

El laboratorio se centra principalmente en el estudio de proteínas intrínsecamente desordenadas que, a diferencia de las proteínas globulares (que poseen una estructura definida), forman un conjunto de estructuras diferentes. Las proteínas desordenadas pueden presentar elementos funcionales de secuencia denominados motivos lineales (SLiMs) que median interacciones proteína-proteína o son sitios de modificaciones post-traduccionales. Estos motivos lineales son centrales en las redes de señalización celulares y por lo tanto son frecuentemente utilizados por los virus para secuestrar la maquinaria celular y utilizarla a su conveniencia (“viral hijack”). El objetivo del laboratorio es profundizar en el conocimiento de la relación estructura-función de las proteínas desordenadas y sus elementos funcionales como los motivos lineales tanto en proteínas virales como celulares. Los proyectos descriptos a continuación pueden dar lugar a tesis experimentales y también con foco computacional. Los proyectos descriptos son amplios y pueden adaptarse a sub-proyectos en base a la formación de los becarios interesados.

PROYECTOS POSIBLES DE TESIS DOCTORAL

- I- **Rol de la flexibilidad en interacciones de proteínas intrínsecamente desordenadas (IDPs) -rol en patogénesis viral.** Las proteínas de muchos patógenos se caracterizan por una alta proporción de regiones IDPs, las cuales también se encuentran en muchas proteínas regulatorias celulares. Utilizando sistemas modelo desarrollados en nuestro laboratorio, se plantea un análisis cuantitativo que permita correlacionar la evolución de estas regiones IDP con su funcionalidad y propiedades biofísicas. El modelo de estudio será la interacción de la oncoproteína viral E1A con el regulador celular Retinoblastoma (Rb), que lleva a su inactivación y en consecuencia a la desregulación del ciclo celular. Recientemente describimos que un “linker” desordenado en E1A de dimensiones muy conservadas, pero secuencia muy variable es esencial para inactivar a Rb al permitir un óptimo posicionamiento de dos motivos lineales (o SLiMs) de unión a Rb. Hemos establecido un sistema controlado que nos permite analizar la conformación de E1A (mediante RMN y SAXS) y sus interacciones con Rb (mediante espectroscopía de fluorescencia e ITC). Estudios bioinformáticos combinando secuencia y estructura, nos permitieron evaluar las propiedades de unión de muchas variantes naturales y analizar la evolución del linker y los motivos. A través del estudio de variantes naturales y diseñadas del “linker”, y de variantes de los “motivos de unión”, y en conjunto con análisis por dinámica molecular que permitan analizar el paisaje conformacional de las IDPs, evaluaremos la relación entre la evolución de secuencia, la energética y dinámica conformacional de estas regiones IDP, y su función. Los resultados serán validados en modelos celulares y funcionales.

- II- **Análisis de interacciones proteína-proteína promotoras de cáncer por mutaciones “Gain of Function” del supresor de tumores p53.** El gen P53 es uno de los genes más frecuentemente mutados en el cáncer humano. Este proyecto buscará investigar cambios en interacciones proteína-proteína de variantes de p53 cuya función se encuentra aumentada en tumores (“Gain of function” o p53GOF) que puedan explicar sus propiedades tumorigénicas. Para ello, se trabajará en la elucidación de interacciones nóveles establecidas por las mutantes p53GOF que derivarán de un panel de ensayos *in vivo* y en células. Se expresarán estas variantes en forma recombinante, y se estudiarán las interacciones por técnicas biofísicas y estructurales (Fluorescencia, ITC, cristalografía

o RMN) para definir sus mecanismos de interacción y las diferencias con p53 “salvaje”. Los resultados serán evaluados en modelos celulares para identificar su relación con la desregulación de la funcionalidad del eje de p53 en cáncer. El proyecto se realiza en colaboración con dos laboratorios internacionales que desarrollan modelos funcionales utilizando proteómica, ensayos CRISPR y de estabilidad de proteínas in vivo.

III- Modelos de interferencia de proteínas virales con el ciclo celular a través de “SLiM hijack”. Múltiples proteínas virales se encuentran enriquecidas en SLiMs, lo cual contribuye a su capacidad de interferir con la función celular y redirigirla para completar la replicación viral. Este proyecto tomará como modelo motivos lineales conocidos de varias proteínas virales que se sabe que interfieren en la función del regulador del ciclo celular Retinoblastoma (Rb). Se buscará comprender como diferentes proteínas de virus oncogénicos que interfieren con la función de Rb mediante el uso de SLiMs modifican el interactoma celular de Rb utilizando técnicas de biología molecular y métodos bioinformáticos. Se utilizarán como modelo varias proteínas virales que contienen motivos de unión a Rb. Se combinarán análisis celulares y proteómicos (generación de líneas celulares isogénicas expresando proteínas de interés, citometría de flujo y ensayos funcionales y proteómicos) para definir los cambios en el interactoma causados por las proteínas virales, con validaciones de las interacciones *in vitro* y análisis funcionales que permitan correlacionar los cambios en las redes de interacción con los efectos sobre la función celular causados por diferentes patógenos.

Investigadora responsable: Dra. Lucía B. Chemes. Investigadora Independiente, CONICET. Directora del Laboratorio de Estructura, función y plasticidad de proteínas. IIB-UNSAM. Email: lchemes@iib.unsam.edu.ar

Lugar de Trabajo: Instituto de Investigaciones Biotecnológicas (IIB), Universidad Nacional de San Martín. Campus Miguelete.

Requisitos del Postulante:

- Ser graduado/a o estudiante avanzado de carreras de Biología, Bioquímica, Química, Bioinformática o afines, con capacidad de graduarse antes de Abril de 2021
- Para becas postdoc: estudiante avanzado de doctorado que defienda su tesis antes de Abril 2021
- Enviar CV completo y una carta de presentación, describiendo sus intereses

Referencias:

Palopoli N, Gonzalez Foutel NS, Gibson TJ and Chemes LB. Short linear motif core and flanking regions modulate retinoblastoma protein binding affinity and specificity. (2018) Protein Eng Des Sel. 31(3):69-77. PMID: 29370437

Chemes LB et. al. Convergent evolution and mimicry of protein linear motifs in host-pathogen interactions. (2015). Curr. Opin. Struct. Biol. 32:91-101. PMID: 25863584

Publicaciones del grupo: https://www.researchgate.net/profile/Lucia_Chemes/research