



Curriculum Vitae

Andrea Elizabeth VILLARINO RUFENER



Actualizado: 04/09/2017

Publicado: 04/09/2017

Sistema Nacional de Investigadores

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas

Categorización actual: Nivel I

Ingreso al SNI: Activo(01/03/2009)

Datos generales

Información de contacto

E-mail: villarinoa@gmail.com

Teléfono: 098261523

Dirección: 11200

Institución principal

Sección Bioquímica y Biología Molecular / Facultad de Ciencias - UDeLaR / Universidad de la República / Uruguay

Dirección institucional

Dirección: Facultad de Ciencias - UDeLaR / Bioquímica y Biología Molecular / 11400 / Montevideo / MONTEVIDEO / Uruguay

Teléfono: (+598) 25252095

E-mail/Web: villarinoa@gmail.com / <http://www.fcien.edu.uy/>

Formación

Formación concluida

Formación académica/Titulación

Posgrado

1998 - 2002

Doctorado

Dr. Physiologie et Genetique des Microorganismes

Universite de Paris XI (Paris-Sud) , Francia

Título: Etude de la Viabilité Cellulaire chez Escherichia coli

Tutor/es: Patrick Grimont y Odile Bouvet

Obtención del título: 2002

Becario de: Institut Pasteur de Paris , Francia

Palabras clave: marcadores fluorescentes; viabilidad celular; bacterias no cultivables

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Fisiología bacteriana, estudio de bacterias no cultivables

1997 - 1998

Maestría

D.E.A. (Diplôme d'Études Approfondies)

Universite de Paris XI (Paris-Sud) , Francia

Título: Formes viables mais non cultivables de bacteries dans l'eau ». Modélisation du phénomène, aspects physiologiques et moléculaires

Tutor/es: Patrick Grimont

Obtención del título: 1998

Becario de: Institut Pasteur de Paris , Francia

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Fisiología bacteriana, estudio de bacterias no cultivables

Grado

1991 - 1997

Grado

Licenciatura en Bioquímica

Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

Título: Biotecnología enzimática para el tratamiento de desechos de la industria Láctea utilizando beta-galactosidasa inmovilizada

Tutor/es: Beatriz Brena

Obtención del título: 1997

Becario de: Facultad de Química - UDeLaR , Uruguay

Palabras clave: inmovilización de enzimas; beta-galactosidasa; estabilización de enzimas

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Estudio de proteínas de interés biotecnológico, inmovilización y estabilización

Formación complementaria

Postdoctorado

07 / 2005 - 02 / 2008

Introducción y desarrollo de dos nuevas líneas de investigación en el laboratorio: sobre la búsqueda de sustrato de las fosfatasa en tirosina de *M. tuberculosis* y sobre la inmovilización de la proteasa TEV

Universidad Federal de Santa Catarina , Brasil

Becario de: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico , Brasil

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*; fosfatasa

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Búsqueda de sustratos de fosfatasa de *M. tuberculosis*, inmovilización de proteínas

02 / 2002 - 04 / 2005

Estudio bioquímico y estructural de diferentes quinasas y fosfatasa de tipo eucariota presentes en *M. tuberculosis*

Institut Pasteur Paris , Francia

Becario de: Institut Pasteur Paris , Francia

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*; señalización celular; blancos terapéuticos; quinasas y fosfatasa

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Proteómica, búsqueda de blancos terapéuticos contra la tuberculosis

Cursos corta duración

06 / 2010 - 06 / 2010

Estadística Básica Aplicada al Laboratorio

Skaphia , Uruguay

Palabras clave: bioestadística

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Farmacología y Farmacia / Bioestadística

11 / 2007 - 11 / 2007

Workshop de introducao ao Cultivo Celular

Universidad Federal de Santa Catarina , Brasil

Palabras clave: cultivo celular

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Biología Celular

1998 - 1998

Formación a la utilización de radioisótopos

Institut Pasteur de Paris , Francia

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Utilización de radioactividad

1998 - 1998

Prevención de Riesgos Químicos, Radioactivos, Biológicos y Riesgos Generales

Institut Pasteur de Paris , Francia

1996 - 1996

Bases Bioquímicas Del Desarrollo Bacteriano

Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Fisiología Bacteriana

1996 - 1996

Propiedades funcionales de proteínas

Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Estudios de estabilidad de proteínas

1996 - 1996	Producción y Aplicación de Enzimas Facultad de Ingeniería - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Áreas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Estudio de enzimas de interés biotecnológico
1994 - 1994	Utilización de enzimas como catalizadores de procesos industriales Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Áreas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Inmovilización y estabilización de enzimas de interés biotecnológico

Otras instancias

1995	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Ciclo de Conferencias VIDA Y COSMOS II <i>Institución organizadora:</i> Facultad de Ciencias , Uruguay
1998	Talleres <i>Nombre del evento:</i> Cell study by fluorescence labelling: diversity, complementary, and particularity of technics <i>Institución organizadora:</i> INSERM , Francia <i>Áreas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Técnicas de fluorescencia
2011	Otros <i>Nombre del evento:</i> Pasantía de corta duración (7 días laborables) en la Unidad de Bioquímica Estructural dirigida por el Profesor Pedro Alzari <i>Institución organizadora:</i> Uruguay <i>Palabras clave:</i> tuberculosis <i>Áreas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / estructura de proteínas
2008	Otros <i>Nombre del evento:</i> Curso con evaluación de Introducción a las Buenas Prácticas de Laboratorio, GLP <i>Institución organizadora:</i> Consultoría Carpiuc , Uruguay <i>Palabras clave:</i> GLP <i>Áreas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Control de Calidad-Normas GLP
1988	Otros <i>Nombre del evento:</i> Curso de primer año y Seminario 1 Escuela Nacional de Bellas Artes <i>Institución organizadora:</i> Universidad de la República , Uruguay

Construcción institucional

Desde mi cargo docente y de investigación he aportado a la creación de un nuevo grupo de investigación dentro de la Facultad de Ciencias, implicando estudiantes de grado y posgrado, y asegurando su financiación. Participo en la formación de estudiantes de grado (Licenciatura de Bioquímica, Biología y Biología Humana). Trabajo para el Posgrado en Biotecnología, participando en la coordinación, evaluación de proyectos y continuidad del dictado del curso de Gestión de Calidad. Mediante convenios/donaciones con el sector empresarial demostramos que la transferencia de conocimientos y/o productos es posible, habiendo logrado resultados exitosos.

