

Meccanismi molecolari di trasduzione del segnale

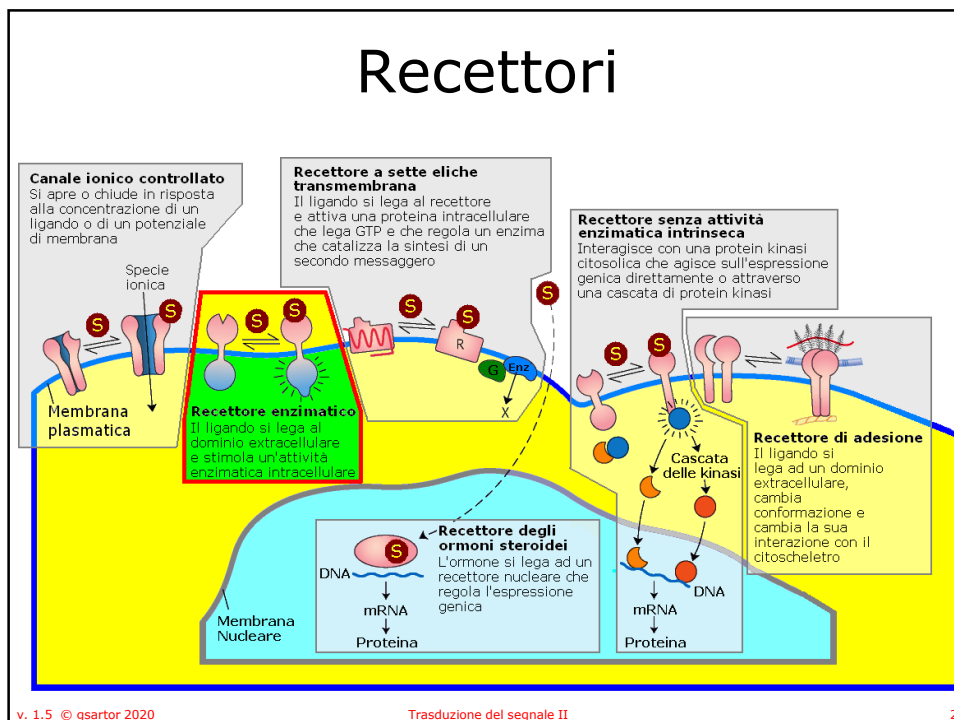


Copyright © 2001-2020 by Giorgio Sartor.
All rights reserved.

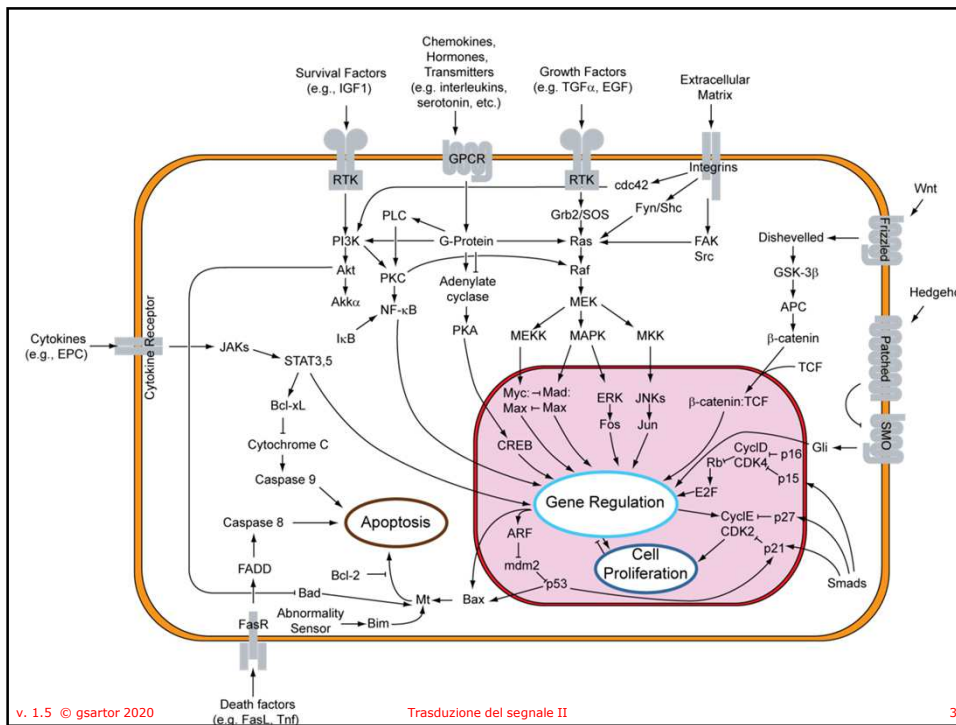
M04-02 - Versione 1.5 - 30/01/2020

1

Recettori



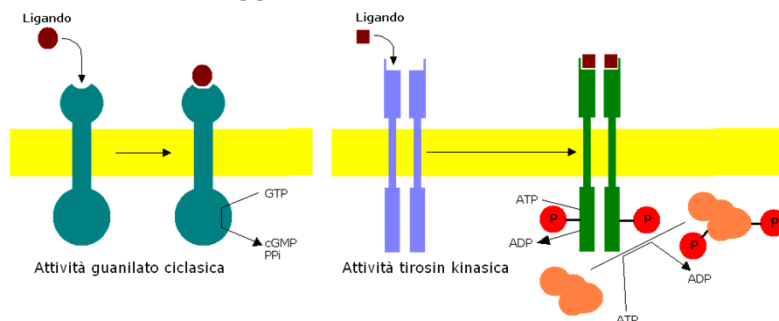
2



3

Recettori con attività enzimatica intrinseca

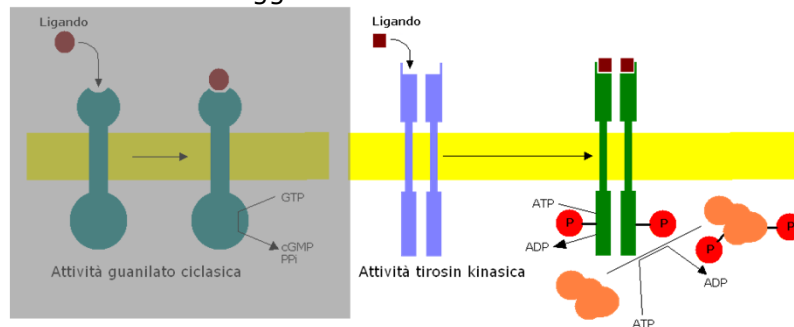
- Recettori transmembrana che contengono ed esprimono attività enzimatiche.
- Quando uno di questi recettori viene attivato da un ligando extracellulare, catalizza direttamente la produzione di un secondo messaggero intracellulare.



4

Recettori con attività enzimatica intrinseca

- Recettori transmembrana che contengono ed esprimono attività enzimatiche.
- Quando uno di questi recettori viene attivato da un ligando extracellulare, catalizza direttamente la produzione di un secondo messaggero intracellulare.



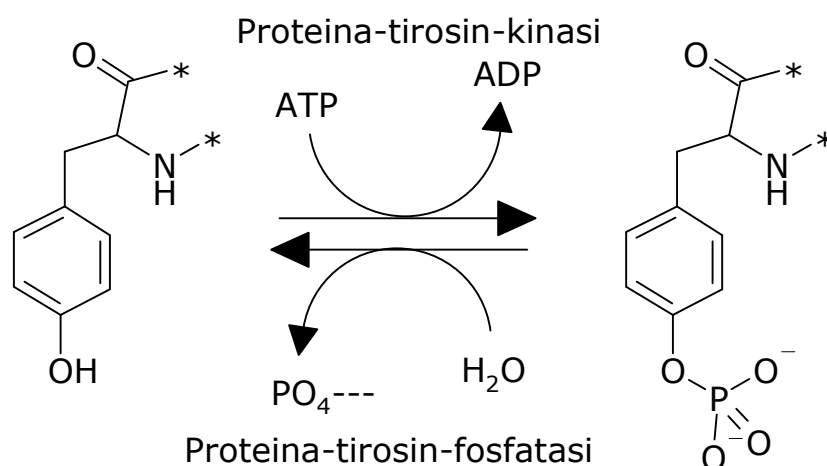
v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

5

5

Fosforilazione in tirosina



v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

6

6

Molecole segnale

Ligando segnale	Recettore	Risposte
Epidermal Growth Factor (EGF)	EGFR	Stimola la proliferazione in diversi tipi di cellule
Insulina	Recettore per l'insulina	Stimola l'utilizzo dei carboidrati e la sintesi proteica
Insulin-like Growth Factor (IGF-1 e IGF-2)	IGFR-1	Stimola la crescita cellulare e la sopravvivenza
Nerve Growth Factor (NGF)	Trk A	Stimola la crescita cellulare e la sopravvivenza di alcuni neuroni
Platelet-derived Growth Factor (PDGF AA, BB, AB)	PDGFR (α e β)	Stimola la sopravvivenza, la crescita e la proliferazione in diversi tipi di cellule
Macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF)	M-CSFR	Stimola la proliferazione e il differenziamento in monociti e macrofagi
Fibroblast Growth Factor (FGF-1 -> FGF-24)	FGF-R1 -> FGF-R4 (e isoforme)	Stimola la proliferazione di diversi tipi di cellule, inibisce il differenziamento in alcuni precursori cellulari
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	VEGFR	Stimola angiogenesi

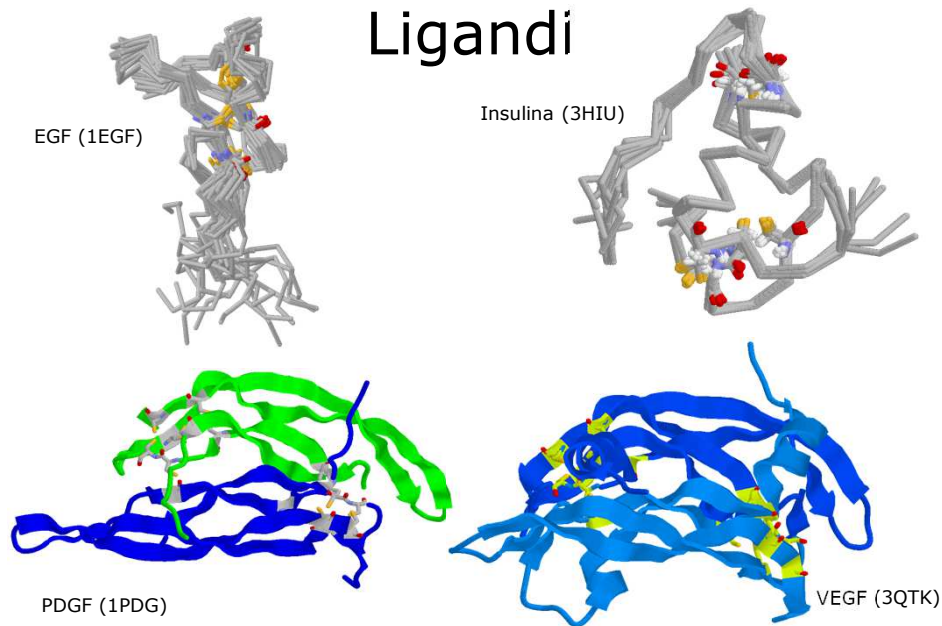
v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

7

7

Ligandi



v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

8

8

Molecole segnale

Ligando segnale	Recettore	Risposte
Epidermal Growth Factor (EGF)	EGFR	CONTROLLO DELL'ESPRESSIONE GENICA
Insulina	Recettore per l'insulina	
Insulin-like Growth Factor (IGF-1 e IGF-2)	IGFR-1	
Nerve Growth Factor (NGF)	Trk A	
Platelet-derived Growth Factor (PDGF AA, BB, AB)	PDGFR (α e β)	
Macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF)	M-CSFR	
Fibroblast Growth Factor (FGF-1 -> FGF-24)	FGF-R1 -> FGF-R4 (e isoforme)	
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	VEGFR	

v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

9

9

Dimeri e oligomeri

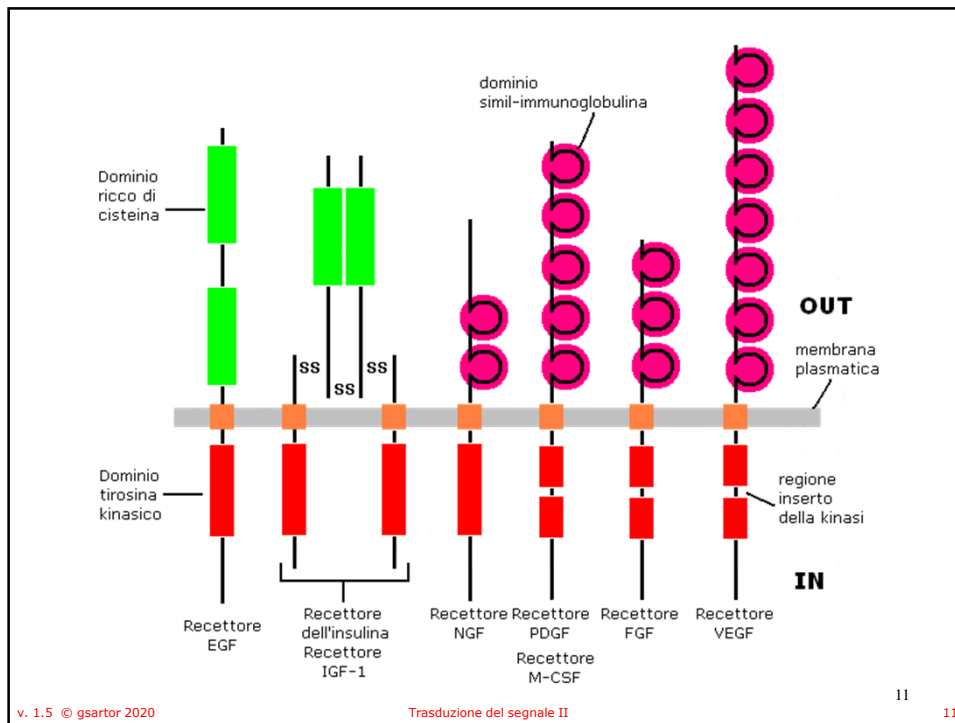
- Ligando bivalente (VEGF, PDGF)
- Variazione conformazionale indotta dal ligando (EGF)
- Variazione conformazionale intracomplesso (insulina)

