



النادي  
MC  
الطبي

Done By :  
Baraa Safi



لا تنسونا من دعائكم بالتوفيق

- The sequence of nucleotides
- The order of nucleotides in any DNA strand is written in the **5' to 3' direction**

مهم جداً

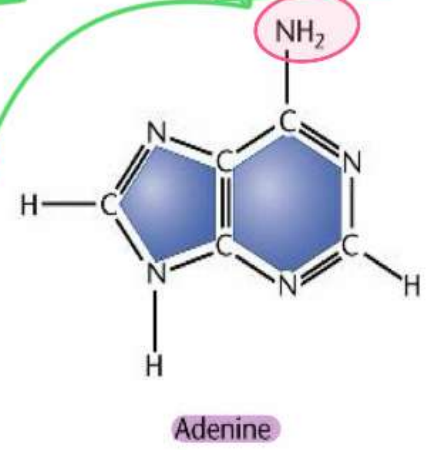
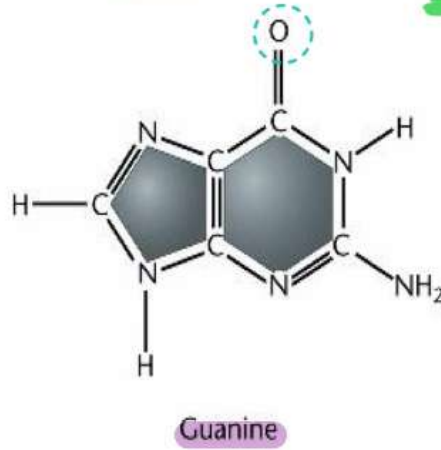
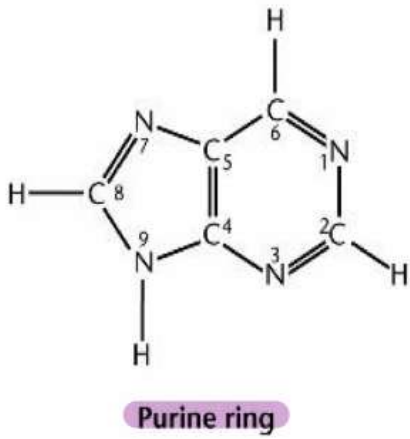
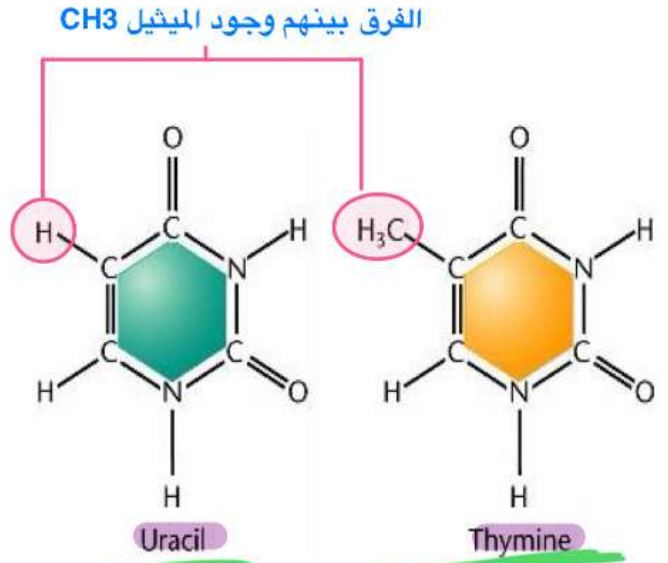
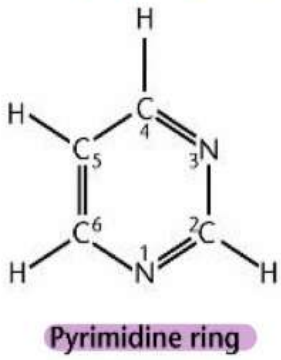
دائماً بنقرأ السلسلة من 5' الى 3'

Q

مع أنها معلومة سهلة بس الدكتور<sup>13</sup> قالت رح تجيبها رح يتخبط فيها كثير خللا ب

\* طريقة عشان تميزوهم :

كلمة pyrimidine كبيرة بس هي حلقة وحدة  
و كلمة purine صغيرة بس هي حلقتين



المكورة ركزت على الفرق بين هذول الباثنيك وهو ( H / CH3 )

كل helical turn فيها 10 base pairs

وطول الturn الواحد 3.4 nm

Drugs تثبط topoisomerase ← وبالتالي لن تتمكن الخلية من عمل replication لأنها لن تستطيع عن separation وبالتالي فإن البكتيريا تموت.

### ❖ Clinical significance:

- **Quinolones** antimicrobial drugs e.g. nalidixic acid (Negram) act by inhibiting bacterial gyrase preventing bacterial replication and transcription. inhibit topoisomerase ← يعني inhibit gyrase
- **Anticancer agents**, such as etoposide, target human topoisomerase II.