Idiomas

Español	Entiende (Muy Bien) / Habla (Muy Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Muy Bien)
Francés	Entiende (Muy Bien) / Habla (Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Bien)
Inglés	Entiende (Bien) / Habla (Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Bien)
Italiano	Entiende (Muy Bien) / Habla (Bien) / Lee (Bien) / Escribe (Regular)
Portugués	Entiende (Muy Bien) / Habla (Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Bien)

Áreas de actuación

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / fosfatasa de patógenos intracelulares

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Quinasas
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / viabilidad celular

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmovilización de enzimas
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas /
Detección de proteínas de estirón implicadas en la inmunidad innata

Actuación Profesional

Cargos desempeñados actualmente

Desde: 05/2011
Profesor Adjunto , (Docente Grado 3 Titular, 30 horas semanales / Dedicación total) , Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

Desde: 01/2009
Investigador PEDECIBA grado 3. , (30 horas semanales) , Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay

Desde: 06/2016
Investigador Nivel I , (40 horas semanales) , Agencia Nacional de Investigación e Innovación , Uruguay

Sistema Nacional de Investigadores

Institut Pasteur de Paris , Francia

Vínculos con la institución

04/2003 - 03/2005, *Vínculo:* investigador , (40 horas semanales / Dedicación total)

04/1999 - 04/2002, *Vínculo:* Doctorando, (40 horas semanales / Dedicación total)

04/2002 - 03/2003, *Vínculo:* Posdoctorando, (40 horas semanales / Dedicación total)

09/1997 - 03/1999, *Vínculo:* Magister, (40 horas semanales / Dedicación total)

Actividades

04/2002 - 03/2005
Líneas de Investigación , Institut Pasteur de Paris , Unité de Biochimie Structurale
Señalización celular en M. tuberculosis mediada por Ser/Thr quinasas y fosfatasa. Análisis Bioquímico y estructural. , Integrante del Equipo

09/1997 - 01/2002
Líneas de Investigación , Instituto Pasteur de Paris , Unité de Biodiversité des Bactéries Pathogènes Emergentes
Detección de bacterias no cultivables en agua potable , Integrante del Equipo

10/2003 - 10/2003
Pasantías , Max-Planck Institut for Infection Biology , Proteómica de M. tuberculosis
Análisis de la actividad quinasa de PknB mediante ensayos con ATP radioactivo y separación de proteínas por 2D-PAGE e identificación por espectrometría de masa.

01/2000 - 02/2005
Extensión , Institut Pasteur de Paris
Participación como Miembro de la Asociación de Estudiantes Sudamericanos del Institut Pasteur.

05/1999 - 05/1999
Extensión , Institut Pasteur de Paris
Participación en las Jornadas de Puertas Abiertas del Pasteur de Paris

01/2004 - 01/2005
Otra actividad técnico-científica relevante , Institut Pasteur de Montevideo , Biochimie Structurale
Realización de experimentos y organización de la documentación necesaria para la presentación de una solicitud de patente de la cual soy co-autora.

02/2002 - 08/2002
Otra actividad técnico-científica relevante , Institut Pasteur de Paris , Biochimie Structurale
Puesta en marcha en el laboratorio del análisis de proteínas de M. tuberculosis por electroforesis bidimensional 2-D PAGE

04/2002 - 03/2005

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Institut Pasteur de Paris , Unité de Biochimie Structurale

Proyecto Europeo X-TB contract QLK2-CT-2001-02018 , Integrante del Equipo

01/2001 - 12/2001

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Institut Pasteur de Paris , Unité de Biodiversité des Bactéries Pathogènes Emergentes

Relation between the beta-galactosidase activity and cellular viability in the determination of fecal coliform contamination , Coordinador o Responsable

04/1999 - 04/2001

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Institut Pasteur de Paris , Unité de Biodiversité des Bactéries Pathogènes Emergentes

Caracterización de la viabilidad bacteriana, aproximación a la noción del estado viable pero no cultivable (Viable But Non Culturable, VBNC) , Integrante del Equipo

Universidade Federal de Santa Catarina , Universidade Federal de Santa Catarina , Brasil

Vínculos con la institución

05/2005 - 02/2008, *Vínculo:* CNPq, nivel PV-IIIE, (40 horas semanales / Dedicación total)

Actividades

Sistema Nacional de Investigadores

05/2007 - 02/2008

Líneas de Investigación , Universidad Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil. , Laboratório de Defesas Celulares, Departamento de Ciências Fisiológicas

Estudio de la regulación redox de las dos únicas fosfatasas en tirosina de *M. tuberculosis*. , Coordinador o Responsable

06/2005 - 02/2008

Líneas de Investigación , UFSC, Brasil , Laboratório de Expressão de Gênica, Departamento de Bioquímica

Inmovilización de la proteasa TEV para uso en la eliminación del tag de proteínas recombinantes. , Coordinador o Responsable

06/2005 - 02/2008

Líneas de Investigación , Universidad Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil. , Laboratório de Expressão de Gênica, Departamento de Bioquímica

Identificación in vitro de sustratos de las dos únicas fosfatasas en tirosina de *M. tuberculosis* , Coordinador o Responsable

05/2006 - 05/2006

Docencia , Maestría

Dictado de clase teórica sobre señalización celular en células eucariota (Invitada por la Dra. Margherita Anna Barrocco) , Invitado , Biotecnología

08/2005 - 08/2005

Docencia , Maestría

Dictado de clases teórica sobre dominios de interacción proteína-proteína y discusión de artículos relacionados (Invitada por el Prof. Hernán Terenzi) dentro de la disciplina de Biología Molecular y Estructural , Invitado , Biotecnología

07/2005 - 07/2005

Sistema Nacional de Investigadores

Docencia , Maestría

Dictado de clases teórica sobre fosforilación por Ser/Thr kinasas de *M. tuberculosis* (Invitada por el Prof. Hernán Terenzi) dentro de la disciplina de Bioquímica Estructural , Invitado , Química

06/2005 - 02/2008

Proyectos de Investigación y Desarrollo , UFSC-Brasil y Universidad de la República-Uruguay , Bioquímica.