v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

10

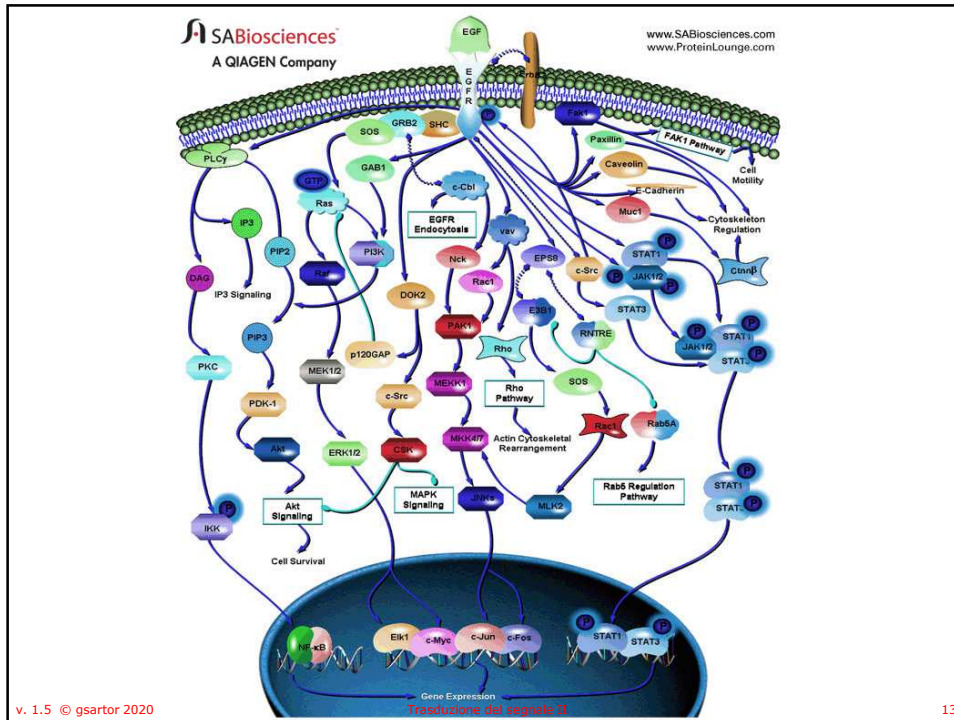
10



11

EGF – EGFR
 Epidermal Growth Factor
 Epidermal Growth Factor Receptor

12



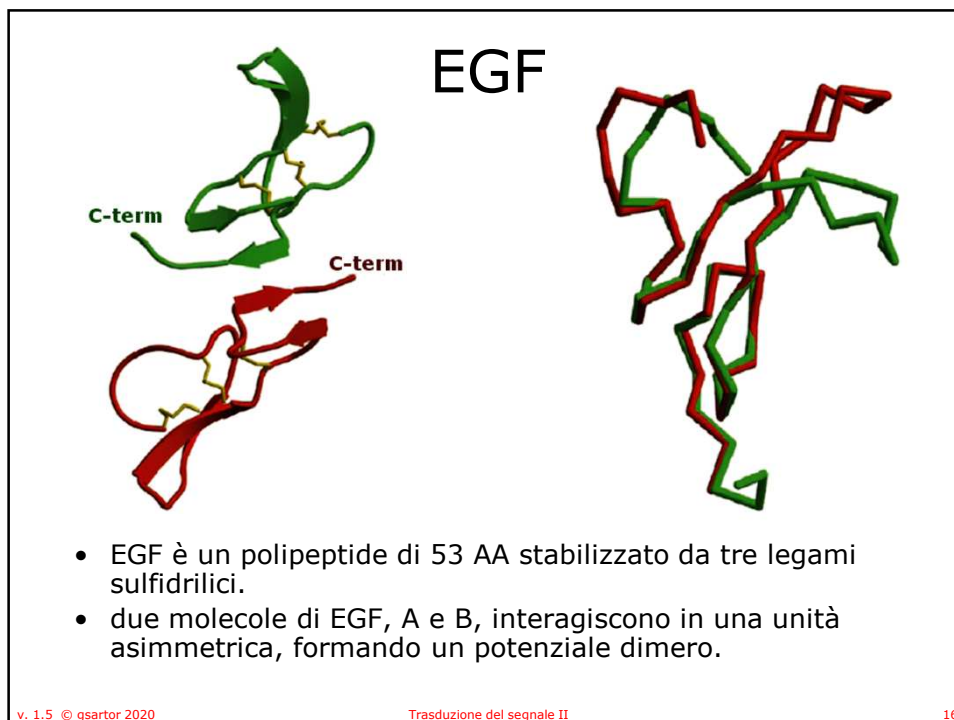
13



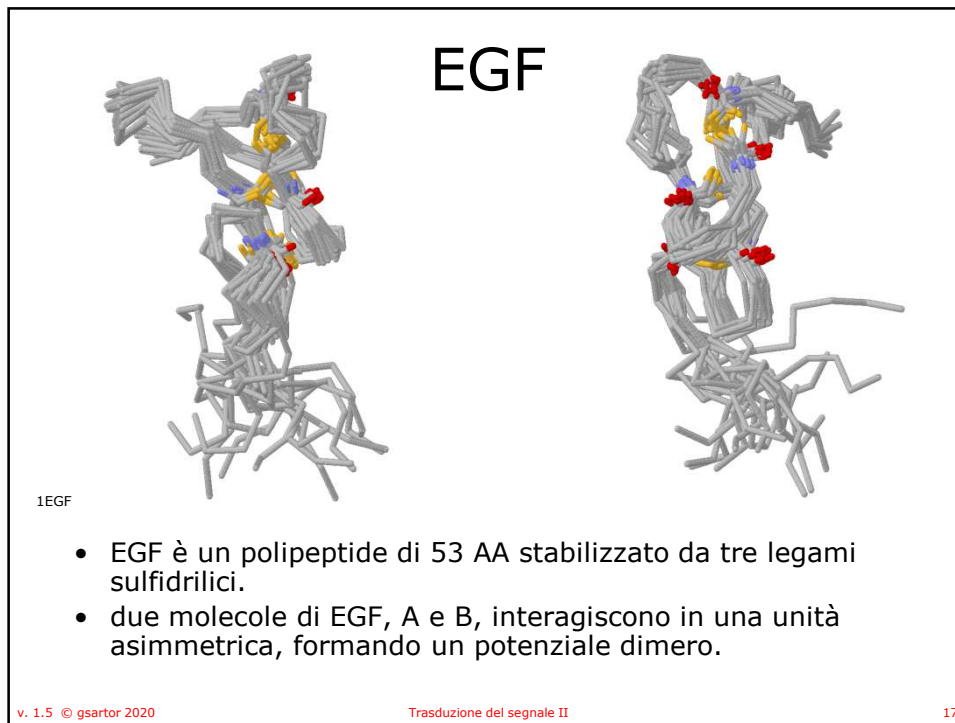
14



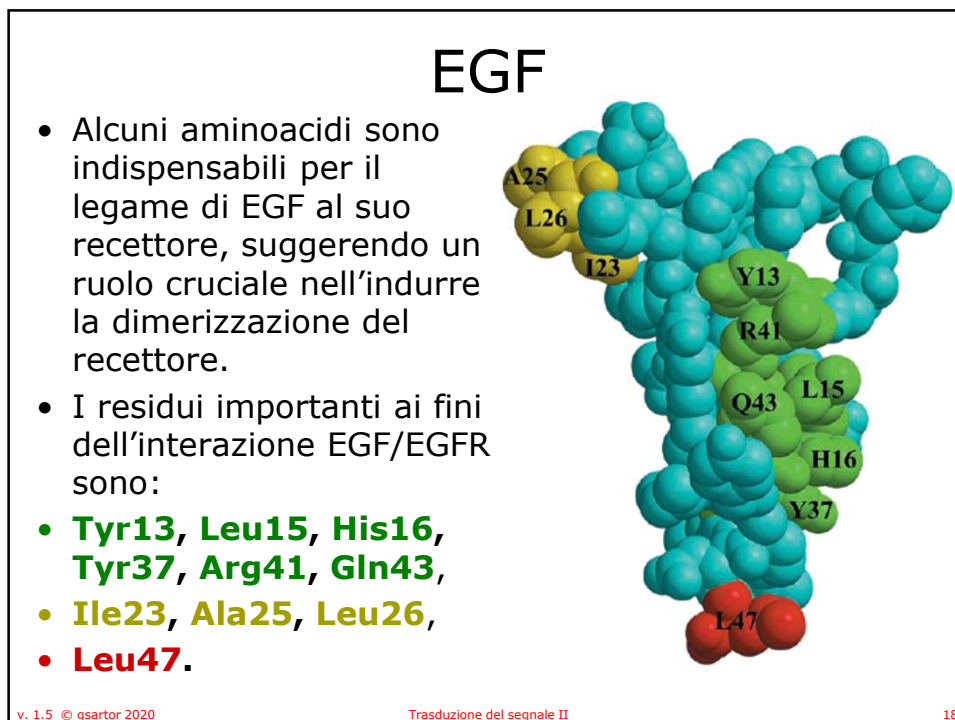
15



16



17



18

EGFR

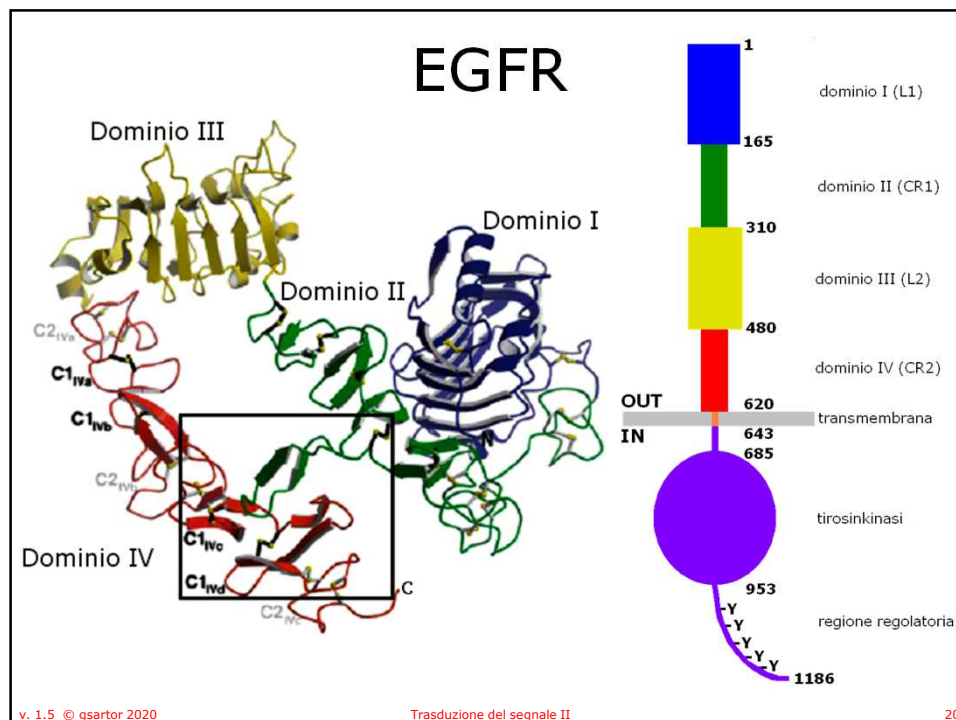
- I recettori per EGF, chiamati **ErbB-1**, (dal gene, ErbB, derivato dall'oncogene virale per il quale sono omologhi: **Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene**);
- Sono costituiti da:
 - una regione extracellulare costituita da circa 620 aminoacidi,
 - una singola regione transmembrana,
 - una regione citoplasmatica con attività tirosinkinasi e
 - una corta regione che connette queste ultime.
- La regione extracellulare di ogni famiglia è fatta da quattro sottodomini: L1, CR1, L2 e CR2
 - **L** significa *leucine-rich* e **CR** significa *cysteine-rich*.