\* ينقل cancer cells عن طريق منع حدوث replication DNA → لأنها

# Eukaryotic Ribosome 80S



هاد الملخصه  
عملته زويلتنا  
نور زامل

الكتورة ركزت  
على الأرقام وعاداتهم  
مع فكرتهم بأكثر  
منه معايزة + ركزت على  
أناطه لا (Fu Kargotec)  
منه (120)

2 Subunits

Large subunit 60S

Small subunit 40S

Proteins

rRNA

Proteins

rRNA

50

Polypeptide  
chains

5S

5.8S

28S

35

Polypeptide  
chains

18S



## \*The Lac operon of E-coli is formed of:

هدول الجينات رح يطلعوا انزيمات يكسرولي  
اللاكتوز وتذكرو انهم inducible  
يعني دلها مسكرين بستو محفز

1-Structural genes: They are three liked **inducible** genes as follows:

Z  
Y  
A

- -Lac Z gene; encodes  **$\beta$ -galactosidase** that hydrolyses lactose to glucose and galactose. رح يكسر ال lactose ل galactose و glucose
  - -Lac Y gene: encodes **permease** enzyme that allows lactose transport into the cells. بيسمح بدخول اشي اللي هو ال لاكتوز
  - -Lac A gene: encodes **thiogalactoside transacetylase** of unknown function. بطلع هاد الانزيم
- The lacA gene encodes **thiogalactoside transacetylase**, which rids the cell of toxic thiogalactosides that also get transported in by lacY. (i.e. cellular detoxification)

هاد الانزيم مو معروفة وظيفته بس يحكمو انه يخلص الخلية من ال thiogalactosid اللي هو سم فوات عن طريق ال primase و يحصنا منه عن طريق انه  
بضيف acetyl group ف كانه عمل detoxification لل cell

## Regulation of eukaryotic gene expression

- The levels of eukaryotic gene regulation include the following:

1- Alteration of gene content.

Gene amplification: dihydrofolate reductase genes.  
Gene diminution: loss of all genes in red blood cells during development.

Methotrexate  
┆

2- Transcriptional regulation.

3- Post-transcriptional regulation.



operon. Structural genes + regulatory genes

في البكتيريا

- يمكن أن يتواجد نفس الجين في نسج مختلفة مختلفة

ولكن يترجم هذا الجين إلى بروتينات مختلفة وهذا بناءً على ترتيب الـ (exons) في الـ (mRNA) أثناء الـ (modification).

- 
- Non coding RNA: r-RNA/t-RNA
  - coding RNA: m-RNA

---

TATA box: determines where transcription starts.

(TTGACA) box: determines the frequency of transcription

بدرنا تفرق بين ال DNA و ال RNA

Polymerase

DNA Polymerase

RNA Polymerase

عرفنا قبل انه هايعرف يعني  $\checkmark$   
Denovo  
بحاج  $\leftarrow$  Primer

بقدر بيني طاله  $\leftarrow$  Denovo  
و بدون Primer

وانا بصنع ال DNA ان يحاج لتكبير  
ال hydrogen Bond عن طريق انزيم ال  
helicase عشان يفصل ال 2 strands  
عن بعض و نشوف ال bases الي بدنا نخط  
قدامهم Complementary ان هاد ال  
helicase انزيم طاله و ال polymerase  
مجرد بيني

عنده intrinsic helicase activity  
بفتح لنفسه و بيني بنفسه معناها  
مابحاج ال helicase

بشبهو بعض انه عندهم  $\leftarrow$  intrinsic proofreading (يمح)  
لكن كعادة ال RNA موزي ال DNA بس بقدر يمح  
و بقدر يهزو منطقة ال Termination (نيزي)

- The pre-RC formation involves the ordered assembly of many replication factors including:

طيب من شو بتكون هاد ال pre-RCs :

- ✓ the origin recognition complex (ORC)

\* هالأ لما تشوفو الصورة

بتوضح الامور اكثر

- ✓ Cdc6 protein (cell division cycle 6),

- ✓ Cdt1 protein (Chromatin licensing and DNA replication factor 1), and

هاد مهم جداً

- ✓ minichromosome maintenance proteins (Mcm2-7)

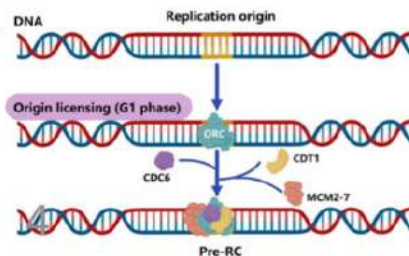
- (heterohexamer of the six MCM proteins (MCM2-7)).

هاد كثير مهم  
مكون من 6  
polypeptide chains  
مختلفين

Pre-RC assembly during G1 is required for replication licensing of chromosomes prior to DNA synthesis during S phase.

( 2-7 ) : 2,3,4,5,6,7  
عددهم 6

Pre-replicative complex ( pre-RC ) :  
( ORC + Cdc6 + Cdt1 + Mcm2-7 )



**Importantly**, binding to the helicase loader inactivates the DNA helicase, preventing it from functioning at inappropriate sites (non origin regions).

- 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)



- **Cistron** is a part of mRNA that begins with a start codon, ends with a stop codon and in between these codons lies the series of codon which code for a single polypeptide.