Obtención de un derivado inmovilizado de la proteasa Tev para la eliminación de colas de histidina de proteínas recombinantes. , Otros/Consultor

06/2005 - 06/2007

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Universidad Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil. , Laboratorio de Expressão de Gênica. Departamento de Bioquímica

“Expressão, purificação e análise estrutural de proteínas de interesse em Saúde e Biotecnologia” , Integrante del Equipo

Institut Pasteur de Montevideo , Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay

Vínculos con la institución

02/2008 - 07/2010, *Vínculo:* ASISTENTE ESPECIALIZADO-BIOQUIMICO ANALISTA, (40 horas semanales)

Actividades

03/2010 - 03/2010

Docencia , Especialización

Control de calidad de proteínas recombinantes , Invitado

12/2008 - 12/2008

Docencia , Especialización

Control de calidad de proteínas recombinantes , Invitado , PEDECIBA

11/2009 - 11/2009

Pasantías , Laboratorio privado-San Pablo Brasil

Conocimiento de citómetros automáticos para la cuantificación de reticulocitos.

04/2008 - 07/2010

Servicio Técnico Especializado , IPMONT , Laboratorio de Control de Biofarmacos

Control de la calidad de biofármacos de muestras de diferentes laboratorios privados del Uruguay.

01/2009 - 12/2009

Extensión , Institut Pasteur de Montevideo , Laboratorio de Control de Biofármacos

Visitas guiadas para estudiantes de secundaria

03/2009 - 04/2009

Sistema Nacional de Investigadores

Capacitación/Entrenamientos dictados , Institut Pasteur de Montevideo , Laboratorio de Control de Biofármacos

Entrenamiento en el control biológico del factor de crecimiento G-CSF

01/2010 - 07/2010

Otra actividad técnico-científica relevante , Institut Pasteur de Montevideo , Laboratorio de Control de Biofármacos

Optimización del control de heparina.

04/2008 - 07/2010

Otra actividad técnico-científica relevante , Institut Pasteur de Montevideo , Laboratorio de Control de Biofármacos

Puesta en funcionamiento del control biológico de interferon interleuquina y otros biofármacos.

01/2009 - 12/2009

Otra actividad técnico-científica relevante , Institut Pasteur de Montevideo , Laboratorio de Control de Biofármacos

Optimización de la determinación de reticulocitos.

01/2009 - 10/2010

Gestión Académica , Institut Pasteur de Montevideo , Laboratorio de Control de Biofármacos

Representante de los jóvenes técnicos e investigadores en comisión de cantina

01/2009 - 10/2009

Gestión Académica , Institut Pasteur de Montevideo

Representante de los jóvenes técnicos e investigadores en comisión de educación

02/2008 - 07/2010

Sistema Nacional de Investigadores

Proyectos de Investigación y Desarrollo , IPMONT , Laboratorio de Control de Biofarmacos

Puesta en marcha de diferentes metodologías analíticas para el control biológico y fisicoquímico de diferentes biofármacos , Integrante del Equipo

Universidad de la República , Facultad de Química - UDeLaR , Uruguay

[Vínculos con la institución](#)

06/1993 - 12/1997, *Vínculo:* Ayudante de Bioquímica Grado 1, No docente (40 horas semanales)

Actividades

01/1997 - 08/1997

Docencia , Grado

Participación en la orientación y guía del trabajo especial de enzimas. , Asistente , Química Farmacéutica

08/1995 - 12/1995

Pasantías , Universidad Autónoma de Madrid-España , Laboratorio de Catálisis Enzimática

Perfeccionamiento en técnicas de Estabilización de enzimas.

05/1995 - 08/1995

Pasantías , Facultad de Ciencias de Uruguay , Oceanografía

Introducción a Técnicas de espectrofotometría para la detección de diferentes especies nitrogenadas.

01/1996 - 09/1997

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Química, Universidad de la República. , Cátedra de Bioquímica.

Inmovilización de beta-galactosidasa , Coordinador o Responsable

01/1993 - 09/1997

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Química, Universidad de la República. , Cátedra de Bioquímica.

Inmovilización-estabilización de beta-galactosidasa para uso tecnológico. , Integrante del Equipo

Universidad de la República , Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

Vínculos con la institución

10/2009 - 07/2010, *Vínculo:* Profesor Adjunto , Docente Grado 3 Titular, (10 horas semanales)

07/2010 - 05/2011, *Vínculo:* Profesor Adjunto , Docente Grado 3 Titular, (30 horas semanales)

05/2011 - Actual, Vínculo: [Profesor Adjunto](#) , [Docente Grado 3 Titular](#), (30 horas semanales / Dedicación total)

Actividades

Sistema Nacional de Investigadores

09/2013 - Actual

Líneas de Investigación , Facultad de Ciencias- Universidad de la República , Sección Bioquímica y Laboratorio de Inmunología

Optimización de métodos de detección de actividad enzimática de interés biotecnológico: marcadores de la inmunidad innata en esturión , Coordinador o Responsable

10/2011 - Actual

Líneas de Investigación , Facultad de Ciencias- Universidad de la República , Sección Bioquímica y Biología Molecular

Búsqueda de Inhibidores de las dos únicas fosfatasa en tirosina de Mycobacterium tuberculosis , Coordinador o Responsable

07/2010 - Actual

Líneas de Investigación , Facultad de Ciencias , Sección Bioquímica y Biología Celular

Estudio de fosfatasa de tirosina de diferentes patógenos intracelulares. , Coordinador o Responsable

04/2014 - Actual

Docencia , Grado

Introducción a la Biología, dictado de una clase de estructura de macromoléculas biológicas , Invitado , Licenciatura en Ciencias Biológicas

03/2011 - Actual

Docencia , Grado

Propuesta y Corrección de exámenes y parciales , Responsable , Licenciatura en Bioquímica

03/2011 - Actual

Docencia , Grado

Dictado de clases del módulo I y II del curso de Bioquímica , Responsable , Licenciatura en Bioquímica

03/2011 - Actual

Docencia , Grado

Dictado de clases en el práctico del curso de Bioquímica. Hasta 2014 coordinador del práctico. , Responsable , Licenciatura en Bioquímica

01/2010 - 12/2010

Docencia , Grado

Propuesta y corrección de preguntas de examen y parciales de Bioquímica. , Responsable , Licenciatura en Bioquímica

01/2010 - 12/2010

Docencia , Grado

Dictado de los teóricos del módulo de Estructura de la asignatura de BIOQUIMICA para Biología y Bioquímica. , Responsable , Licenciatura en Bioquímica

01/2010 - 12/2010

Docencia , Grado

Docente de uno de los talleres de la asignatura de Bioquímica, Módulo Estructura. , Responsable , Licenciatura en Bioquímica

12/2015 - 12/2015

Docencia , Especialización

HERRAMIENTAS BIOINFORMATICAS PARA EL ESTUDIO DE PROTEINAS: VISUALIZAR, COMPRENDER Y PREDECIR. , Organizador/Coordinador , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