v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

19

19

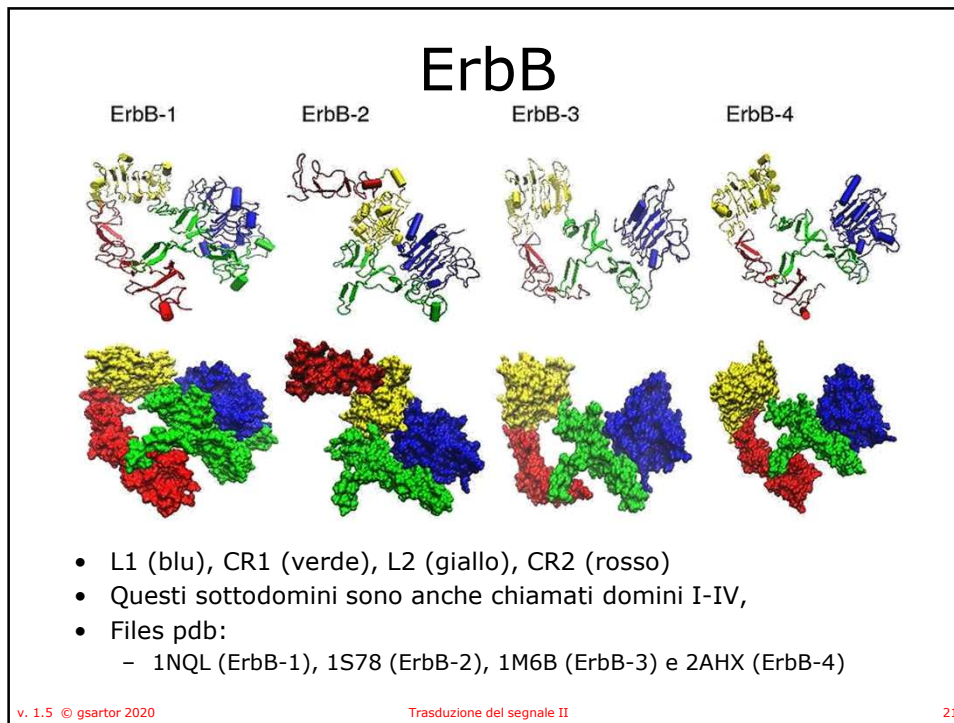


v. 1.5 © gsartor 2020

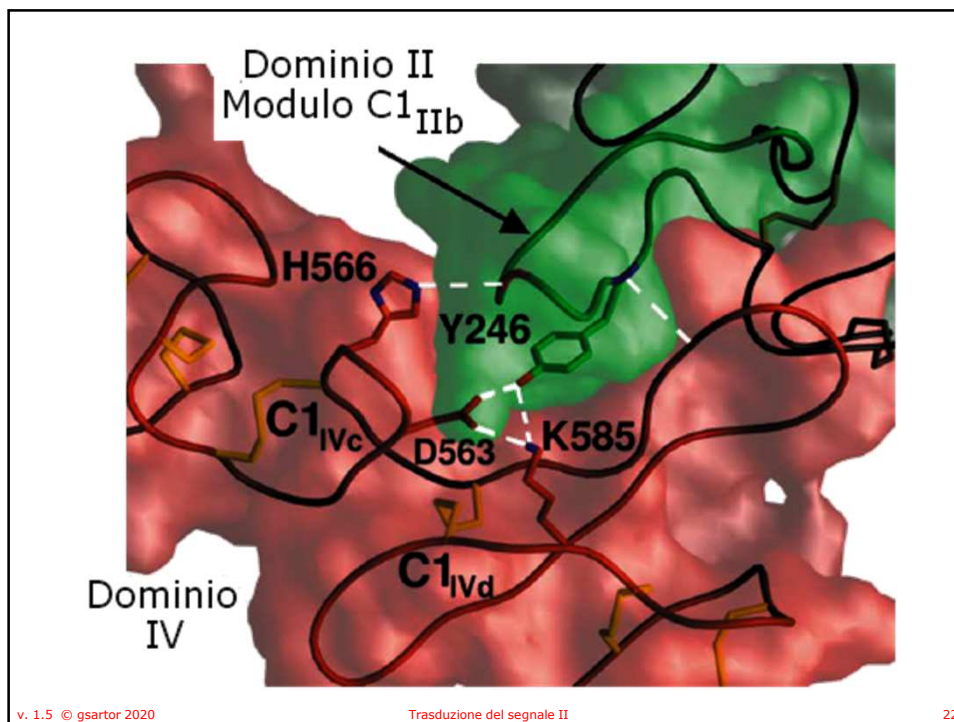
Trasduzione del segnale II

20

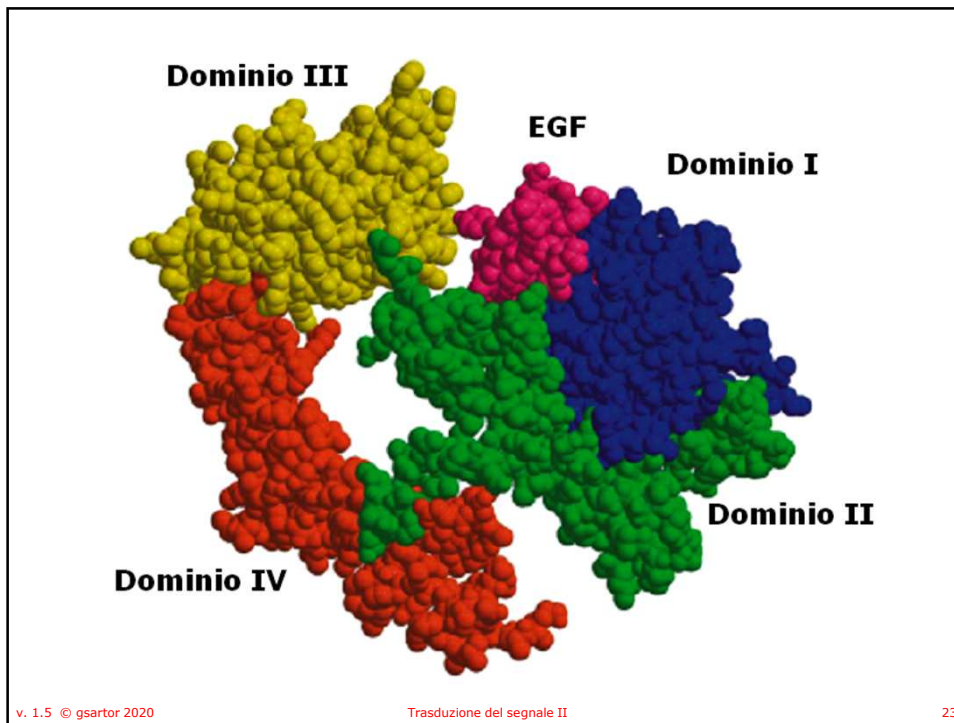
20



21



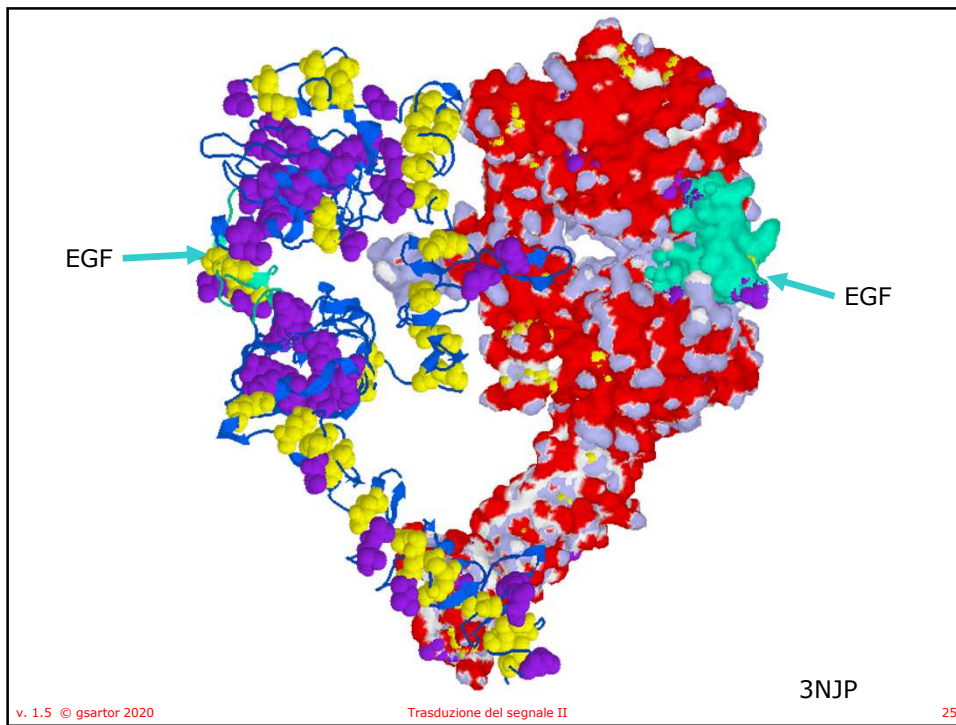
22



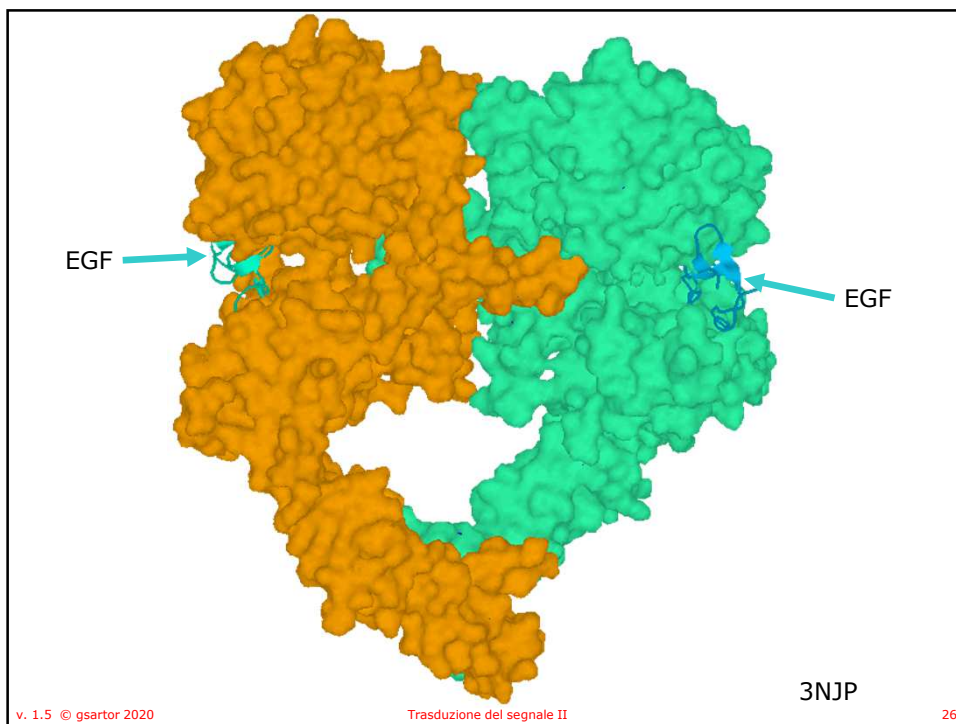
23



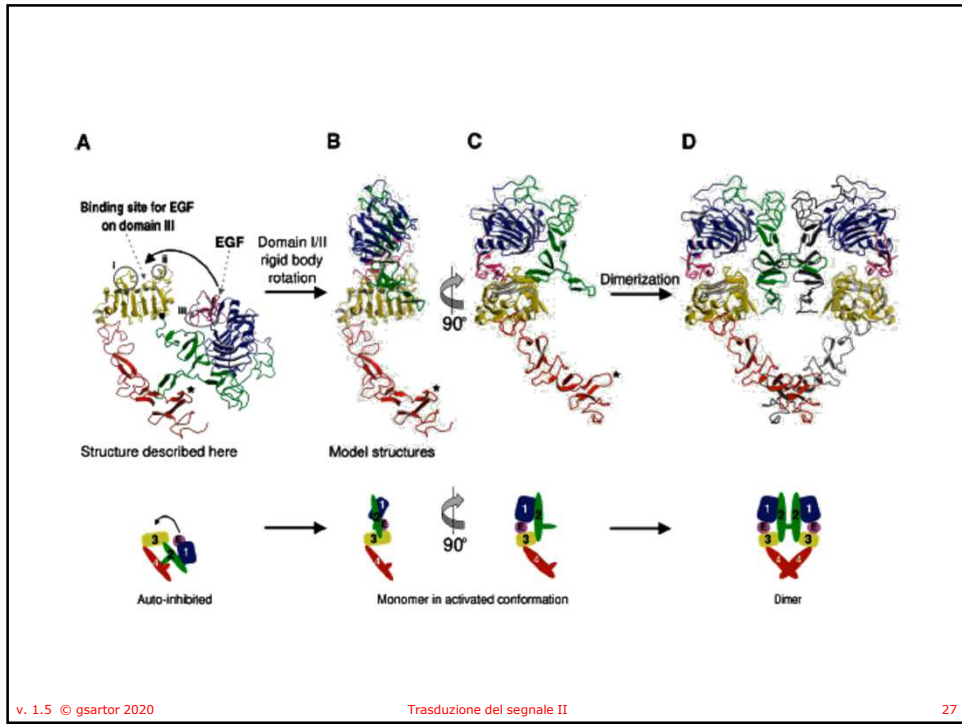
24



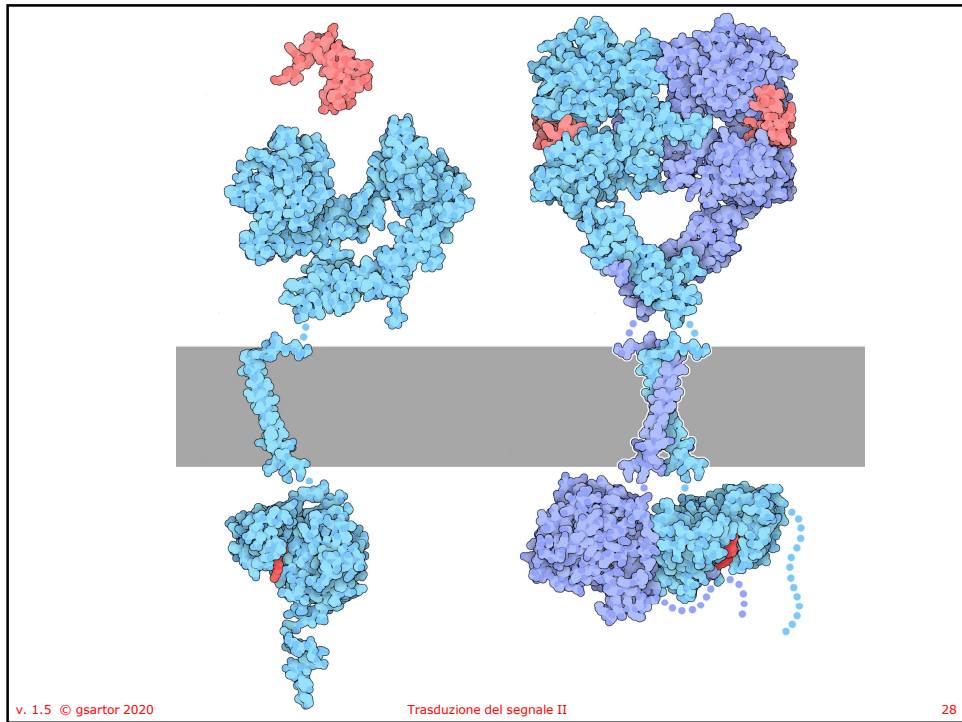
25



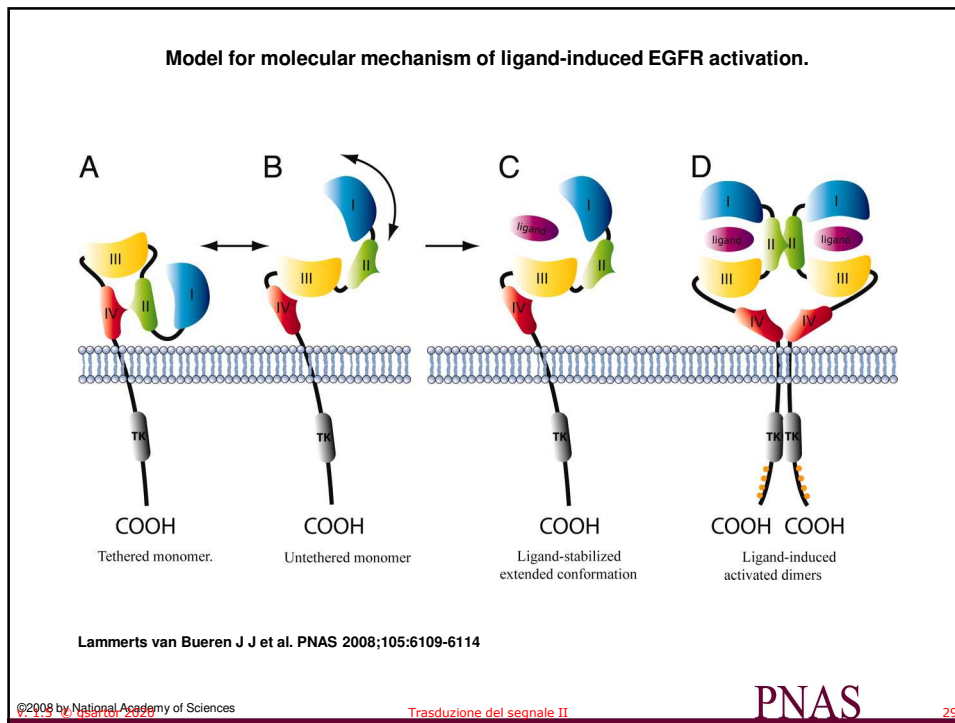
26



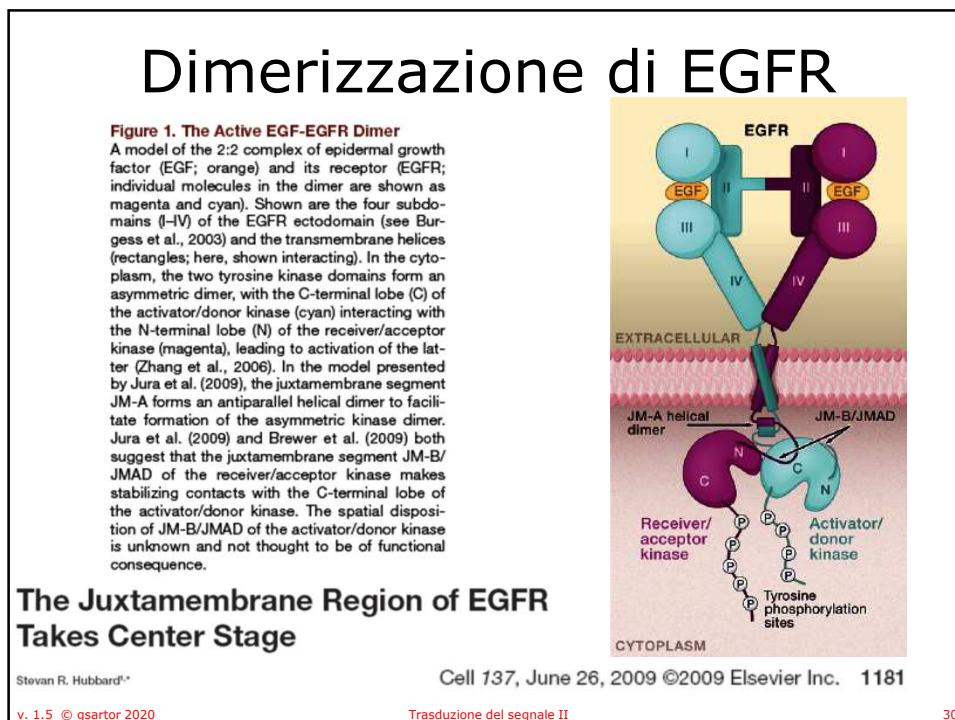
27



28



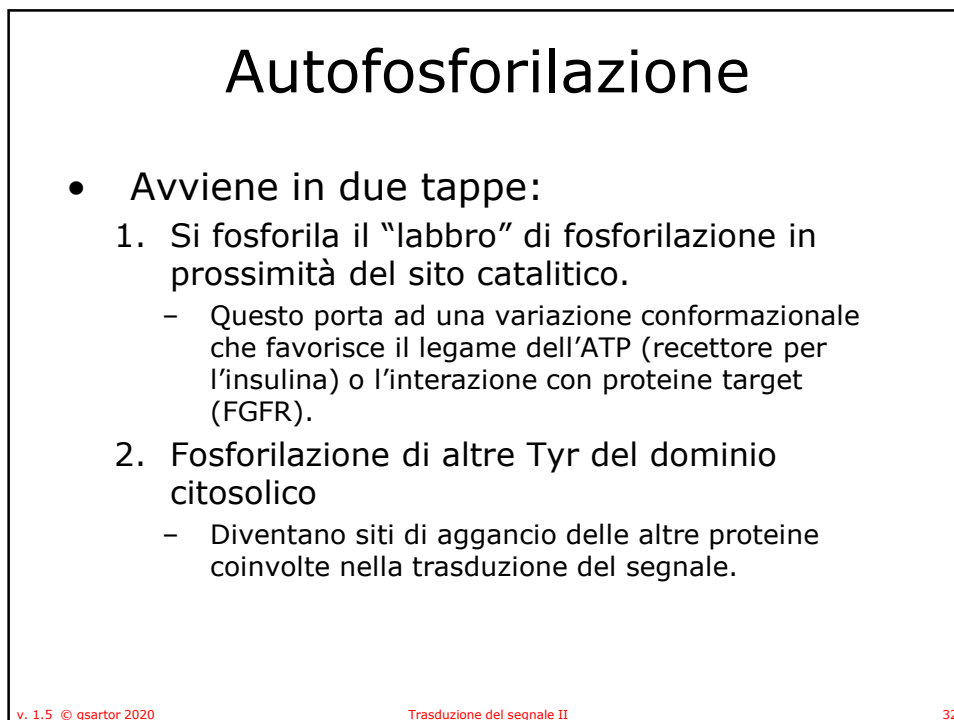
29



30



31



32

Autofosforilazione

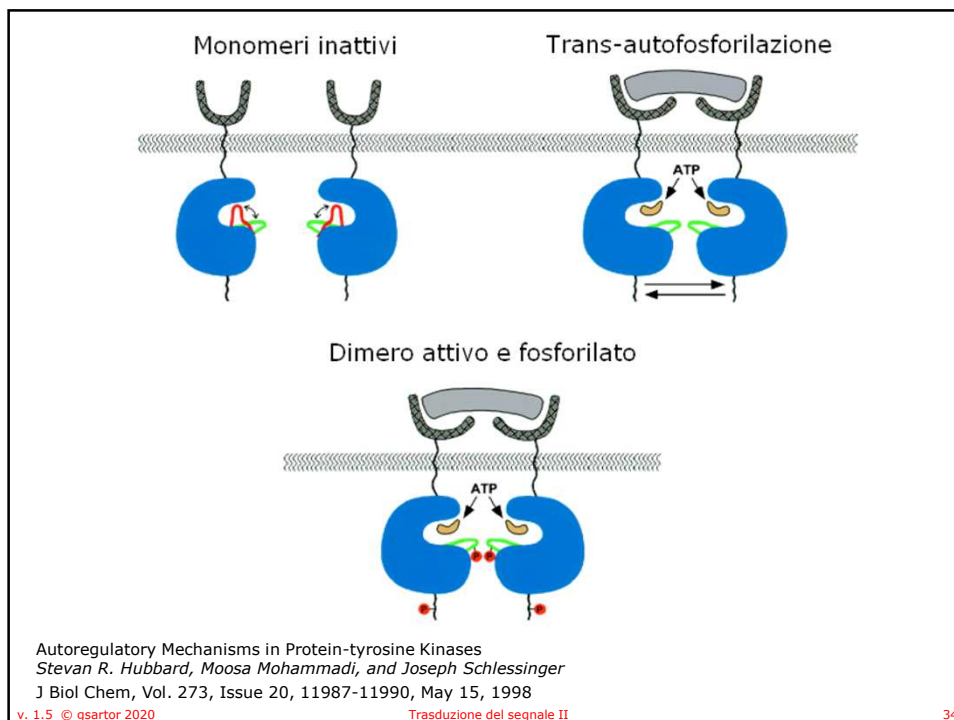
- Per alcuni recettori (insulina) le subunità sono legate in modo covalente e l'autofosforilazione avviene solo in presenza dell'agonista.

v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

33

33



34

Dominio kinasico di EGFR

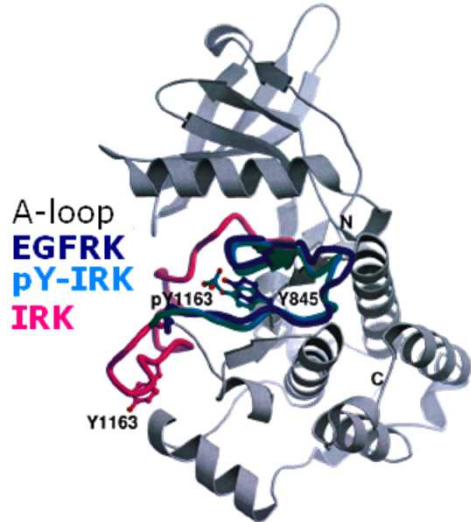


Fig. 3. The bilobed structure of the EGF receptor protein kinase domain. The upper N-terminal lobe contains a major α -helix and a glycine rich ATP-phosphate binding loop, and the lower C-terminal lobe contains the catalytic and activation loops. The activation loop of non-phosphorylated EGF receptor kinase is dark blue, that of the superimposed phosphorylated insulin receptor kinase is green, and that of the non-phosphorylated insulin receptor kinase is red. Y845 is the unphosphorylated tyrosine from the EGF receptor kinase, and this is superimposed in the phosphorylated tyrosine (pY1163) of the insulin receptor kinase in its active conformation. The activation loop of the EGF receptor kinase is fixed in an active conformation despite the lack of phosphorylation. This figure is reproduced from [3], with permission of Elsevier.

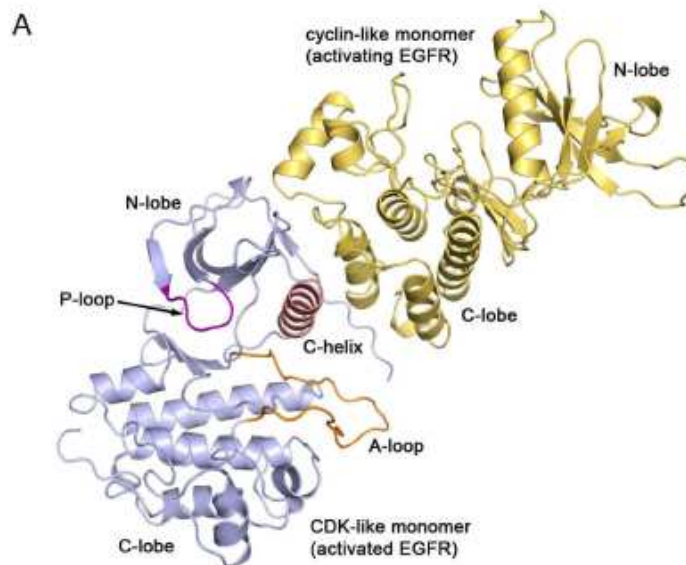
The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer
Robert Roskoski Jr.
Biochemical and Biophysical Research Communications 319 (2004) 1–11

v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

35

35

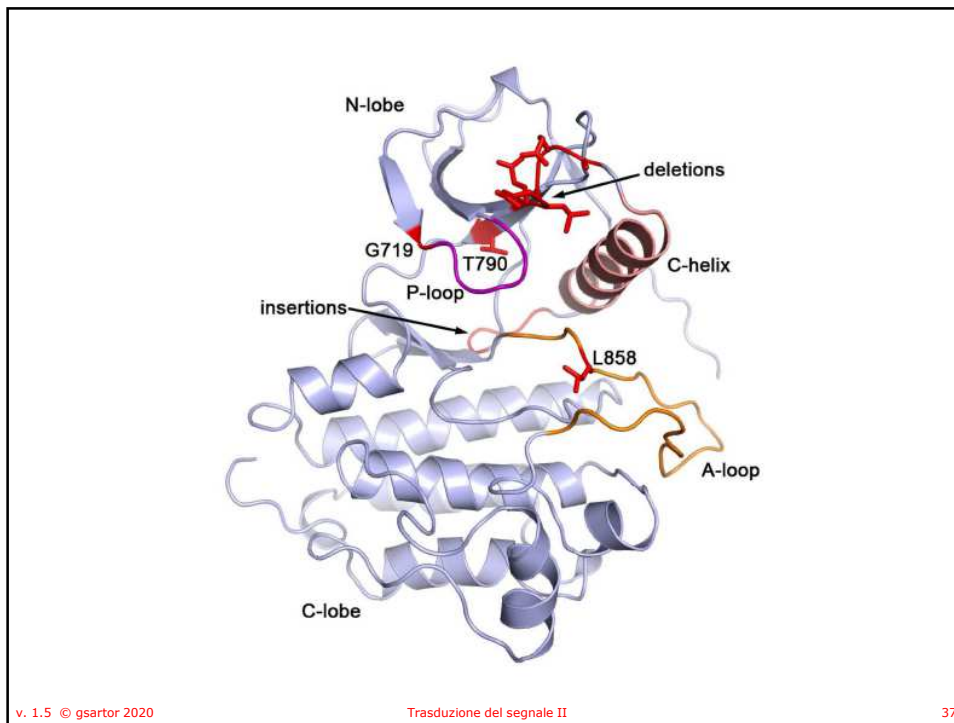


v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

36

36



37

A

B

C

Figure 1. Ligand-Induced Dimerization of EGFR and Active and Inactive States of Its Kinase Domain

(A) General view of the ligand-induced dimerization and activation process of EGFR. The kinase domain is activated through a previously unknown mechanism.

(B) Detailed view of the catalytic site of the EGFR kinase domain in the active conformation. Leu834 and L837 are surface exposed and the Lys721/Glu738 ion pair is intact in this conformation.

(C) Detailed view of the catalytic site in the inactive conformation. Leu834 and L837 pack against helix α C, preventing the formation of the Lys721/Glu738 ion pair. The right panel shows the electron density around residues 834–838 for the V924R kinase domain mutant, at 3 σ from a simulated annealing omit map with coefficients $(F_o - F_c)e^{i\phi}$, where the calculated structure factors are generated from a model that does not contain these residues. The structures shown in (B) and (C) were determined in the absence of drug molecules as part of this work and are similar to structures determined previously in complex with the drugs Erlotinib and Lapatinib, respectively (Stamos et al., 2002; Wood et al., 2004).

An Allosteric Mechanism for Activation of the Kinase Domain of Epidermal Growth Factor Receptor

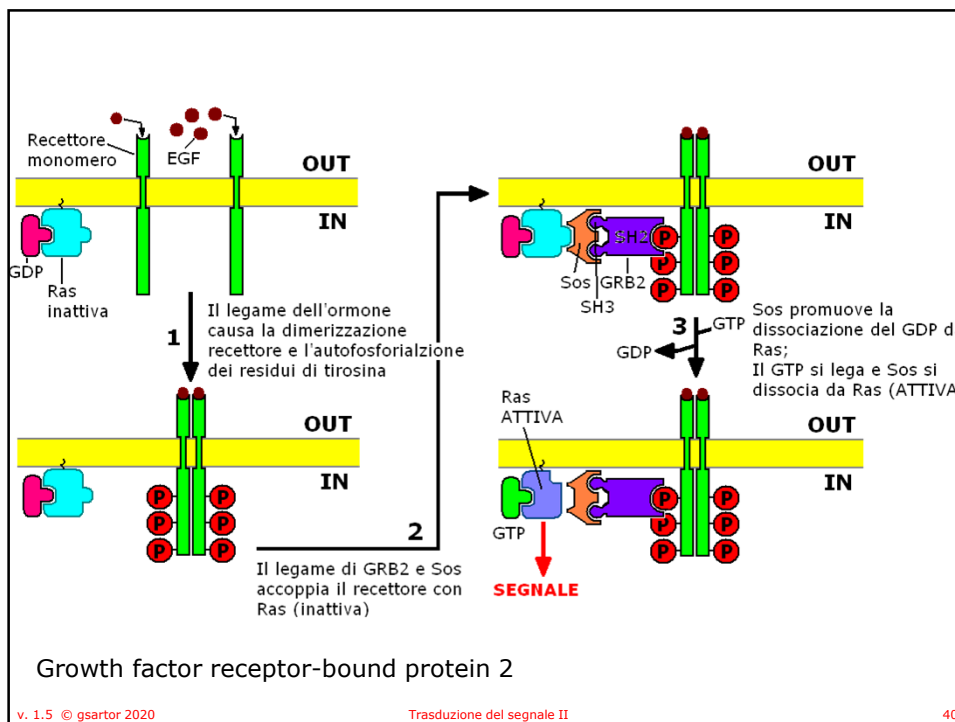
Xuwei Zhang,¹ Qian Chen,¹ Duofu Gao,¹ Kui Shen,^{3,4} Philip A. Cole,³ and John Kuriyan¹

Cell 125, 1137–1149, June 16, 2006 38

38



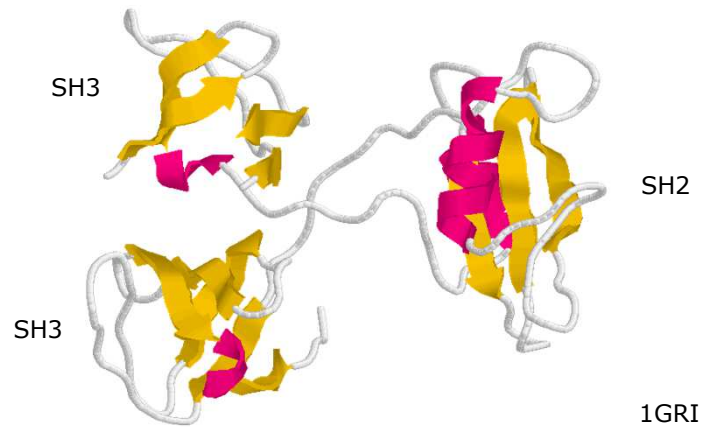
39



40

Proteine di raccordo

- **GRB2** Growth factor receptor-bound protein 2
 - Contiene un dominio SH2 che lega sequenze di Tyr fosforilate e due domini SH3 che formano complessi con regioni ricche di prolina di altre proteine.



v. 1.5 © gsartor 2020

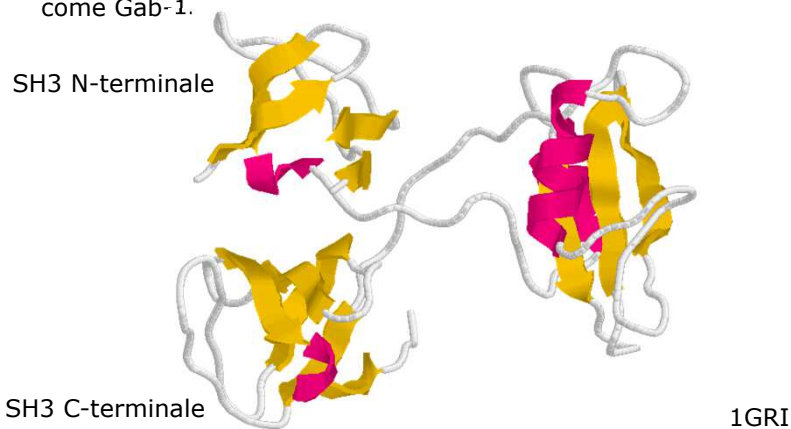
Traduzione del segnale II

41

41

Proteine di raccordo

- Il dominio SH3 N-terminale lega sequenze ricche di prolina e lega Ras-guanine exchange factor SOS.
- Il dominio SH3 C-terminale lega peptidi che possiedono il motivo P-X-I/L/V/-D/N-R-X-X-K-P e si legano specificatamente a proteine come Gab-1.