(each protein is translated separately)

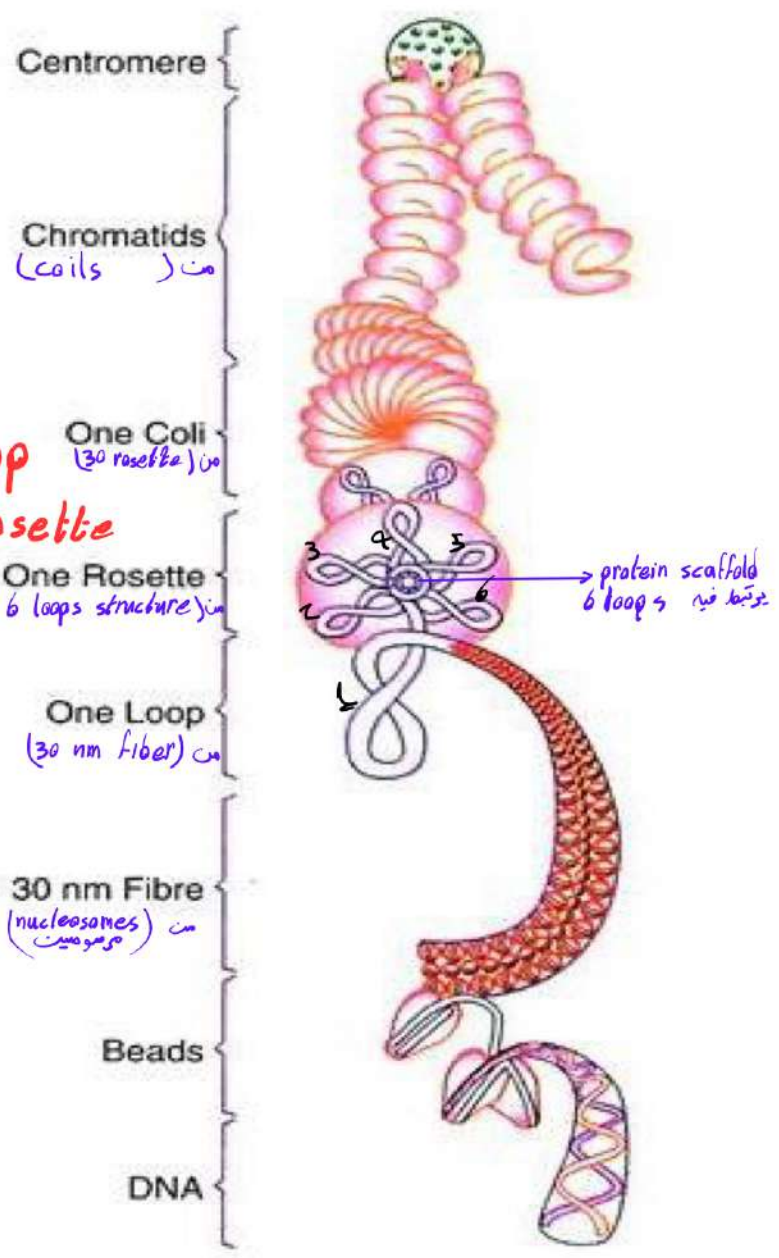


✓ *TFII F brings the RNAP II to the promoter site, while TFIIH activates it by phosphorylation.*

*+  
ATP hydrolysis  
for promoter melting*

TFIIH is a (ten-subunit) protein, including both ATPase and protein kinase activities.

*twisted looped structure* (تلفظ لها Coiling) **solenoids** → one loop  
**6 loops + protein scaffold** → one Rosette  
**30 Rosettes** → one coil



Packaging of eukaryotic DNA

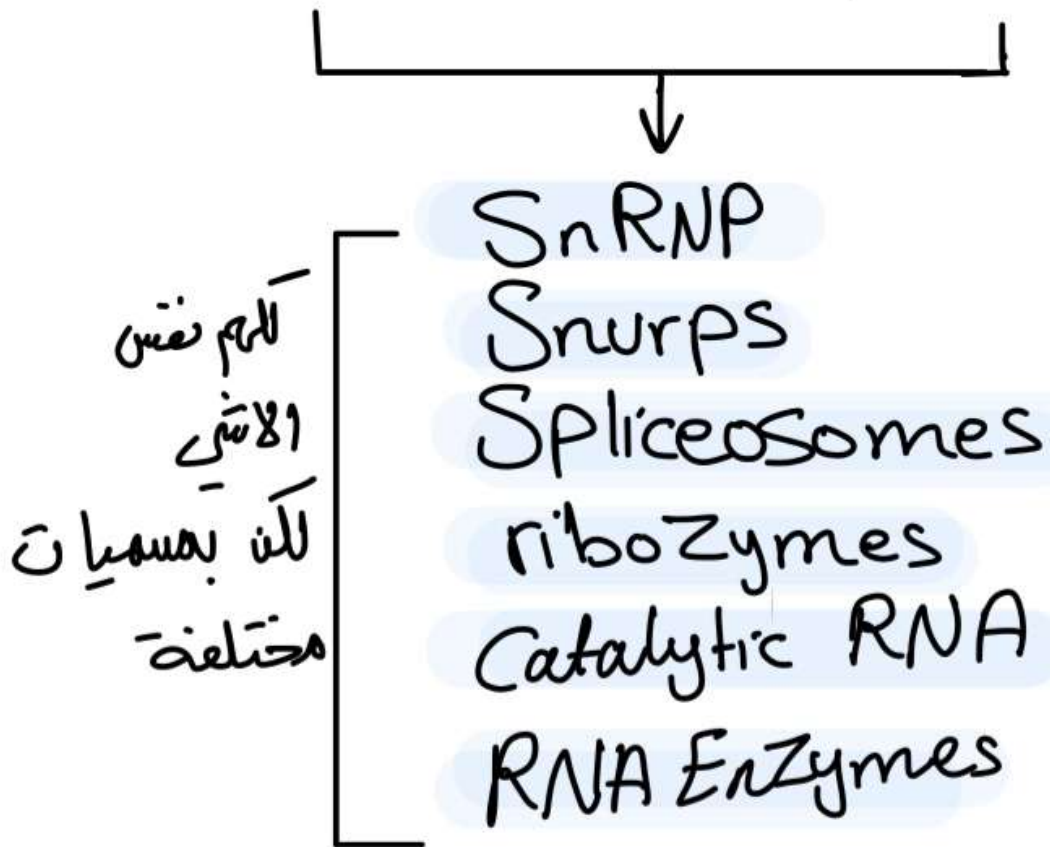
Transcription unit = کلمه عالی بوضه = transcription region + necessary sequences  
= transcription region + ( promoter + terminator )

