

Caracterização estrutural e conformacional da protrombina humana.

A protrombina é um importante zimogênio da cascata de coagulação. Sua forma ativa, a α -trombina, é a principal enzima na conversão de fibrinogênio solúvel em monômeros insolúveis de fibrina, os quais se organizam como uma rede protéica que estabiliza o tampão plaquetário e, assim, contribui para o controle de processos hemorrágicos. O complexo protrombinase, formado pelo fator Xa, fator Va, Ca^{2+} e membrana de fosfolípídeos aniônicos, é essencial na ativação da protrombina, processo que culmina com a geração de α -trombina e fragmento F1.2. Por ser substrato de uma reação enzimática, a protrombina tende a ser uma molécula muito flexível, fato que pode ser correlacionado com a falta de sua estrutura cristalográfica. Nesse contexto, esse trabalho emprega técnicas de modelagem comparativa, cálculos de *docking* e simulações de dinâmica molecular na busca por um modelo capaz de auxiliar na interpretação estrutural de suas funções biológicas em nível atômico. Os modelos obtidos foram devidamente validados, indicando a presença de movimentos de dobradiça entre os domínios da protrombina. Adicionalmente, regiões de flexibilidade destacadas foram observadas em regiões adicionais da proteína, como seu *N*-terminal (do resíduo 1 ao 327), característica esta que pode ser associadas a sua suscetibilidade à proteólise. A região *C*-terminal (do resíduo 328 a 579), em contrapartida, apresenta-se mais rígida, o que pode ser relacionado ao fato do domínio serino protease corresponder à trombina em sua forma ativa. Devido a essa alta flexibilidade da molécula, foram encontrados 3 estados conformacionais prevalentes em solução. A partir dos dados obtidos, espera-se que o modelo obtido possa ser empregado em futuros experimentos de desenvolvimento de novos agentes antitrombóticos.

Apoio Financeiro: CNPq IM-INOVAR (420015/05-1), CNPq Universal (472174/2007- 0), CAPES e FAPERGS.