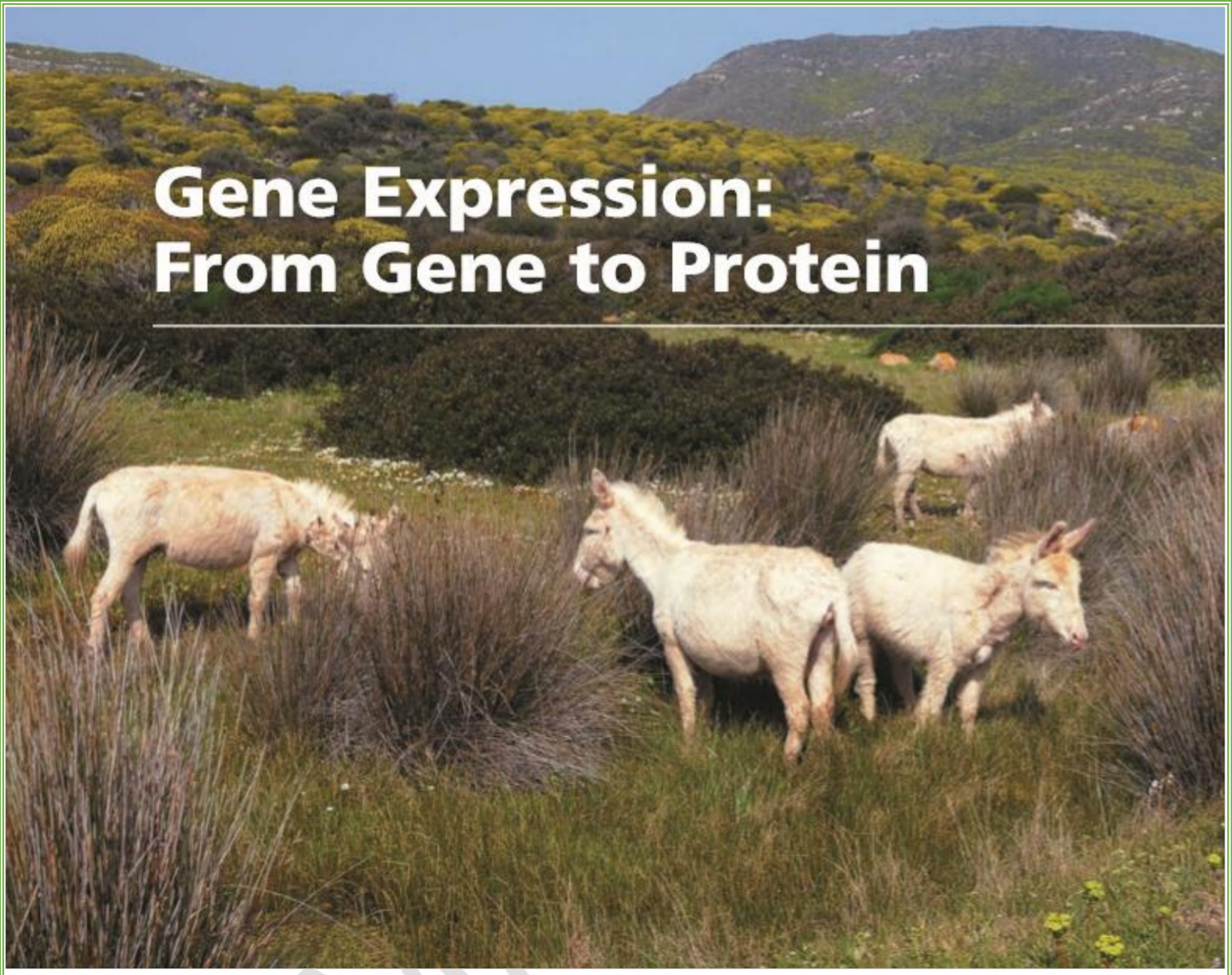


Gene Expression: From Gene to Protein

KEY CONCEPTS

17.1 Genes specify proteins via transcription and translation

17.2 Transcription is the DNA-directed synthesis of RNA: *a closer look*

17.3 Eukaryotic cells modify RNA after transcription

17.4 Translation is the RNA-directed synthesis of a polypeptide: *a closer look*

17.5 Mutations of one or a few nucleotides can affect protein structure and function

➢ *Concept 17.1: Genes specify proteins via transcription and translation*

- Before going into the details of how genes direct protein synthesis, let's step back and examine how the fundamental relationship between genes and proteins was discovered.

تعمل الجينات على توجيه بناء بروتينات الخلية ، لكن قبل دراسة كيف يتم ذلك سنبدأ بمعرفة كيف تم اكتشاف العلاقة بين الجينات والبروتينات.

- **Evidence from Studying Metabolic Defects**

∝ In 1902, British physician Archibald Garrod was the first to suggest that genes dictate phenotypes through enzymes, proteins that catalyze specific chemical reactions in the cell.

عام 1902 كان العالم البريطاني Garrod أول من اقترح بأن الجينات هي التي توجه الطرز الشكلية من خلال الانزيمات وهي بروتينات تعمل على تحفيز تفاعلات كيميائية معينة.

∝ He postulated that the symptoms of an inherited disease reflect an inability to make a particular enzyme. He later referred to such diseases as "inborn errors of metabolism."

افترض هذا العالم بأن أعراض الأمراض الوراثية تظهر بسبب عدم قدرة الشخص على تصنيع إنزيم معين وأطلق عليها اسم (الأخطاء الوراثية في عمليات الأيض).

➲For example, people with a disease called alkaptonuria have black urine because it contains a chemical called alkapton, which darkens upon exposure to air.

مثال ذلك : الأشخاص المصابين بمرض يسمى alkaptonuria يكون لون البول لديهم أسود بسبب وجود مادة كيميائية فيه تسمى Alkapton التي تصح غامقة اللون عندما تواجه الهواء.

∝ Garrod reasoned that most people have an enzyme that breaks down alkapton, whereas people with alkaptonuria have inherited an inability to make that enzyme, so alkapton is expelled in their urine.

وبالتالي أرجع العالم سبب حدوث الامر بأن جميع الأشخاص الطبيعيين لديهم الانزيم المسؤول عن تكسير هذه المادة بينما الشخاص المصابين بهذا المرض لا يمتلكون هذا الانزيم وبالتالي تظهر المادة في البول.

- Garrod's hypothesis :a gene dictates the production of a specific enzyme, later named the one gene–one enzyme hypothesis.

RAMA ABADI

فرضية العالم garrod: كل جين مسؤول عن تصنيع انزيم معين، سميت هذه الفرضية بفرضية جين واحد ← انزيم واحد.

- Reasons to reject the hypothesis:

أسباب رفض الفرضية:

✓ Not all proteins are enzymes. For Example: Keratin, the structural protein of animal hair, and the hormone insulin are two examples of non-enzyme proteins.

ليست جميع البروتينات إنزيمات، مثال على ذلك الكيراتين وهو بروتين بنائي يتواجد في شعر الحيوانات و الإنسولين إذ يعتبران بروتينات ولكن ليسا انزيمات.

✓ Many proteins are constructed from two or more different chains and each polypeptide is specified by its own gene. For example: Hemoglobin.

وجود العديد من البروتينات التي تتألف من اثنتين أو أكثر من سلاسل عديد الببتيد المختلفة ، بحيث يكون لكل سلسلة جين خاص بها ، مثال عليها : الهيموغلوبين.

➲ Beadle and Tatum's idea was therefore restated as the one gene–one polypeptide hypothesis.

تم إعادة تسمية الفرضية من قبل العالمان Beadle and Tatum فأصبحت فرضية جين واحد ← سلسلة عديد ببيتيد واحدة.

- Reasons the one gene-one polypeptide hypothesis isn't accurate:

✓ A eukaryotic gene can code for a set of closely related polypeptides via a process called alternative splicing.

يمكن للجين الواحد أن ينتج أكثر من نوع من سلاسل عديد الببتيد المترابطة عن طريق عملية تسمى "الربط البديل".

✓ Quite a few genes code for RNA molecules that have important functions in cells even though they are never translated into protein.

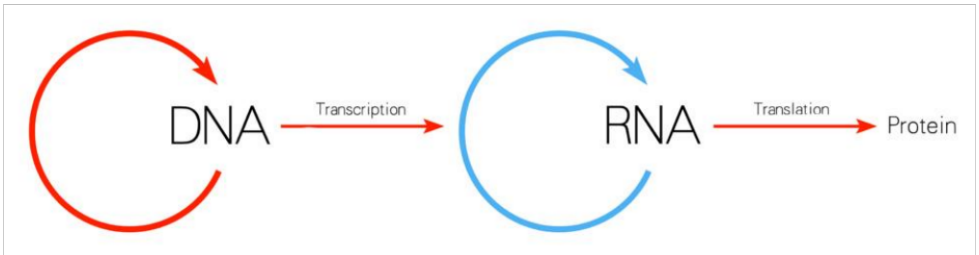
قد يتم نسخ الجين لانتاج جزيئات RNA لها وظائف في الخلية ولا تترجم في النهاية الى بروتينات.

• Basic Principles of Transcription and Translation

- Genes provide the instructions for making specific proteins. But a gene does not build a protein directly. The bridge between DNA and protein synthesis is the nucleic acid RNA.

RAWA ABADI

تعطي الجيات التوجيهات اللازمة لتصنيع البروتينات. لا تقوم الجينات بتصنيع البروتينات بشكل مباشر، حيث أن الذي يربط بين ال DNA والبروتين هو الحمض النوويRNA .



- What is the difference between DNA and RNA?

أهم الفروقات بين نوعي الأحماض النووية:

	DNA	RNA
Sugar	Deoxyribose	Ribose
Nitrogenous bases	A,G,C,T	A,G,C,U
Strcuture	Double helix	Single strand

- Transcription is the synthesis of RNA using information in the DNA. The two nucleic acids are written in different forms of the same language, and the information is simply transcribed, or "rewritten," from DNA to RNA.

النسخ هي عملية تكوين جزيئات RNA بإستخدام جزيئات ال DNA. سميت بهذا الاسم لإن كلا الجزيئين مكتوبان بنفس اللغة "لغة الأحماض النووية".

- The type of RNA molecule that can be translated into a protein is called messenger RNA (mRNA) because it carries a genetic message from the DNA to the protein-synthesizing machinery of the cell.

يطلق على نوع ال RNA الذي يدخل في هذه العملية اسم Messenger RNA(mRNA)وذلك لأنه يحمل الرسالة الجينية من ال DNAالى الآلة المسؤولة عن تصنيع البروتينات وهي الرايبوسومات.

- Translation is the synthesis of a polypeptide using the information in the mRNA. During this stage, there is a change in language: The cell must translate the nucleotide sequence of an mRNA molecule into the amino acid sequence of a polypeptide.

الترجمة: عملية تصنيع سلسلة عديد الببتيد باستخدام المعلومات المخزنة في جزيئات ال mRNA. سميت بهذا الاسم لأن اللغة تختلف فال RNA بوليمر مكون من النيوكليوتيدات بينما البروتين بوليمر مكون من الأحماض الأمينية.

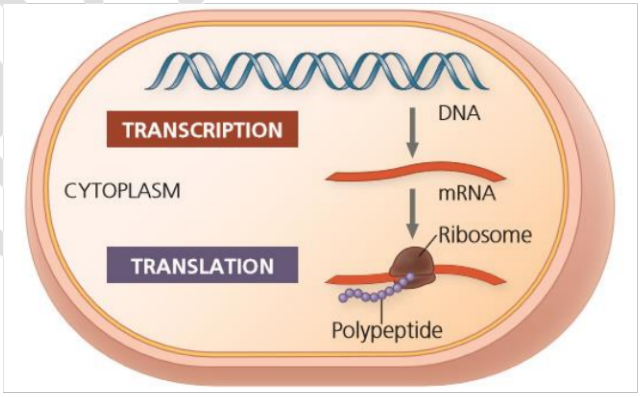
- The sites of translation are ribosomes, molecular complexes that facilitate the orderly linking of amino acids into polypeptide chains.

تحدث عملية الترجمة بواسطة الرايبوسومات وهي مركبات جزيئية تسهل عملية الربط الأولي للأحماض الأمينية ضمن سلسلة عديد الببتيد.

- Transcription and translation occur in both bacteria and eukaryotes, but there is an important difference in the flow of genetic information within the cells.

تحدث عمليتي النسخ والترجمة في كل من الخلايا الحقيقية والبدائية ، لكن هنالك اختلافاً في اتجاه انتقال المعلومات الجينية عبر الخلية.

∝ Bacteria do not have nuclei. Therefore, nuclear membranes do not separate bacterial DNA and mRNA from ribosomes and the other protein-synthesizing equipment. This lack of compartmentalization allows translation of an mRNA to begin while its transcription is still in progress.



لا تمتلك الخلايا البدائية أنوية، بالتالي ليس هنالك غلاف نووي يفصل كل من DNA و mRNA البكتيريا عن الرايبوسومات والمكونات الأخرى المسؤولة عن تصنيع البروتينات لذلك يتعرض جزيء mRNA الناتج عن النسخ مباشرة إلى عملية الترجمة حتى قبل ان تنتهي عملية نسخه.

→ In bacteria, transcription and translation occur in the cytoplasm.

في البكتيريا، تحدث كلتا العمليتين في السيتوبلازم.

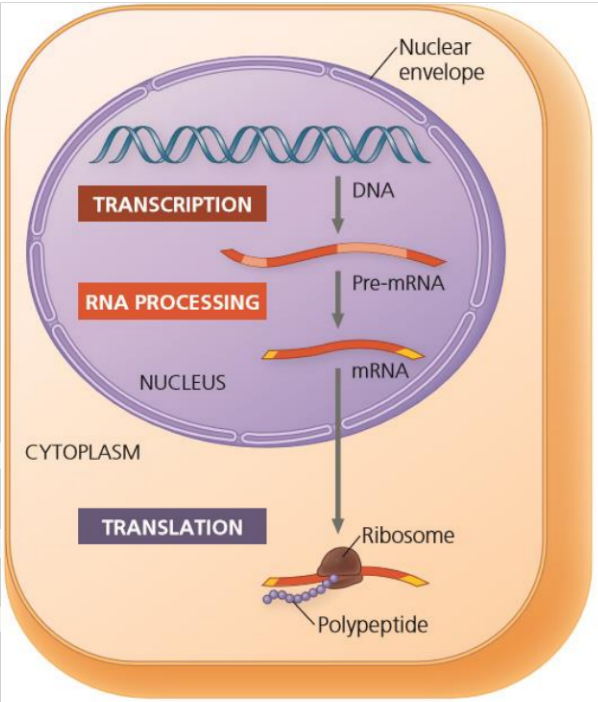
∝ Eukaryotic cells have nuclei. The presence of a nuclear envelope separates transcription from translation in space and time. Transcription occurs in the nucleus, but the mRNA must be transported to the cytoplasm for translation.