Q: لماذا origin of replication في eukaryotes أكثر منها في prokaryotes ؟  
لأن DNA في eukaryotes أطول وعملية replication تتم في S phase وهي phase لها وقت ولا يمكن أن تتجاوزها فبجانب أن عملية replication في هذه phase .

Q: لو اجانا RNA transcript وكان عند Carbon 2 ال OH  
تبعثها methylated أو لقيت ال N7 تاعت ال adenine  
عليها methyl وانسأنا هاد primary ولا secondary

الاجابه: secondary و صار في ال cytoplasm

# Small nuclear RNA + proteins (Enzymes)



# Synthesis of RNA in eukaryotes

- Nuclear RNA polymerases of eukaryotic cells:
  - There are three types of nuclear polymerases:
    - 1- **RNA pol I:** Transcribes 18S ,5.8 S ,28S ribosomal RNA genes
    - 2- **RNA pol II:** It transcribes mRNA ,and most small nuclear RNAs (snRNA)
    - 3- **RNA pol III:** It transcribes , tRNA and 5S rRNA and some small nuclear RNAs (snRNA)
  - **Mitochondrial RNA pol:** <sup>بكتيري</sup> Resembles bacterial RNA pol than eukaryotic enzyme. Responsible for mitochondrial gene expression as well as for providing RNA primer for initiation of replication of the mitochondrial genome.



ملاحظه:


ال DNA هو right

handed

بس لانني نلف ال

DNA ع ال الرستون

left handed بنلف

 the same genotype can result in different phenotype depending on the environment.

### Prokaryotic Ribosome

70S

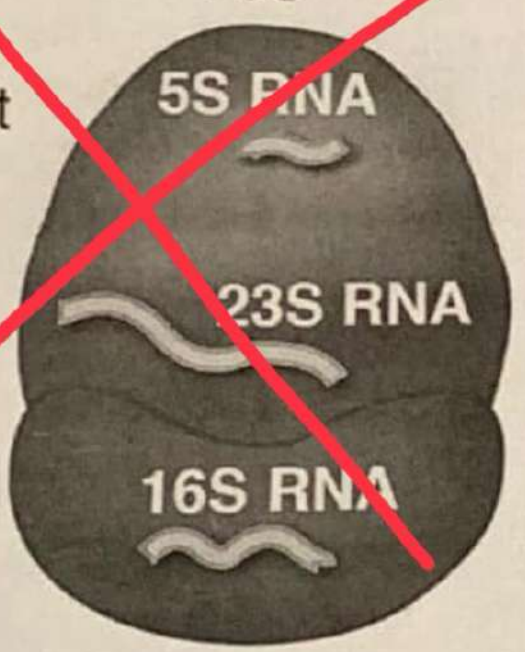
50S  
subunit

5S RNA

23S RNA

30S  
subunit

16S RNA



### Eukaryotic Ribosome

80S

60S  
subunit

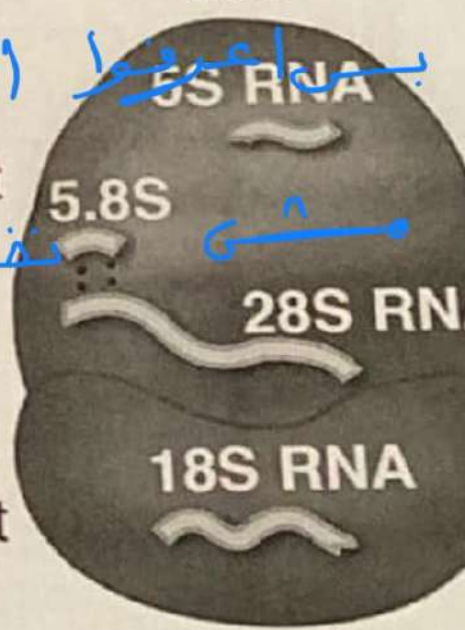
5S RNA

5.8S

28S RN

40S  
subunit

18S RNA



مش مشطولة حفظ

بش اعرفها انيها

نفسها



نقابتنا انهم nucleotides جاينين عن هينتر triphosphate بس لما

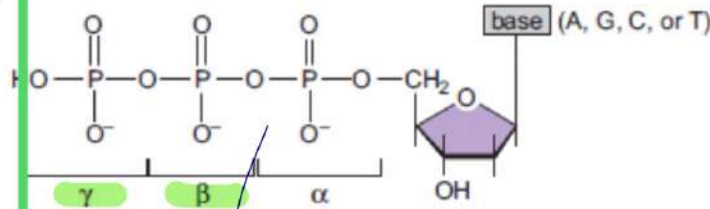
يصير لهم incorporation بصير ل mono

## Notes

- Nucleoside triphosphates have three phosphoryl groups that are attached via the 5'-hydroxyl of the 2'-deoxyribose. The phosphoryl group proximal to the deoxyribose is called the  $\alpha$ -phosphate, whereas the middle and distal groups are called the  $\beta$ -phosphate and the  $\gamma$ -phosphate, respectively.



