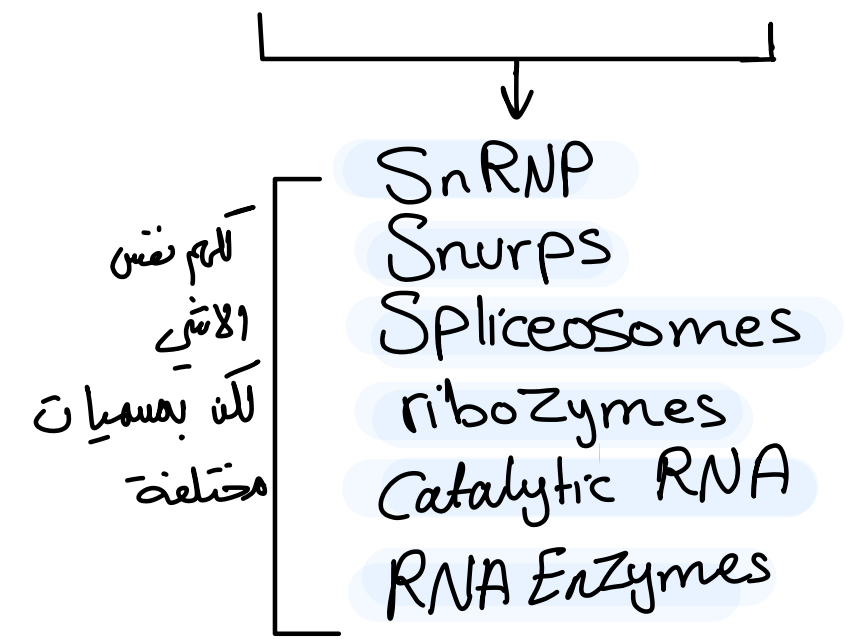
Small nuclear RNA حكيئا عنه قبل انه يصنعهم RNA pol 2+3

← هه دول ال RNA يرتبطو مع بروتينات وبتسمى (snRNP / Snurps)

رح يساعدونا بعليه ازالة ال introns وربط ال exons



Small nuclear RNA + proteins  
(Enzymes)

