

Modello Tridimensionale del Dominio Tirosina-chinasico Associato al Recettore dell'EGF.

A.Romani, P.G.Petronini, A.F.Borghetti
Istituto di Patologia Generale, via Volturmo 39 43100 Parma

Il recettore per l'Epidermal Growth Factor(EGFR) e' un importante glicoproteina transmembrana, dotata di attivita' fosfotransferasica. Questo recettore e' coinvolto nella crescita e nella differenziazione cellulare, nello sviluppo embrionale e nella trasformazione neoplastica. Attualmente non sono state ancora depositate presso la PDB (Protein Data Bank) le coordinate tridimensionali ottenute mediante metodi sperimentali(NMR,X-Ray) del dominio tirosina-chinasico associato all'EGFR. Diversi autori hanno proposto modelli teorici di tale dominio. Per migliorare l'accuratezza della struttura teorica e per ottenere ulteriori informazioni abbiamo costruito un nuovo modello di tale dominio basato non solo sulla similarita' tra sequenze aminoacidiche ma anche utilizzando un approccio denominato "inverse folding approach" che si basa sull'algoritmo THREADER sviluppato da D.T. Jones, all' Universita' di Warwick. Un plausibile "fold" del dominio tirosina chinasico e' stato trovato nella proteina lck, nel recettore dell'insulina e nell'adenilico ciclastasi (PDB-code 3lck, 1ir3, 1atp). La struttura tridimensionale e' stata costruita, a partire da diversi allineamenti di sequenza (ottenuti con diverse matrici di sostituzione), con il metodo denominato "spatial restrain" implementato in MODELLER. Il valore di "energy threading" ha permesso la selezione del miglior modello. Il successivo affinamento strutturale e' stato ottenuto mediante il pacchetto AMBER ver.5. Il modello da noi ottenuto sembra essere in buon accordo con le proprieta' strutturali delle proteina-chinasi ed ha delle caratteristiche peculiari in confronto ai modelli teorici del dominio tirosina-chinasico dell'EGFR presenti in letteratura.