رلنت الـ nucleotide على هاي  
 كوت رح بيحي على سوال  
 phosphate الـ nucleotide  
 و ترتيبهم  $\gamma$   $\beta$   $\alpha$   
 ههه  
 الاقرب



بصير release للبيتا والجاما والي بيحسك بان  $\text{OH}^3$  الـ nucleotide الـ يسبقهم هينتر الـ الفا

هاد الـ release مهم لانهم بيحسك بان energy حتى اقدر اكل الـ polymerization





- **Basal expression elements**: it contains لازم يكون موجودين



**proximal element or**  
**TATA box** that  
directs the RNA  
polymerase II to the  
correct start site  
**(+1)**

**The upstream element**  
e.g. **CAAT box** or **GC**  
**box** that specify the  
**frequency of initiation**  
and rate of transcription

← كاتنا بال promoter

قريبة لـ (+1)

De Amination of:  $C \rightarrow U$

Q مصمم  
وورد عليه

Amination of:  $U \rightarrow C$

سؤال في النوات  
كانه  $C \rightarrow U$



## ■ Synthesis of RNA primers:

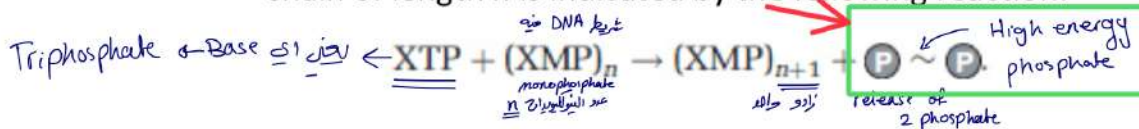
- Primers are short RNA molecules about 5-10 nucleotides in length and are complementary to a segment of the DNA strand. Primers are synthesized in the direction of 5'→3' direction by primase (RNA polymerase) enzyme using ribonucleotide triphosphate (ATP, GTP, CTP, UTP). → الدكتور ركزت كثيرا انه هاي (U) مش (T)

تذكر  
أنه احنا  
بنبني RNA-  
molecules  
مش DNA

3

## Hydrolysis of Pyrophosphate Is the Driving Force for DNA Synthesis

- The addition of a nucleotide to a growing polynucleotide chain of length  $n$  is indicated by the following reaction:



But the free energy for this reaction is rather small. What, then, is the driving force for the polymerization of nucleotides into DNA? Additional free energy is provided by the rapid hydrolysis of the pyrophosphate into two phosphate groups by an enzyme known as **pyrophosphatase**.



الانزيم الي رح يكسر الفوسفات

د اسم الانزيم الي رح يكسر الفوسفات

ركزوا ومنع  
 على همدون  
 المعلومات  
 لانه  
 الكورة  
 اكدت عليهم  
 كثير



\* ليه من الاساس هوه  
 بيحوي 4 فوسفات  
 لانزيم بيحوي انزيم اسمه  
 Pyrophosphatase  
 يكرال linkage الي بين الفوسفات  
 الي هديه high energy ويساعد في  
 اتمام عملية polymerization لانه  
 هذي العملية بتحتاج طاقة حتى تقبل روابط  
 phosphodiester Bonds



# mRNA

# Synthesis

مش احنا حكينا انه المساعدین اللی ری یلوال RNA pol اسمهم  
general transcription factors وهدول المساعدین كتار  
و معطینهم اسماء 2A/2B transcription factor و حكینا 2  
لانه مساعد ل RNA pol 2

بالنسبه لل elements

Down stream promoter elements

DCE1

DCE2

DPE

DCE3

ال TATA وال DPE لا یلتقیان ✗

اذا تواجدت ال TATA لازم غالباً ری یكون معها DCE سواء 1/2/3

ال inr و هار دائماً موجود سواء مع TATA او DPE

# Regulation of eukaryotic gene expression

- The levels of eukaryotic gene regulation include the following:

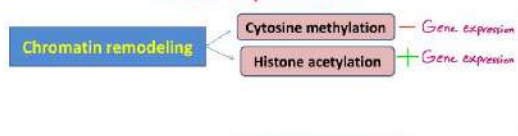
Methotrexate  
⊥

Gene amplification: dihydrofolate reductase genes.

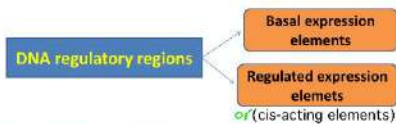
## 1- Alteration of gene content.

Gene diminution: loss of all genes in red blood cells during development.


## 2- Transcriptional regulation.



## 3- Post-transcriptional regulation.



A) Alternative splicing B) Regulation of RNA stability C) mRNA editing.

-  the longer the poly A tail, the longer the half-life time of mRNA.