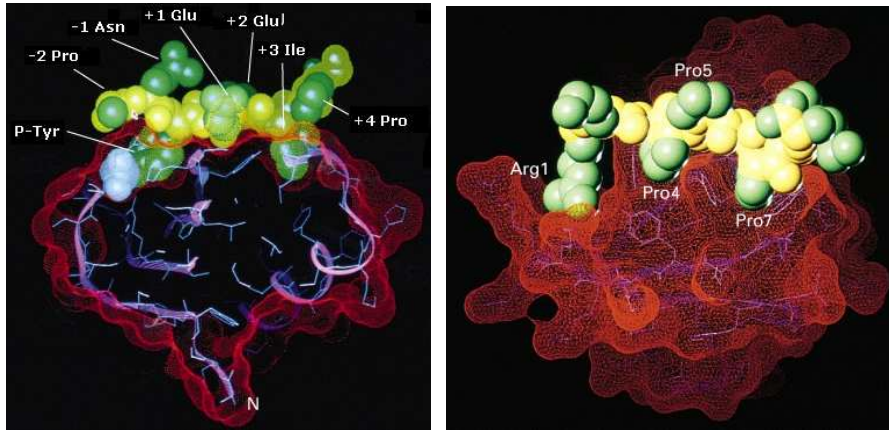
v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

42

42

GRB2



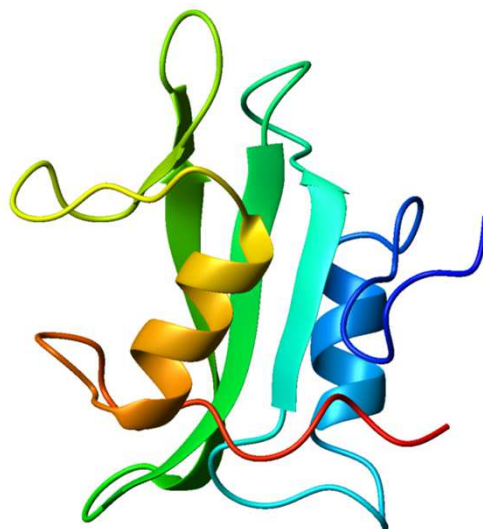
v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

43

43

Src Homology 2



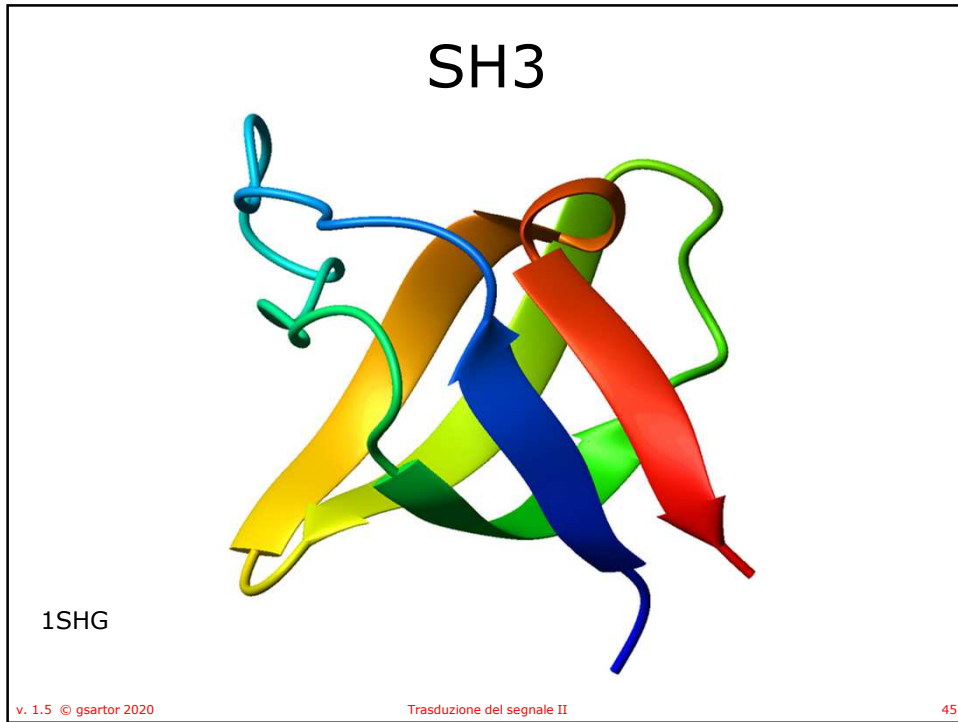
1KKA

v. 1.5 © gsartor 2020

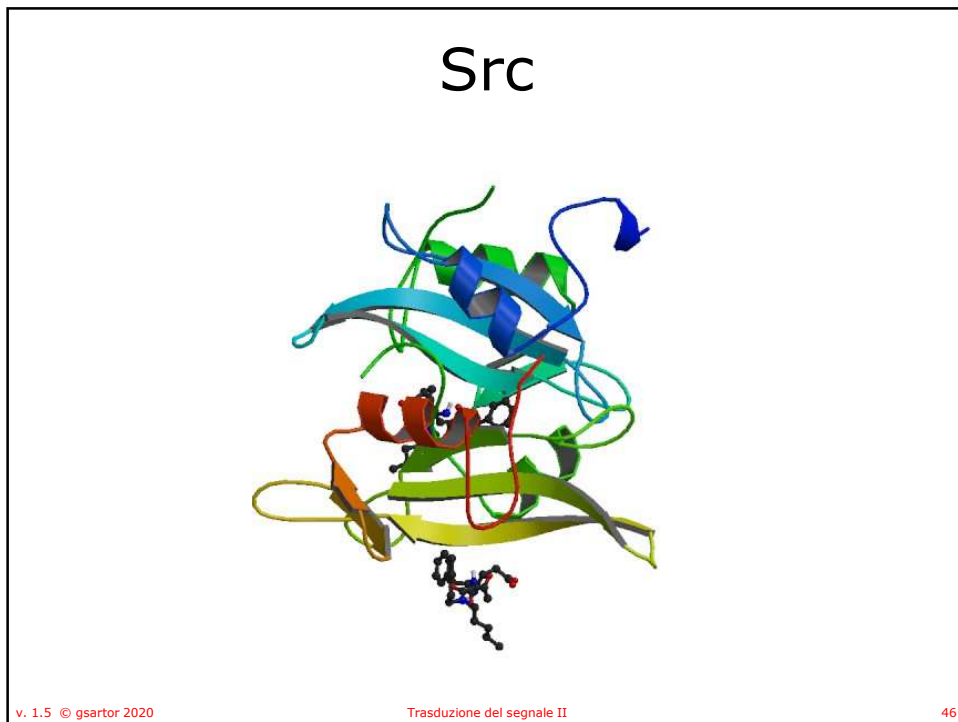
Trasduzione del segnale II

44

44




45



46

Sarcoma di Rous

 The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1966
Peyton Rous, Charles B. Huggins

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1966
Peyton Rous
Charles B. Huggins



Peyton Rous



Charles Brenton Huggins

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1966 was divided equally between Peyton Rous *"for his discovery of tumour-inducing viruses"* and Charles Brenton Huggins *"for his discoveries concerning hormonal treatment of prostatic cancer"*.

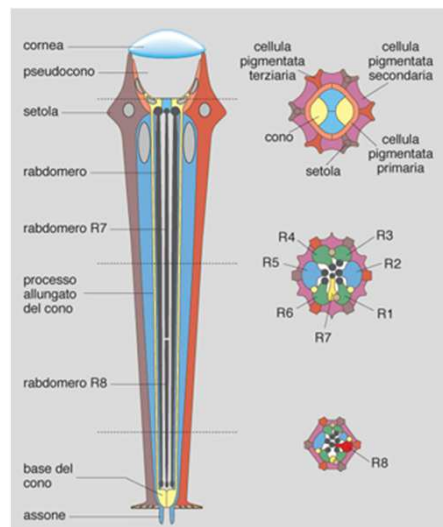
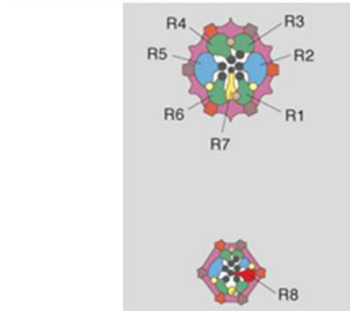
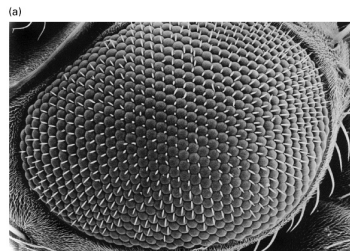
v. 1.5 © gsartor 2020

Photos: Copyright © The Nobel Foundation
Traduzione del segnale II

47

47

Ommatide in *Drosophila*



v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

48

48

20.4 Analysis of eye development in *Drosophila* has provided insight into RTK signaling pathways

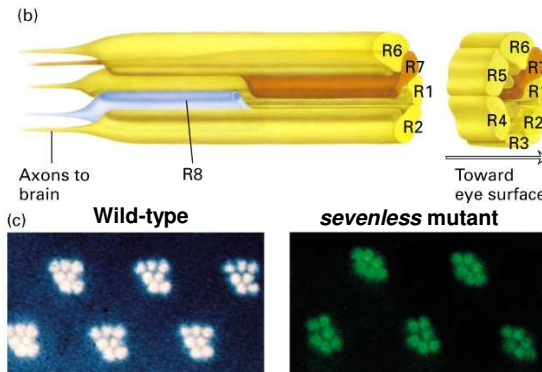


Figure 20-24
Molecular Cell Biology, 4th edition
Harvey Lodish, Arnold Berk, S Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore, and James Darnell.

Nello sviluppo degli ommatidi viene espressa una proteina (Boss: Bride of Sevenless) sulla superficie di R8. Questa proteina si lega ad un recettore RTK (SevRTK) sulla superficie di R7 la quale si evolve in un neurone fotosensibile. In mutanti *sev⁻* non vi è tale interazione e R7 non si sviluppa.

20.4 Genetic analysis of induction of R7 photoreceptor in the *Drosophila* eye

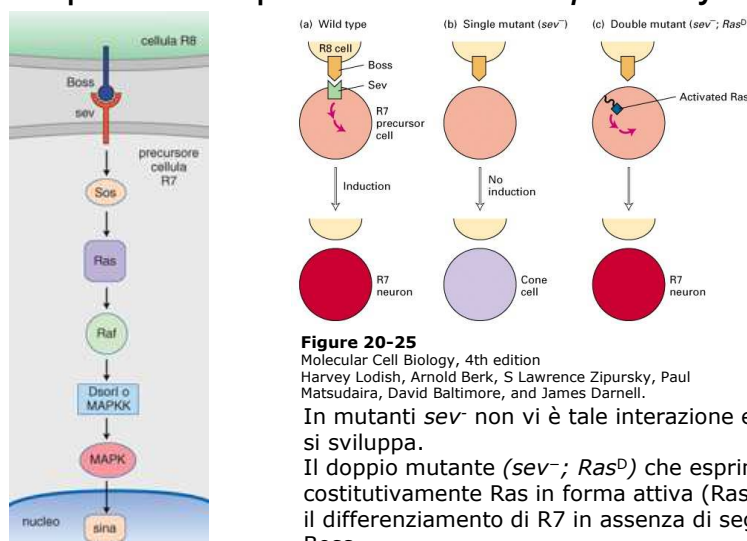


Figure 20-25
Molecular Cell Biology, 4th edition
Harvey Lodish, Arnold Berk, S Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore, and James Darnell.

In mutanti *sev⁻* non vi è tale interazione e R7 non si sviluppa.

Il doppio mutante (*sev⁻; Ras^D*) che esprime su R7 costitutivamente Ras in forma attiva (*Ras^D*) induce il differenziamento di R7 in assenza di segnale da Boss.

Sos-Ras

- Sos viene rilocalizzato dal citosol alla membrana dopo legame con GRB2 che lo porta a contatto con Ras-GDP;
- Il contatto Sos Ras-GDP provoca variazioni conformazionali nelle zone Switch I e Switch II;
- Si apre la tasca che lega il GDP che scambia con il GTP (100 volte più concentrato nella cellula);

v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

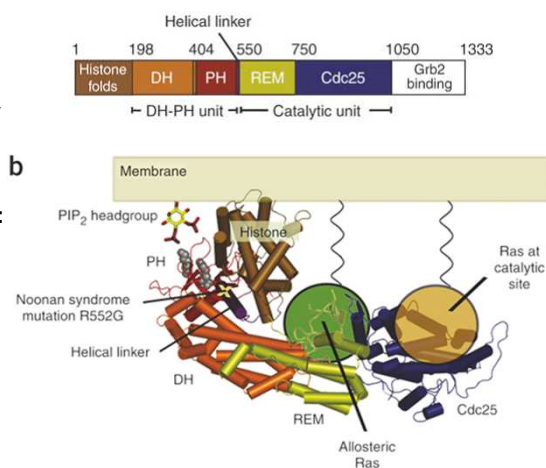
51

51

hSOS1: struttura e organizzazione

hSOS1 è composto da 1300 aminoacidi e suddiviso in diversi domini:

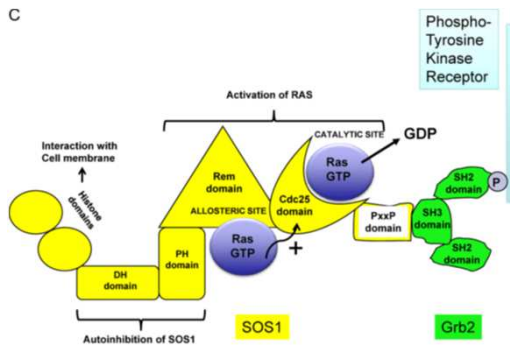
- PxxP: dominio ricco di proline, riconosciuto da SH3 di Grb2
- REM (Ras Exchange Motif): sito di attivazione allosterica
- CDC25 (cell division cycle 25): sito attivo, promuove lo scambio nucleotidico.
- Dominio PH (Pleckstrin Homology)
- Dominio DH (Dbl Homology)
- Domini tandem di ripiegamento istonico



52

52

Regolazione della via Ras da parte di SOS1



- Attivazione del recettore tirosin-kinasico; coda di Tyr fosforilate.
- Legame di Grb2 alle Tyr fosforilate.
- Legame di SOS1 a Grb2 (SH3 riconosce PxxP)

PREREQUISITO FONDAMENTALE PER ATTIVAZIONE DI RAS

Il posizionamento in membrana di SOS facilita l'interazione con Ras e la sua attivazione.

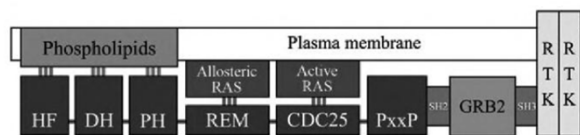
53

53

SOS: conformazione auto-inibita

Interazione di SOS1 con Ras

- Dominio CDC25: sito attivo per scambio nucleotide
- Dominio REM: sito allosterico



Equilibrio tra CONFORMAZIONE AUTO-INIBITA e non auto-inibita di SOS1.



Auto-inibizione di SOS

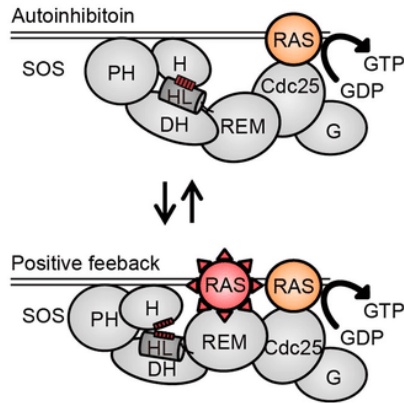
SOS1 non legato a membrana è in conformazione auto-inibita

- Sito allosterico di REM nascosto da domini HF e PH

54

54

SOS: attivazione allosterica



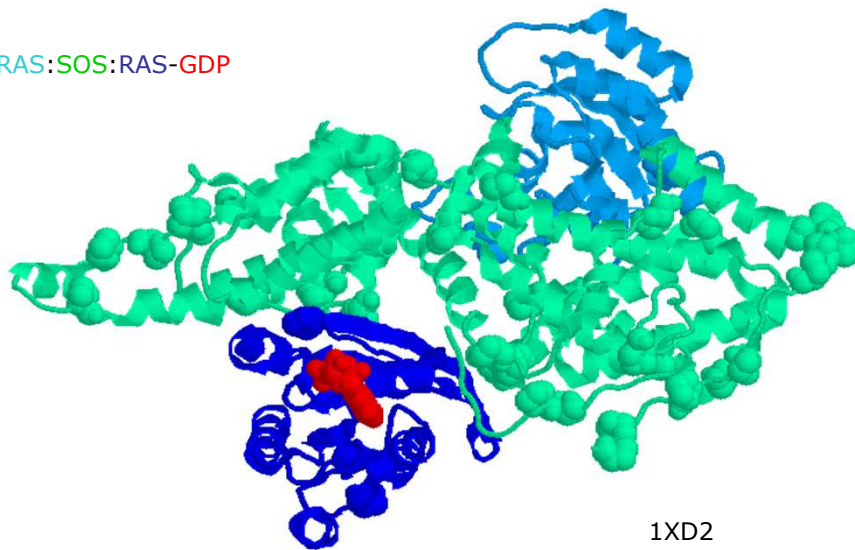
- **Dopo la traslocazione in membrana:**
 - Legame dei domini HF e PH ai fosfolipidi di membrana
 - Rottura legami intramolecolari auto-inibitori
 - **Esposizione del sito allosterico in REM**
- **legame di Ras a CDC25 e attività di scambio nucleotidico**
- ATTIVAZIONE ALLOSTERICA**
- **Legame di RAS-GTP al sito allosterico (REM)**
 - Rotazione tra dominio REM e forcella a elica del sito catalitico CDC25
 - riduzione ingombro sterico nel sito catalitico

55

55

Son of Sevenless (SOS)

RAS:SOS:RAS-GDP



v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

56

56

Proteine di raccordo

- **GRB2** Growth factor receptor-bound protein 2
 - Contiene un dominio SH2 che lega sequenze di Tyr fosforilate e due domini SH3 che formano complessi con regioni ricche di prolina di altre proteine.