في الخلايا حقيقية النواة، يوجد أنوية. يعمل الغلاف النووي على فصل عملتي النسخ والترجمة من حيث مكان ووقت الحدوث. تحدث عملية النسخ في النواة، ينتقل جزيء ال mRNA الناتج بعدها إلى السيتوبلازم للتتم ترجمته.

RAMA ABADI

→ Before eukaryotic RNA transcripts from proteincoding genes can leave the nucleus, they are modified in various ways to produce the final, functional mRNA.

يخضع جزيء ال mRNA قبل مغادرته للنواة لبعض التعديلات لينتج جزيء ال mRNA النهائي.



→ The transcription of a protein-coding eukaryotic gene results in pre-mRNA, and further processing yields the finished mRNA.

نسخ جزيء ال DNA ينتج في البداية جزيء mRNA بدائي (لا يمكن ترجمته) ، يتحول بعد معالجته لجزيء ال mRNA النهائي الذي يمكن ترجمته.

- Primary transcript: the initial RNA transcript from any gene, including those specifying RNA that is not translated into protein.

- To summarize: Genes program protein synthesis via genetic messages in the form of messenger RNA. Put another way, cells are governed by a molecular chain of command with a directional flow of genetic information:

تقوم الجينات ببرمجة عملية تصنيع البروتينات عن طريق رسائل جينية على شكل جزيئات mRNA. تنتقل المعلومات الجينية في الخلية بهذا الشكل:

✓ This concept was dubbed the central dogma by Francis Crick in 1956.

سمي هذا المفهوم بالعقيدة المركزية من قبل francis crick في عام 1956.

✓ In the 1970s, scientists were surprised to discover some enzymes that use RNA molecules as templates for DNA synthesis.

اكتشف لاحقاً أن من الممكن تصنيع جزيئات DNA بإستخدام جزيئات RNA.

RAMA ABD

The Genetic Code

- There are only four nucleotide bases to specify 20 amino acids. How many nucleotides would turn out to correspond to an amino acid?

إن عدد أنواع النيوكليوتيدات المعروفة 4 أنواع ، فكيف يمكن استخدامها لتصنيع الأحماض الأمينية والتي يبلغ عددها ٢٠ حمض في الخلايا ؟

✓ If each kind of nucleotide base were translated into an amino acid, only four amino acids could be specified, one per nucleotide base.

لو كانت كل نيوكليوتيدة مسؤولة عن تصنيع حمض أميني واحد سيكون عدد الأحماض الأمينية الناتجة فقط أربعة أحماض.

✓ If two nucleotides were responsible for the production of one amino acid, 4 nucleotides would give us 16 (4^2) amino acids.— still not enough to code for all 20 amino acids.

لو كان نيوكليوتيدين مسؤولين عن تكوين كل حمض أميني سيكون عدد الأحماض الأمينية الناتجة فقط 16 حمض.

✓ Triplets of nucleotide bases are the smallest units of uniform length that can code for all the amino acids. If each arrangement of three consecutive nucleotide bases specifies an amino acid, there can be 64 (that is, 4^3) possible code words—more than enough to specify all the amino acids.

ثلاثة نيوكليوتيدات هي أصغر وحدة ممكنة لتصنيع كل الأحماض الأمينية. ، لكن هذه الاحتمالية تنتج 64 حمض أميني ونحن نعلم بأن عدد الأحماض الأمينية في الخلية ٢٠ حمض.

RAMA ABBADI

- For each gene, only one of the two DNA strands is transcribed. This strand is called the template strand because it provides the pattern, or template, for the sequence of nucleotides in an RNA transcript. The other strand is called the non-template strand.

تستخدم سلسلة واحدة فقط من سلسلتي ال DNA ك template لصناعة جزيء ال mRNA. تسمى السلسلة الأخرى ب non-template strand.

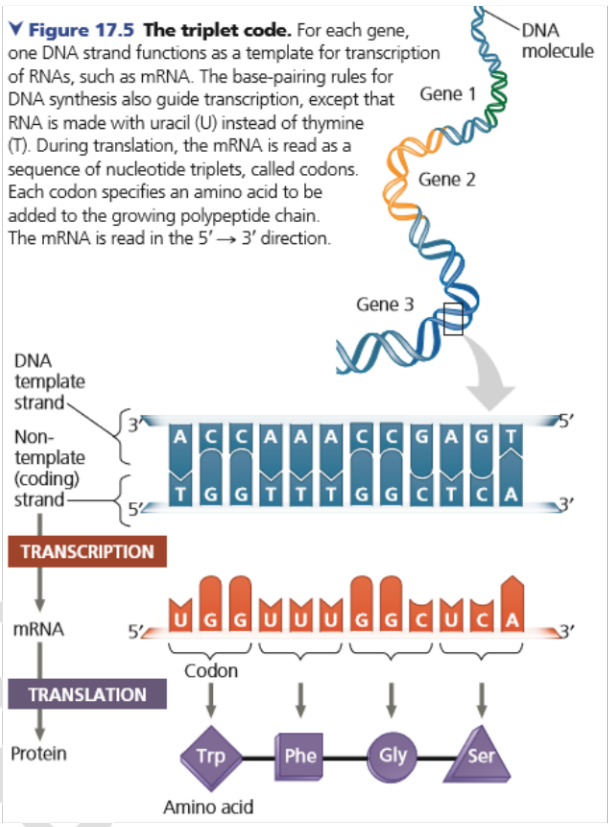


Figure 17.5 The triplet code. For each gene, one DNA strand functions as a template for transcription of RNAs, such as mRNA. The base-pairing rules for DNA synthesis also guide transcription, except that RNA is made with uracil (U) instead of thymine (T). During translation, the mRNA is read as a sequence of nucleotide triplets, called codons. Each codon specifies an amino acid to be added to the growing polypeptide chain. The mRNA is read in the 5′ → 3′ direction.

- Guanine is transcribed into Cytosine but Adenine is transcribed into Uracil instead of Thymine.

تنسخ القاعدة النيتروجينية الجوانين إلى سايتوسين بينما الأدنين تنسخ إلى يوراسيل بدلاً من ثايمين.

- mRNA is synthesized in the 5’ → 3’ direction.

اتجاه تصنيع جزيءmRNA من 3' end إلى 5' end.

- During translation, the mRNA is read as a sequence of nucleotide triplets, called codons. Each codon specifies an amino acid to be added to the growing polypeptide chain.

خلال عملية الترجمة، تتم قراءة سلسلة ال mRNA بحيث أن كل 3 نيوكليوتيدات تعبر عن حمض أميني واحدة. يطلق على كل 3 نيوكليوتيدات مسمى كودون.

- The genetic instructions for a polypeptide chain are written in the DNA as a series of non-overlapping, three-nucleotide words.
- For any given gene, the same strand is used as the template every time the gene is transcribed. However, farther along on the same chromosomal DNA molecule, the opposite strand may function as the template for a different gene.

يحتوي الكروموسوم على أكثر من جين ، كل جين يستخدم نفس السلسلة دائماً كقالب. من الممكن أن تستخدم السلسلة الثانية كقالب لجين آخر محمول على نفس الكروموسوم.

- The strand that is used as the template is determined by the orientation of the enzyme that transcribes genes, which in turn depends on the particular DNA sequences associated with that gene.

يعتمد استخدام أي من تلك السلسلتين على اتجاه الانزيم المسؤول عن عملية النسخ هذه والذي يعتمد في النهاية على تسلسل من DNA مرتبط بهذا الجين.

- An mRNA molecule is complementary rather than identical to its DNA template because RNA nucleotides are assembled on the template according to base-pairing rules.

جزيء ال mRNA الناتج مكمل (متمم) لل template strand وليس مطابق له وذلك لأن عملية النسخ تتم حسب قواعد ارتباط النيوكلوتيدات.

- The RNA molecule is synthesized in an antiparallel direction to the template strand of DNA.

تتم عملية صنع جزيء ال RNA باتجاه معاكس لل template strand.

- The term codon is also used for the DNA nucleotide triplets along the nontemplate strand. These codons are complementary to the template strand and thus identical in sequence to the mRNA, except that they have a T wherever there is a U in the mRNA.

كلمة كودون تطلق أيضاً على كل 3 نيوكليوتيدات في ال nontemplate strand. هذه الكودونات مكملة للسلسلة التي تستخدم كقالب أي انها مطابقة للتسلسل في جزيء ال mRNA ولكنها تحتوي على T بدلاً من U.

- For this reason, the nontemplate DNA strand is often called the coding strand; by convention, the sequence of the coding strand is used when a gene's sequence is reported.

لهذا السبب، يسمى ال nontemplate strand أيضاً coding strand.

- Codons are written in the 5' → 3' direction.
- The number of nucleotides making up a genetic message must be three times the number of amino acids in the protein product. For example, it takes 300 nucleotides along an mRNA strand to code for the amino acids in a polypeptide that is 100 amino acids long.

RAMA ABBADI

بما أن الكودون الواحد مسؤول عن تكوين حمض أميني واحد ومكون من 3 نيوكليوتيدات ، بالتالي فإن عدد النيوكليوتيدات = 3 أضعاف عدد الأحماض الأمينية السلسلة عديد الببتيد، مثال: لو كانت السلسلة مكونة من ١٠٠ حمض أميني بالتالي سيكون عدد النيوكليوتيدات المكونة لها ٣٠٠ نيوكليوتيد.

- **Cracking the Code**

- The first codon was deciphered in 1961 by Marshall Nirenberg, along with his colleagues. They did the following:

تم اكتشاف أول كودون ومعرفة الحمض الأميني الذي ينتجه من خلال العالم Nirenberg وزملائه وذلك عام 1961 ، من خلال:

1) They synthesized an artificial mRNA by linking together many identical RNA nucleotides containing uracil as their base (Poly-U).

تم تصنيع سلسلة mRNA تحتوي عدد من النيوكلويتدات ذات القاعدة النيتروجينية اليرواسيل على طولها حيث تسمى Poly U .

2) Then they added this “poly-U" polynucleotide to a test-tube mixture containing amino acids, ribosomes, and the other components required for protein synthesis.

تم إضافة هذه السلسلة إلى انبوب اختبار يحتوي على خليط من الأحماض الأمينية ، الرايبوسومات ومكونات أخرى لازمة لتصنيع البروتينات.

3) The artificial system translated the poly-U mRNA into a polypeptide containing many units of the amino acid phenylalanine (Phe, or F), strung together as a long polyphenylalanine chain. Soon, the amino acids specified by the codons AAA, GGG, and CCC were also identified.

٣) وجد أن سلسلة mRNA المصنعة قد ترجمت إلى سلسلة عديد ببتيد تحوي الحمض الأميني Phe على طولها ، وبالتالي فإن الكودون UUU مسؤول عن إنتاج الحمض الأميني Phe ، بعد ذلك تم تحديد الأحماض الأمينية التي تصنعها الكودونات : CCC , GGG , AAA.

- More elaborate techniques were required to decode mixed triplets such as AUA and CGA, all 64 codons were deciphered by the mid-1960s.

احتاجت الكودونات التي تحتوي على نيوكليوتيدات مختلفة مثل AUA CGA إلى تقنيات أخرى لتحديدها وفي النهاية تم تحديد جميع الأحماض الأمينية التي تنتجها جميع الكودونات ال (64) في منتصف الستينيات.

- 61of the 64 triplets code for amino acids.

يعبر 61 من أصل 64 كودون عن حمض أميني.

RANA ADBADI

- The three codons that do not designate amino acids are “stop” signals, or termination codons, marking the end of translation.

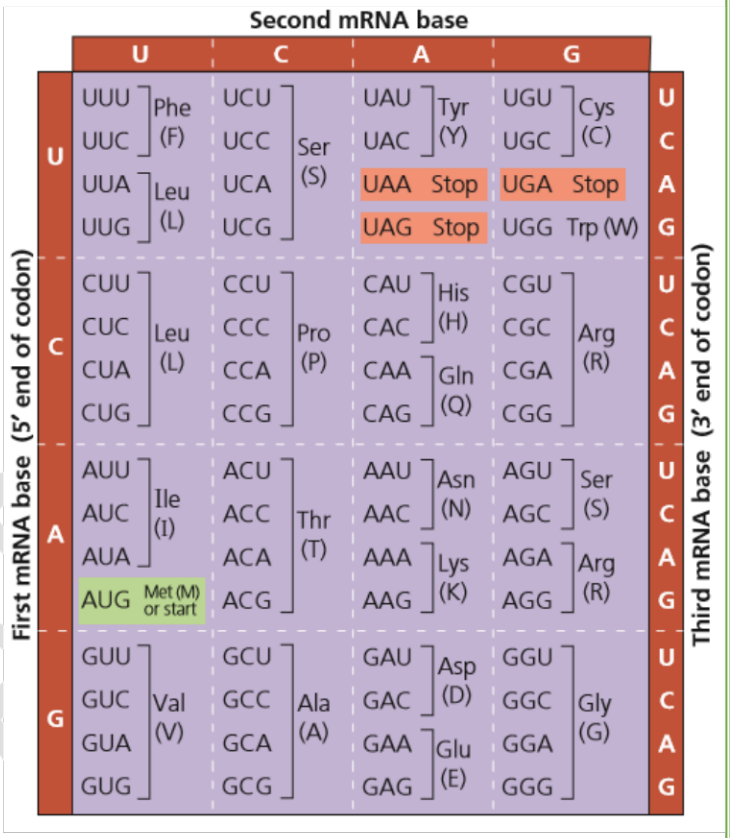
هنالك 3 كودونات لا تعبر عن أحماض أمينية وهي كودونات وقف الترجمة.

- Notice that the codon AUG has a dual function: It codes for the amino acid methionine (Met, or M) and also functions as a “start” signal, or initiation codon.

لاحظ أن الكودون AUG له وظيفتين، يعبر عن الحمض الأميني ميثيونين ويشير إلى بدأ الترجمة.

- Genetic messages usually begin with the mRNA codon AUG, which signals the protein synthesizing machinery to begin translating the mRNA at that location.

تبدأ الرسائل الجينية بالعادة بالكودون AUG والذي يشير لآلة صنع البروتينات (الريبوسومات) ببدأ ترجمة جزيء الmRNA.



∝ Because AUG also stands for methionine, polypeptide chains begin with methionine when they are synthesized. However, an enzyme may subsequently remove this starter amino acid from the chain.

يعبر كودون AUG أيضاً عن الحمض الأميني ميثيونين ولذلك فإن جميع السلاسل الببتيدية تبدأ بهذا الحمض الأميني ويقوم انزيم بعد ذلك بإزالة هذا الحمض من السلسلة.

- There is redundancy in the genetic code, but no ambiguity.
- For example, although codons GAA and GAG both specify glutamic acid (redundancy), neither of them ever specifies any other amino acid (no ambiguity).