TRUE or FALSE

Promoter is only extending in upstream region of +1



- FALSE

لأنه بالـ (Eukaryotes) ممكن يكون (Down stream)

يعني لو مشينا باتجاه ال 3' بال template

٣'

يعني لو مشينا باتجاه ال 5' بال template

**Upstream** means in the 3' direction of the template strand.

**Downstream** means in the 5' direction of the template strand.

- RNA molecules are synthesized in a process termed **transcription** where **the sequence of bases in each RNA molecule is controlled by base sequence in one strand of DNA (template strand)**. Q *الذاتورة ركزت على موضوع (one strand only)*

الهستون هو البروتين الذي يلف عليه ال DNA وهو  
A.A rich positively charged  
الذي اسمه lysine و Arginine الذي اسمه basic

---

موجودين ببعض الجينات

تسببها

- **Regulated expression elements (cis-acting elements):** they are specific DNA sequences that are present on the same gene, so termed cis-elements, and are responsible for regulation of expression & include the following elements:



on the same region

بعض نصوص منطقة الجين التي تنظم

### Enhancers

they interact with gene regulatory proteins or **trans-factors** (so termed because they are produced by other genes) and increase the rate of expression (they facilitate initiation of transcription)

لكن بعض elements لا يملك ميلا

جذب البروتينات تعود ال gene expression

من طريق التفاعل عليه ال initiation of transcription

واسم البروتينات trans factors

بسبب انه في البروتينات

تأتي من جينات تسمى كذا

ما الا دخل بالجين الذي يعطيه

تنظم

وهي تسمى cis

لانه لا تفرقة من الجين

الذي يدعها تنظم عليه

### Silencers

they interact with gene regulatory proteins or trans-factors and decrease the rate of expression (they inhibit initiation of transcription)

هذه مناطق لما يصعب عليك من البروتينات تحديه

بداخلي انه اخذت الترتيب منها في المناطق جدره

↓ decrease of gene expression

المثبط (inhibited) نظر سبيل

### Other regulatory elements

They mediate response to various signals including **chemicals, metals and hormones**. In the latter case, it is termed the **hormone response elements (HRE)**