08/2015 - 08/2015

Docencia , Especialización

Curso de producción de proteínas recombinantes. Teórico y taller , Invitado , Posgrado en Biotecnología (Doctorado)

07/2013 - 08/2013

Docencia , Especialización

Sistema de Expresión para la producción de proteínas: desde el diseño del vector al primer escalado , Invitado

04/2013 - 05/2013

Docencia , Especialización

Modificaciones Postraduccionales de Proteínas: Ampliando el Código Genético , Invitado

11/2012 - 11/2012

Docencia , Especialización

Estructura de proteínas (clase teórica y discusión de artículos relacionados , Invitado , PEDECIBA

05/2011 - 08/2011

Docencia , Especialización

Producción, purificación y caracterización estructural de proteínas: una visión actual (8hs contando hs dictadas, preparación y evaluación) , Invitado , PEDECIBA

02/2010 - 03/2010

Docencia , Especialización

Utilización de tags para la purificación de proteínas recombinantes: porque en algunos casos debemos eliminarlas?. , Invitado , Expresión de proteínas recombinantes-PEDECIBA

02/2010 - 03/2010

Docencia , Especialización

Control de calidad de proteínas recombinantes utilizadas como biofármacos , Invitado , Expresión de proteínas recombinantes-PEDECIBA

03/2009 - 03/2009

Docencia , Especialización

En el mismo coordiné la discusión de un artículo sobre la Regulación redox en tirosin-fosfatasa bacterianas. , Invitado , Programa de postgrado de Facultad de Química

11/2008 - 12/2008

Docencia , Especialización

Expresión de proteínas recombinantes , Invitado , PEDECIBA

11/2008 - 11/2008

Docencia , Especialización

Quinasas/fosfatasa y las bases bioquímicas de la toxicidad de microcistinas , Invitado , Determinación de microcistinas por inmuno ensayos y métodos cromatográficos-PEDECIBA

12/2013 - 12/2013

Docencia , Perfeccionamiento

Curso de Biología Molecular y Genómica Centro Regional de Profesores del Este –Maldonado , Invitado , RELAB para profesores de biología de enseñanza media

11/2013 - 11/2013

Pasantías , IBR , Laboratorio de Fisiología y Genética de Actinomicetes

Dictado de seminario y reunión de intercambio de ideas con investigadores y estudiantes

07/2015 - 07/2015

Extensión , BRITISH SCHOOLS

WORKVIEWS EN THE BRITISH SCHOOLS

07/2013 - 07/2013

Extensión , Facultad de Ciencias , Sección Bioquímica y Biología Molecular

Stand interactivo y generación de material didáctico para la Feria de Ciencias Latitud Ciencias 2013: el ADN en la cocina, realizada en la IMM

03/2013 - Actual

Gestión Académica , UDELAR

Miembro de la comisión GAIE-Proyectos de iniciativa estudiantil PAIE-CSIC

03/2013 - Actual

Gestión Académica , Facultad de Ciencias , ADUR

Miembro de la comisión de becas de ADUR

10/2010 - Actual

Gestión Académica , Facultad de Ciencias de Uruguay , Sección de Bioquímica y Biología Molecular

Delegado docente en comisión de Posgrado en Biotecnología.

09/2010 - 04/2013

Gestión Académica , Facultad de Ciencias de Uruguay , Sección de Bioquímica y Biología Molecular

Delegado docente en comisión de Bioseguridad

03/2011 - 03/2013

Gestión Académica

Miembro de la comisión directiva de la SUB

1/2015 - Actual

Sistema Nacional de Investigadores

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias , Sección de Bioquímica y Laboratorio de Inmunología

Estudio de las defensas innatas de *Acipenser* spp: nuevas herramientas para monitorear el estado sanitario de peces en establecimientos de piscicultura , Coordinador o Responsable

05/2015 - Actual

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias , Sección Bioquímica y Sección Virología

Estudio bioquímico y funcional del factor de virulencia viral: la fosfatasa en tirosina del virus Orf, agente causal del ectima contagioso en ovinos. , Coordinador o Responsable

12/2014 - Actual

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias- Universidad de la República , Sección Bioquímica y Sección Virología

Estudios de la fosfatasa en tirosina PTP-Orf, factor de virulencia del virus Orf, agente causal del Ectima Contagioso en ovinos. , Coordinador o Responsable

09/2013 - 12/2015

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias IQB y IB , Laboratorio de Inmunología y Sección de Bioquímica y Biología Molecular

Estudio de las defensas innatas de *Acipenser* spp: evaluación de inmunoestimuladores , Coordinador o Responsable

05/2013 - 07/2015

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias-Universidad de la República , Sección Bioquímica y Biología Molecular

Chalconas como potentes inhibidores de las dos únicas fosfatasas en tirosina de *Mycobacterium tuberculosis*: síntesis, diseño racional y caracterización de nuevos compuestos. , Coordinador o Responsable

11/2013 - 11/2014

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias- Universidad de la República , Sección Bioquímica y Biología Molecular

Hacia una Bioquímica en Línea , Integrante del Equipo

01/2011 - 08/2013

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias- Universidad de la República , Sección Bioquímica y Biología Molecular

Identificación de sustratos y mecanismos de regulación de las dos únicas tirosina fosfatasas, PtpA y PtpB de *Mycobacterium tuberculosis*. , Coordinador o Responsable

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay

[Vínculos con la institución](#)

01/2009 - Actual, *Vínculo: Investigador PEDECIBA grado 3., (30 horas semanales)*

Agencia Nacional de Investigación e Innovación , Agencia Nacional de Investigación e Innovación , Uruguay

[Vínculos con la institución](#)

02/2011 - 02/2014, *Vínculo: SNI Nivel I, (30 horas semanales / Dedicación total)*

Lineas de investigación

Título: Búsqueda de Inhibidores de las dos únicas fosfatasa en tirosina de Mycobacterium tuberculosis

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: El objetivo mayor de esta línea de investigación es identificar nuevos inhibidores de las fosfatasa de los diferentes patógenos intracelulares en estudio, fortaleciendo el vínculo entre idóneos en bioquímica, síntesis orgánica y modelado molecular. Iniciamos con las fosfatasa PtpA y PtpB de M. tuberculosis, consideradas como posibles blancos para el desarrollo de nuevos fármacos. Para estas dos fosfatasa existen evidencias de su rol en la propagación de la infección en modelos animales. En el marco de esta línea una estudiante se graduó (L. Rodríguez) quién se benefició de una beca ANII de iniciación. Esta línea se ha beneficiado de una financiación de la CSIC I+D. Los resultados han sido difundidos en varios congresos uno de ellos recibiendo mención a mejor póster (ENAQUI-2013). Hasta ahora hemos logrado evaluar unas 60 moléculas, logrando obtener 4 moléculas, dos que inhiben específicamente a PtpB, una a PtpA y otra a ambas. Sin embargo, el grado de inhibición de la actividad fosfatasa no ha superado los reportados en la literatura, pero pensamos que las mismas podrán ser utilizadas como base para la síntesis de nuevas series a ser evaluadas. A lo largo de 2016 esperamos enviar el artículo científico con los resultados obtenidos.