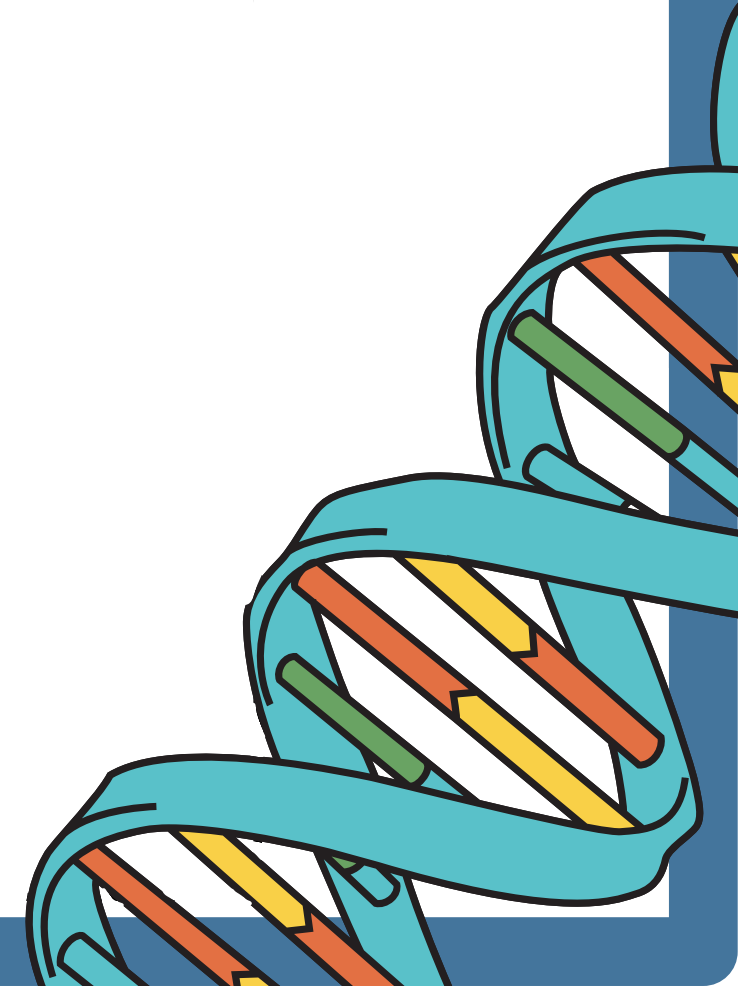


• Snurps acting on mRNA are called spliceosomes. This is an example of catalytic RNAs or RNA enzymes, which are termed ribozymes.