تتبعه مناطق تانية خاصة بـ Specific proteins

او Chemicals او hormones

او Signals او hormones X وتطهته على ترويج ال

expression الجين في اسمه X طوب كيفة ؟

الهورمون يروج بعضك بـ receptors معين

وهي receptors بتسلك منطقة قوية لواد

الجين وتخرج تجرد ال expression لواد

ومن كذا (هنا) اجبت سمية



ممثل كل الهرمونات بتشكل بالطريقة هاهي



## Telomere shortening:

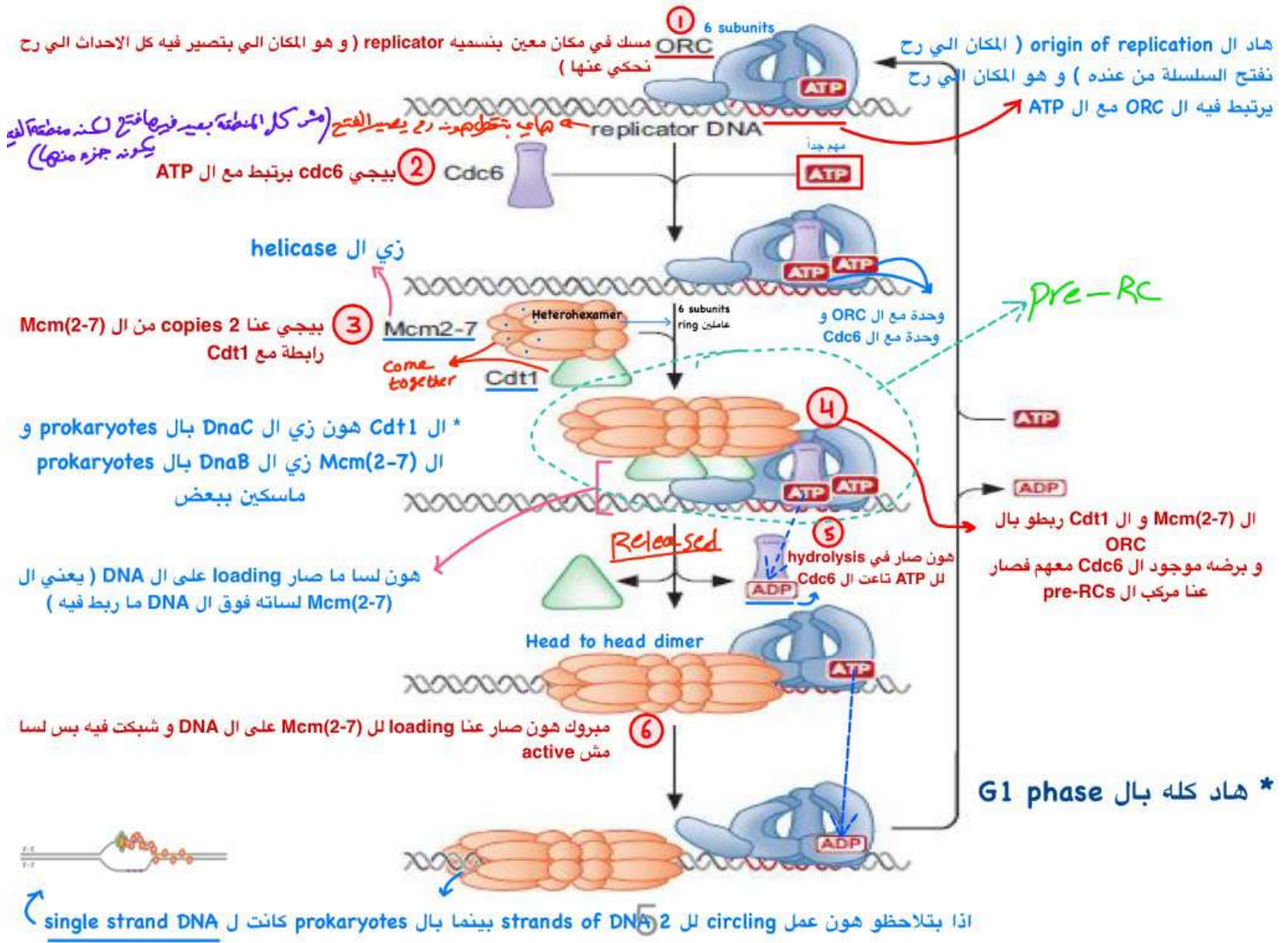
مهم نعرف مشكلة التقصير هاي وين واجهتي؟

- Eukaryotic cells face a special problem in replicating the ends of their linear DNA molecules. Following removal of the RNA primer **from the extreme 5'-end of the lagging strand**, there is no way to fill in the remaining gap with DNA. ★

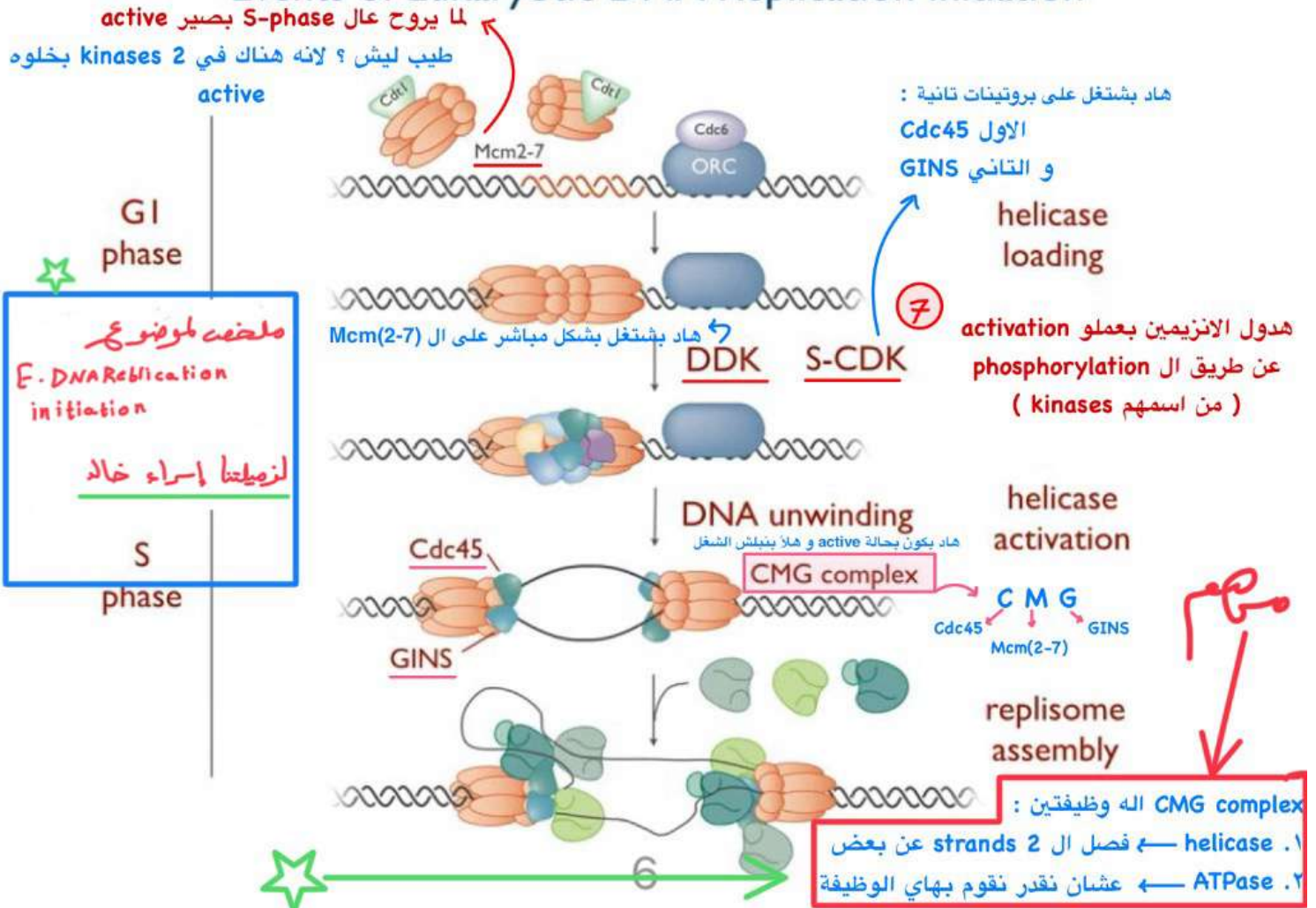
Q - لا تصنع الـ (RNA) أعد (transcription)