Equipos: Mariana Margenat(Integrante); Gabriel Sagrera(Integrante); Fernando Herrera(Integrante); Lucia Rodriguez(Integrante); Gustavo Seoane (Integrante); Matías Maidana(Integrante); Florencia Ravel(Integrante)

Palabras clave: inhibidores; fosfatasa, tuberculosis; chalconas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Búsqueda de inhibidores de fosfatasa de M. tuberculosis

Título: Detección de bacterias no cultivables en agua potable

Tipo de participación: Integrante del Equipo

Equipos: Patrick Grimont(Integrante); Odile Bouvet(Integrante)

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Detección de bacterias patógenas

Título: Estudio de fosfatasa de tirosina de diferentes patógenos intracelulares.

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: Las fosfatasa actúan generalmente sobre numerosos sustratos, regulando la función de diversas vías de señalización intracelular, proporcionando al patógeno un mecanismo versátil para interferir con las vías de señalización celular que se activan en respuesta a la infección. Nuestro grupo se encuentra focalizado en el estudio de las dos fosfatasa de tirosina de M. tuberculosis (PtpA y PtpB) y recientemente en la única del virus Orf (PTP-Orf), representantes de dos sub-familias dentro de las PTPs. El hecho que patógenos intracelulares distantes en la escala evolutiva compartan factores de virulencia, como lo son las fosfatasa de tirosina, despierta interés en estudiar cuáles son sus sustratos y las vías de señalización eucariotas moduladas, determinando cuales son los mecanismos implicados, sus diferencias y similitudes. -La PtpA de Mycobacterium tuberculosis. Mycobacterium tuberculosis, es el agente causal de la tuberculosis, una zoonosis de incidencia mundial que afecta a humanos, bovinos y otras especies. Las dos únicas tirosina fosfatasa de M. tuberculosis, PtpA y PtpB, han sido caracterizadas estructuralmente y son consideradas factores de virulencia y potenciales blancos de nuevos fármacos. Nuestro grupo logró recientemente identificar 4 potenciales sustratos eucariotas de PtpA, todos ellos relacionados a la producción de energía celular. Los resultados obtenidos hasta ahora fueron publicados en una revista de alto impacto en 2015, han sido recientemente citados por el grupo de reconocida trayectoria mundial en esta área y han abierto nuevas hipótesis de trabajo que esperamos explorar. -La Ptp del virus Orf El virus Orf causa el Ectima Contagioso, una enfermedad proliferativa de la piel y mucosas que afecta principalmente ovinos y caprinos, ocasionalmente al hombre y al igual que la tuberculosis es una zoonosis. Su presencia en el rebaño supone pérdidas económicas importantes, las reinfecciones son frecuentes, lo que lleva a plantear la hipótesis que la expresión de factores de virulencia permiten evadir el sistema inmune, jugando un rol esencial en la interacción del virus con el hospedero. El virus Orf pertenece al género Parapoxvirus (Familia Poxviridae), posee una estructura compleja con un core proteico que lleva el genoma ADN. Es un virus que se caracteriza por tener un ciclo de replicación que ocurre íntegramente en el citosol de la célula que infecta. Dentro de esta familia viral se encuentra también el género Orthopoxvirus, siendo la especie tipo el virus Vaccinia y el virus de la Viruela. La fosfatasa en tirosina del virus Vaccinia y Viruela han sido muy estudiadas y su actividad se ha visto asociada a la evasión de la respuesta inmune. Nuestro grupo ha avanzado en el estudio de la fosfatasa del virus Orf, habiendo logrado producirla como proteína recombinante, caracterizar su actividad fosfatasa y recientemente resolver su estructura cristalográfica; resultados que serán enviados a comienzos de 2016 a JBC. Todos los estudios de la PTP-Orf que estamos abordando son pioneros en el género Parapoxvirus.

Equipos: Rosario Duran(Integrante); ANA MARIA FERREIRA(Integrante); Mariana Margenat(Integrante); Mabel Berois(Integrante); Eliana Segovia(Integrante); Dario Porley(Integrante); Danilo Segovia(Integrante); Vivian Irving(Integrante); Ggwenaelle Andre-Leroux(Integrante); Mahendra Mariadasso(Integrante)

Palabras clave: fosfatasa; Mycobacterium tuberculosis; virus ORF; señalización celular

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Proteómica, búsqueda de blancos terapéuticos, tuberculosis

Título: Estudio de la regulación redox de las dos únicas fosfatasa en tirosina de *M. tuberculosis*.

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: Dicha línea de investigación tiene como objetivo demostrar si existe o no una regulación de la actividad de las dos únicas tirosin fosfatasa de *M. tuberculosis* a través de la oxidación reversible de la cisteína catalítica (Cys responsable del ataque nucleofílico del sustrato). La idea de este proyecto comenzó en Brasil pero dado mi regreso a Uruguay, los los experimentos preliminares fueron realizados en Uruguay, gracias a la colaboración que aún continúa de la Dra. Madia Trujillo, el magíster Martin Hugo del Laboratório de Radicales libres, así como del Dr. Gerardo Ferrer de la Facultad de Ciencias.

Equipos: ALCIR DAFRE(Integrante); MADIA TRUJILLO(Integrante); ANDREA VILLARINO(Integrante); Gerardo Ferrer(Integrante); Martin Hugo(Integrante)

Palabras clave: fosfatasa en fosfotirosina; oxido reducción

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / BIOQUIMICA DE PROTEINAS/REGULACION ENZIMATICA

Título: Identificación in vitro de sustratos de las dos únicas fosfatasa en tirosina de *M. tuberculosis*

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: Finalizado el post-doctorado y con la intención de acercarme a la región, regresé a Sudamérica como investigador visitante del CNPq del Departamento de Bioquímica y Departamento de Fisiología de la Universidad Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil (2005-2008). Durante dicho período mi objetivo fué introducir y desarrollar dos nuevas líneas de investigación, estableciendo colaboraciones con Uruguay y participando en la formación de recursos humanos. Una de las líneas de investigación implicó iniciar la búsqueda de sustratos de la fosfatasa de *M. tuberculosis*. Mi participación como responsable culminó en la defensa de la tesis de maestría de la estudiante de la cual fui tutora en la UFSC-Brasil. Hoy el proyecto continúa en Uruguay.