يعبر كل من GAA و GAG عن نفس الحمض الأميني، ولا يمكن لأ ي منهما التعبير عن أي حمض أميني آخر.

- The redundancy in the code is not altogether random. In many cases, codons that are synonyms for a particular amino acid differ only in the third nucleotide base of the triplet.

الكودونات التي تعبر عن نفس الحمض الأميني تختلف بالعادة في ثالث نيوكليوتيد فقط.

- The reading frame is also important in the molecular language of cells. The short stretch of polypeptide for instance, will be made correctly only if the mRNA nucleotides are read from left to right 5' → 3' in the groups of three shown in the figure: UGG UUU GGC UCA. Although a genetic message is written with no spaces between the codons, the cell's protein synthesizing machinery reads the message as a series of non-overlapping three-letter words. The message is not read as a series of overlapping words—UGGUUU, and so on— which would convey a very different message.

يجب على الريبوسومات ترجمة جزيء ال mRNA باتجاه من 5' ← 3' على شكل 3 أحرف (3 نيوكليوتيدات) غير متداخلة.

➢ *Concept 17.2: Transcription is the DNA-directed synthesis of RNA: a closer look*

- RNA is synthesized by an enzyme called RNA polymerase.

تتم صناعة جزيء ال RNA بفعل انزيم يسمى RNA polymerase.

- RNA polymerase pries the two strands of DNA apart and joins together RNA nucleotides complementary to the DNA template strand, thus elongating the RNA polynucleotide

يعمل انزيم RNA Polymerase على فصل سلسلتين ال DNA عن بعضهما ثم استخدام أحدهما ك " قالب" لتصنيع جزيء RNA متمم له.

➲Like the DNA polymerases that function in DNA replication, RNA polymerases can assemble a polynucleotide only in its 5' → 3' direction, adding onto its 3' end.

يتشابه الانزيم المسؤول عن تصنيع ال RNA بالانزيم المسؤول عن تضاعف ال DNA بحيث أن كلاهما يستطيعان تصنيع سلسلة عديد نيوكليوتيد بالاتجاه 5' ← 3'أي تتم الإضافة إلى النهاية 3' دائما.

➲Unlike DNA polymerases, RNA polymerases are able to start a chain from scratch; they don't need to add the first nucleotide onto a pre-existing primer.

أوجه الاختلاف بين الانزيمين أن انزيم RNA polymerase يتسطيع إضافة أول نيوكليوتيد بشكل طبيعي (يستطيع بدأ عملية النسخ بنفسه) على عكس انزيم DNA polymerase الذي يعمل على إضافة أول نيوكليوتيد له الى تسلسل خاص يسمى البرايمر (لا يستطيع بدأ عملية التضاعف بنفسه).

RAMA ABBADI

- In order for RNA polymerase to bind to the DNA, it must recognize a sequence called the promoter sequence.

حتى يتمكن الانزيم من الارتباط بجزيء ال DNA يجب أن يتعرف على تسلسل خاص فيه يطلق عليه اسم البروموتر.

- Promoter: The DNA sequence where RNA polymerase attaches and initiates transcription.

تسلسل خاص من نيوكليوتيدات ال DNA الذي يستطيع الانزيم RNA polymerase التعرف عليه والارتباط به لبدأ عملية النسخ.

- Molecular biologists refer to the direction of transcription as "downstream" and the other direction as "upstream."

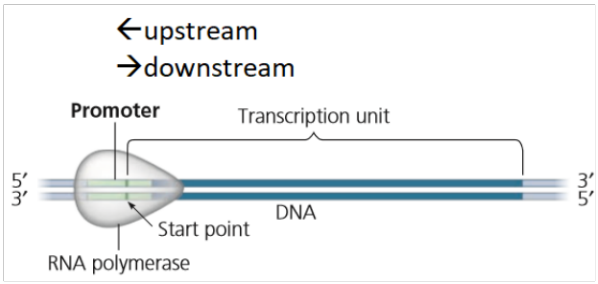
أطلق علماء البيولوجيا الجزيئية كلمة (Downstream) على الاتجاه الذي تتم به عملية النسخ ، بينما يسمى الاتجاه المعاكس Upstream، حيث تستخدم هذه المصطلحات لوصف موقع النيوكليوتيدات في ال DNA أوRNA .

- Transcription unit: The stretch of DNA downstream from the promoter that is transcribed into an RNA molecule.

قطعة ال DNA التي تتبع تسلسل ال promoter والتي يتم نسخها لجزيء RNA.

- Terminator: sequence of DNA where transcription stops. It's downstream from the promoter sequence.

هو التسلسل الذي تنتهي عنده عملية النسخ.



- Bacteria have a single type of RNA polymerase that synthesizes not only mRNA but also other types of RNA that function in protein synthesis, such as ribosomal RNA.

تحتوي البكتيريا على نوع واحد من ال RNA polymerase يقوم بصناعة جميع أنواع ال RNA.

- In contrast, eukaryotes have at least three types of RNA polymerase in their nuclei; the one used for pre-mRNA synthesis is called RNA polymerase II. The other RNA polymerases transcribe RNA molecules that are not translated into protein.

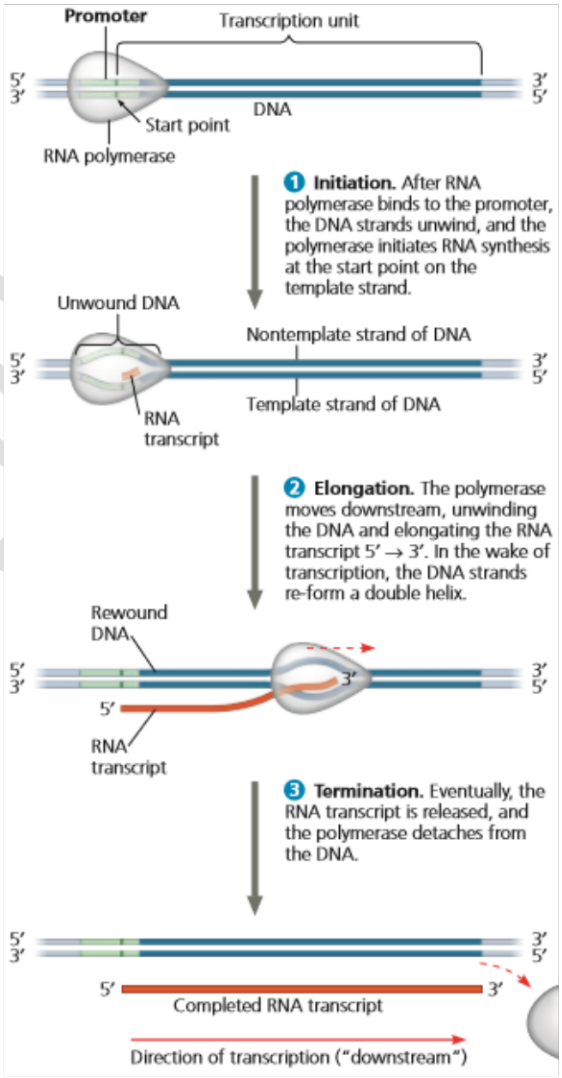
RAMA ABBADI

في الخلايا حقيقية النواة يوجد على الأقل ثلاثة أنواع، النوع المسؤول عن صناعة جزيء ال mRNA يسمى RNA polymerase II. باقي الأنواع مسؤولة عن صناعة جزيئات ال RNA التي لا تترجم بالنهاية لبروتيات.

• Synthesis of an RNA Transcript

- There are three stages of transcription: initiation, elongation, and termination.

تتضمن عملية النسخ ثلاثة مراحل : البداية ، الإطالة ، النهاية.



مرحلة البداية: بعد ارتباط الانزيم RNA polymerase بال promoter تنفصل سلسلتي ال DNA ويبدأ الانزيم بعملية النسخ عند نقطة البداية على الtemplate strand .

مرحلة الإطالة: يتحرك الانزيم بالإتجاه الموضح بالشكل ليفصل سلسلتي ال DNA ويستمر بإضافة نيوكليوتيدات لجزيء ال RNA ليزيد من طوله. بعد انتهاء عملية النسخ ترتبط سلسلتي ال DNA ببعضهما مرة أخرى.

النهاية: يتم إيقاف النسخ وينفصل انزيم RNA polymerase ويتحرر جزيء ال mRNA المنسوخ.

• *RNA polymerase Binding and Initiation of Transcription*

- The promoter of a gene includes within it the transcription start point-the nucleotide where RNA polymerase actually begins synthesis of the mRNA.

تحتوي منطقة البروموتر الخاصة بالجين على نقطة تسمى Start point وهي النيوكليوتيدة التي سيبدأ فعلية عندها تصنيع جزيء ال mRNA.

- The Start point is upstream of the transcription unit.
- How does RNA polymerase recognize the promoter sequence?

- ✓ In prokaryotic: part of the RNA polymerase itself specifically recognizes and binds to the promoter.

  في الخلايا بدائية النوي : يحتوي انزيم RNA polymerase على منطقة تستطيع التعرف على ال Promoterوالارتباط به.

- ✓ In eukaryotic cells: proteins called transcription factors mediate the initiation of transcription by RNA polymerase II.

  في الخلايا حقيقية النوى: تعمل بروتينات خاصة تسمى (عوامل النسخ "بروتينات النسخ") على تسهيل ارتباط الانزيم بمنطقة الPromoter .

- ∝ Based on interactions with proteins that will be covered shortly, RNA polymerase binds in a precise location and orientation on the promoter. This in turn determines where transcription starts and which of the two strands of the DNA helix is used as the template.

  يعمل ارتباط هذه البروتينات بمنطقة ال Promoter على مساعدة الأنزيم بالارتباط بالموقع الصحيح والدقيق وبالتالي تحديد أين ستبدأ عملية النسخ و أي من السلسلتين سيتم استخدامهما كقالب.

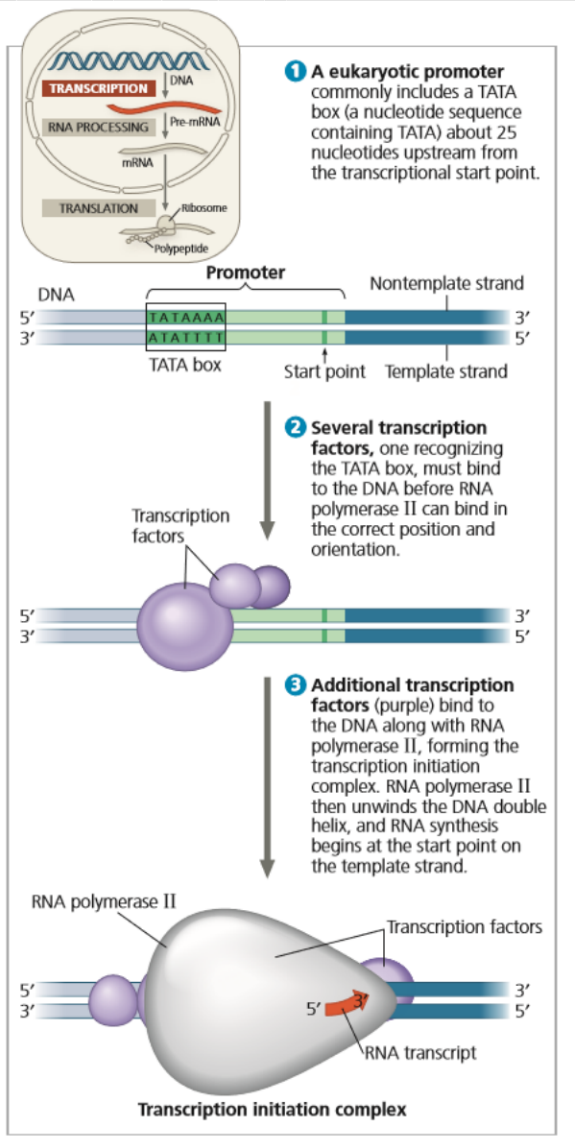
- ∝ Only after transcription factors are attached to the promoter does RNA polymerase II bind to it.

  يمكن للانزيم الارتباط بال promoter فقط بعد ارتباط بروتينات النسخ.

- ▪ Transcription factors: a collection of proteins that mediate the binding of RNA polymerase and the initiation of transcription.

- ▪ Transcription initiation complex: the whole complex of transcription factors and RNA polymerase II bound to the promoter.

- ✓ يسمى البروموتر في الخلايا حقيقية النواة ب TATA box يتكون 25 نيوكليوتيد يسبق ال transcription unit.



- ✓ يجب على العديد من عوامل النسخ (بروتينات النسخ) القادرة على تمييز البروموتر الارتباط به حتى يستطيع الانزيم RNA polymerase II الارتباط بالموقع والاتجاه الصحيح.
- ✓ ترتبط عوامل نسخ اضافية مع الانزيم بجزيء ال DNA مكونةً تركيب يسمى transcription initiation complex. يقوم الانزيم بعد ذلك بفصل سلسلتي ال DNA ليبدأ عملية النسخ عند نقطة البداية في السلسلة المستخدمة كقالب.

- The interaction between eukaryotic RNA polymerase II and transcription factors is an example of the importance of protein-protein interactions in controlling eukaryotic transcription.

ارتباط الانزيم بعوامل النسخ هو أحد الأمثلة على الترابط بين البروتينات.

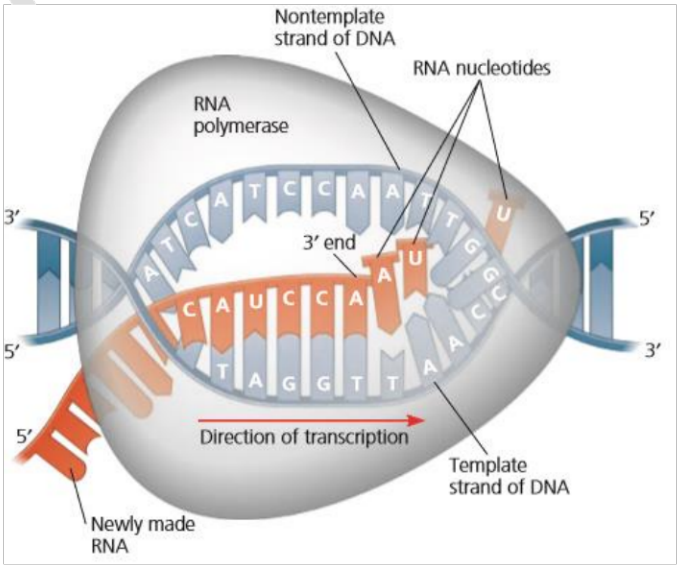
• *Elongation of the RNA Strand*

- As RNA polymerase moves along the DNA, it untwists the double helix, exposing about 10-20 DNA nucleotides at a time for pairing with RNA nucleotides.