الـ DNA strand الذي يستعمله بـسميه template strand او الـ اسم تاني الـ anti sense strand

أو (non-coding strand) <sup>5</sup> (الإسم الأخرى ورد بالسجلات أكثر من مرة)

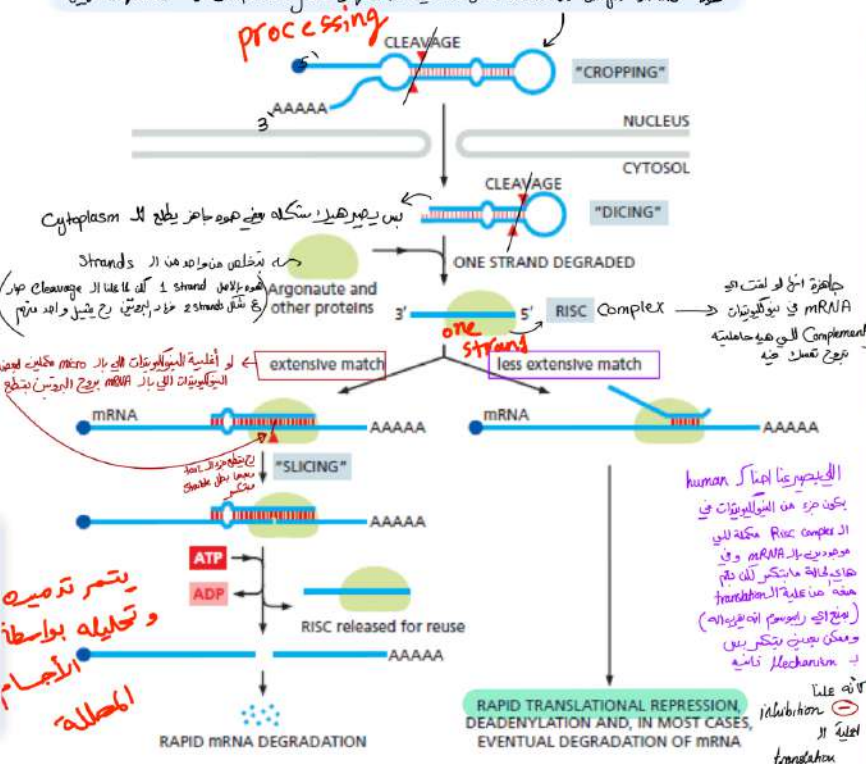


## Events of Eukaryotic DNA Replication Initiation



- Apo B-48 is synthesized by the intestine, and Apo B-100 is synthesized by the liver.

Single strand كذا احد هاد الشكل لانه يتبع Complementary sequences Sequences



The precursor miRNA, through complementary base pairing between one part of its sequence and another, forms a double-strand structure. This RNA is "cropped" while still in the nucleus and then exported to the cytosol, where it is further cleaved ("diced") by the Dicer enzyme to form the miRNA proper.

Argonaute, in conjunction with other components of RISC, initially associates with both strands of the miRNA and then cleaves and discards one of them. The other strand guides RISC to specific mRNAs through base-pairing.

Cell يطلع على أنواع معينة من الـ MicroRNA هيه بتنظم الـ Gene expression في هادي الـ cell

\* لكن الـ microRNA الواحد ممكن يستعمل في أكثر من جين كيفه ؟  
 إذا صدفت وكان الـ Sequence من إيسولوتيونز موجود في أكثر من جين  
 و Complementary للـ Gene الـ Micro RNA

اللي يصورنا هنا كـ human  
 يكون جزء من التوليد في الـ RISC complex  
 موجود في الـ miRNA وفي هادي الحالة ما يتكرر لأن الـ translation  
 (مما يعني ان الـ RISC complex) ويمكن ان يتكرر بس الـ Mechanism نفسه  
 لأنه على الـ inhibition الـ translation

يتم تدمير الـ الجسام المصغرة

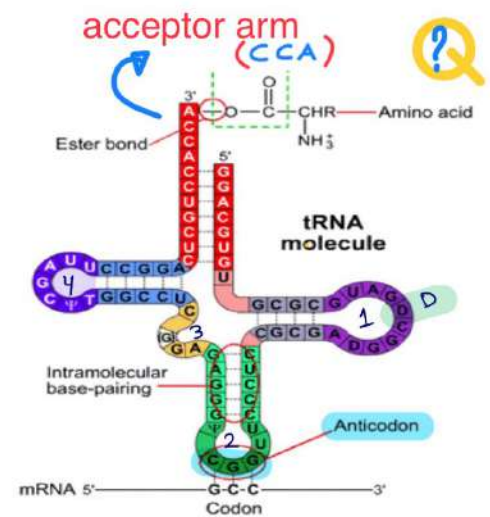
(In tRNA there is 4 loops)

Loop I (the D-loop)

Loop II (Anticodon loop)

3-12 bases Loop III (variable loop)

Loop IV (TΨC loop)



عملية التسليم هاي من واحد لواحد لواحد بنسجها polymerase switching

لا يشتغل الـ (  $\epsilon$  /  $\delta$  /  $\alpha$  /  $\text{primase}$  ) في الـ ( Eukaryotes )