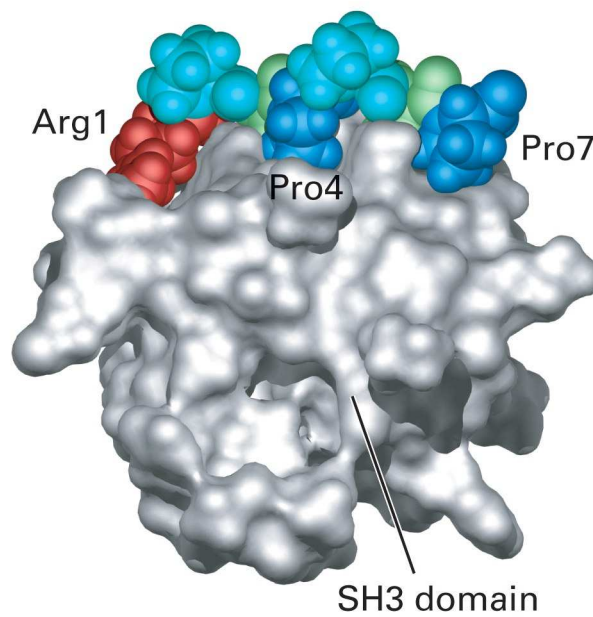


v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

57

57

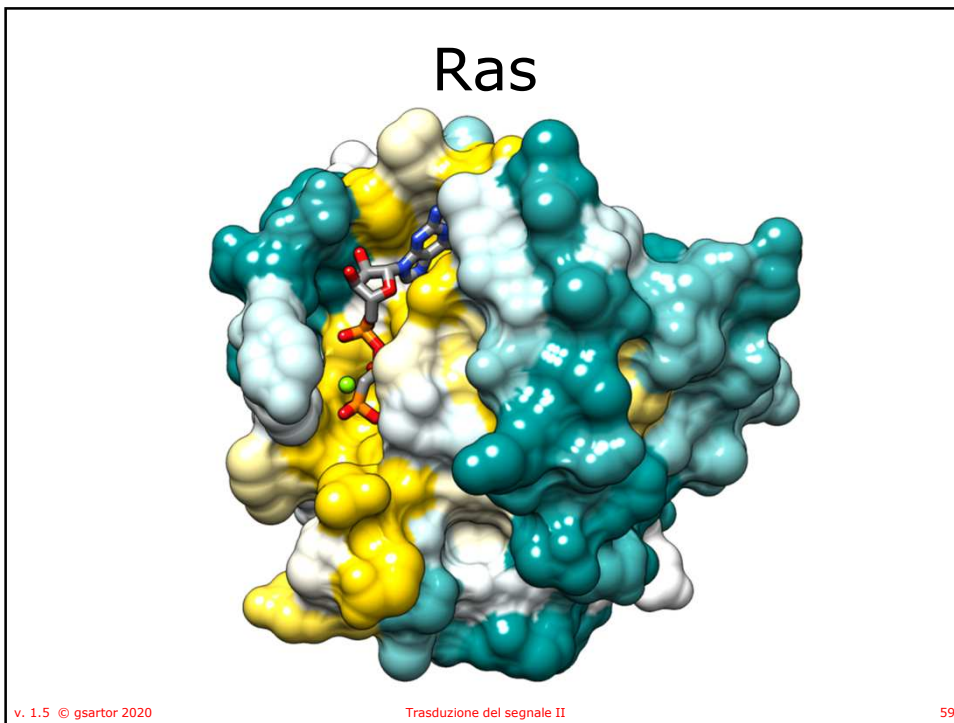


v. 1.5 © gsartor 2020

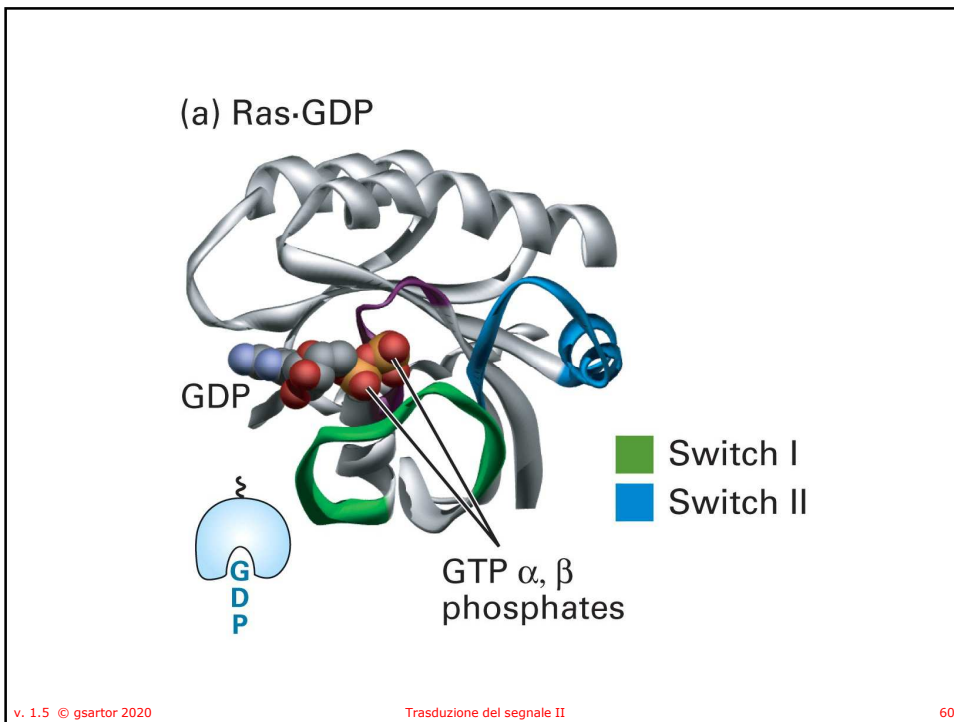
Traduzione del segnale II

58

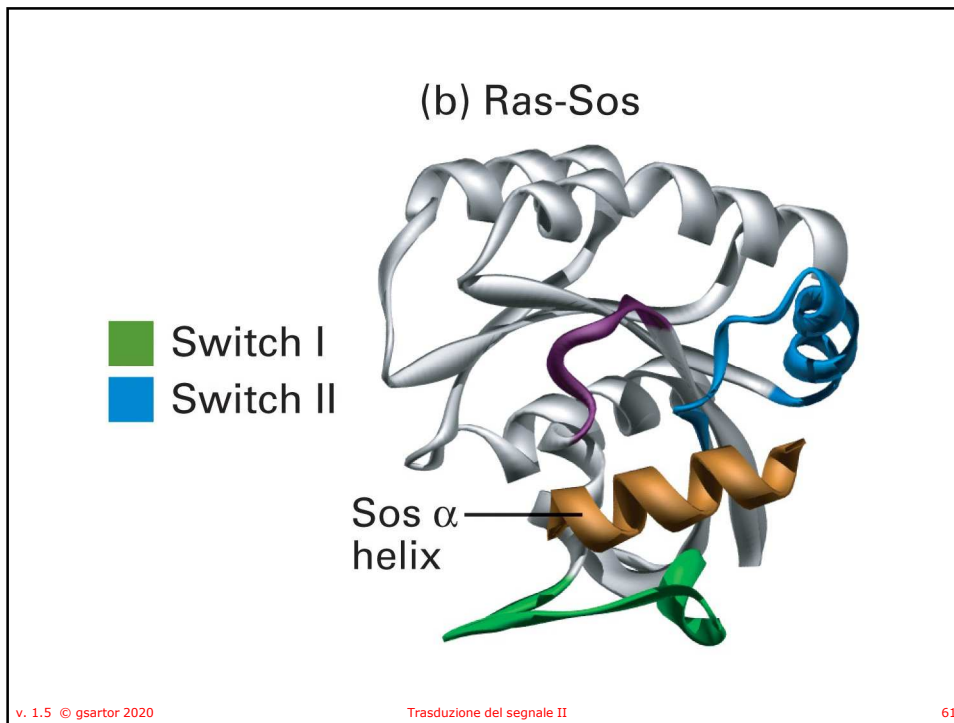
58



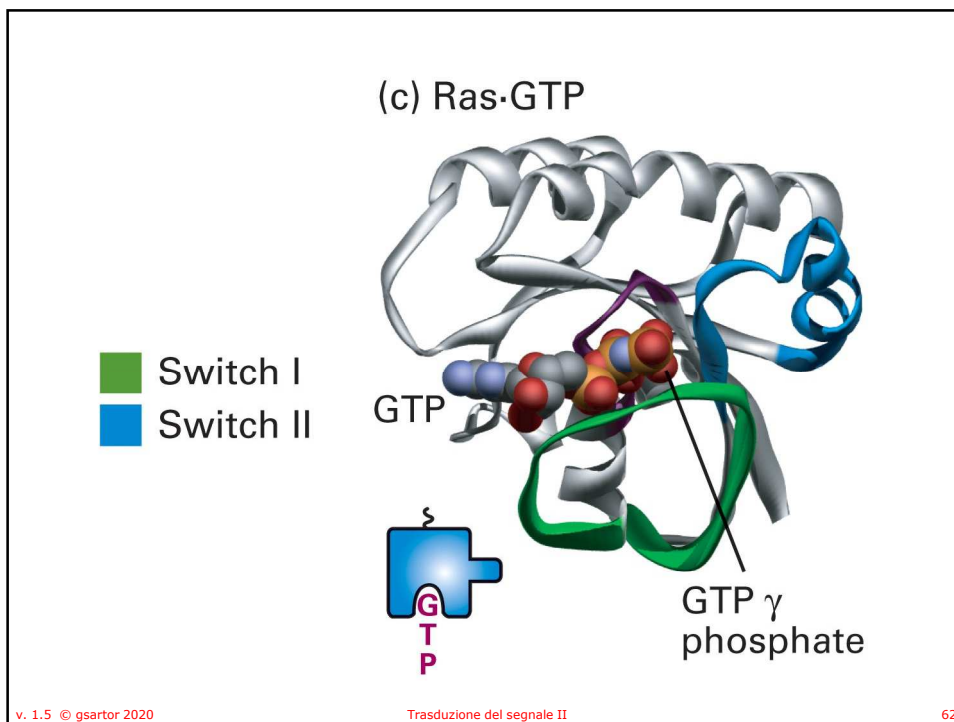
59



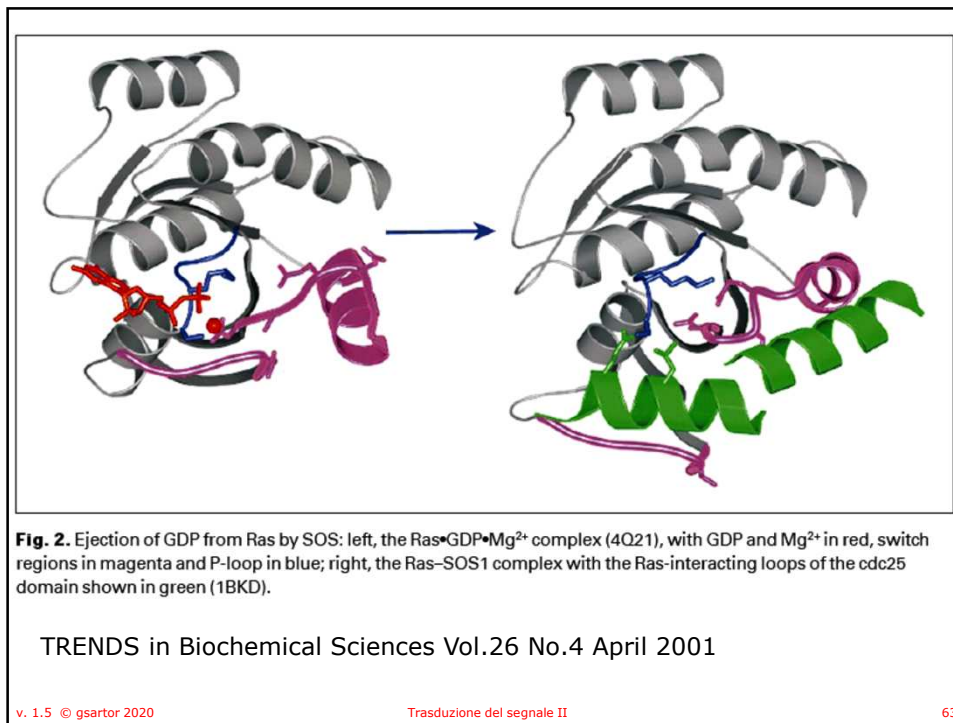
60



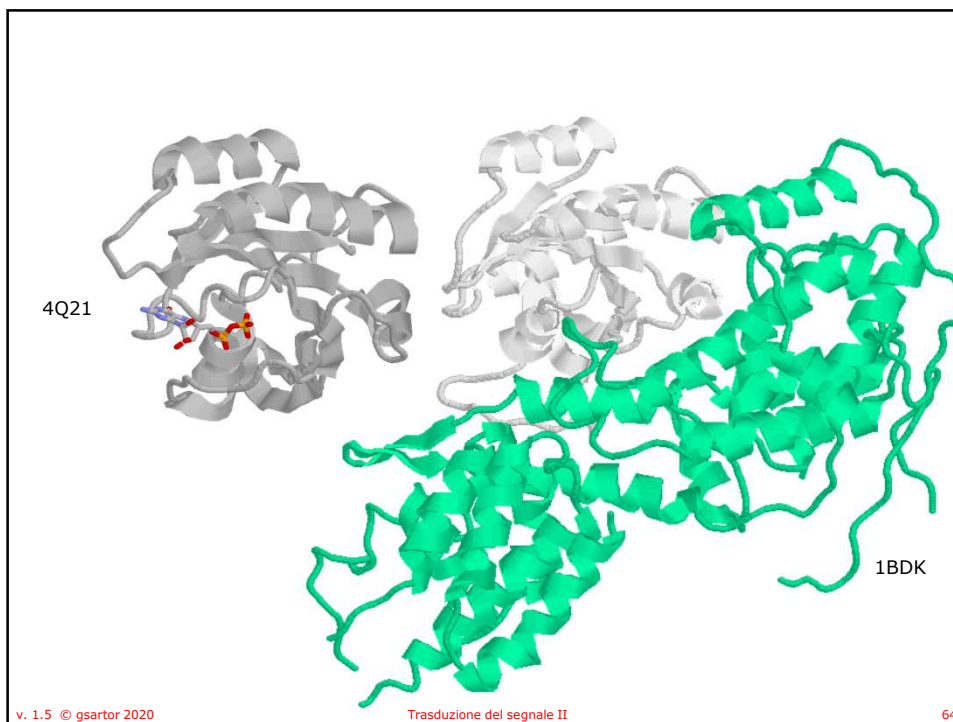
61



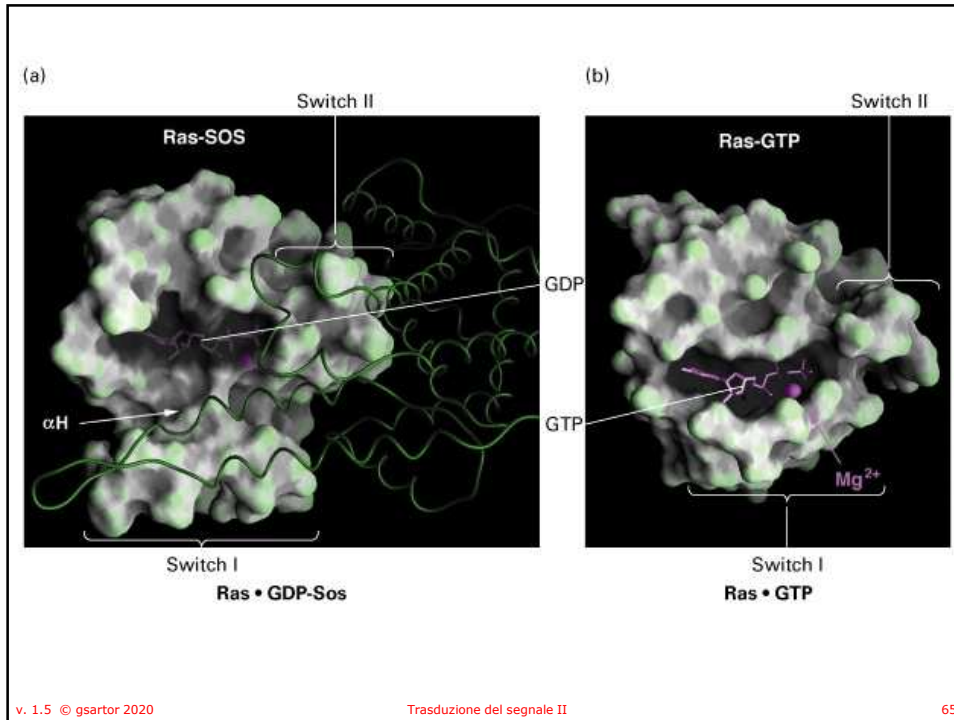
62



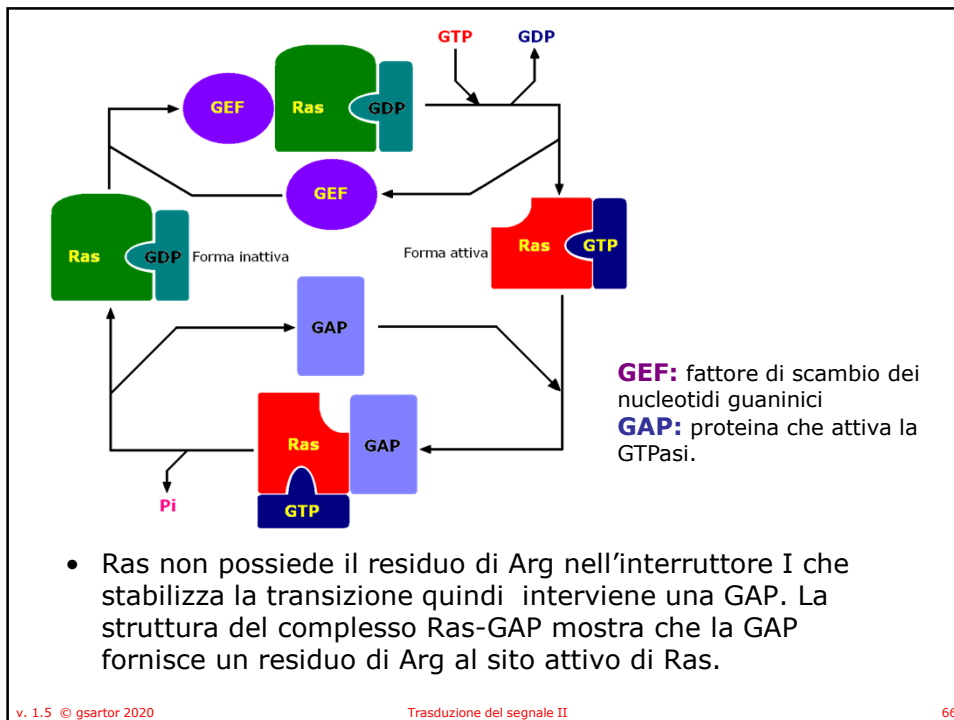
63



64



65



66

Regolazione FGFR

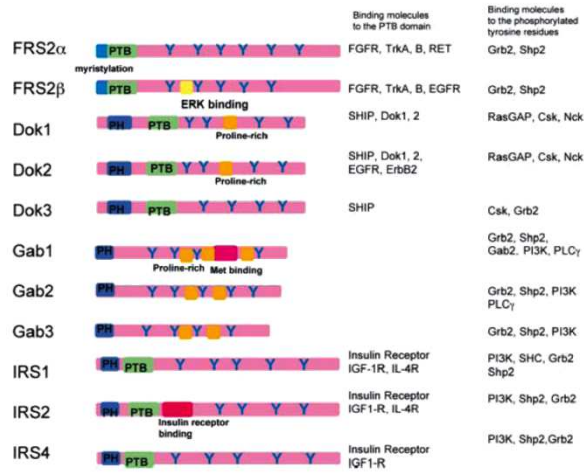


Fig. 1. Membrane-linked docking proteins (MLDPs). Schematic structure of several MLDPs. The phosphotyrosine binding domain (PTB) binds to phosphorylated tyrosine residues on receptors or signaling proteins. The pleckstrin homology (PH) domain binds to phospholipids such as phosphatidylinositol (PI)-3 phosphate. The proline-rich domains are important for binding to SH3 containing proteins such as Src family tyrosine kinases or Grb2. Y designates potential tyrosine (Y) phosphorylation sites. The ERK binding domain in FRS2 β , Met binding domain in Gab1, or insulin receptor binding domain in IRS2 contain a unique sequence for binding to ERK, Met, or insulin receptors.

Review Article

Regulation of growth factor signaling by FRS2 family docking/scaffold adaptor proteins

Cancer Sci | July 2008 |

Noriko Gotoh¹

v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

67

67

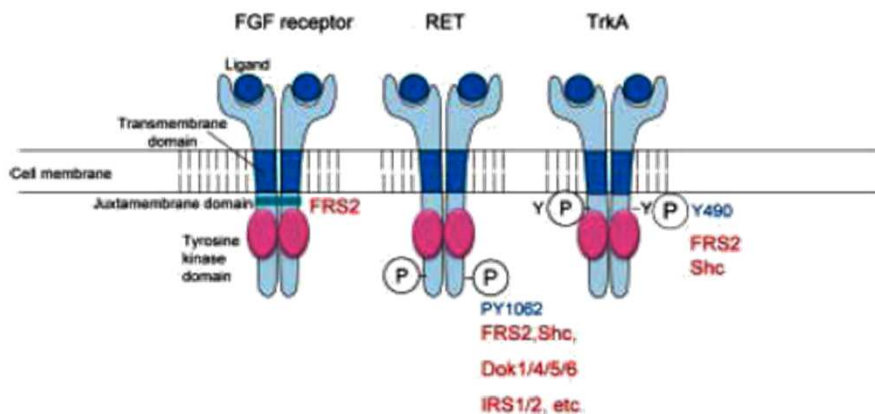


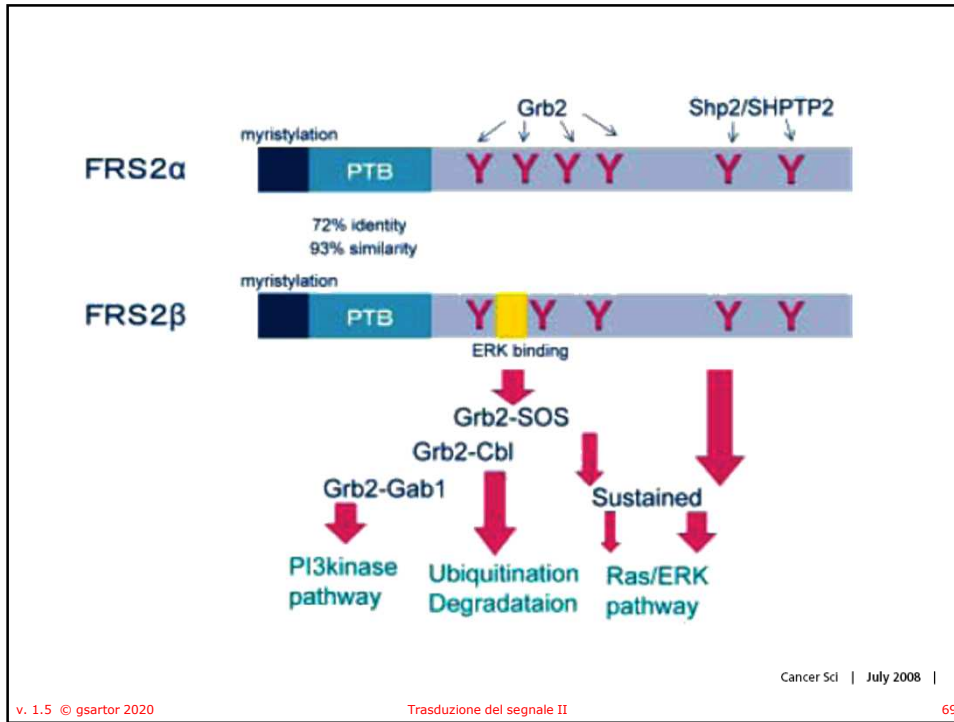
Fig. 3. Binding sites of fibroblast growth factor (FGF) receptor substrate 2 (FRS2) proteins in receptor tyrosine kinases (RTKs). FRS2 binds to unphosphorylated peptides in the juxtamembrane domain of the FGF receptor. It binds to tyrosine phosphorylated peptides in RET and TrkA, and the binding sites are shared with those of other PTB domain-containing signaling proteins.