يرتبط انزيم RNA polymerase على طول ال DNA حيث يعمل على فصل السلسلتين لتتوفر حوالي ١٠-٢٠ نيوكليوتيدات ليستخدمها الانزيم لربط نيوكليوتيدات جديدة بها.

- The enzyme adds nucleotides to the 3' end of the growing RNA molecule as it continues along the double helix.

يقوم الانزيم بإضافة نيوكليوتيدات لسلسلة ال mRNA عند النهاية 3’ في أثناء حركته على جزيء ال DNA.



- In the wake of this advancing wave of RNA synthesis, the new RNA molecule peels away from its DNA template, and the DNA double helix re-forms.

يعاد ربط سلسلتي ال DNA ببعضهما من جديد فور انتهاء عملية النسخ.

- Transcription rate = about 40 nucleotides per second in eukaryotes.

يبلغ معدل الإطالة في الخلايا الحقيقية حوالي 40 نيوكليوتيدة في الثانية الواحدة.

RAYA ABADI

- A single gene can be transcribed simultaneously by several molecules of RNA polymerase following each other, increasing the amount of mRNA transcribed from it, which helps the cell make the encoded protein in large amounts.

يمكن لجين واحد أن يُنسخ في نفس الوقت بواسطة أكثر من انزيم واحد، حيث يعمل هذا على زيادة معدل إنتاج جزيئات RNA وبالتالي تصنيع كميات كبيرة من البروتينات.

- The length of each new strand reflects how far along the template the enzyme has traveled from the start point.

يعبر طول جزيء mRNA الناتج عن طول المسافة التي قطعها انزيم RNA polymerase عن نقطة البدء.

- ***Termination of Transcription***

- Bacteria and eukaryotes differ in the way they terminate transcription.

تختلف كل من البكتيريا والخلايا حقيقية النواة في طريقة إنهاء عملية النسخ.

✓ In bacteria, transcription proceeds through a terminator sequence in the DNA. The transcribed terminator (an RNA sequence) functions as the termination signal, causing the polymerase to detach from the DNA and release the transcript, which requires no further modification before translation.

يتم إنهاء عملية النسخ في الخلايا البكتيرية عند ظهور تسلسل خاص على جزيء DNA يسمى Terminatorحيث يؤدي نسخه الى انفصال الانزيم وانهاء عملية النسخ ، لا يحتاج جزيء mRNA الناتج في هذه الخلايا أي عمليات تعديل.

✓ In eukaryotes, RNA polymerase II transcribes a sequence on the DNA called the polyadenylation signal sequence, which specifies a polyadenylation signal (AAUAAA) in the pre-mRNA.

يتم إنهاء عملية النسخ في الخلايا حقيقية النواة عند ظهور تسلسل خاص على جزيء DNA يسمى (AAUAAA)Polyadenylation signal حيث يتم نسخه لجزيء ال pre-mRNA.

∝ This is called a "signal" because once this stretch of six RNA nucleotides appears, it is immediately bound by certain proteins in the nucleus. Then, at a point about 10–35 nucleotides downstream from the AAUAAA, these proteins cut the RNA transcript free from the polymerase, releasing the pre-mRNA.

يطلق على هذا التسلسل مسمى "إشارة" وذلك لأنه فور ظهوره ترتبط به مجموعة من البروتينات في النواة والتي تعمل على تحرير جزيء ال mRNA المنسوخ وقطعه بعد 10-35 نيوكليوتيد من هذا التسلسل.

∝ The pre-mRNA then undergoes processing.

يخضع جزيء ال mRNA المنسوخ بعد ذلك لتعديلات.

RAMA ABADI

➢ *Concept 17.3: Eukaryotic cells modify RNA after transcription*

- Enzymes in the eukaryotic nucleus modify pre-mRNA in specific ways before the genetic message is dispatched to the cytoplasm.

تقوم الانزيمات بتعديل جزيء ال pre-mRNA بطرق محددة قبل أن ينتقل للسيتوبلازم.

- During this RNA processing, both ends of the primary transcript are altered. Also, in most cases, certain interior sections of the RNA molecule are cut out and the remaining parts spliced together.

تتضمن عملية معالجة جزيء ال RNA تعديل نهايتي الجزيء وقطع بعض المناطق الداخلية غير المرغوبة ودمج المناطق المرغوبة معاً.

- These modifications produce an mRNA molecule ready for translation.

تنتج هذه التعديلات جزيء mRNA جاهز للترجمة.

• *Alteration of mRNA Ends*

- Each end of a pre-mRNA molecule is modified in a particular way:

يتم تعديل كل نهاية بطريقة مختلفة:

✓ The 5' end, which is synthesized first, receives a 5' cap, a modified form of a guanine (G) nucleotide added onto the 5' end after transcription of the first 20–40 nucleotides.

تستقبل النهاية 5’ من الجزيءa 5’ cap : وهو عبارة عن القاعدة النيتروجينية المعدلة "جوانين" حيث يتم إضافتها بعد نسخ أول 20-40 نيوكليوتيدة.

✓ At the 3' end, an enzyme then adds 50–250 more adenine (A) nucleotides, forming a poly-A tail.

عند النهاية 3’ يعمل إنزيم معين على إضافة 50-250 من نيوكليوتيد الأدنين ، تسمى السلسلة الناتجة poly-A tail.

- Functions of 5' cap and poly-A tail:
  1) Facilitate the export of the mature mRNA from the nucleus.

تسهيل خروج جزيء mRNA من النواة.

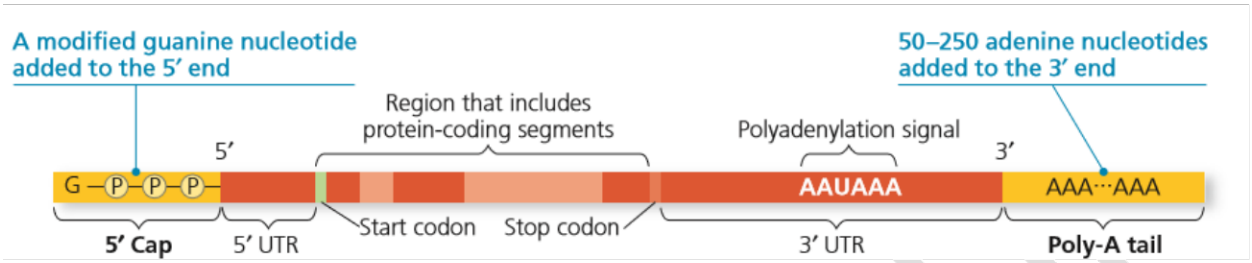
  2) Help protect the mRNA from degradation by hydrolytic enzymes.

حماية جزيء ال mRNA من التحطيم بفعل الانزيمات الهاضمة.

RAWA ABBADI

3) Help ribosomes attach to the 5' end of the mRNA once the mRNA reaches the cytoplasm

مساعدة الرايبوسوم على الاتصال بالنهاية 5’ لجزيء الmRNA.



• Split Genes and RNA Splicing

- RNA splicing: the process where large portions of the RNA molecules are removed (introns) and the remaining portions are reconnected (exons).

تتضمن هذه العملية ازالة أجزاء كبيرة من جزيء ال RNA وإعادة دمج الأجزاء المتبقية معاً.

- The mRNA contains untranslated regions (UTRs) which will not be translated into protein, but they have other functions, such as ribosome binding.

يحتوي جزيء ال mRNA على مناطق لا تتم ترجمتها الى بروتينات بل لها وظائف أخرى مثل الارتباط بالريبوسومات.

- The sequence of DNA nucleotides that codes for a eukaryotic polypeptide is usually not continuous; it is split into segments.
- Introns (intervening sequences): noncoding sequences are interspersed between coding segments of the gene and thus between coding segments of the pre-mRNA.

تسمى القطع الداخلية من جزيء ال pre-mRNA التي لا تترجم إلى أحماض أمينية ب introns إذ تتواجد بين القطع (تفصل بينهم) التي تترجم إلى أحماض أمينية.

- Exons: coding sequence that is eventually expressed, usually by being translated into amino acid sequences.

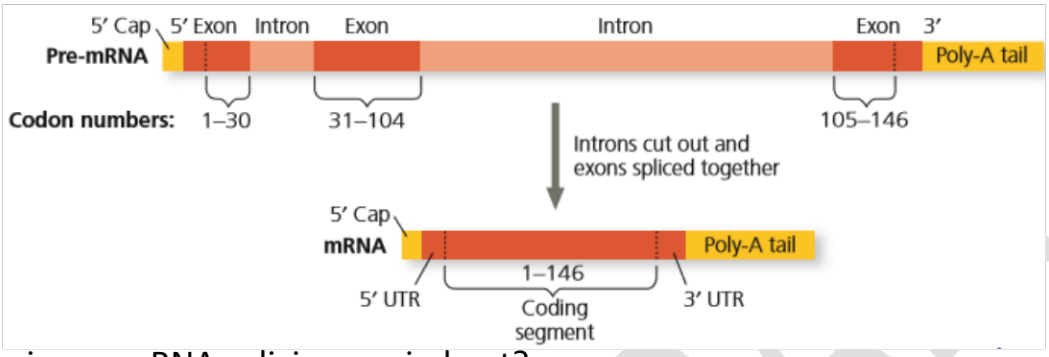
تسمى القطع التي تترجم إلى أحماض أمينية ب exons.

- Exceptions include the UTRs of the exons at the ends of the RNA, which make up part of the mRNA but are not translated into protein. Because of these exceptions, you may prefer to think of exons as sequences of RNA that exit the nucleus.

RANA ABBAS

- In RNA splicing, the introns are cut out from the molecule and the exons joined together, forming an mRNA molecule with a continuous coding sequence.

في عملية ال Splicing يتم قص مناطق ال Intron ودمج مناطق ال Exon ببعضها البعض وبالتالي انتاج جزيء mRNA ذو مناطق حاملة لتسلسل جينات متصلة.



- How is pre-mRNA splicing carried out?

∝ The removal of introns is accomplished by a large complex made of proteins and small RNAS called a spliceosome.

تتم هذه العملية بواسطة مركب كبير مكون من جزيئات من البروتينات بالإضافة الي Small RNA والذي يطلق عليه اسم spliceosome.

∝ This complex binds to several short nucleotide sequences along an intron, including key sequences at each end, the intron is then released (and rapidly degraded), and the spliceosome joins together the two exons that flanked the intron.

يرتبط هذا المركب بتسلسل قصير من النيوكليوتيدات على طول ال Intron خاصة الاطراف، ثم يزال ال Intronويتم تحطيمه سريعا وجمع مناطق ال Exon ببعضها البعض.

- Functions of small RNAs in the spliceosome:
  1) Participate in spliceosome assembly and splice site recognition.
  2) Catalyze the splicing reaction.

• Ribozymes

- Ribozymes: RNA molecules that function as enzymes.

الرايبوزومات : هي جزيئات من RNA قادرة على أداء وظيفتها كإنزيم.

- In some organisms, RNA splicing can occur without proteins or even additional RNA molecules: The intron RNA functions as a ribozyme and catalyzes its own excision.

في بعض أنواع الكائنات الحية لا تحتاج الخلية لأي بروتينات أو جزيئات RNA إضافية ، حيث تعمل نفس مناطق ال Intron في جزيء mRNA كانزيمات لازالة نفسها وبالتالي تحفيز عملية قصها

∝ For example, in the ciliate protist Tetrahymena, self-splicing occurs in the production of ribosomal RNA (TRNA), a component of the organism's ribosomes.

مثال ذلك : يستطيع جزئ rRNA في كائن ال Tetrahymena على قص مناطق ال Intron بنفسه.

- Three properties of RNA enable some RNA molecules to function as enzymes:
  1) RNA is single-stranded, a region of an RNA molecule may base-pair, in an antiparallel arrangement, with a complementary region elsewhere in the same molecule; this gives the molecule a particular three dimensional structure.

يتألف الجزيء من سلسلة منفردة ، بحيث تستطيع أجزاء منه الارتباط بعضها البعض مما يمنحه شكل ثلاثي الأبعاد خاص به .

  2) Some of the bases in RNA contain functional groups that can participate in catalysis.

امتلاكه مجموعات وظيفية قادرة على المساهمة في عملية التحفيز.

  3) The ability of RNA to hydrogen bond with other nucleic acid molecules (either RNA or DNA) adds specificity to its catalytic activity.

قدرته على تكوين روابط هيدروجينية مع أحماض نووية أخرى، الأمر الذي يساهم في تخصيص نشاطه التحفيزي.

- Many genes are known to give rise to two or more different polypeptides, depending on which segments are treated as exons during RNA processing; this is called alternative RNA splicing.

يستطيع نفس الجين أحيانا إنتاج أكثر من سلسلة عديد ببتيد مختلفة ، يعتمد ذلك على أي قطع يتم اعتبارها ك exons خلال عملية معالجة جزيء ال RNA يسمى ذلك بال alternative RNA splicing.

✓ During RNA processing, one segment can be treated as an exon. If the same gene gets transcribed again, the same segment may be treated as an intron instead of an exon. Therefore, the sequence of mRNA will be different leading to the production of different polypeptides from the same gene.

توضيح: أثناء عملية معالجة جزيء ال mRNA يمكن اعتبار قطعة على انها exon وبالتالي فإنها تبقى في الجزيء ولا يتم قصها. في حال نسخ نفس الجين مرة أخرى، ممكن أن يتم اعتبار نفس القطعة انها intron

RAMA ABADI

بدلاً من exon فيتم قصها. سيؤدي ذلك إلى انتاج سلاسل mRNA مختلفة وبالتالي بروتينات مختلفة من نفس الجين.

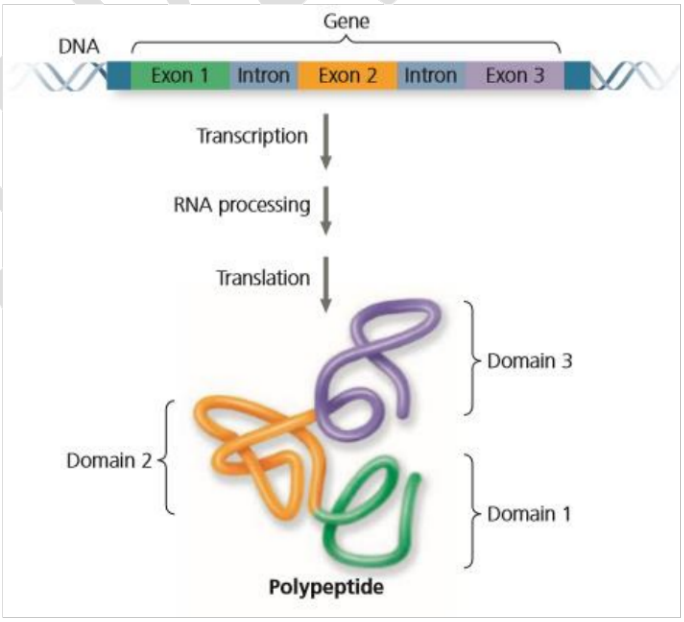
- ✓ Because of alternative splicing, the number of different protein products an organism produces can be much greater than its number of genes.