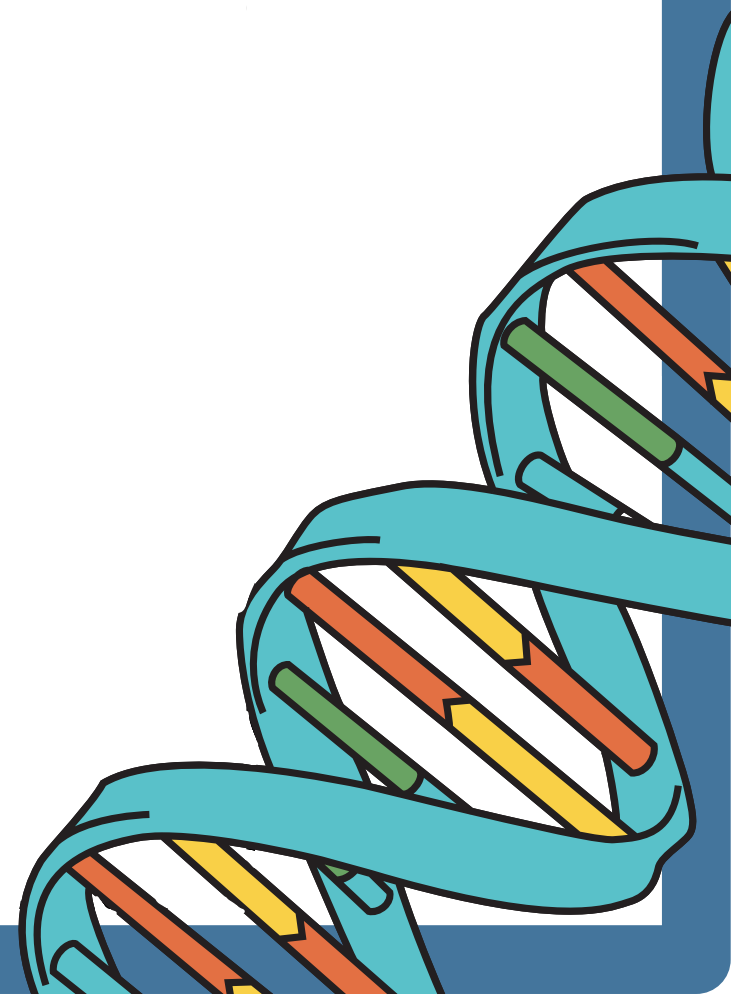
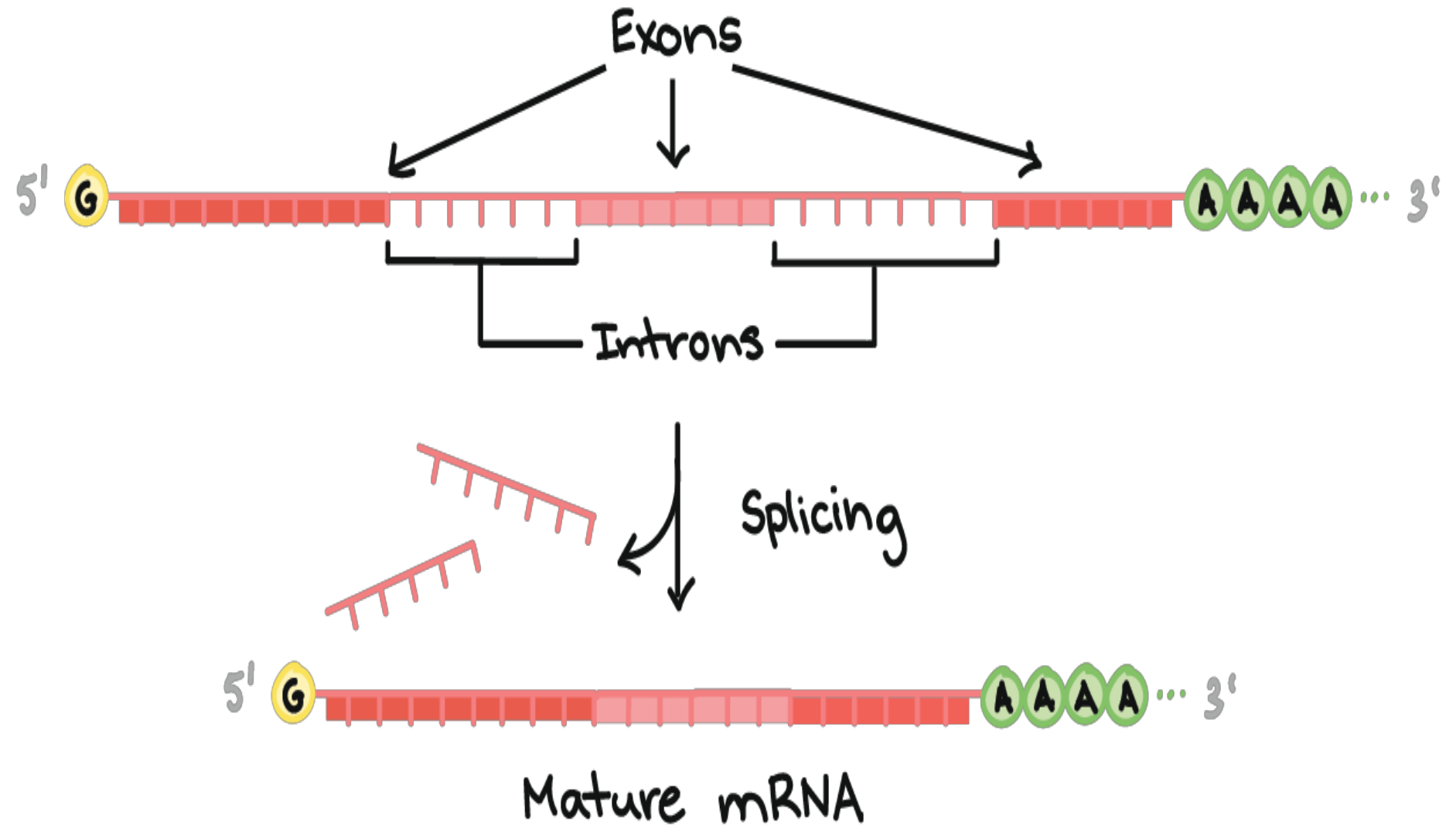
• The sequence of bases at the exon-intron junction determines the site of splicing.