Equipos: MARCELA PURIFICAÇÃO(Integrante); Hernán Terenzi(Integrante); Ana María Ferreira(Integrante)

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis; señalización celular; quinasas; fosfatasa

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / BIOQUIMICA DE PROTEINAS/BUSQUEDA DE CIBLES TERAPEUTICOS

Título: Inmovilización de la proteasa TEV para uso en la eliminación del tag de proteínas recombinantes.

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: Finalizado el post-doctorado y con la intención de acercarme a la región, regresé a Sudamérica como investigador visitante del CNPq. Durante dicho período mi objetivo fué introducir y desarrollar dos nuevas líneas de investigación, estableciendo colaboraciones con Uruguay y participando en la formación de recursos humanos. Una de las líneas de investigación fue la inmovilización de la proteasa TEV ha ser utilizada en la eliminación de la cola de histidina ("tag") de proteínas recombinantes de *T. cruzi* y *M. tuberculosis*. Mi participación como responsable culminó en la defensa de la tesis de maestría de la estudiante de la cual fui tutora en la UFSC-Brasil. Hoy el proyecto continúa en Uruguay en la Facultad de Química (Dra, Irazoqui como responsable) y mi rol es de asesora.

Equipos: Cecilia Giacomini(Integrante); Gabriela Irazoqui(Integrante); Hernán Terenzi(Integrante); ANA PUHL(Integrante)

Palabras clave: Inmovilización de proteínas; proteínas recombinantes; bioreactores

Areas del conocimiento: Ingeniería y Tecnología / Otras Ingenierías y Tecnologías / Otras Ingenierías y Tecnologías / QUIMICA DE PROTEINAS/INMOVILIZACION

Título: Optimización de métodos de detección de actividad enzimática de interés biotecnológico: marcadores de la inmunidad innata en esturión

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: En esta línea intento volcar la experiencia que adquirí en la puesta en funcionamiento del laboratorio de Control de Biofármacos del Instituto Pasteur de Montevideo (bajo la dirección de QF Alejandro Ricciardi). La misma se basa en la puesta punto de diferentes ensayos bioquímicos y biológicos necesarios para la vigilancia de la salud animal, poniendo en práctica métodos que cumplan las normas de calidad de trabajo en el laboratorio, lo que facilita la transferencia de la investigación académica a al ámbito empresarial. Buscamos optimizar ensayos en placa de 96 pocillos, que permitan el análisis de un gran número de muestras. En 2013 junto a la Dra. Ana María Ferreira del Laboratorio de Inmunología del Instituto de Higiene, iniciamos la optimización del método de detección de actividad de la lisozima para ser aplicado en muestras de suero de esturión. La actividad de la lisozima es una de las varias actividades indicadoras de la respuesta inmune innata. La evaluación de esta actividad junto a la detección de otros componentes de la inmunidad innata (como la actividad de la vía alternativa del complemento, la actividad ceruloplasmina) han sido adaptados con éxito para su análisis en muestras de suero de esturión. Estas herramientas nos han permitido caracterizar la respuesta innata de los esturiones criados en Uruguay, confirmando ciertos factores de estrés, que han contribuido a la toma de decisiones de la empresa en lo que respecta al uso de suplementos alimenticios. Por otro lado nos han permitido profundizar en la inmunidad innata de estos peces, contribución que esperamos plasmar en un artículo científico en 2016 en una revista internacional de inmunidad de peces. Esta línea se ha beneficiado de un apoyo financiero obtenido gracias a un convenio y donación establecido con dos empresas nacionales (Biotech y Esturiones del Río Negro) y actualmente cuenta con la financiación de la ANII (Fondo Sectorial de Pesca).

Equipos: Ana María Ferreira (Integrante); Mauricio Castellano(Integrante); Valeria Silva(Integrante)

Palabras clave: esturión; inmunidad innata; lisozima; métodos rápidos

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / ensayos enzimáticos

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Detección de proteínas de esturión implicadas en la inmunidad innata

Título: Señalización celular en M. tuberculosis mediada por Ser/Thr quinasas y fosfatasa. Análisis Bioquímico y estructural.

Tipo de participación: Integrante del Equipo

Objetivo: Una vez finalizado mi doctorado, tuve la inquietud de estudiar mecanismos fisiológicos bacterianos desde un aspecto más bioquímico, fue así que realicé tres años de post-doctorado en la "Unité de Biochimie Structurale" del Institut Pasteur-Paris, participando en el estudio bioquímico y estructural de diferentes quinasas y fosfatasa de tipo eucariota presentes en M. tuberculosis. El objetivo fue caracterizarlas bioquímicamente y estructuralmente tratando de identificar las características propias de cada una de éstas proteínas así como sus sustratos y mecanismos de actividad. Los resultados obtenidos estimularon la presentación de una patente (ver producción técnica) y la publicación de varios artículos científicos, entre otros una revisión. Trabajo dirigido por el Prof. Pedro Alzari. Las técnicas desarrolladas en dicho laboratorio fueron: clonado, obtención de mutantes, expresión y purificación de proteínas recombinantes mutadas y no mutadas (PknB, PstP, GarA), ensayos de cristalización de PstP, optimización de ensayos enzimáticos de quinasas y fosfatasa utilizando sustratos marcados radiactivamente; ultracentrifugación analítica y Biacore para análisis de complejos proteicos de enzima/sustrato, detección de sustratos de quinasas gracias a un marcador radioactivo y separación por electroforesis en dos dimensiones (2D-PAGE) y posterior identificación por espectrofotometría de masa. Los trabajos se beneficiaron de una estrecha colaboración con la Unidad de Genetique Moleculaire Bacterienne, de IP-Paris dirigida en ese momento por ST Cole (grupo que publicó el genoma de M. tuberculosis y M. leprae) y también de una colaboración con C. Cervenasky y Rosario Durán, ahora responsables de la UByPA del IPMon.