بسبب هذه العملية يكون عدد البروتينات المختلفة في الكائن الحي أكبر بكثير من عدد الجينات فيها.

- Proteins often have a modular architecture consisting of discrete structural and functional regions called domains.

غالبا ما تحتوي البروتينات على بنية تتكون من مناطق هيكلية ووظيفية منفصلة تدعى domain .

- Different exons code for the different domains of a protein.
- The presence of introns in a gene may facilitate the evolution of new and potentially beneficial proteins as a result of a process known as exon shuffling.
- Introns increase the probability of crossing over between the exons of alleles of a gene—simply by providing more terrain for crossovers without interrupting coding sequences.
- This might result in new combinations of exons and proteins with altered structure and function.
- Exon shuffling of either sort could lead to new proteins with novel combinations of functions. While most of the shuffling would result in non-beneficial changes, occasionally a beneficial variant might arise.



➢ *Concept 17.4: Translation is the RNA-directed synthesis of a polypeptide*

- In the process of translation, a cell "reads" a genetic message and builds a polypeptide accordingly.

في عملية الترجمة، تقوم الخلية بقرائة الرسالة الجينية وبناء سلسلة عديد ببتيد بناءً عليها.

- The message is a series of codons along an mRNA molecule, and the translator is called a transfer RNA (tRNA).

الرسالة عبارة سلسلة من الكودونات في جزيء ال mRNA والمترجم يسمى tRNA.

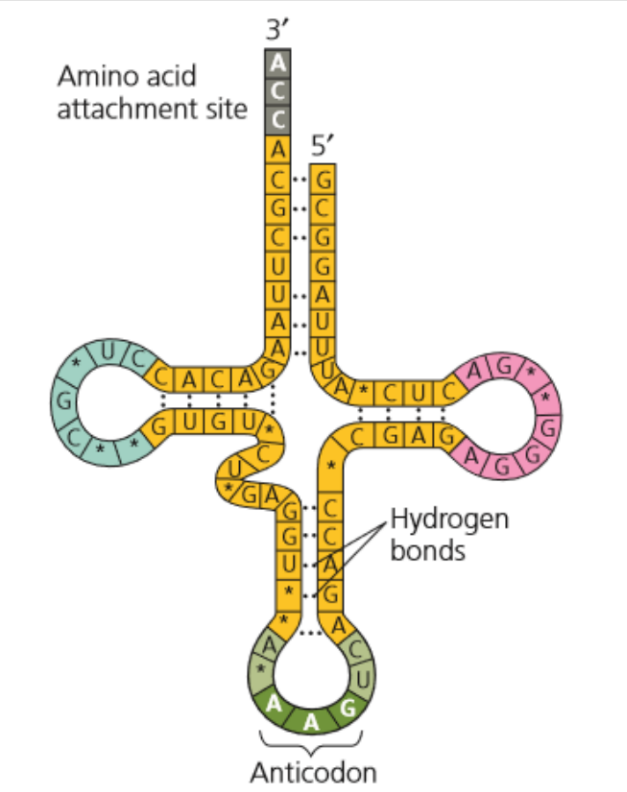
- The function of a tRNA is to transfer an amino acid from the cytoplasmic pool of amino acids to a growing polypeptide in a ribosome

وظيفة المترجم هي نقل الأحماض الأمينية من السيتوبلازم إلى السلسلة أثناء تصنيعها في الريبوسوم.

- A cell keeps its cytoplasm stocked with all 20 amino acids, either by synthesizing them from other compounds or by taking them up from the surrounding solution.

تبقي الخلية مخازنها من السيتوبلازم مملوءة بالأحماض الأمينية (٢٠ حمض أميني) إما عن طريق تصنيعها أو أخذها من المحلول المحيط بالخلية

• The Structure and Function of Transfer RNA



✓ A tRNA molecule consists of a single RNA strand that is only about 80 nucleotides long

يتكون جزيء tRNA من سلسلة واحدة مكونة تقريبا من ٨٠ حمض أميني

✓ Because of the presence of complementary stretches of nucleotide bases that can hydrogen bond to each other, this single strand can fold back on itself and form a molecule with a three dimensional structure.

تستطيع مناطق معينة من هذه السلسلة الارتباط ببعضها البعض بصورة متممة بواسطة روابط هيدروجينية مما يمنح هذا الجزيء شكلا ثلاثي الأبعاد.

✓ tRNA molecule looks like a cloverleaf
✓ The 3' end is the amino acid attachment site.

تعد النهاية 3′ موقعا لارتباط الحمض الأميني بهذا الجزيء لنقله من السيتوبلازم إلى سلسلة عديد الببتيد المتصلة بالرايبوسوم.

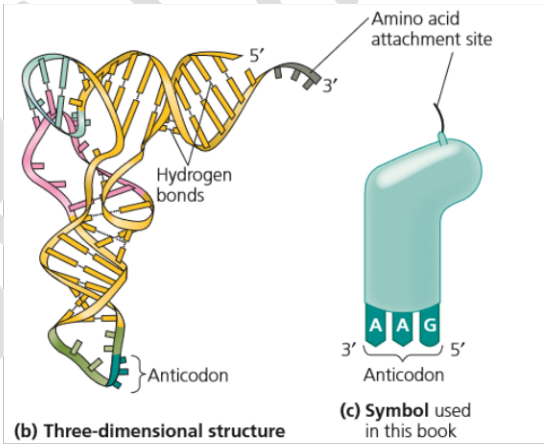
- ✓ The loop extending from the other end of the L includes the anticodon, the particular nucleotide triplet that base-pairs to a specific mRNA codon.

تضمن العقدة anticodon مكون من 3 نيوكليوتيدات يمكنها الارتباط بمواقع محددة على جزيء ال mRNA.

- ✓ Anticodons are conventionally written 3’ → 5’ to align properly with codons written 5’ → 3’.

يكتب ال anticodon بإتجاه من 3’ إلى 5’ حتر يستطيع الارتباط بالكودونات على جزيء ال mRNA والمكتوبة بالإتجاه من 5 ’إلى 3’.

- ✓ Like mRNA and other types of cellular RNA, transfer RNA molecules are transcribed from DNA templates. In a eukaryotic cell, tRNA, like mRNA, is made in the nucleus and then travels to the cytoplasm, where it will participate in the process of translation.



تصنع جزيئات ال tRNA من نسخ سلاسل من ال DNA. يصنع الجزيء في النواة ثم يغادرها الى السيتوبلازم ليشارك في عملية الترجمة.

- In both bacterial and eukaryotic cells, each tRNA molecule is used repeatedly, picking up its designated amino acid in the cytosol, depositing this cargo onto a polypeptide chain at the ribosome, and then leaving the ribosome, ready to pick up another of the same amino acid.

في كل من الخلايا الحقيقية والبدائية يستطيع جزيء tRNA أداء وظيفته مرات متكررة حيث يعمل على نقل الحمض الأميني من السيتوبلازم وربطه بسلسلة عديد البيتيد التي يحملها الرايبوسوم ثم العودة مرة أخرى الى السيتوبلازم لإحضار حمض أميني آخر من نفس النوع.

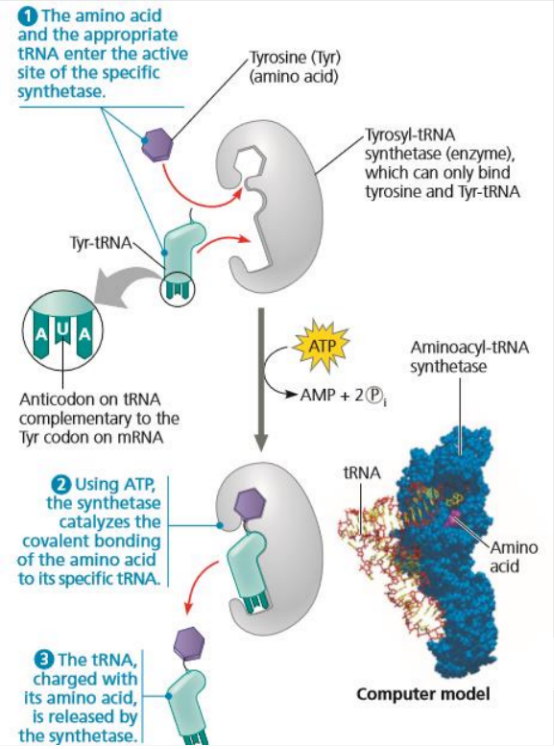
- How do amino acids bind to tRNA molecules?
- ✓ The correct matching up of tRNA and amino acid is carried out by a family of related enzymes that are aptly named aminoacyl-tRNA synthetases.

الربط بين جزيء ال tRNA والحمض الأميني الصحيح يتم بفعل عائلة من الانزيمات تسمى aminoacyl-tRNA synthetases.

- ✓ There are 20 different synthetases, one for each amino acid.

RAMA ABDI

كل انزيم متخصص بنوع واحد من الأحماض الأمينية. بما أن هناك 20 نوع حمض أميني، إذاً يوجد 20 نوع من هذا الانزيم.



1. يدخل الحمض الأميني وجزيء ال tRNA المناسب له الموقع النشط لهذا الانزيم.
2. بإستخدام ATP، يقوم الانزيم بربط الحمض الأميني بجزيء ال tRNA برابطة تساهمية.
3. يتحرر جزيء ال tRNA بعد ارتباطه بالحمض الأميني الخاص به.

✓ Once tRNA is attached to it's appropriate amino acids it's called charged tRNA or Aminoacyl-tRNA.

- Remember! There are 20 synthetases and 61 codons for amino acids.

- In bacteria, there are only about 45 tRNAs, signifying that some tRNAs must be able to bind to more than one codon. Such versatility is possible because the rules for base pairing between the third nucleotide base of a codon and the corresponding base of a tRNA anticodon are relaxed compared to those at other codon positions.

يوجد في البكتيريا 45 نوع فقط من جزيئات ال tRNA (من المفترض أن يكون 61 جزيء) وهذا يدل على قدرة ال tRNA على الارتباط بأكثر من كودون واحد. يمكن لل tRNA الارتباط بالكودون في حال ترابط أول نيوكليوتيدين في ال anticodon مع أول نيوكليوتيدين في الcodon، إذ لا يشترط ترابط ثالث نيكليوتيد.

- The flexible base pairing at this codon position is called wobble.

يسمى الترابط المرن عند ثالث نيكليوتيد ب wobble.

- Wobble explains why the synonymous codons for a given amino acid most often differ in their third nucleotide base.

RANA ABADI

- Accordingly, a tRNA with the anticodon 3’-UCU-5’ can base-pair with either the mRNA codon 5’-AGA-3’ or 5’-AGG-3’, both of which code for arginine.

The Structure and Function of Ribosomes

- Ribosomes are composed of a small subunit and a large subunit. Each subunit is made by proteins and ribosomal RNA” rRNA".

تتألف الرايبوسومات من وحدة كبيرة ووحدة صغيرة ، حيث يتكون كل منهما من بروتينات وجزيئات rRNA.

- Number of rRNA molecules = 3 in bacteria and 4 in eukaryotes.

عدد جزيئات الrRNA في ريبوسومات خلايا البكتيريا 3 و في ريبوسومات الخلايا حقيقية النواة 4.

- About one-third of the mass of a ribosome is made up of proteins

حوالي ثلث كتلة الرايبوسوم عبارة عن بروتينات.

- Subunits are made in the nucleolus and then exported to cytoplasm via nuclear pores.

تصنع الوحدة الرايبوسومية الكبيرة والصغيرة في النواة ثم تنقل بعد ذلك الى السيتوبلازم عبر الثقوب النووية

- Ribosomes of eukaryotic slightly larger than of bacteria's ribosomes

حجم الريبوسومات في الخلايا حقيقية النواة أكبر من حجمها في خلايا البكتيريا.

- rRNA is primarily responsible for both the structure and the function of the ribosome.

جزيئات ال rRNA هي المسؤولة عن تركيب ووظيفة الريبوسوم.

- Large and small subunits join to form a functional ribosome only when attached to an mRNA molecule.

تجتمع الوحدة الصغيرة والوحدة الكبيرة لتكوين الريبوسوم فقط في حال ارتباط جزيء mRNA.

- Each ribosome has a binding site for mRNA and three binding sites for tRNA.

يحتوي كل ريبوسوم على موقع ارتباط بجزيء mRNA و ثلاث مواقع ارتباط بجزيء tRNA.

RAMA ABBADI

- ✓ The P site (peptidyltRNA binding site) holds the tRNA carrying the growing polypeptide chain.

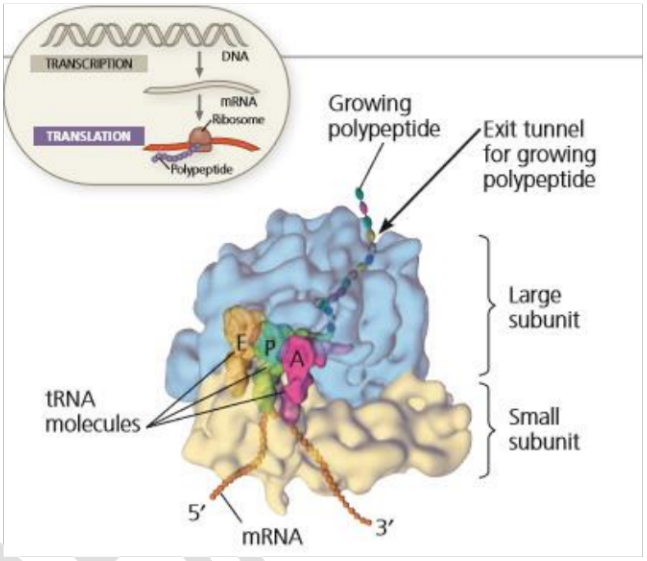
يرتبط بال tRNA الذي يحمل سلسلة عديد الببتيد أثناء تكونها.

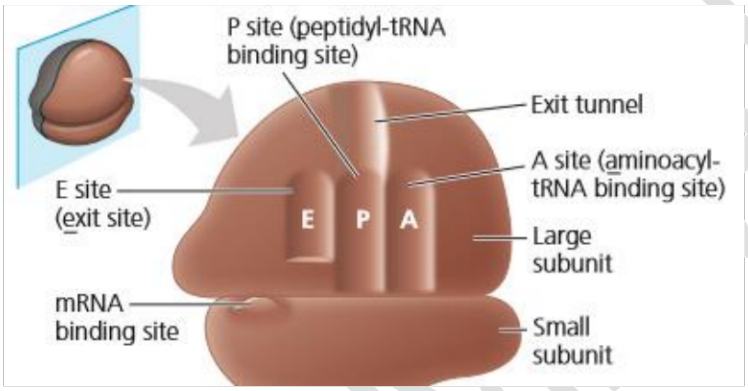
- ✓ The A site (aminoacyl-tRNA binding site) holds the tRNA carrying the next amino acid to be added to the chain.