v. 1.5 © gsartor 2020

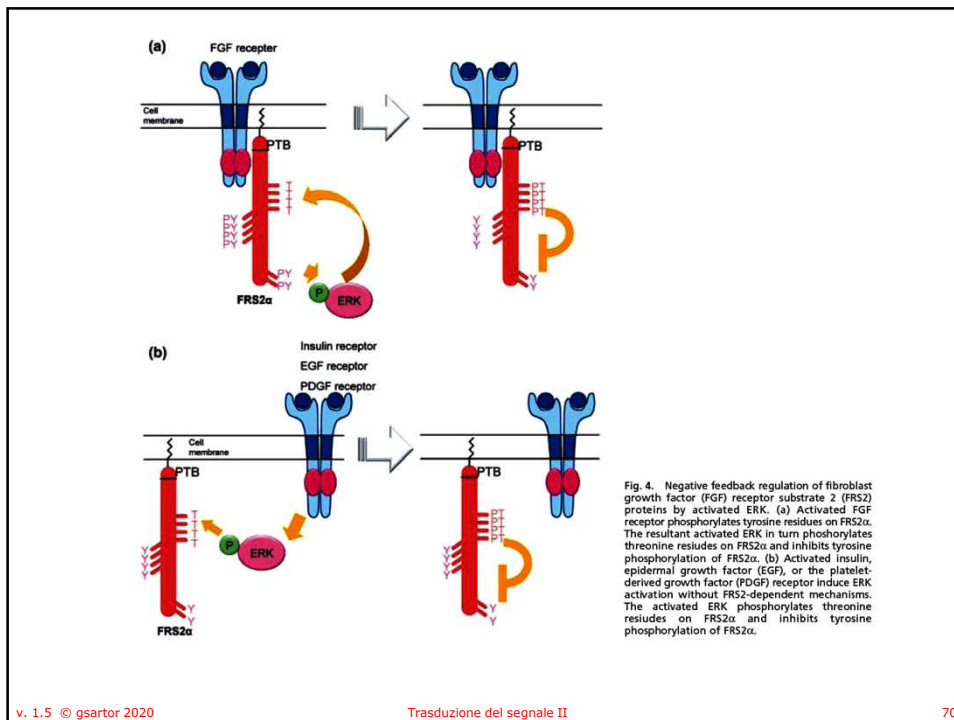
Traduzione del segnale II

68

68



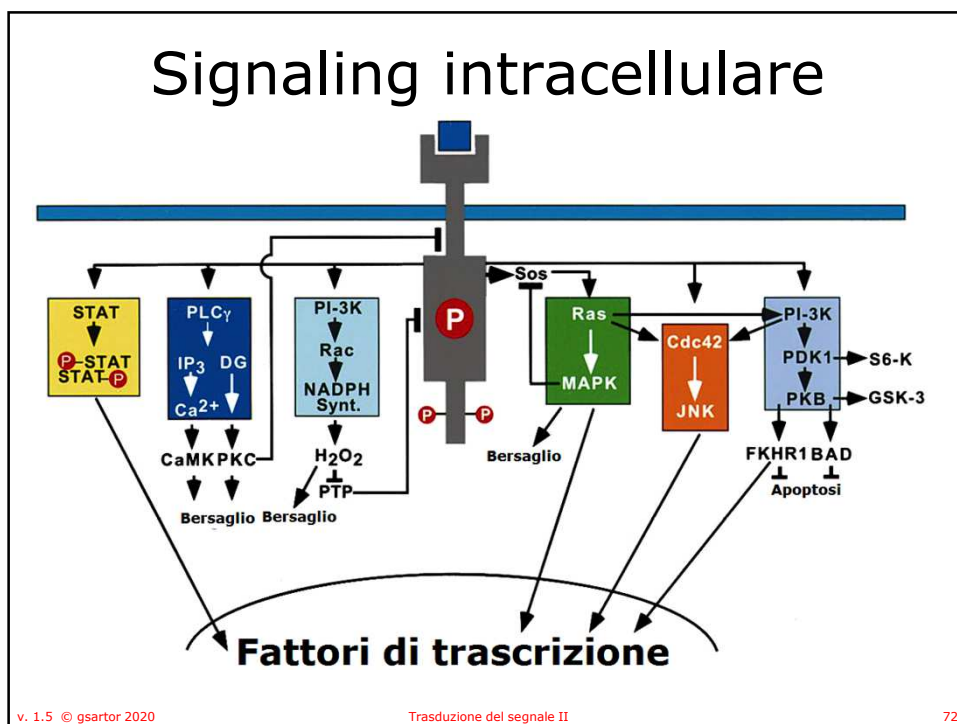
69



70



71



72

A valle di Ras

- Ras attivata porta alla attivazione di Raf e quindi della cascata delle chinasi che porta all'attivazione della Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK)
- È una chinasi in serina/treonina che può essere traslocata nel nucleo e fosforila i fattori di trascrizione di proteine coinvolte nella gestione del ciclo cellulare;

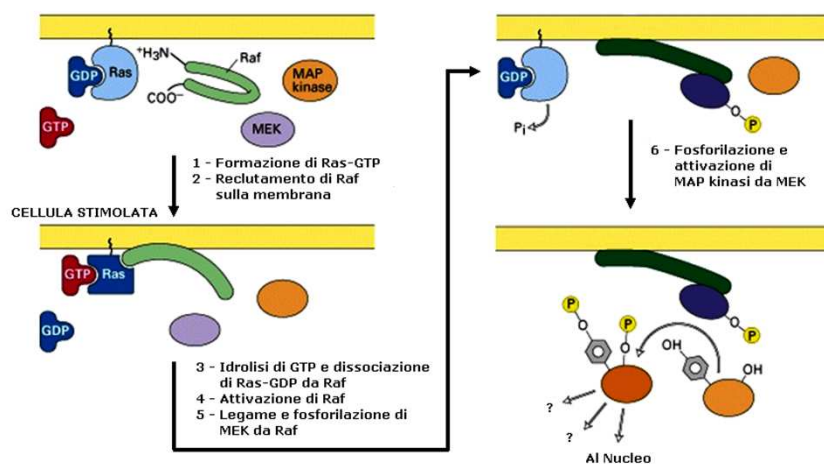
v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

73

73

A valle di Ras



v. 1.5 © gsartor 2020

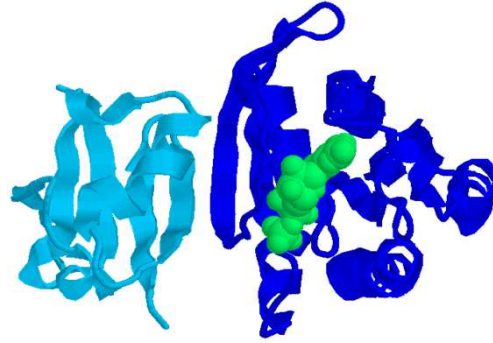
Trasduzione del segnale II

74

74

Raf (**R**apidly **A**ccelerated **F**ibrosarcoma)

- Una volta attivata Raf-1 può fosforilare due protein-kinasi: MEK1 e MEK2 che attivano le serina/treonina protein-kinasi ERK1 e ERK2
- Le ERK attivate hanno un effetto pleiotropico (differenti effetti in differenti cellule) a secondo della linea cellulare interessata.



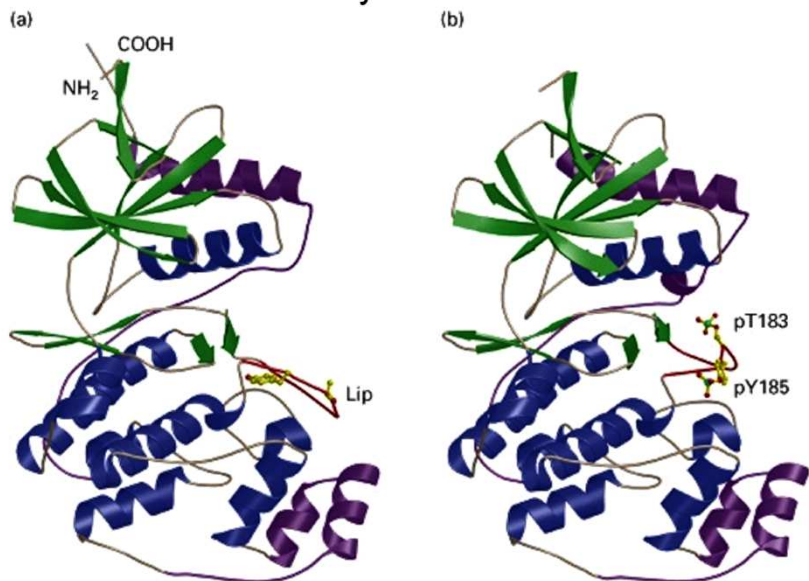
v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

75

75

La fosforilazione di Tyr e Thr attiva MAP kinasi

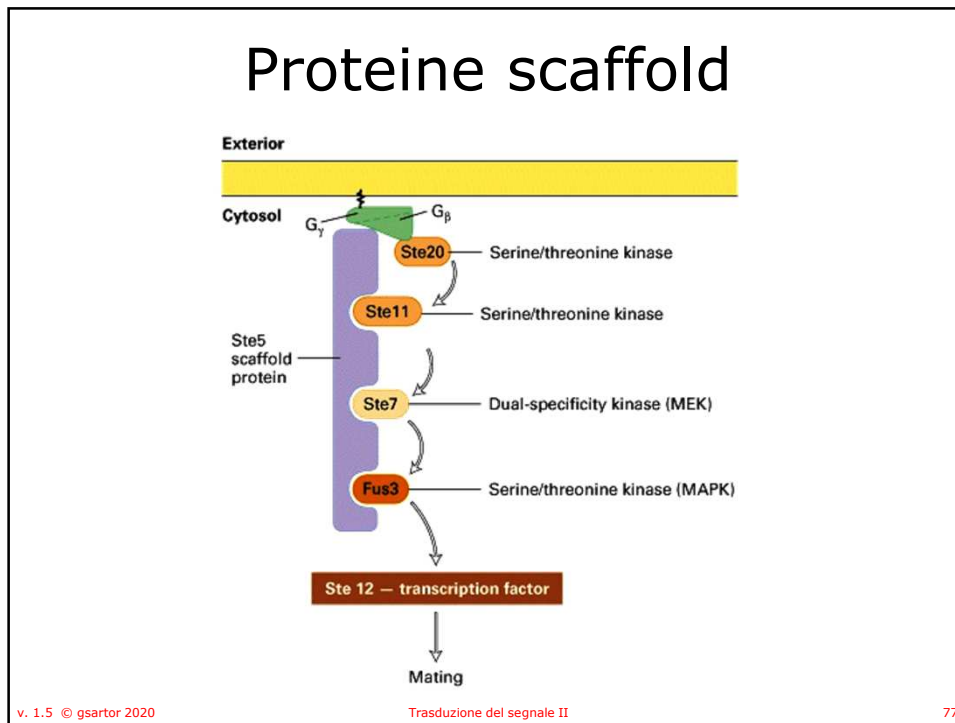


v. 1.5 © gsartor 2020

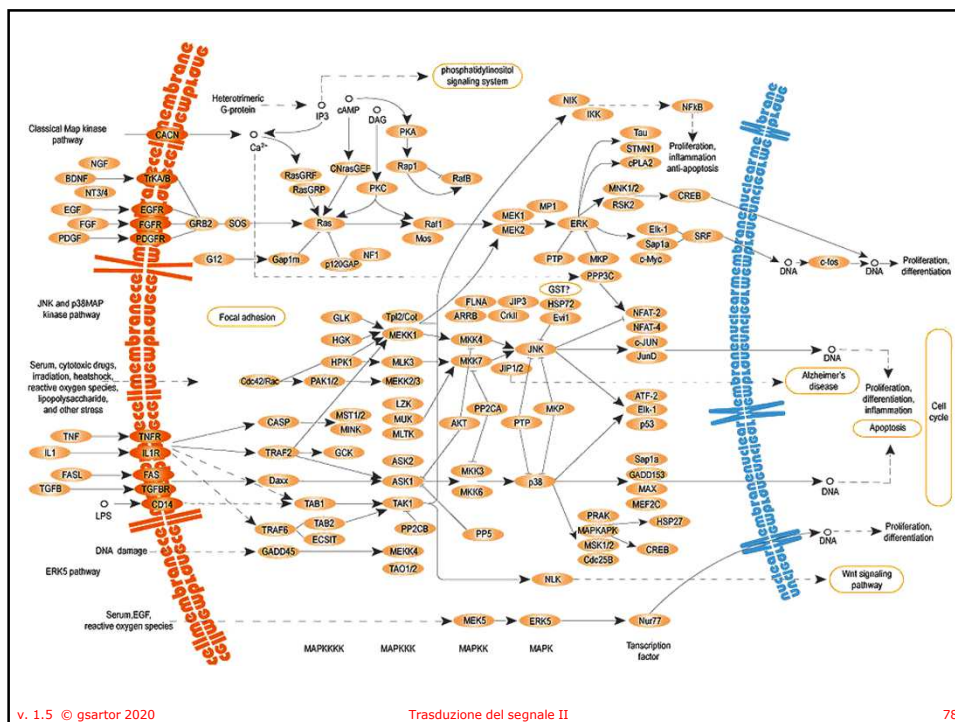
Trasduzione del segnale II

76

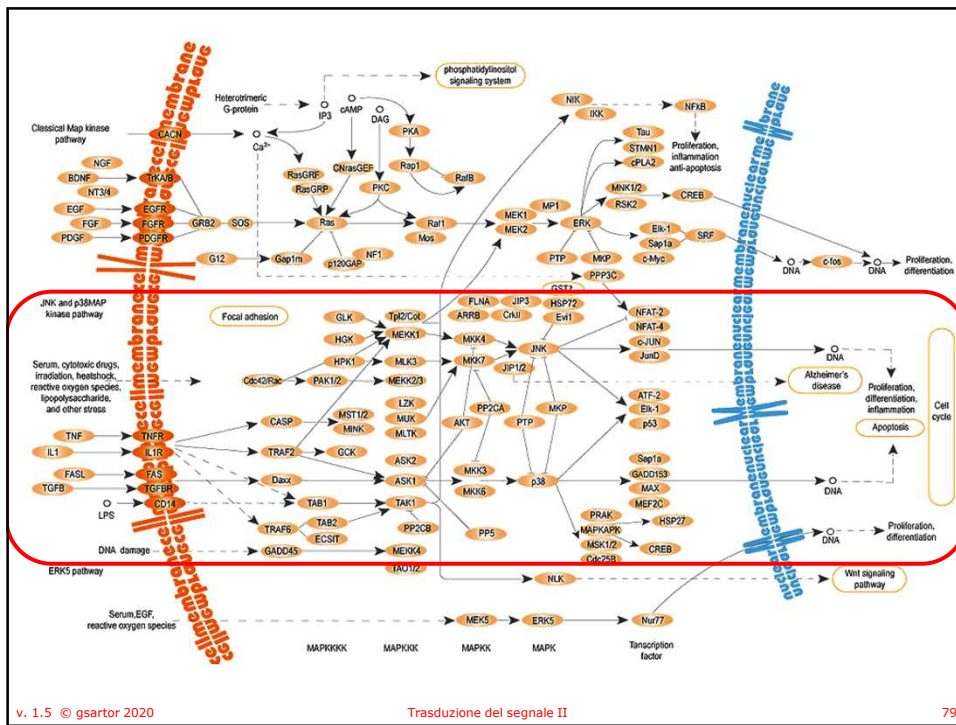
76



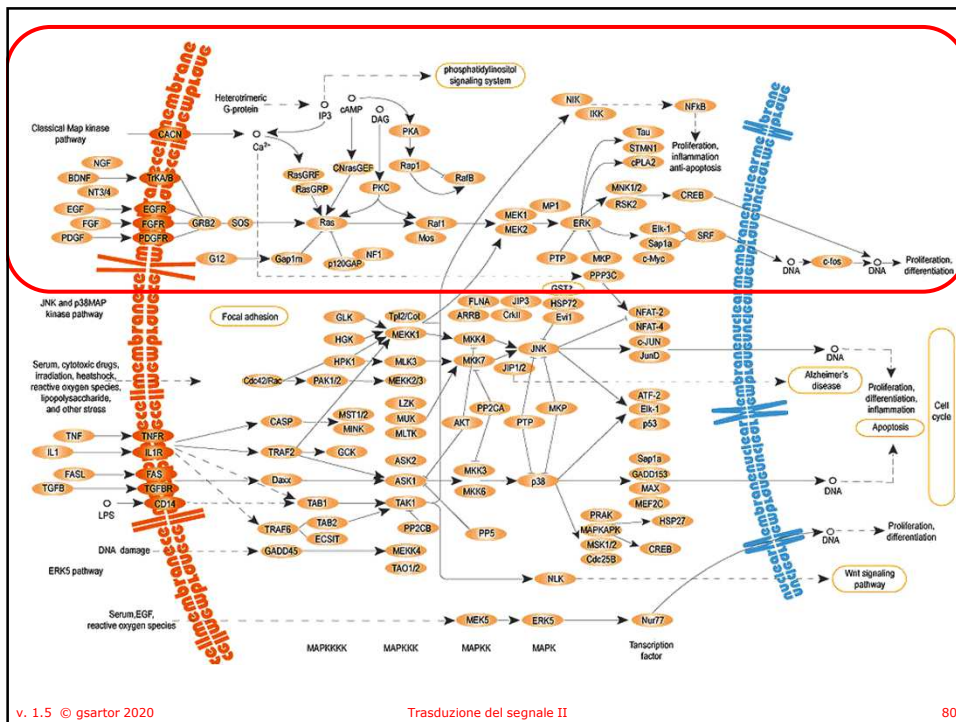
77



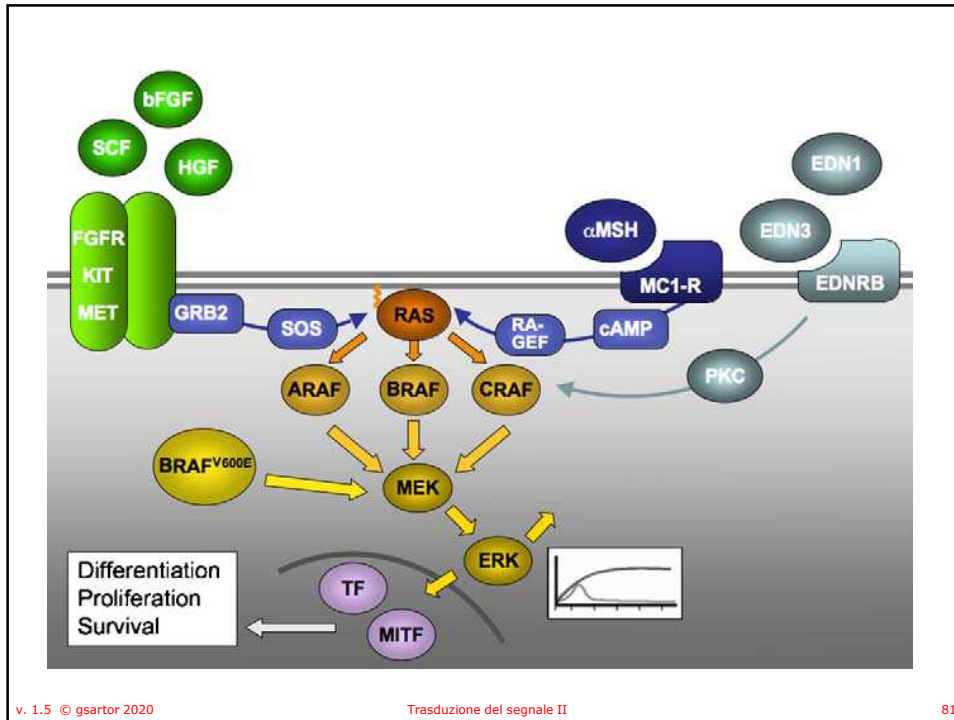
78



79



80



81

ErbB

ErbB-1

ErbB-2

ErbB-3

ErbB-4

- L1 (blu), CR1 (verde), L2 (giallo), CR2 (rosso)
- Questi sottodomini sono anche chiamati domini I-IV,
- Files pdb:
 - 1NQL (ErbB-1), 1S78 (ErbB-2), 1M6B (ErbB-3) e 2AHX (ErbB-4)