\* هين اللى بحدد لى ال Snurps انه هاي introns ولفرضنا نقطع ؟

← ال Sequences اللى حاين ال EXONS وال INTRONS لانه فى نيم junction ال Sequence تعرفنا انه اللى حاين exon او intron








- One type of  $\beta$  thalassemia appears to result from nucleotide change at the exon-intron junction leading to failure to remove intrones, reducing the synthesis of the  $\beta$  globin chain.

- Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) produce antibodies against snRNP.


- Histone mRNAs (replication-dependent histones that are expressed during the S-phase of the cell cycle) do not contain introns.

توضيهمم بالسلايد الجاي

تأثير عملية ال splicing 

اول اشي بردنا نعرف انه التلاسيميا هوه خلل بخلايا الدم (الهيمو غلوبين و خلايا الدم الحمراء)

الهيمو غلوبين مكون من 4chains

2beta + 2alfa عشان يتصنع صح لازم الجين تاع ال beta chain ال sequence فيه صح عشان يطلع mRNA مزبط اضيفله cap و tail و اشييه ال introns وكذلك لالفا عشان يطلع عندي هيمو غلوبين سليم 

في نوع من انواع التلاسيميا اسمه B thalassemia لقوا انه ال

mRNA اللي بطلع من ال Beta gene عنده مشكلة تغيير

النيوكليوتيدات في ال junction بين ال introns وال exons بالتالي

ال snurps مارح تقدر تقص وتزق ف مارح نشيل ال introns هيك

صار non functional mRNA molecule مارح تقدر تعمل

translation و تطلع beta chains (ال beta poly

peptide) اللي بالهيمو غلوبين بالتالي مشكلة بالهيمو غلوبين





## عنا مرض اسمه systemic lupus erythematosus (SLE)

هنا المرض مناعي يسمى بالذئبة الحمراء، يكون في الجسم antibodies بتا هججم اكثر من جزء بالجسم في هوه multi systems

اللي بفسر ليه هوه بهاجم اكثر من جزء انه المريض يكون عنده antibodies ضد ال snurps معناها اي mRNA بصنعها في اجسام مضادة رح ترها جهمها وتاثر ع انتاج البروتينات في اعضاء الجسم

## لقينا مكان انه ال Histon mRNA

(اللي حكيينا عنه في ال DNA nucleosome في ال organization ورح نعرف انه الهام دور مكان في ال regulation of gene expression) بصير لهم expression اتنا ال S phase من ال cell cycle لانه ال DNA replication بصير بهار ال phase وال DNA ما بنلف ال اع هستون لهيك سميته Replication dependent وهار اسم ثاني اله

لقينا انه ال histon mRNA **تحريراً** اللي بدخلو بال DNA replication and organization ما فيهم introns يعني ال mRNA لهار البروتين (الهستون) اول ما بطلع بنخله cap و tail وبعدين translation عطول ما في splicing وهيك فرنا خطوه معقده وهار منطقي انه خلال ال S phase بدي او فر انقطاع و مجهور لانه هاي المرحلة الها وقت ما بصير اتاخر

الانواع الثانيه من الهستون عندهم  
introns لهيك انتبهو انه بس هار النوع ما  
عنده



ايش فائدة انه يكونو الجينات اللي بتطلعونا بروتينات  
منظمين ع شكل exons و introns

## Two advantages are suggested for having protein-coding genes organized as exons & introns:

- 1- **Alternative splicing** may lead to the formation of different types or new types of mRNA molecules or proteins.
- 2- Also this will **decreases the possibility of effective mutations**, (that result in protein abnormalities or disease), if it occurs at the **regions of introns.**