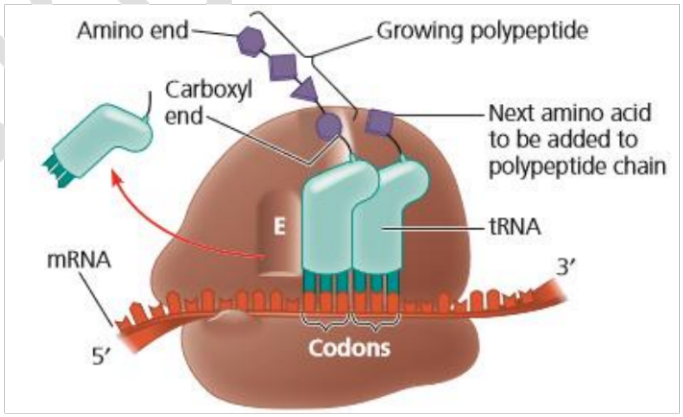
يرتبط بال tRNA الذي يحمل الحمض الأميني الذي سيضاف للسلسلة.

- ✓ Discharged tRNAs leave the ribosome from the E site (exit site).

مكان خروج ال tRNA







- As the polypeptide becomes longer, it passes through an exit tunnel in the ribosome's large subunit. When the polypeptide is complete, it is released through the exit tunnel.

أثناء تصنيع سلسلة عديد الببتيد فإنه يمر خلال نفق الخروج وعندما يكتمل تصنيعه فإنه يتحرر ويخرج من خلال هذا النفق.

• Building a Polypeptide

- We can divide translation, the synthesis of a polypeptide, into three stages: initiation, elongation, and termination.

يمكن تقسيم عملية الترجمة (كالنسخ) الى ثلاث مراحل: البدأ، الإطالة والنهاية.

- All three require protein "factors" that aid in the translation process.

تتطلب كل مرحل بروتينات (عوامل) تساعد في عملية الترجمة.

- Some steps of initiation and elongation also require energy, provided by the hydrolysis of guanosine triphosphate (GTP).

بعض خطوات البداية والإطالة تتطلب طاقة، تحصل عليها الريبوسومات من جزيئات ال GTP.

a) Initiation:

- The start codon (AUG) signals the start of translation.

يشير الكودون AUG إلى بداية عملية الترجمة.

- The small ribosomal subunit binds to both the mRNA and a specific initiator tRNA, which carries the amino acid methionine.

ترتبط الوحدة الصغيرة بجزيء ال mRNA وجزيء ال tRNA الذي يحمل الحمض الأميني ميثيونين.

✓ The tRNA that carries the amino acid methionine has the anticodon UAC.

- How does the small ribosomal unit bind to the mRNA?

✓ In bacteria, the small subunit can bind the two in either order; it binds the mRNA at a specific RNA sequence, just upstream of the AUG start codon.

✓ In eukaryotes, the small subunit, with the initiator tRNA already bound, binds to the 5’ cap of the mRNA and then moves, or scans, downstream along the mRNA until it reaches the start codon; the initiator tRNA then hydrogen-bonds to the AUG start codon.

- This is followed by the attachment of a large ribosomal subunit, completing the translation initiation complex.

ترتبط الوحدة الرايبوسومية الكبيرة بعد ذلك ليشكل المركب كاملا ما يعرف ب (مركب بدء الترجمة).

- Proteins called initiation factors are required to bring all these components together.

يتطلب تجميع مكونات المركب معاً بروتينات تسمى عوامل البدأ.

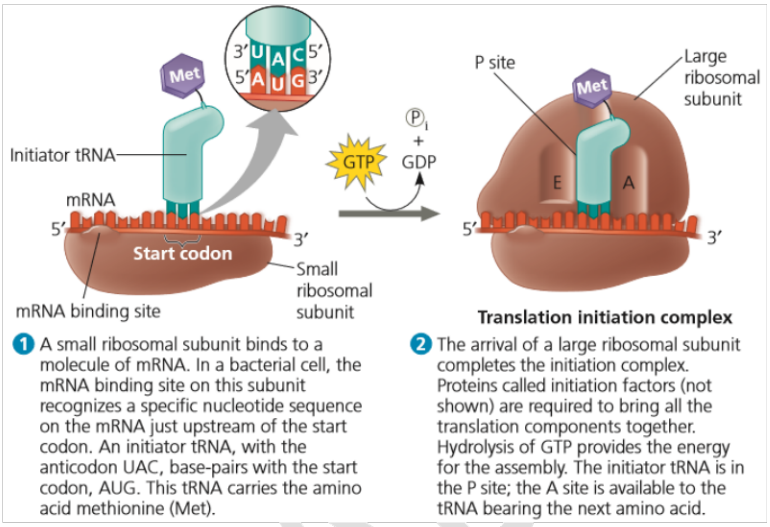
RAMA ABBADI

- Hydrolysis of GTP provides the energy for the assembly.

تستهلك عملية تجميع مكونات المركب طاقة مصدرها تحلل جزيء GTP.

- A polypeptide is always synthesized in one direction: From N-terminus toward c-terminus

تبنى سلسلة عديد الببتيد دائما باتجاه واحد : من النهاية الأمينية نحو النهاية الكربوكسيلية.



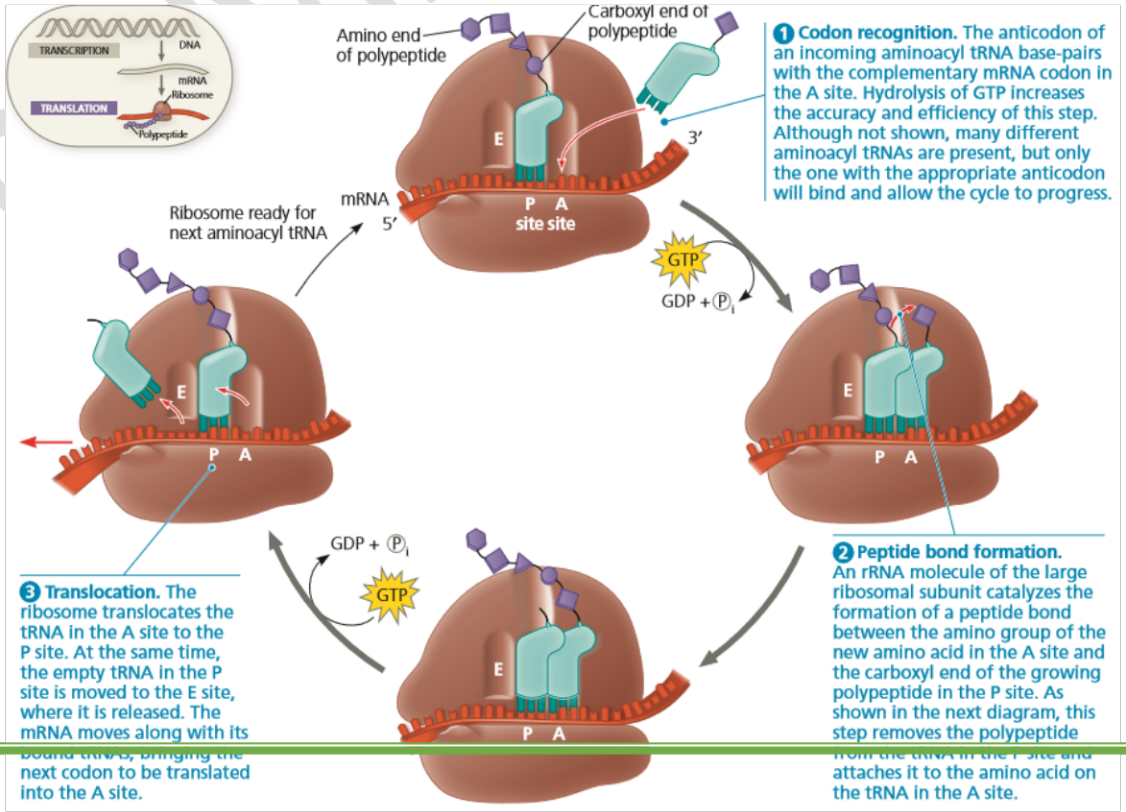
b) Elongation:

- In the elongation stage of translation, amino acids are added one by one to the previous amino acid at the C-terminus of the growing chain.

في هذه المرحلة يضاف كل حمض أميني على حدة إلى النهاية الكربوكسيلية لسلسلة عديد الببتيد المتكون.

- Each addition involves several proteins called elongation factors and occurs in a three-step cycle.

كل إضافة تتضمن العديد من البروتينات تسمى عوامل الإطالة. تحدث هذه العملية كدورة متكررة مكونة من ثلاث خطوات:



1. Codon recognition: The anti-codon of an incoming amino acyl tRNA base-pairs with the complementary mRNA codon in the A site.

التعرف على الكودون: يرتبط الكودون المضاد الموجود على جزيءtRNA مع الكودون المتمم له على جزيء mRNA في الموقع A .

- ✓ Hydrolysis of GTP increases the accuracy and efficiency of this step.

يتم تحليل جزيء GTP لزيادة دقة وفعالية هذه الخطوة.

2. Peptide bond formation: An rRNA molecule of the large ribosomal subunit catalyzes the formation of a peptide bond between the amino group of the new amino acid in the A site and the carboxyl end of the growing polypeptide in the P site.

يعمل rRNA الخاص بالوحدة الرايبوسومية الكبيرة على تحفيز تكوين رابطة ببتيدية بين مجموعة الأمين للحمض الأميني في الموقع A و بين النهاية الكربوكسيلية لسلسلة عديد الببتيد في الموقعP .

3. Translocation: The ribosome translocates the tRNA in the A site to the P site. At the same time, the empty tRNA in the P site is moved to the E site, where it is released.

تبديل المواقع (النقل) : ينتقل جزيء tRNA من الموقع A الى الموقع P وفي نفس الوقت يغادر الجزيء الفارغ الرايبوسوم عن طريق انتقاله من الموقع P إلى E .

- The mRNA moves along with its bound tRNAs, bringing the next codon to be translated into the A site.
- The mRNA is moved through the ribosome in one direction only, 5’ end first; this is equivalent to the ribosome moving 5’ → 3’ on the mRNA.
- Energy expenditure occurs in the first and third steps.

c) Termination:

- Elongation continues until a stop codon in the mRNA reaches the A site.

RAMA ABADI

تستمر عملية الإطالة حتى يصل كودون الوقف لل A site.

- Remember! The nucleotide base triplets UAG, UAA, and UGA (all written 5’ → 3’) do not code for amino acids but instead act as signals to stop translation.

الكودونات UAG UAA UGA لا تعبر عن أحماض أمينية بل تشير إلى نهاية عملية الترجمة.

- A release factor, a protein shaped like an aminoacyl tRNA, binds directly to the stop codon in the A site.

عندما يصل الرايبوسوم لكودون الوقف على جزيء mRNA يرتبط عامل الإطلاق بكودون الوقف في ال A site.

- The release factor causes the addition of a water molecule instead of an amino acid to the polypeptide chain.

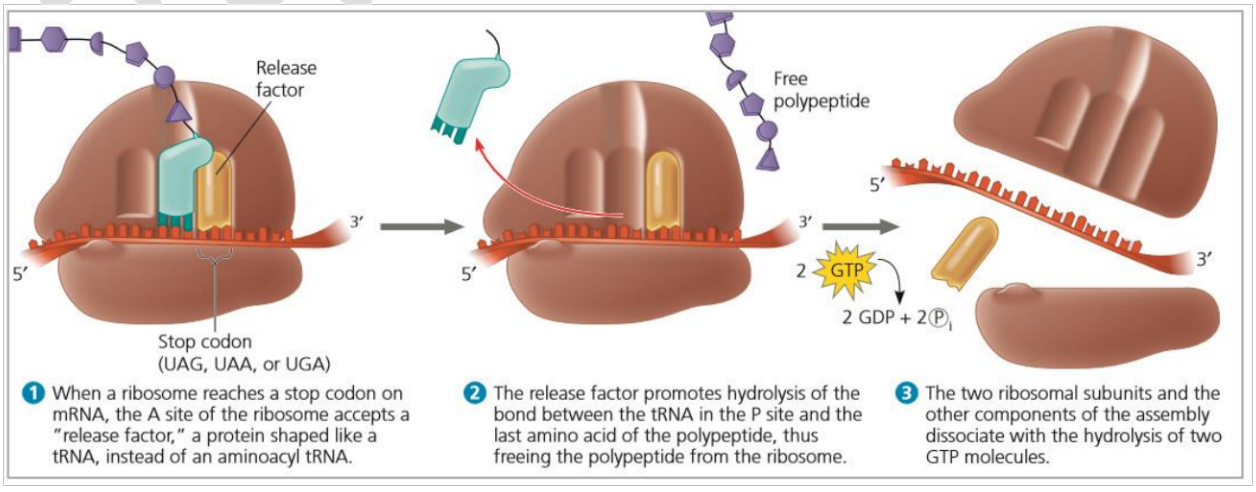
يقوم عامل الإطلاق بإضافة جزيء ماء لسلسلة عديد الببتيد بدلاً من إضافة حمض أميني.

- This reaction breaks (hydrolyzes) the bond between the completed polypeptide and the tRNA in the P site, releasing the polypeptide through the exit tunnel of the ribosome’s large subunit.

تؤدي إضافة جزيء الماء إلى كسر الرابطة بين سلسلة عديد الببتيد المتكونة وجزيء ال tRNA في ال P site، مما يؤدي إلي تحرر سلسلة عديد الببتيد وخروجها عبر نفق الخروج في الوحدة الريبوسومية الكبيرة.

- The remainder of the translation assembly then comes apart in a multistep process, aided by other protein factors. Breakdown of the translation assembly requires the hydrolysis of two more GTP molecules.

تتفكك بعد ذلك وحدتي الريبوسوم وجزيء ال mRNA عن بعضهما بمساعدة جزيئات ال GTP إذ أن تفكك المركب يتطلب استهلاك جزيئين GTP.



• Completing and Targeting the Functional Protein

- During its synthesis, a polypeptide chain begins to coil and fold spontaneously as a consequence of its amino acid sequence (primary structure), forming a protein with a specific shape: a 3D molecule.

أثناء بناء سلسلة عديد الببتيد فإنها تبدأ تلقائياً بالالتفاف والانطواء لتكون بعد ذلك بروتين ذو شكل ثلاثي الأبعاد خاص به.

