Determinação estrutural da proteína FAZ10 e caracterização dos seus parceiros moleculares na Zona de Adesão Flagelar em *Trypanosoma brucei*

A Tripanossomíase Humana Africana – HAT, também chamada Doença do sono, é uma doença parasitaria, cujo agente etiológico é o parasita unicelular flagelado *Trypanosoma brucei* e é endêmica dos países da África subsaariana. Os sintomas comuns são: febres, forte dor de cabeça, extrema fatiga e interrupção do padrão de sono. Se não é tratada a tempo esta doença pode ocasionar a morte algumas semanas depois da infeção. A pesar dos grandes esforços em novas terapias e controle epidemiológico para erradicar a doença do sono, 60 milhões de pessoas no Continente Africano estão ainda em risco de contrair a doença segundo os dados atuais da Organização Mundial da Saúde.

A morfologia do parasita *T. brucei* consiste de um corpo celular e um único flagelo aderido ao corpo na chamada Zona de Adesão Flagelar (FAZ). O FAZ é responsável da união, estabilização do flagelo com o corpo celular, na morfogênese e sobrevivência do parasita. Esta zona é formada por um complexo de proteínas, incluindo, a FAZ10 (Tb927.07.3330) uma proteína de alta massa molecular (~2000 kDa) que demonstramos ser essencial para a correta formação do sulco de clivagem e da divisão celular. No entanto, pouco se conhece sobre sua estrutura e de suas interações com outras proteínas no FAZ.

Neste contexto, o objetivo desta dissertação foi analisar e propor um modelo estrutural da proteína FAZ10. Além disto, identificar seus parceiros moleculares na região de adesão flagelar. Foram utilizadas ferramentas de bioinformática, como servidores de análises de sequência (ELM, IUPred2A) e preditores de modelos como AlphaFold2 para determinação da sua estrutura. Também realizamos o silenciamento da FAZ10 por RNAi, análise por RT-qPCR, western blot (WB) e Imunofluorescência (IF), além de espectrometria de massas (MS).

Pela primeira vez, está sendo apresentado a estrutura de uma proteína da região do FAZ. A FAZ10 foi analisada por regiões devido ao seu tamanho e observamos uma região central com presença de coiled-coil orientada no sentido antiparalelo, a qual é responsável pelo dobramento da proteína.

A análise por espectrometria de massas das proteínas parceiras da FAZ10 revelou inúmeras proteínas do FAZ que já foram validadas em outros estudos mostrando interagir com a FAZ10. Através de RT-qPCR, western blotting e imunofluorescência verificamos uma redução nos níveis gênicos e proteicos de ClpGM6, MORN, FAZ2 e FLAM3 quando a FAZ10 está silenciada.

A compreensão da estrutura da FAZ10 em *T. brucei* e a identificação de seus parceiros, auxilia no entendimento da formação e interação entre os componentes do FAZ. Desta maneira, compreenderemos melhor a biologia do parasita a fim de identificar novos alvos terapêuticos.

Palavras chaves: *Trypanosoma brucei*, FAZ10, Zona de Adesão Flagelar, estrutura molecular, interação, citoesqueleto.