Equipos: Rosario Duran(Integrante); Annemarie Wehenkel(Integrante); Pablo Fernandez(Integrante); Pedro Alzari(Integrante); Brigitte Boitel(Integrante); Carlos Cervenasky(Integrante)

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis; señalización celular; quinasas y fosfatasa

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Proteómica, búsqueda de blancos terapéuticos, tuberculosis

Proyectos

2015 - Actual

Título: Estudio bioquímico y funcional del factor de virulencia viral: la fosfatasa en tirosina del virus Orf, agente causal del ectima contagioso en ovinos., **Tipo de participación:** Coordinador o Responsable, **Descripción:** Existen numerosas evidencias que demuestran que las fosfatasa de diversos patógenos intracelulares como los virus pueden actuar como factores de virulencia defosforilando residuos de proteínas de las células infectadas. En células eucariotas la fosforilación/defosforilación juega un rol crucial en la regulación del ciclo celular y en la modulación de la respuesta inmune frente a diferentes patógenos, por lo cual es extremadamente importante dilucidar cuáles son las vías de señalización que estos patógenos interfieren durante la infección. Nuestro interés está focalizado en la fosfatasa en tirosina del virus Orf (PTP-Orf) perteneciente al género Parapoxvirus (Familia Poxviridae). Este virus es el responsable del Ectima Contagioso, una enfermedad proliferativa de la piel y mucosas de gran importancia económica que afecta principalmente ovinos. Las reinfecciones son frecuentes y plantean la hipótesis de que la expresión de factores de virulencia que permiten evadir el sistema inmune tiene un rol esencial en la interacción del virus con el huésped. En este contexto la PTP-Orf es un buen candidato a estudio para determinar su rol en la interacción con componentes celulares. Además existen estudios estructurales y funcionales para su homóloga, la fosfatasa PTP-VH1 del virus Vaccinia, la cual se ha demostrado es esencial para la replicación del mismo. El objetivo general del presente proyecto es caracterizar el factor de virulencia PTP-Orf a nivel bioquímico y funcional. Para el abordaje de los objetivos obtendremos en forma recombinante la PTP-Orf para su posterior caracterización bioquímica, englobando estudios in vitro de cinética, estructurales y de aislamiento de posibles sustratos fisiológicos. Por otra parte, nos proponemos introducir la actividad fosfatasa del Virus Orf en las células blanco para estudiar su rol a nivel funcional y profundizar en la validación y búsqueda de sus sustratos eucariotas y las vías de señalización que modula. Para ello utilizaremos un sistema de transducción basado en vectores herpéticos de tipo amplición. El hecho de que no existan estudios previos de la PTP-Orf hace que todos los resultados obtenidos en el marco de este proyecto sean novedosos y aporten a comprender mejor la biología de este patógeno viral. Los conocimientos generados podrán ser utilizados en la identificación de moléculas que inhiban su actividad y puedan ser evaluados como potenciales antivirales en estrategias alternativas de control de esta enfermedad.

Tipo: Investigación

Alumnos: 1(Pregrado), 2(Maestría/Magister), 1(Doctorado)

Equipo: Mabel Berois(Responsable); Natalia Olivero(Integrante); Eliana Segovia(Integrante); Darío Porley(Integrante); Danilo Segovia(Integrante); Vivian Irving(Integrante); Ggwenaelle Andre-Leroux(Integrante)

Financiadores: Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Beca

Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

Facultad de Ciencias - UDeLaR / Apoyo financiero

Palabras clave: fosfatasa, virus; tirosin fosfatasa; virus ORF

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / caracterización de fosfatasa

2015 - Actual

Título: Estudio de las defensas innatas de Acipenser spp: nuevas herramientas para monitorear el estado sanitario de peces en establecimientos de piscicultura, **Tipo de participación:** Coordinador o Responsable, **Descripción:** Este proyecto busca innovar a través del desarrollo de herramientas sensibles para el monitoreo del estado sanitario de los peces en establecimientos de piscicultura. Actualmente no existen en Uruguay instituciones públicas o privadas que ofrezcan métodos para evaluar alteraciones en la inmunidad de los peces. Esta es una carencia importante pues el diagnóstico temprano, tanto de inmunodeficiencias como de estados inflamatorios agudos, es fundamental para intervenir en el cultivo aplicando medidas que prevengan y/o controlen la aparición y propagación de infecciones. Estos métodos posibilitan también el estudio de factores de estrés ambiental, el potencial de complementos nutricionales que apunten a disminuir la dependencia y uso de antimicrobianos. Para abordar esta problemática utilizaremos como modelo una de las especies de mayor importancia para el sector acuícola en Uruguay: el Acipenser spp (esturión). Se trata de un pez de

gran valor comercial por la excelente calidad de su carne y porque sus huevas no fertilizadas o caviar constituyen un manjar culinario. La calidad de nuestro caviar nos está posicionando como uno de los países líderes a nivel mundial, abriendo oportunidades de desarrollo en este sector exportador no-tradicional. El control del estado sanitario de los esturiones resulta imprescindible para el crecimiento sostenido de la producción de caviar dado que durante las estaciones cálidas del año es frecuente la aparición de infecciones en las granjas. A diferencia de otras especies, el esturión es un pez pobremente estudiado a nivel de la respuesta inmune innata, barrera de defensa esencial en los peces para mantener la homeostasis e integridad de sus tejidos. Esta propuesta innovará generando conocimientos novedosos sobre marcadores moleculares útiles para monitorear el desarrollo de inflamación aguda en esturión y permitiendo la obtención de anticuerpos específicos contra estos marcadores para montar inmunoensayos y establecer los niveles normales e inflamatorios de dichos marcadores en suero. Desde Dic 2014 cuenta con financiación FPA(2013) por 18 meses. Me desempeño como co-responsable del proyecto junto a Ana Ferreira (Inmunología, Instituto de Higiene-Facultad de Ciencias).