- Post-translational modifications: Additional steps may be required before the protein can begin doing its particular job in the cell.

تعديلات ما بعد الترجمة : قد يتطلب البروتين تعديلات إضافية حتى يستطيع القيام بوظيفته في الخلية.

- Examples:

1. Chemical modification such as: attachment of sugars, lipids, phosphate groups.

التعديلات الكيميائية مثل ارتباط البروتين بالسكريات، الليبيدات، أو مجموعات من الفوسفات.

2. Enzymes may remove one or more amino acids from the leading (amino) end of the polypeptide chain.

قد يعمل إنزيم معين على إزالة واحد أو أكثر من الحموض الأمينية من النهاية الأمينية لسلسلة عديد الببتيد.

3. A polypeptide chain may be enzymatically cleaved into two or more pieces

قد يعمل إنزيم معين على قطع سلسلة عديد الببتيد إلى قطعتين أو أكثر.

✓ Example: An enzyme cut insulin in a central part of the chain, leaving a protein made up of two chains connected by disulfide bridges. polypeptide

مثال : يقوم إنزيم بقطع بروتين الانسولين من منطقة مركزية الى قطعتين ليصبح تركيبه عبارة عن سلسلتين من عديد الببتيد تتصلان بواسطة جسورثنائية السلفيد.

4. Two or more polypeptides that are synthesized separately may come together, becoming the subunits of a protein that has quaternary structure.

من الممكن أن تندمج سلسلتين أو أكثر من عديد الببتيد لتكون وحدات بروتينية ذات بناء رابعي ، مثل الهيموغلوبين.

Targeting Polypeptides to Specific Locations

RANA ABBADI

- Free ribosomes are suspended in the cytosol and mostly synthesize proteins that stay in the cytosol and function there. In contrast, bound ribosomes are attached to the cytosolic side of the endoplasmic reticulum (ER) or to the nuclear envelope.

تتواجد الريبوسومات الحرة في السيتوسول فهي مسؤولة عن صناعة البروتينات التي تبقى في السيتوسول وتقوم بوظيفتها هناك. تتواجد الريبوسومات المقيدة على الجزء المقابل للسيتولازم من الشبكة الاندوبلازمية أو الغلاف النووي.

- Bound ribosomes make proteins of the endomembrane system as well as proteins secreted from the cell, such as insulin.

تصنع الريبوسومات المقيدة بروتينات النظام الغشائي الداخلي والبروتينات المفرزة من الخلية مثل الانسولين.

- It is important to note that the ribosomes themselves are identical and can alternate between being free ribosomes one time they are used and being bound ribosomes the next.

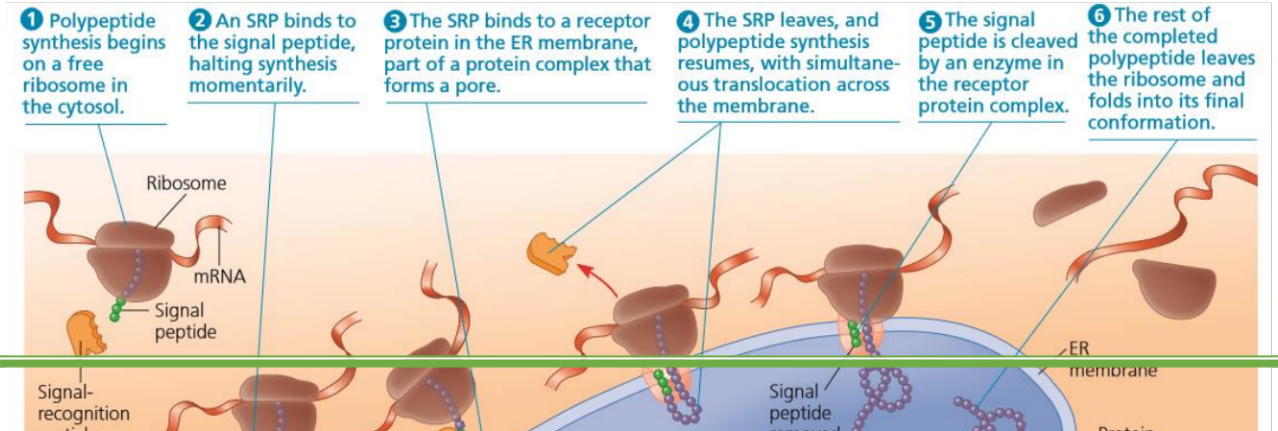
الريبوسومات الحرة والمقيدة متطابقة . ممكن للريبوسوم الواحد أن يكون حرفي وقت ما ومقيد في وقت آخر.

- The polypeptides of proteins destined for the endomembrane system or for secretion are marked by a signal peptide, which targets the protein to the ER.

بروتينات النظام الغشاء الداخلي أو البروتينات المفرزة تتميز ب signal peptide وهو الذي يوجه هذه البروتينات للشبكة الإندولازمية.

- The signal peptide, a sequence of about 20 amino acids at or near the leading end (N-terminus) of the polypeptide, is recognized as it emerges from the ribosome by a protein-RNA complex called a signal-recognition particle (SRP).

يتكون ال signal peptide من سلسلة مكونة من 20 حمض أميني تتواجد عند النهاية الأمينية لسلسلة عديد الببتيد. يتعرف على هذه السلسلة فور ظهروها protein-RNA complex يسمى SRP.



1. يبدأ بناء سلسلة عديد الببتيد بواسطة الرايبوسومات الحرة في السايتوسول .

2. تقوم جزيئات SRP بالارتباط بال signal peptide وإيقاف بناء سلسلة عديد الببتيد لحظياً.

3. ترتبط جزيئات التعرف بمستقبل بروتيني يتواجد في غشاء الشبكة الاندوبلازمية والذي يشكل جزء من مركب بروتيني يتألف من ثقب و إنزيم قطع واحد.

4. غادر جزيئات التعرف و يستكمل بناء سلسلة عديد الببتيد.

5.يعمل انزيم القطع على ازالة جزيءSignal peptide .

6. تدخل سلسلة عديد الببتيد المكتملة الى الشبكة الاندوبلازمية حيث تلتف هناك لتأخذ الشكل الوظيفي الخاص بها.

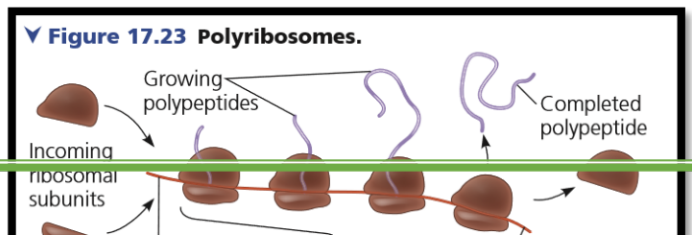
- **Making Multiple Polypeptides in Bacteria and Eukaryotes**

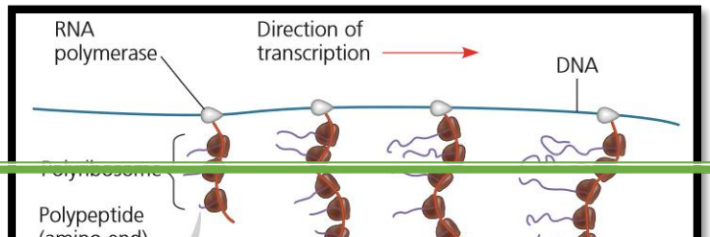
- In both eukaryotic and prokaryotic cells multiple ribosomes can translate an mRNA at the same Time that is; a single mRNA is used to make many copies of a polypeptide.

في كل من الخلايا حقيقية وبدائية النوى تستطيع عدة رايبوسومات ترجمة mRNA واحد مما يسمح للخلية بإنتاج عدة نسخ من سلسلة عديد الببتيد.

- Once a ribosome is far enough past the start codon, a second ribosome can attach to the mRNA, eventually resulting in a number of ribosomes trailing along the mRNA (polyribosomes) or polysomes.

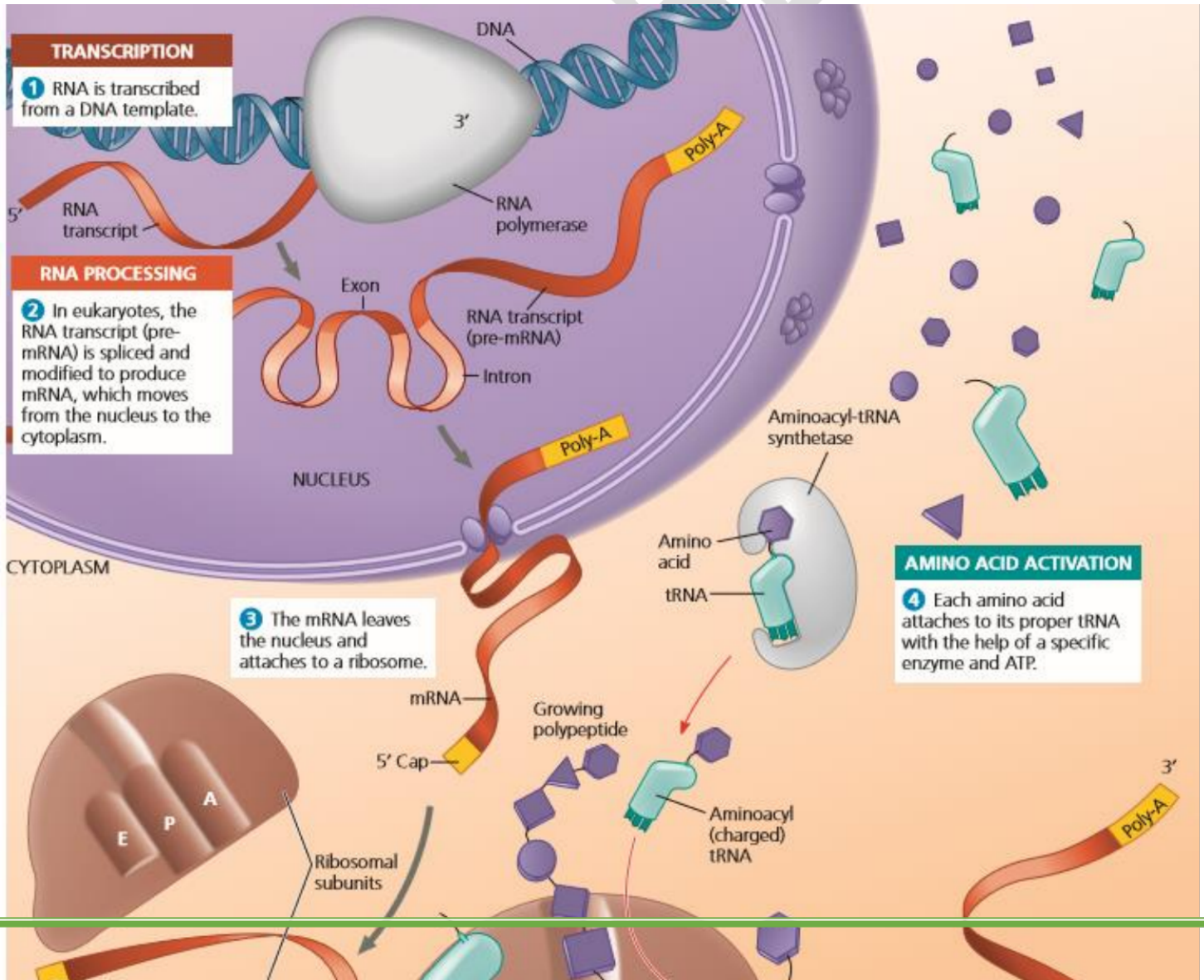
عندما يبتعد الرايبوسوم الأول عن كودون البدء مسافة ما يرتبط الرايبوسوم الثاني بسلسلة mRNA حيث تستمر هذه العملية إلى أن يصبح عدد من الرايبوسومات متصل بهذه السلسلة، عندها يسمى تسلسل الريبوسومات ب "عديد الريبوسوم".





RAMA ABADI

RBADI


TRANSCRIPTION
1 RNA is transcribed from a DNA template.
DNA
3′
Poly-A
5′
RNA transcript
RNA polymerase
RNA PROCESSING
2 In eukaryotes, the RNA transcript (pre-mRNA) is spliced and modified to produce mRNA, which moves from the nucleus to the cytoplasm.
Exon
RNA transcript (pre-mRNA)
Intron
Poly-A
NUCLEUS
CYTOPLASM
Aminoacyl-tRNA synthetase
Amino acid
tRNA
AMINO ACID ACTIVATION
4 Each amino acid attaches to its proper tRNA with the help of a specific enzyme and ATP.
3 The mRNA leaves the nucleus and attaches to a ribosome.
mRNA
5′ Cap
Growing polypeptide
Aminoacyl (charged) tRNA
3′
Poly-A
E
P
A
Ribosomal subunits

➢ *Concept 17.5: Mutations of one or a few nucleotides can affect protein structure and function*

- Changes, called mutations, are responsible for the huge diversity of genes found among organisms because mutations are the ultimate source of new genes.

إن التغيرات في المادة الوراثية والتي يطلق عليها مسمى الطفرات مسؤولة عن التنوع الكبير في الجينات بين الكائنات الحية لأن هذه الطفرات هي المصدر الأساسي للجينات الجديدة.

- Point mutations: small-scale mutations of one or a few nucleotide pairs, including changes in a single nucleotide pair of a gene.

الطفرات النقطية: تغير نيوكليوتيد واحد أو أكثر.

- If a point mutation occurs in a gamete or in a cell that gives rise to gametes, it may be transmitted to offspring and to future generations.

اذا حدث الطفرة في الجاميتات أو الخلايا الجنسية المنتجة لها فإنها تنتقل عبر الأجيال.

- If the mutation has an adverse effect on the phenotype of a person, the mutant condition is referred to as a genetic disorder or hereditary disease.

RANA ABBADI

إذا كان للطفرة تأثير سلبي على الطراز الشكلي للشخص ، يشار إلى حالة الطفرة بأنها اضطراب وراثي أو مرض وراثي.