يعني يتبع النا نطلع انواع عديدة من ال mRNA بالتالي  
انواع كثير من البروتينات

بقل نسبة حدوث طفرات كيف ؟

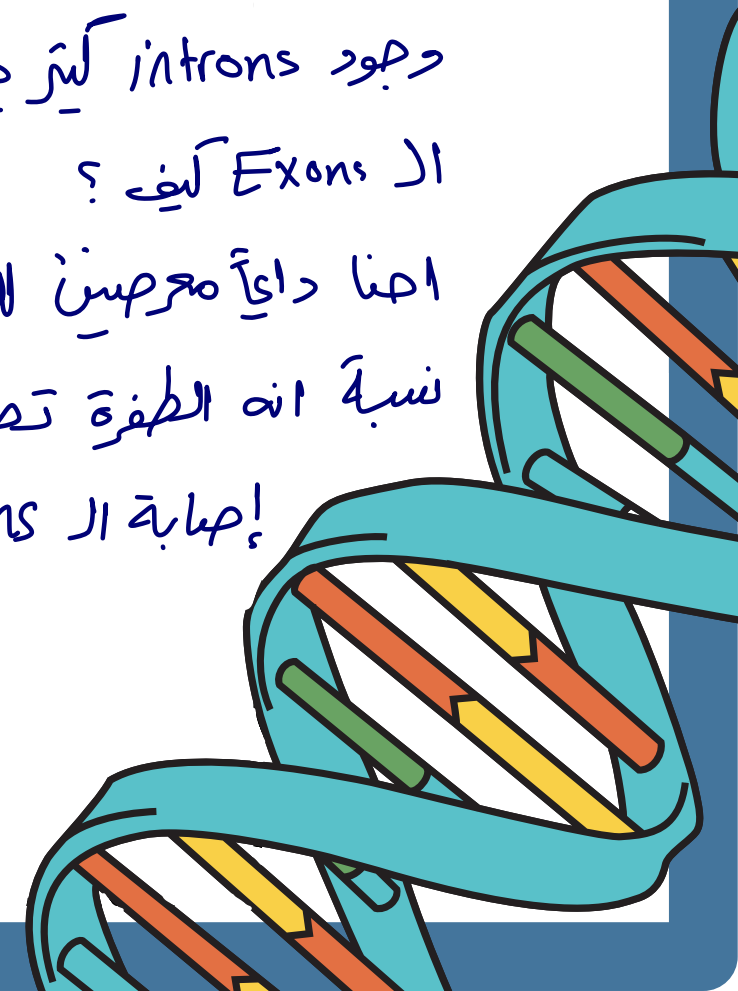
وجود introns كثير مع ال exons يحمي  
ال Exons كيف ؟