v. 1.5 © gsartor 2020 Trasduzione del segnale II 82

82

ErbB

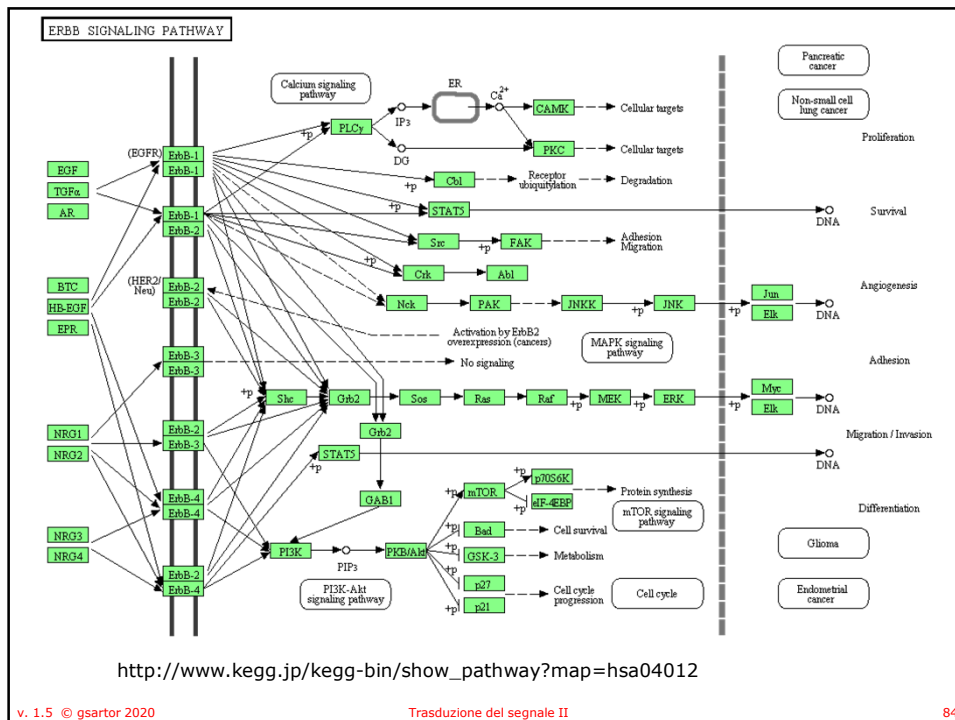
- ErbB1
 - EGFR
- ErbB2
 - Ligandi non identificati
 - Forma eterodimeri con tutti
- ErbB3
 - Assente l'attività tirosin kinasica
- ErbB4

v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

83

83



v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

84

84

Dimeri

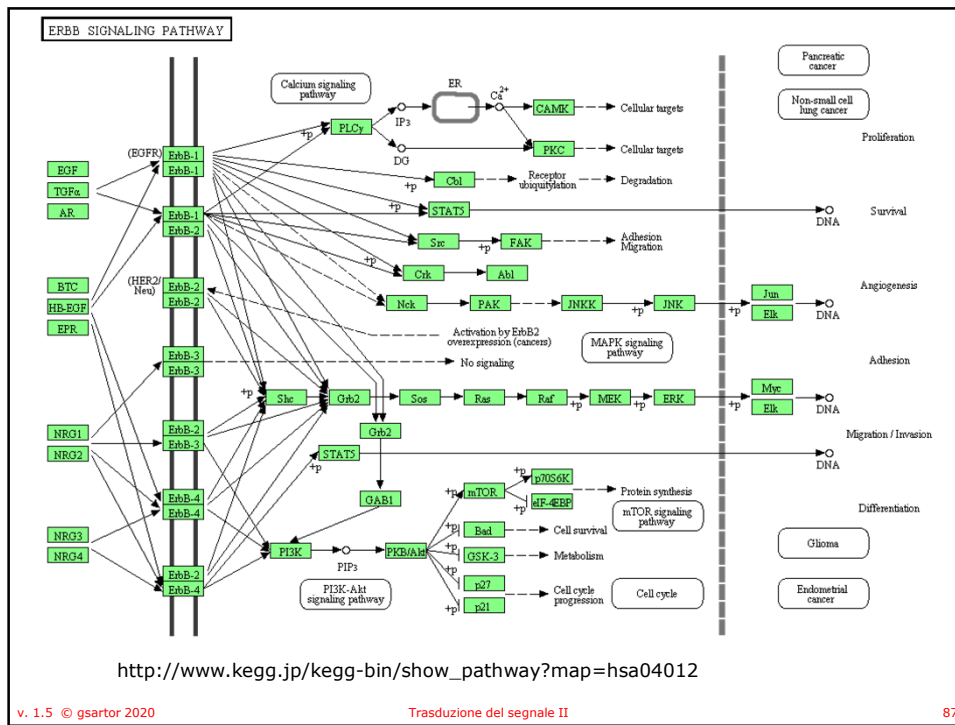
- Il legame del ligando: EGF-like o NRG (neuregulina) alla porzione extracellulare di ErbB porta alla formazione di dimeri.
- Sia ErbB3 (privo di attività tirosinquinasi) o ErbB4 possono formare omodimeri
- Quando ErbB2 è sovraespresso si formano preferibilmente eterodimeri
- Gli omodimeri sono inattivi (ErbB3) o hanno bassa attività mentre gli eterodimeri con ErbB2 possiedono un'attività che prolunga il segnale a valle
- Apparentemente gli omodimeri ErbB2 generano un segnale intracellulare più debole degli eterodimeri che lo contengono.

UNTANGLING THE ErbB SIGNALLING NETWORK
 Yosef Yarden* and Mark X. Slivkowski†
 NATURE REVIEWS | MOLECULAR CELL BIOLOGY | VOLUME 2 | FEBRUARY 2001 | 127
 v. 1.5 © gsartor 2020 | Traduzione del segnale II | 85

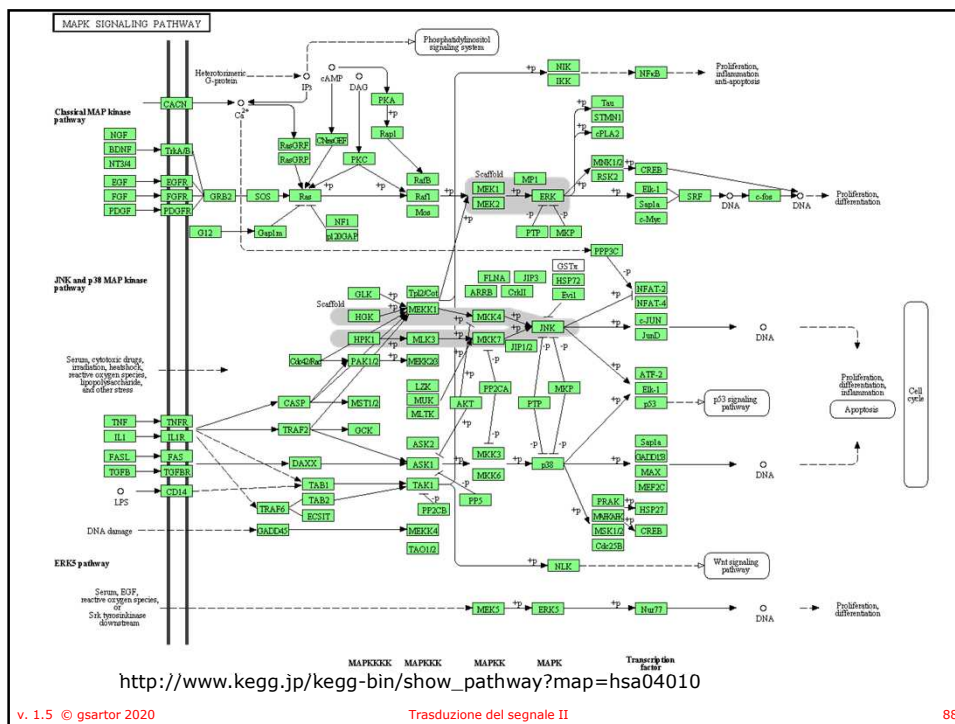
85

UNTANGLING THE ErbB SIGNALLING NETWORK
 Yosef Yarden* and Mark X. Slivkowski†
 NATURE REVIEWS | MOLECULAR CELL BIOLOGY | VOLUME 2 | FEBRUARY 2001 | 127
 v. 1.5 © gsartor 2020 | Traduzione del segnale II | 86

86



87



88

Internalizzazione

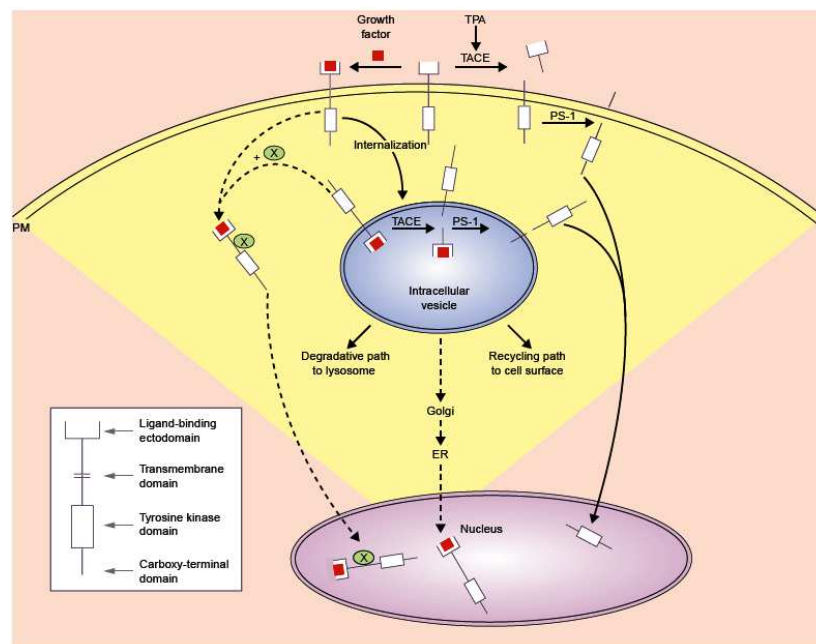
- Vi è una possibile localizzazione nucleare dei RTK;
- In un caso, ErbB-4, il recettore è processato da due proteasi di membrana per produrre un dominio citoplasmatico solubile che include il dominio tirosinichinasi;
- Il frammento generato è presente nel nucleo ;
- Tre altri RTK sono stati trovati nel nucleo in assenza di processi proteolitici;
- In alcuni casi la localizzazione nucleare dipende dal legame con il growth-factor.

v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

89

89



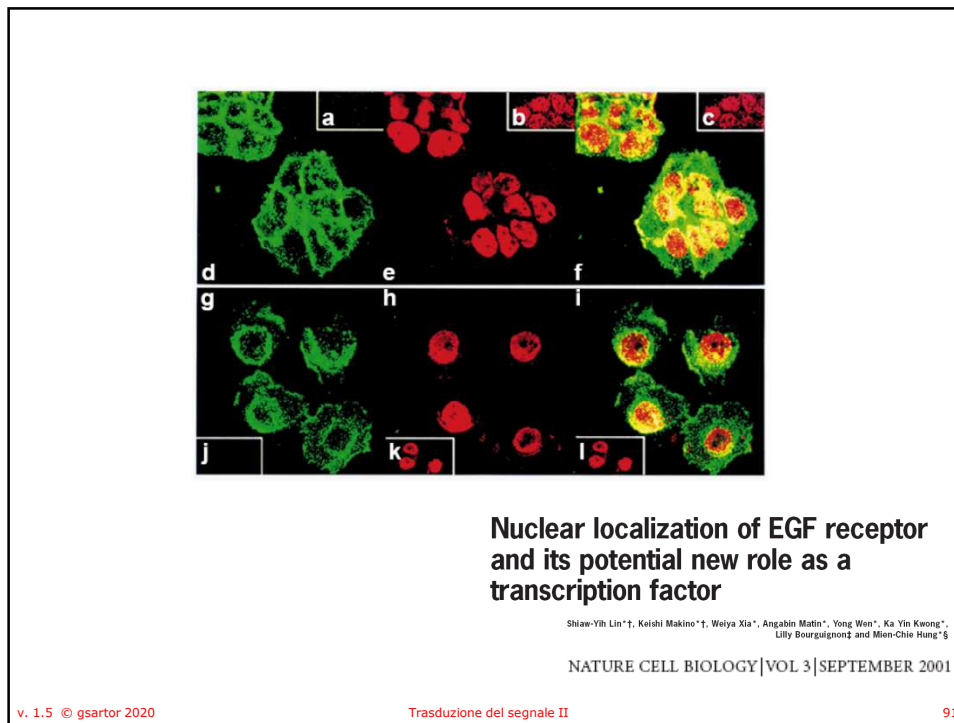
v. 1.5 © gsartor 2020

Trasduzione del segnale II

90

90

90



91

RTK e Ras/MAP kinasi

- Il recettore per l'insulina usa la via Ras/MAP kinasi per regolare l'espressione genica e la via PI-3 kinasi per regolare gli enzimi del metabolismo glucidico.

v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

92

92

RTK e Inositolo

Fosfatidilinositolo-3-kinasi (EC:2.7.1.153)

Fosfolipasi C γ

PIP R=-H
PIP₂ R=-PO₃⁻

ADP → ADP

PIP₃

- RTK attiva la fosfolipasi C γ (diversa dalla fosfolipasi C β attivata da G α);
- PLC γ si lega a RTK attraverso il dominio SH2;
- In più RTK può inviare segnali via PI 3,4-bisfosfato e PI 3,4,5-trisfosfato formati da PI-3 kinasi;
- PI-3 kinasi è reclutata nella membrana dal legame attraverso il dominio SH2;
- Il PI 3-fosfato attiva la Protein kinase B (PKB).

v. 1.5 © gsartor 2020 Trasduzione del segnale II 93

93

Fosfolipasi C

Dominio di omologia di Plecstrina (PH)

Domini EF-hand

Dominio catalitico

Dominio C2

Dominio di interazione con la proteina G

PLC β

PLC δ

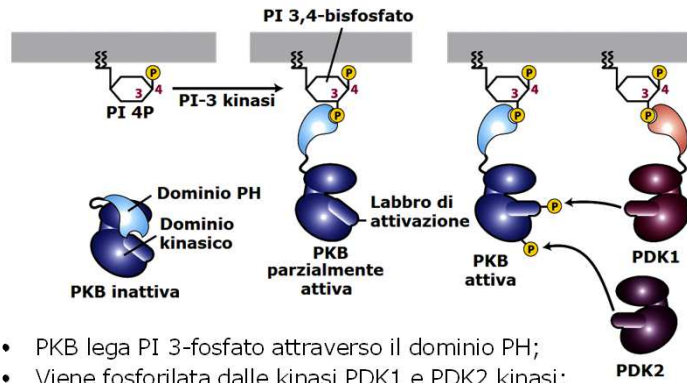
PLC γ

Dominio catalitico

v. 1.5 © gsartor 2020 Trasduzione del segnale II 94

94

Attivazione di PKB



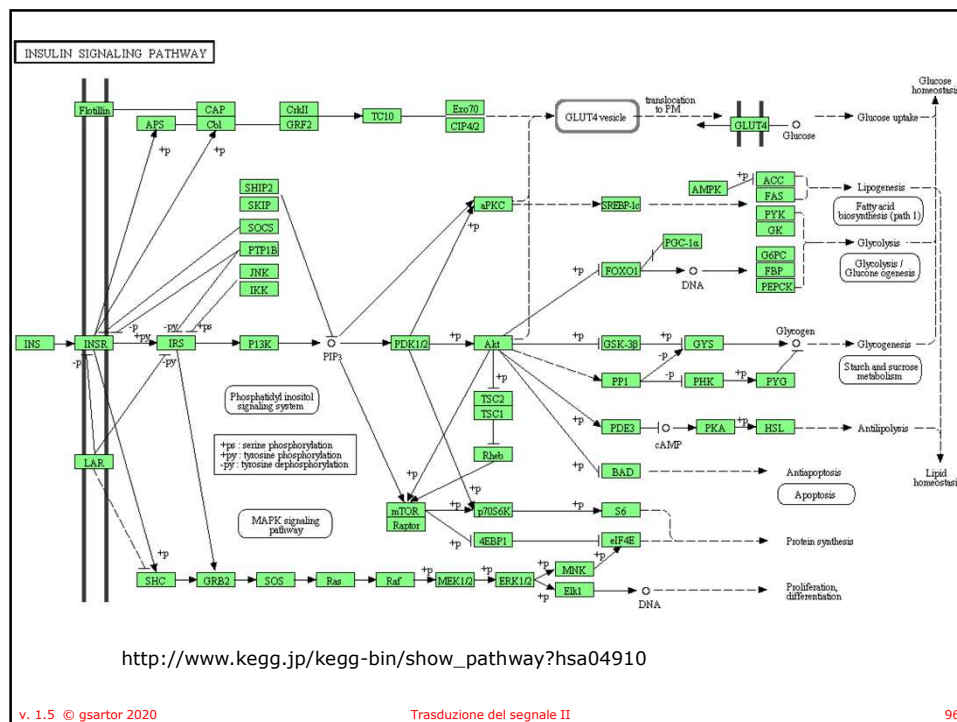
- PKB lega PI 3-fosfato attraverso il dominio PH;
- Viene fosforilata dalle kinasi PDK1 e PDK2 kinasi;
- Anche PDK1 viene reclutata sulla membrana attraverso il legame con PI 3-fosfato;
- PKB attivata entra nel citosol e fosforila le proteine bersaglio;
- Il segnale dall'insulina porta all'attivazione di PKB che fosforila e inattiva la glicogeno sintasi ed è anche un potente inibitore dell'apoptosi;
- Il segnale PI 3-fosfato è terminato da fosfatasi.

v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

95

95

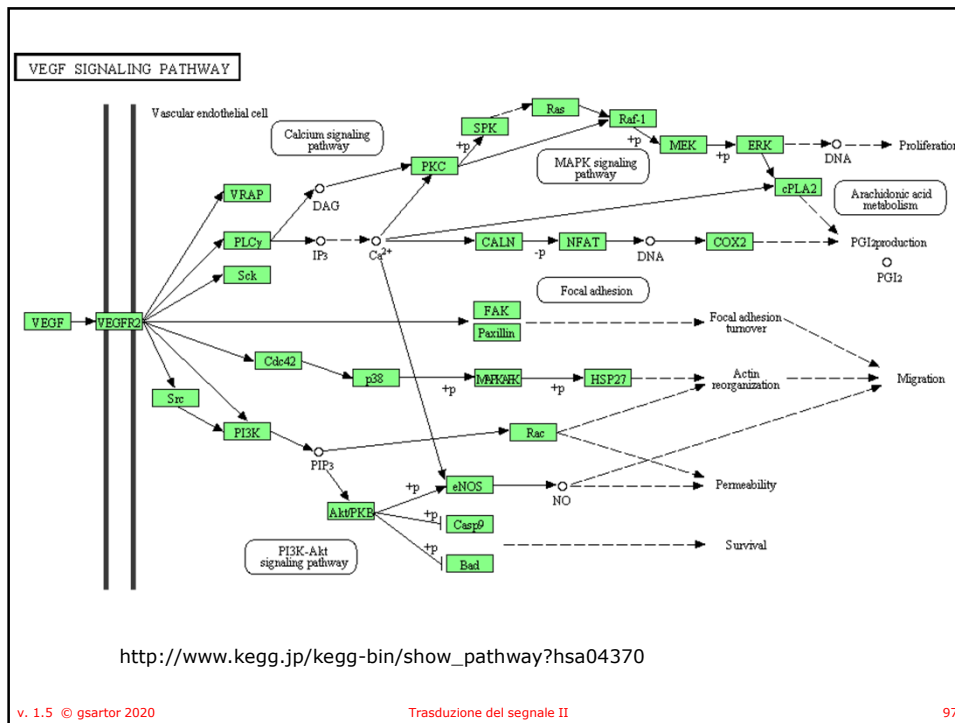


v. 1.5 © gsartor 2020

Traduzione del segnale II

96

96



97

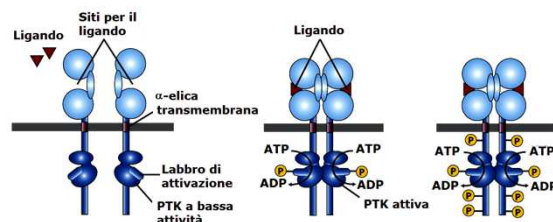
Riassunto

v. 1.5 © gsartor 2020 Trasduzione del segnale II 98

98

Attivazione di RTK

- In alcuni casi il legame del ligando provoca la dimerizzazione del recettore (EGF);
- In altri casi il recettore è già dimerizzato (Insulina)
- I RTKs possiedono attività tirosinkinasi intrinseca nel dominio intracellulare;
- Il legame del ligando provoca la fosforilazione incrociata dei due monomeri prima sulla porzione chiamata labbro di attivazione che produce un cambiamento conformazionale che permette al dominio kinasico di fosforilare gli altri residui di tirosina sul dominio intracellulare.



v. 1.5 © gsartor 2020

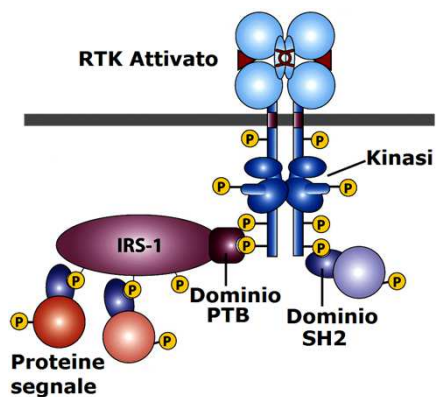
Trasduzione del segnale II

99

99

Reclutamento di proteine segnale

- I sistemi di trasduzione del segnale interagiscono con RTK attivato attraverso i domini pTyr
- Due principali domini:
 - PTB (phosphotyrosin binding domain) dominio proprio di svariate proteine leganti RTK (insulin receptor substrate-1 IRS-1);
 - SH2 (Src homology domain-2) che lega Ras.