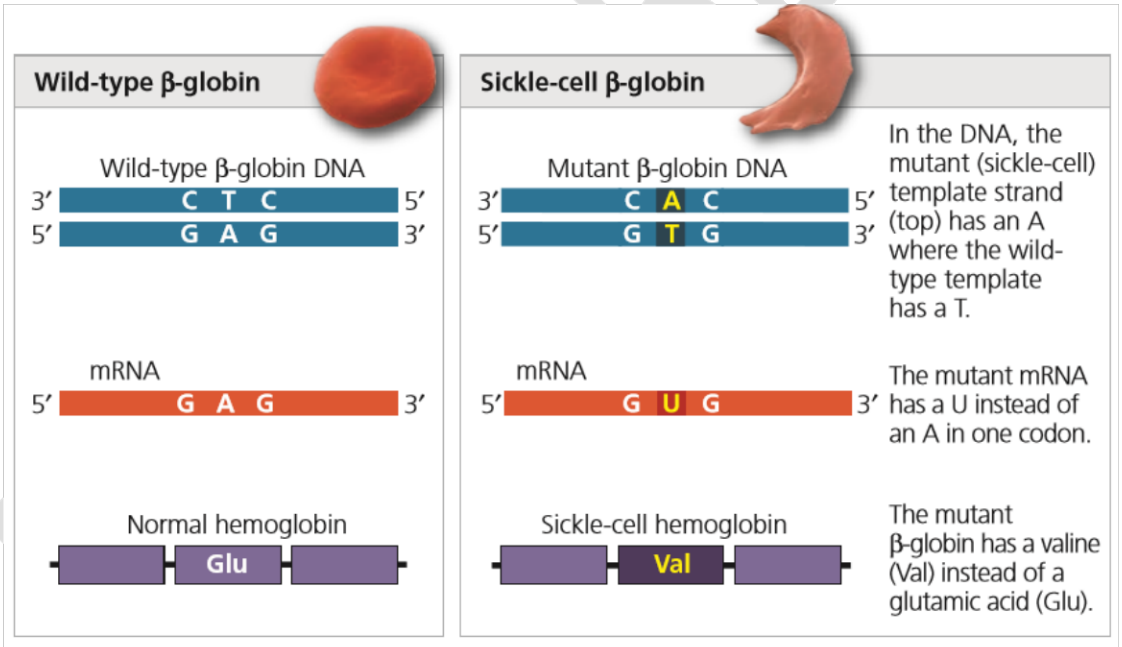
- For example, we can trace the genetic basis of sickle-cell disease to the mutation of a single nucleotide pair in the gene that encodes the β-globin polypeptide of hemoglobin.

على سبيل المثال ينتج مرض الأنيميا المنجلية نتيجة تبديل زوج نيوكليوتيد واحد في الجين المسؤول عن انتاج سلسلة عديد الببتيد β-globin.

✓ The change of a single nucleotide in the DNA's template strand leads to an altered mRNA and the production of an abnormal protein.

يؤدي هذا التغيير الى انتاج جزيء mRNA معدل و تصنيع بروتين غير طبيعي.

✓ In individuals who are homozygous for the mutant allele, the sickling of red blood cells caused by the altered hemoglobin produces the multiple symptoms associated with sickle-cell disease.



- Another disorder caused by a point mutation is a heart condition called familial cardiomyopathy, which is responsible for some of the tragic incidents of sudden death in young athletes.

هناك اضطراب آخر ناجم عن الطفرة النقطية وهو مرض في القلب يسمى اعتلال عضلة القلب العائلي ، وهو المسؤول عن بعض الحوادث المأساوية للموت المفاجئ لدى الرياضيين الشباب.

• Types of Small-Scale Mutations

- Small-scale mutations within a gene can be divided into two general categories:

أنواع الطفرات النقطية:

(1) single nucleotide-pair substitutions.

طفرة التبديل.

(2) nucleotide-pair insertions or deletions.

طفرة الحذف أو الإضافة.

✓ Insertions and deletions can involve one or more nucleotide pairs.

a) Substitutions:

- A nucleotide-pair substitution is: the replacement of one nucleotide and its partner with another pair of nucleotides.

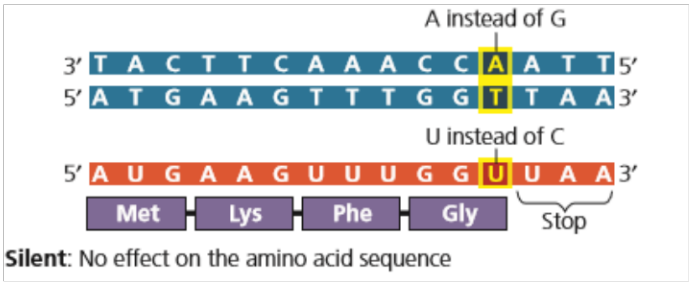
طفرة الاستبدال: استبدال زوج من النيوكليوتيدات بزوج آخر.

- What are the effects of substitutions?

a) A silent mutation (الطفرة الصامتة): substitutions that have no effect on the encoded protein, owing to the redundancy of the genetic code.

ليس لها أي تأثير على البروتين الناتج، وذلك بسبب التكرار في الشفرة الوراثية (أكثر من كودون يعبر عن نفس الحمض الأميني).

✓ For example, if CCG on the template strand mutated to CCA, the mRNA codon that used to be GGC would become GGU, but a glycine would still be inserted at the proper location in the protein.



Silent: No effect on the amino acid sequence

✓ A change in a nucleotide pair may transform one codon into another that is translated into the same amino acid.

تغير في زوج النيوكليوتيدات يغير الكودون إلى كودون آخر يترجم إلى الحمض الأميني نفسه للكودون الأصلي.

✓ No observable effect on the phenotype.

RANA ABADI

ليس لها أي أثر ملاحظ على الطراز الشكلي.

b) Missense mutations (الطفرة مخطئة التعبير): substitutions that change one amino acid to another one.

استبدال كودون بكودون آخر يرمز لحمض أميني مختلف.

✓ Such a mutation may have little effect on the protein:

من الممكن أن يكون تأثيره طفيف على البروتين الناتج في حال كان:

∝ The new amino acid may have properties similar to those of the amino acid it replaces.

الحمض الأميني الجديد له خصائص مشابهة للحمض الأميني الأصلي.

∝ Or it may be in a region of the protein where the exact sequence of amino acids is not essential to the protein's function.

اذا حدثت الطفرة في موقع غير مسؤول عن وظيفة البروتين.

✓ It may cause a major change in a protein:

ممكن أن يكون أثر هذه الطفرة كبير:

✓ The alteration of a single amino acid in a crucial area of a protein—such as in the part of the β-globin subunit of hemoglobin or in the active site of an enzyme— can significantly alter protein activity.

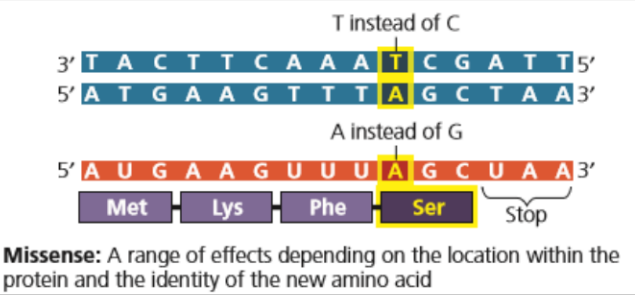
تغير حمض أميني واحد في جزء مهم من البروتين مثل حدوث الطفرة في وحدة β-globin من الهيموغلوبين أو حدوث الطفرة في الموقع النشط لإنزيم معين- كلا الأمرين يؤديان لحدوث تغير كبير في نشاط الانزيم.

✓ Such a mutation can lead to an improved protein or one with novel capabilities, but much more often such mutations are neutral or detrimental, leading to a useless or less active protein that impairs cellular function.

قد تؤدي مثل هذه الطفرة إلى بروتين محسّن أو بروتين ذي قدرات جديدة ، ولكن في أغلب الأحيان تكون هذه الطفرات محايدة أو ضارة ، مما يؤدي إلى انتاج بروتين عديم الفائدة أو أقل نشاطًا يضعف الوظيفة الخلوية.

RAMA ABBADI

✓ Substitution mutations are usually missense mutations.



Missense: A range of effects depending on the location within the protein and the identity of the new amino acid

c) Nonsense mutations (الطفرة غير المعبرة) : change a codon for an amino acid into a stop codon.

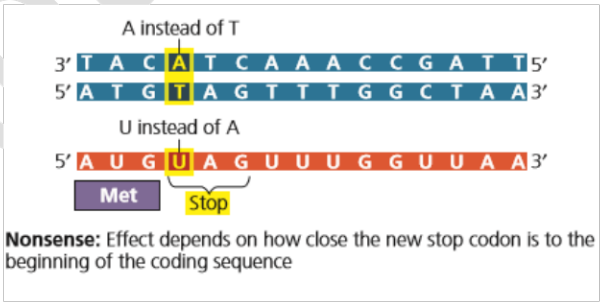
تغير الكودون الأصلي الذي يعبر عن حمض أميني إلى كودون وقف الترجمة.

✓ It causes translation to be terminated prematurely; the resulting polypeptide will be shorter than the polypeptide encoded by the normal gene.

تؤدي الى وقف عملية الترجمة فتنتج سلسلة عديد ببتيد أقصر من السلسلة الأصلية.

✓ Most nonsense mutations lead to nonfunctional proteins.

تؤدي في معظم الأحيان الى انتاج بروتينات غير طبيعية (غير وظيفية).



Nonsense: Effect depends on how close the new stop codon is to the beginning of the coding sequence

b) Insertions and deletions:

✓ Additions or losses of nucleotide pairs in a gene.

اضافة أو حذف زوج أو أكثر من النيوكليوتيدات.

✓ They have a disastrous effect on the resulting protein more often than substitutions do.

لهم تأثير كارثي على البروتين الناتج أكثر من تأثير طفرة الاستبدال.

✓ They may cause a frameshift mutation.

من الممكن أن تؤدي اضافة أو حذف زوج أو أكثر من النيوكليوتيدات إلى حدوث طفرة الازاحة.

- A frameshift mutation : occurs whenever the number of nucleotides inserted or deleted is not a multiple of three which alters the reading frame of the genetic message, the triplet grouping of nucleotides on the mRNA that is read

RAMA ARBADI

during translation. All nucleotides downstream of the deletion or insertion will be improperly grouped into codons.

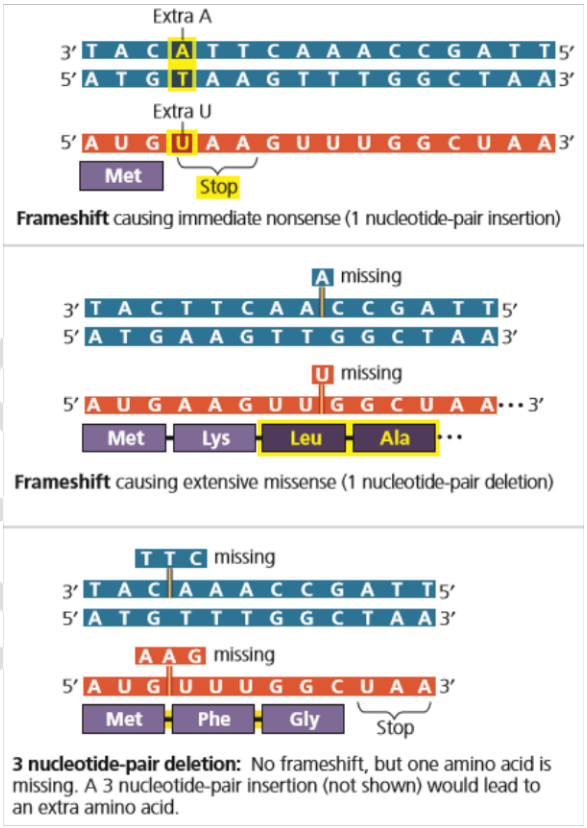
تحدث طفرة الإزاحة عند اضافة أو حذف عدد من النيوكليوتيدات ليس من مضاعفات الثلاثة مما يؤدي إلى تغير في قراءة جميع الكودونات وتغير سلسلة الأحماض الأمينية الناتجة بالكامل.

- The result will be extensive missense mutations, usually ending sooner or later in a nonsense mutation that leads to premature termination.

سينتج عن ذلك طفرات مخطئة التعبير عادة ما تتحول إلى طفرة غير معبرة.

- Insertions and deletions also occur outside of coding regions; these are not called frameshift mutations, but can have effects on the phenotype— for instance, they can affect how a gene is expressed.

اذا حدثت طفرة اضافة أو حذف في منطقة من الجين لا ترمز لبروتين فإن هذه الطفرة لا تؤدي إلى حدوث طفرة إزاحة ولكن من الممكن أن يكون لها أثر على الطراز الشكلي فمن الممكن أن تؤثر على معدل انتاج بروتين معين.



New Mutations and Mutagens

- Mutations can arise in a number of ways.

تنتج الطفرات نتيجة:

1. Errors during DNA replication or recombination can lead to nucleotide-pair substitutions, insertions, or deletions, as well as to mutations affecting longer stretches of DNA.

أخطاء أثناء تضاعف الDNA والتي من الممكن أن تؤدي إلى حدوث طفرة استبدال أو طفرة إضافة أو حذف.

✓ In many cases, the error will be corrected by DNA proofreading and repair systems. Otherwise, the incorrect base will be used as a template in the next round of replication, resulting in a mutation.

في الكثير من الأحيان يتم تصحيح هذه الأخطاء عن طريق أنظمة تصحيح الأخطاء. في حال لم يتم تصحيح الخطأ، ستستخدم القاعدة الخاطئة كقالب عند مضاعفة جزيء ال DNA مما يؤدي إلى حدوث طفرات.

✓ Such mutations are called spontaneous mutations.

تسمى مثل هذه الطفرات بالطفرات التلقائية.

2. Mutations due to chemical or physical mutagens.

بسبب مسبب كيميائي أو فيزيائي.

✓ Mutagens: physical and chemical agents that interact with DNA in ways that cause mutation.

هي عوامل كيميائية وفيزيائية تتفاعل من ال DNA بطريقة تحدث طفرة.

✓ For example:

∝ Mutagenic radiation, a physical mutagen:

a. Ultraviolet (UV) light, which can cause disruptive thymine dimers in DNA.
b. X-rays.

∝ Chemical mutagens:

a. Nucleotide analogs are chemicals similar to normal DNA nucleotides but that pair incorrectly during DNA replication.

نظائر النيوكليوتيد عبارة عن مواد كيميائية تشبه النيوكليوتيدات الطبيعية في ال DNAولكنها ترتبط بنيوكليوتيد غير صحيح أثناء عملية التضاعف.

b. Other chemical mutagens interfere with correct DNA replication by inserting themselves into the DNA and distorting the double helix.

بعض المواد الكيميائية تحدث أخطاء في عملية التضاعف عن طريق إدخال نفسها لجزيء الحمض النووي مؤديةً إلى تشويه تركيبه.

c. Other mutagens cause chemical changes in bases that change their pairing properties.

تؤدي بعض المواد إلى تغيير قدرة القاعدة على الارتباط بالقاعدة المناسبة لها.

✓ Most mutagens are carcinogenic.

معظم مسببات الطفرات تسبب حدوث السرطان.

- **What is a gene?**

RAMA ABBADI

- A gene is a region of DNA that can be expressed to produce a final functional product that is either a polypeptide or an RNA molecule.

الجين هو منطقة في الحمض النووي يمكنها انتاج جزيء وظيفي سواء سلسلة عديد ببتيد أو جزيء RNA.

RAMA ABBADI