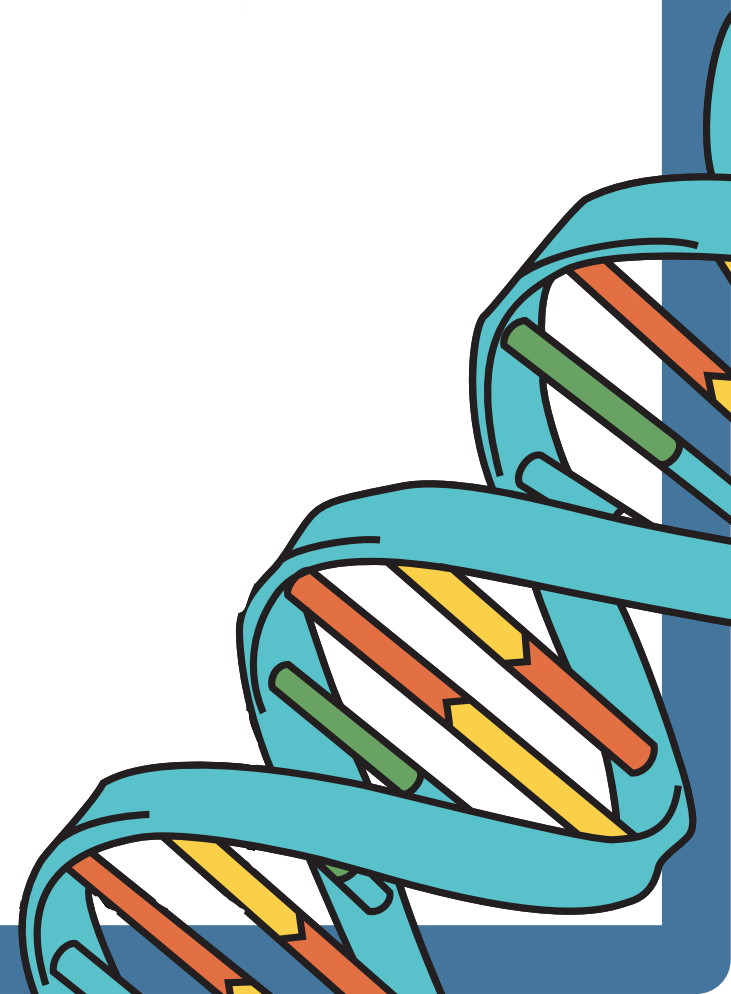
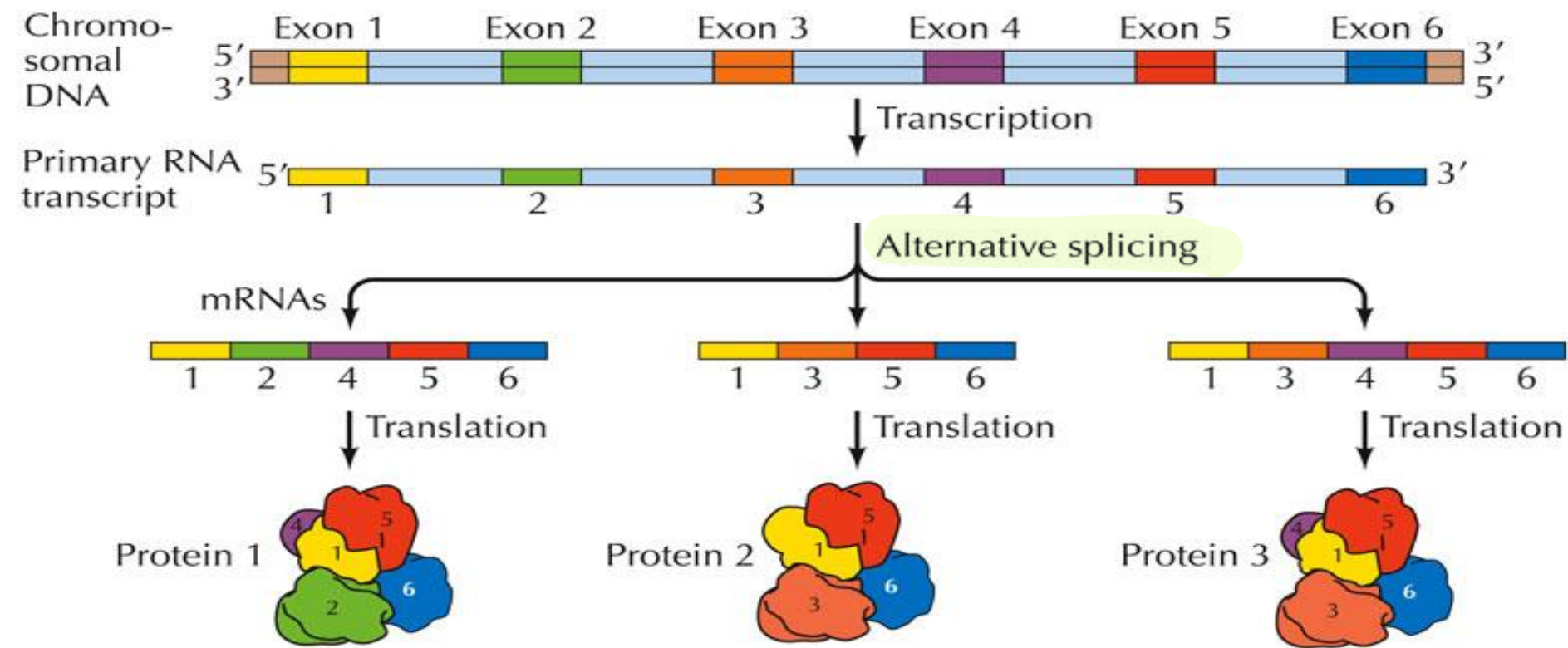
احنا دايماً معرضين للطفرات ووجود introns كثير يزيد  
نسبة انه الطفرة تصيب ال introns بدلا من

اصابة ال Exons

Rate of mutation in introns > Rate of mutation in Exons

لانه عدد كبر





- **Alternative splicing, or differential splicing,** is a regulated process during gene expression that results in a single gene coding for multiple proteins.
- In this process, particular exons of a gene may be included within or excluded from the final, processed messenger RNA (mRNA) produced from that gene.
- Notably, alternative splicing allows the human genome to direct the synthesis of many more proteins than would be expected from its 20,000 protein-coding genes.

هاي لسلايد ماعين اش حيدر

بس بالآخر في معلومة مهمة

عنا ... رزق جين بس  
عنا عدد كبير من  
البروتينات وهاد  
بسبب ال

Alternative Splicing