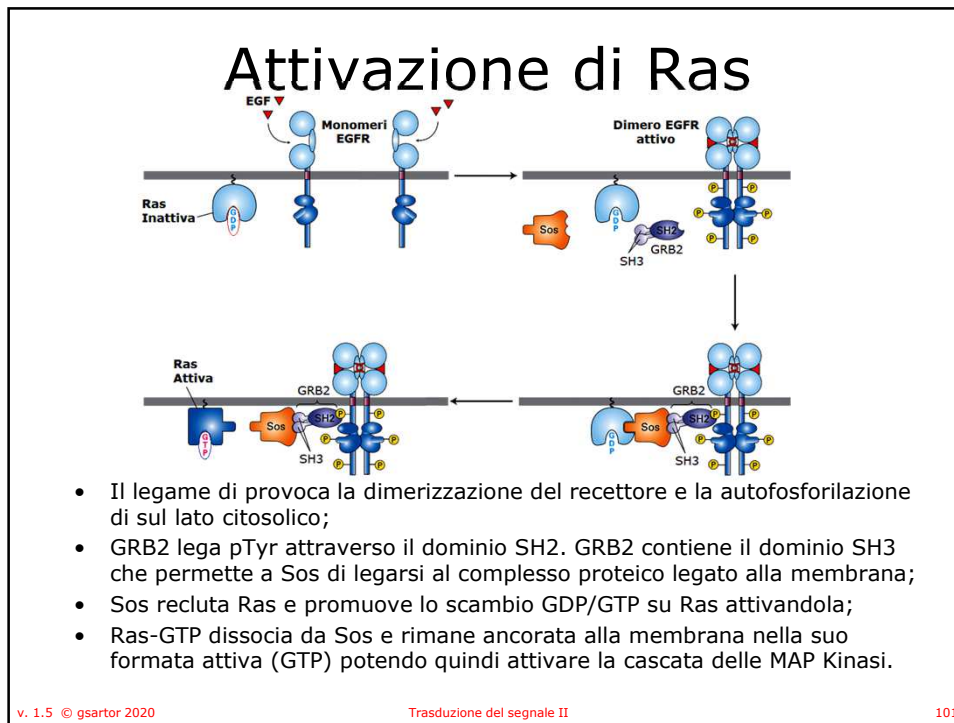


v. 1.5 © gsartor 2020

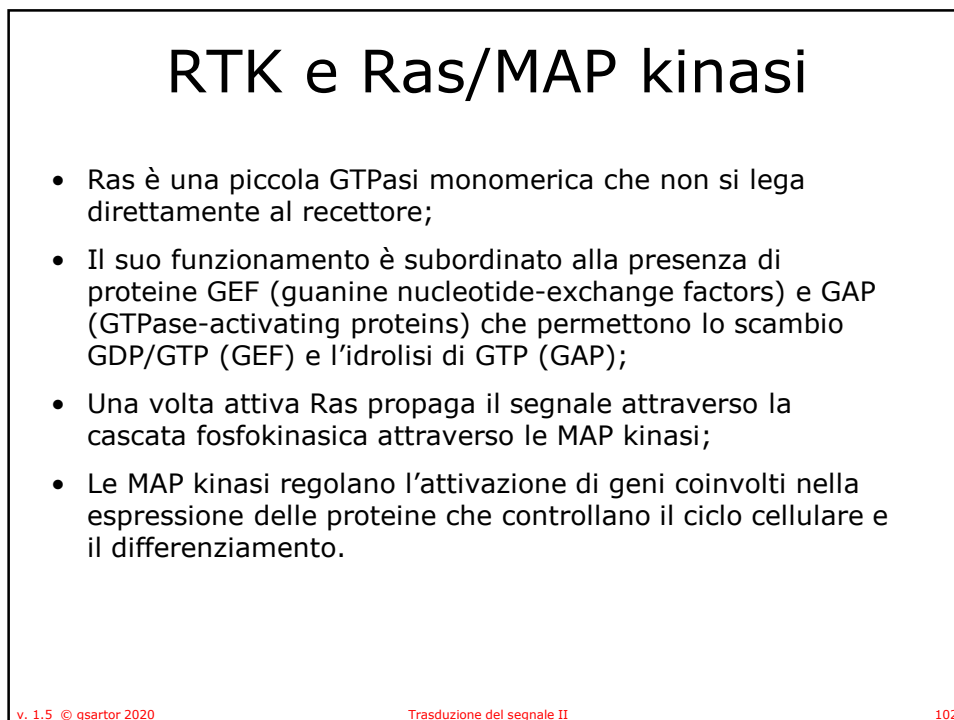
Trasduzione del segnale II

100

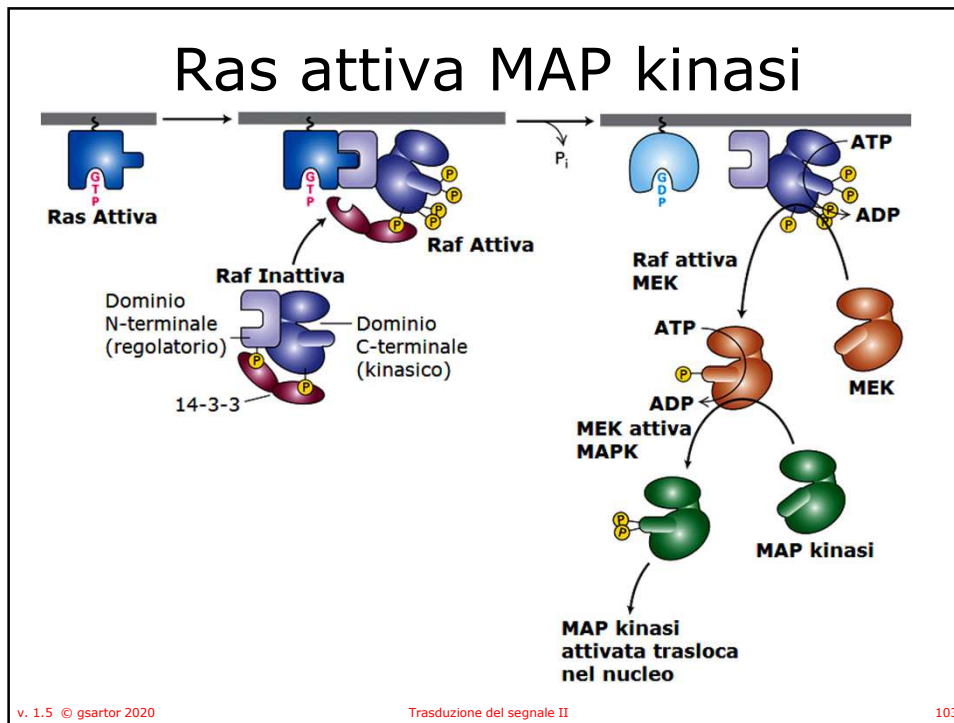
100



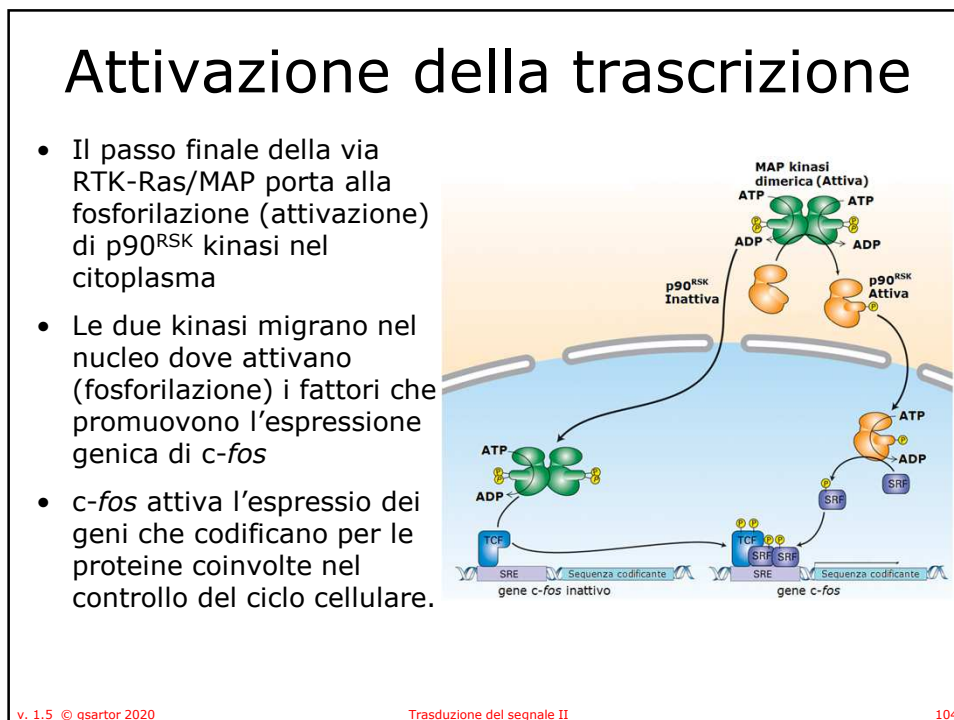
101



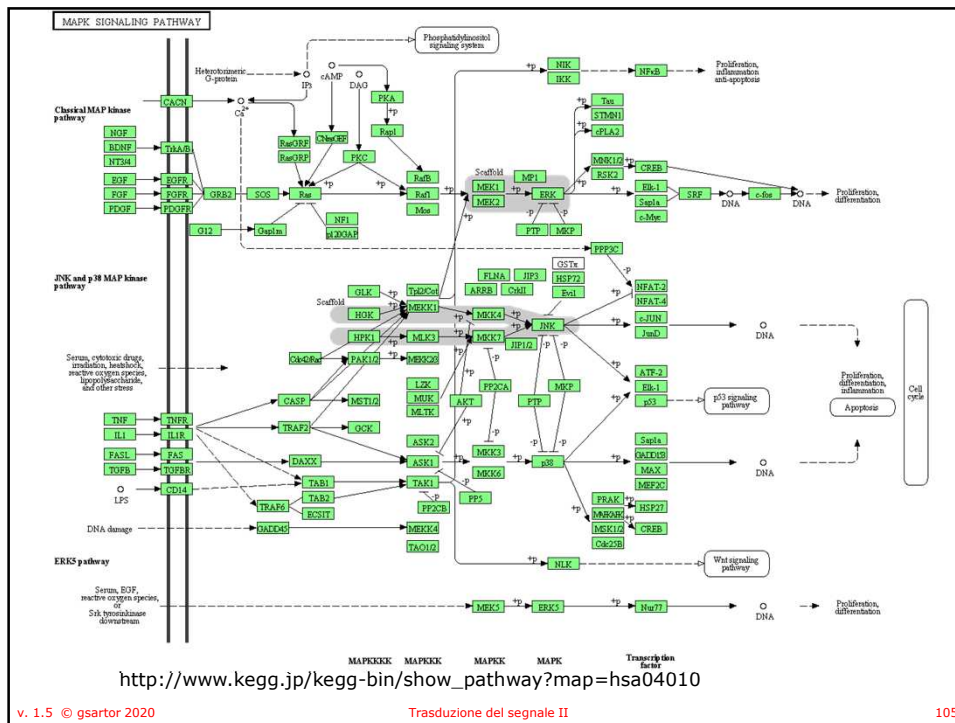
102



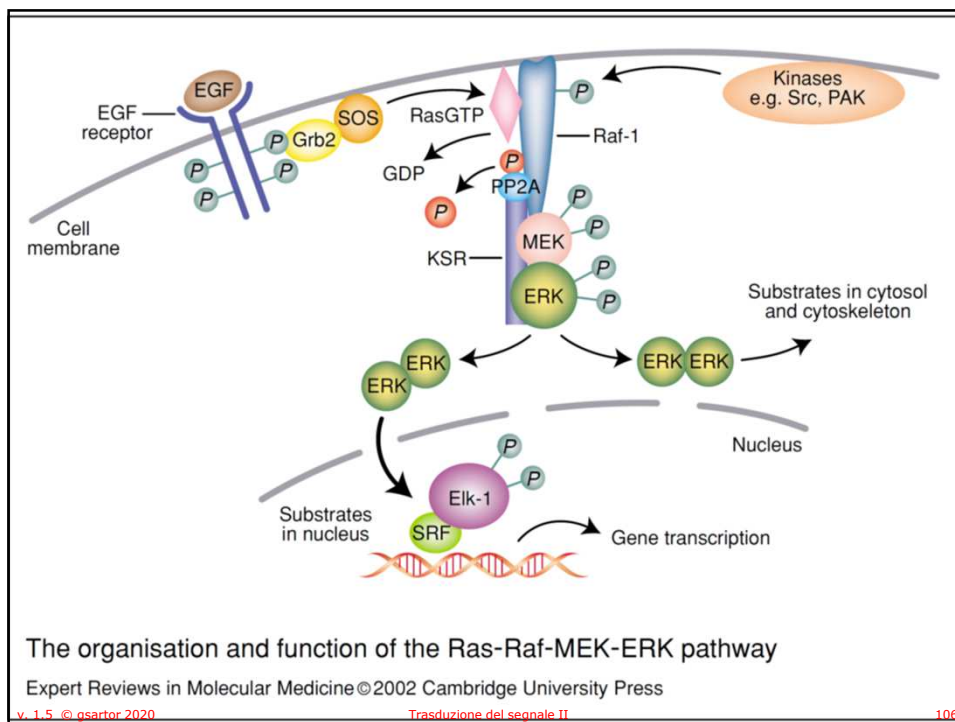
103



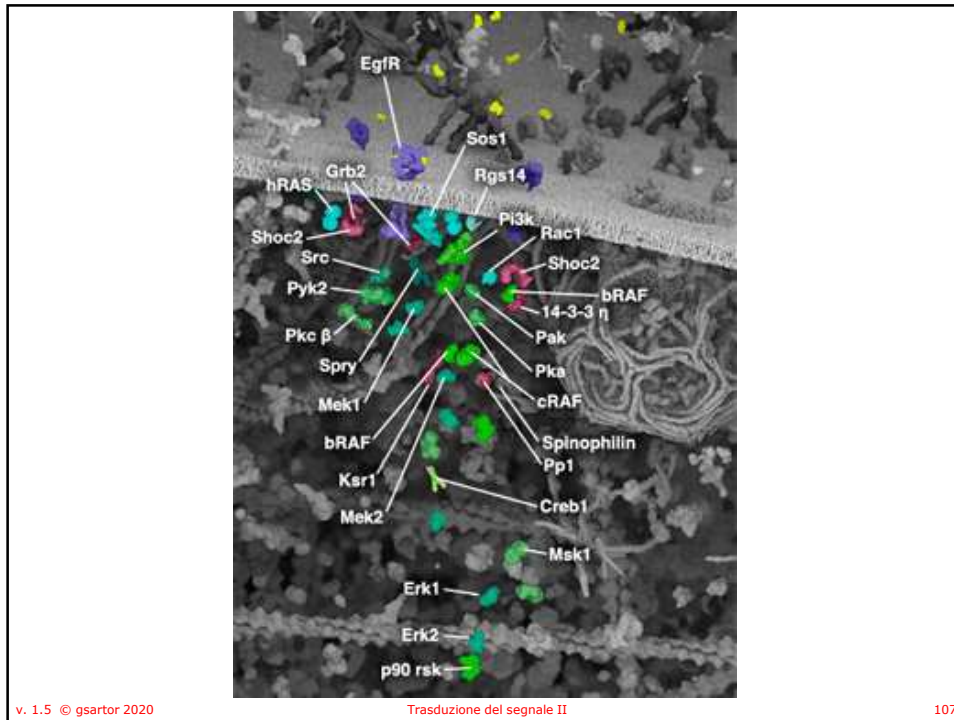
104



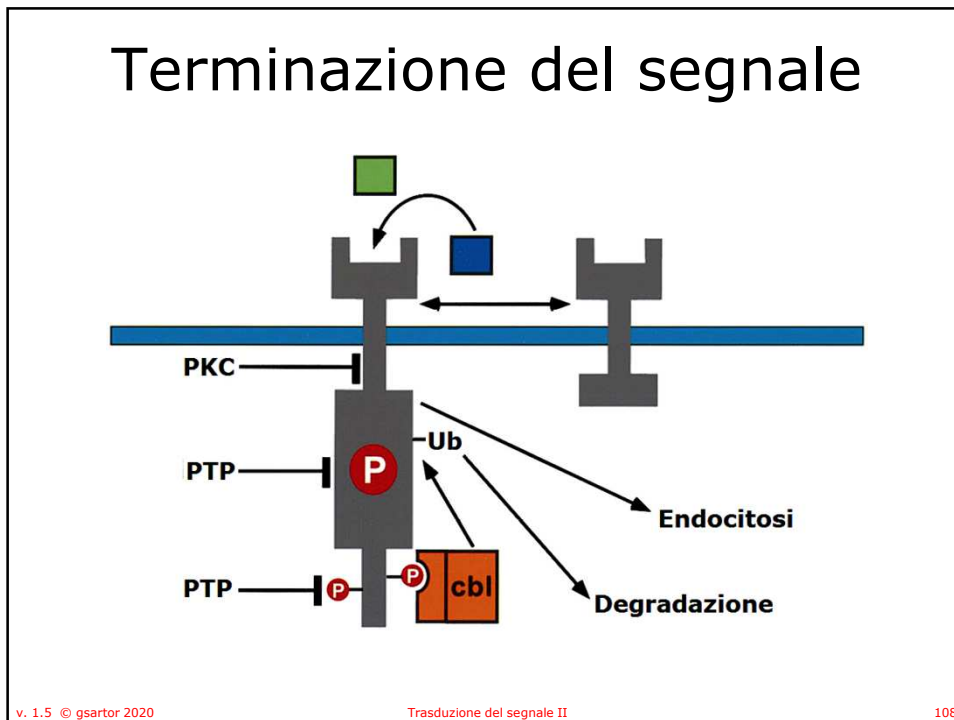
105



106



107



108

Crediti e autorizzazioni all'utilizzo

- Questo materiale è stato assemblato da informazioni raccolte dai seguenti testi di Biochimica:
 - CHAMPE Pamela , HARVEY Richard , FERRIER Denise R. LE BASI DELLA BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-17030-9] - Zanichelli
 - NELSON David L. , COX Michael M. I PRINCIPI DI BIOCHIMICA DI LEHNINGER - Zanichelli
 - GARRETT Reginald H., GRISHAM Charles M. BIOCHIMICA con aspetti molecolari della Biologia cellulare - Zanichelli
 - VOET Donald , VOET Judith G , PRATT Charlotte W FONDAMENTI DI BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-06879-8] - Zanichelli
- E dalla consultazione di svariate risorse in rete, tra le quali:
 - Kegg: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes <http://www.genome.ad.jp/kegg/>
 - Brenda: <http://www.brenda.uni-koeln.de/>
 - Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>
 - Rensselaer Polytechnic Institute: <http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/MB1index.html>
- Ringrazio la Sig.na (ora Dr.ssa) Silvia Mulazzani per alcune diapositive relative a SOS
- Il materiale è stato inoltre rivisto e corretto dalla **Prof. Giancarla Orlandini** dell'Università di Parma alla quale va il mio sentito ringraziamento.

Questo ed altro materiale può essere reperito a partire da: <http://www.gsartor.org/pro>

- Il materiale di questa presentazione è di libero uso per didattica e ricerca e può essere usato senza limitazione, purché venga riconosciuto l'autore usando questa frase:

Materiale ottenuto dal Prof. Giorgio Sartor
Università di Bologna

Giorgio Sartor
Ufficiale: giorgio.sartor@unibo.it
Personale: giorgio.sartor@gmail.com

Aggiornato il 30/01/2020 11:45:01