Tipo: Investigación

Alumnos: 1(Pregrado), 1(Especialización),

Equipo: Ana María Ferreira (Responsable); Mauricio Castellano(Integrante); Valeria Silva(Integrante)

Financiadores: Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

Palabras clave: piscicultura; esturiones; inmunidad innata

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / actividades de proteínas asociadas a la inmunidad innata

2014 - Actual

Título: Estudios de la fosfatasa en tirosina PTP-Orf, factor de virulencia del virus Orf, agente causal del Ectima Contagioso en ovinos.,

Tipo de participación: Coordinador o Responsable, *Descripción:* Objetivo General Caracterizar el factor de virulencia PTP-Orf a nivel estructural y funcional. Objetivos específicos -Optimizar la producción en forma recombinante de la fosfatasa del virus Orf para su posterior caracterización bioquímica y cristalización que nos lleve a resolver su estructura tridimensional. El desarrollo de este punto implicará el uso de diferentes estrategias de expresión en Escherichia coli, técnicas de cromatografía, ensayos de cinética enzimática y de cristalización de proteínas salvajes y mutantes puntuales, así como del análisis de la difracción de RX. -Analizar la evolución filogénica de la PTP in silico: grado de conservación del gene ptp-Orf en comparación a sus homólogos presentes en otros patógenos intracelulares. Análisis de la conservación del dominio N-terminal de dimerización y los dominios que definen a las PTPs. Se caracterizará la estructura tridimensional de la PTP-Orf salvaje y mutantes obtenidas y se buscarán in silico inhibidores potenciales. - Introducir en un vector viral el gen de la fosfatasa del virus Orf con la finalidad de identificar y estudiar en un modelo celular eucariota los sustratos y las vías de señalización que dicha fosfatasa modularía. La metodología que se utilizará para este punto implica la construcción de un sistema de transducción basado en el virus del Herpes simple tipo 1 (vector tipo Amplicon). Dicho modelo será utilizado no sólo para evaluar el efecto funcional de la actividad PTP-Orf en las células eucariotas sino también como estrategia para identificar posibles sustratos.

Tipo: Investigación

Alumnos: 1(Pregrado), 2(Maestría/Magister), 1(Doctorado)

Equipo: Mabel Berois(Integrante); Natalia Olivero(Integrante); Eliana Segovia(Integrante); Darío Porley(Integrante); Danilo Segovia(Integrante); Vivian Irving(Integrante); Gwénaëlle ANDRÉ-LEROUX(Responsable); Mahendra MARIADASSOU(Integrante)

Financiadores: Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche / Apoyo financiero

Palabras clave: fosfatasas; virus ORF

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / proteínas, análisis estructural, filogenia

1996 - 1997

Título: Inmovilización de beta-galactosidasa, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Proyecto de biotecnología enzimática para el tratamiento de desechos de la industria láctea, utilizando beta-galactosidasa inmovilizada.

Tipo: Desarrollo

Alumnos: 1(Pregrado), 2(Doctorado)

Equipo: Francisco Batista-Viera(Integrante); Beatriz Brena(Integrante); ANDREA VILLARINO(Responsable)

Financiadores: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

Palabras clave: Inmovilización de proteínas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Inmovilización y estabilización de enzimas

1993 - 1997

Título: Inmovilización-estabilización de beta-galactosidasa para uso tecnológico., *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Aproximación a diversas técnicas utilizadas en inmovilización (covalente y no covalente) y estabilización de enzimas monoméricas y multiméricas (inmovilización, entrecruzamiento con reactivos bi-funcionales, incubación con solventes orgánicos), inmovilización de proteínas en soportes orgánicos e inorgánicos.

Tipo: Desarrollo

Alumnos: 1(Pregrado), 2(Doctorado)

Equipo: Francisco Batista-Viera(Responsable); Beatriz Brena(Responsable); ANDREA VILLARINO(Integrante)

Financiadores: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Remuneración

Palabras clave: Inmovilización de proteínas; estabilización de enzimas

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Inmovilización y estabilización de enzimas

1999 - 2001

Título: Caracterización de la viabilidad bacteriana, aproximación a la noción del estado viable pero no cultivable (Viable But Non Culturable, VBNC), *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Actividades desarrolladas en el marco del doctorado, investigación que constituyó una nueva línea de investigación del laboratorio. Aproximación a diversas técnicas utilizadas en microbiología y bioquímica, tales como cultivo aerobio y anaerobio de bacterias, detección de diferentes especies bacterianas por hibridación in situ utilizando sondas específicas de ARNr marcadas con fluorocromos, detección por inmunofluorescencia, microscopía de epifluorescencia y citometría de flujo. Análisis de la viabilidad bacteriana utilizando marcadores fluorescentes que detectan actividades metabólicas (actividad esterasa, transporte de electrones, transporte de glucosa), integridad celular (integridad de membrana, presencia de ácidos nucleicos) o elongación celular. Estudio del flujo metabólico a través de la vía de las pentosas y la vía de Embden–Meyerhof, utilizando RMN y ¹³C glucosa; transporte de glucosa in vivo utilizando ¹⁴C glucosa; detección de síntesis de proteínas por incorporación de [³⁵S] metionina.

Tipo: Investigación

Alumnos: 3(Doctorado)

Equipo: Patrick Grimont(Integrante); Odeile Bouvet(Responsable)

Financiadores: Institución del exterior / Direction des Recherches sur l'environnement de l'Institut Pasteur / Apoyo financiero

Palabras clave: contaminación bacteriana; viabilidad celular

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Detección de bacterias patógenas

Sistema Nacional de Investigadores

2001 - 2001

Título: Relation between the beta-galactosidase activity and cellular viability in the determination of fecal coliform contamination, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Proyecto que se desarrolló gracias al establecimiento de una colaboración con la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Química de Montevideo-Uruguay y el laboratorio de control de aguas de la IMM, a través de un Proyecto ECOS-Sud, Uruguay-Francia.

Tipo: Investigación

Alumnos: 1(Maestría/Magister), 2(Doctorado)

Equipo: Odile Bouvet(Responsable); Ana Toribio(Integrante); Beatriz Brena(Responsable)

Financiadores: Institución del exterior / Programa ECOS-Sud / Cooperación

Palabras clave: detección de contaminación bacteriana en agua

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Detección de contaminación bacteriana

2002 - 2005

Título: Proyecto Europeo X-TB contract QLK2-CT-2001-02018, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Búsqueda de nuevos blancos terapéuticos contra la tuberculosis. Proyecto financiado por la Comunidad Europea. Implicó la participación de diversos equipos extranjeros de Alemania, Dinamarca, Suecia y Francia. Dicho proyecto me permitió participar en las reuniones de discusión internacionales. Mi participación fue en la línea de investigación sobre el estudio de quinasas y fosfatasa de M.tb., en especial en la búsqueda de sustratos de PknB, su mecanismo de actividad y la caracterización bioquímica de la fosfatasa Pstp.

Tipo: Investigación

Alumnos: 1(Maestría/Magister), 4(Doctorado)

Equipo: Annemarie Wehenkel(Integrante); Pablo Fernandez(Integrante); Pedro Alzari(Responsable); Brigitte Boitel(Integrante)

Financiadores: Institución del exterior / Comunidad Europea / Apoyo financiero

Sistema Nacional de Investigadores

Palabras clave: quinasas y fosfatasa; Mycobacterium tuberculosis

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

2005 - 2007

Título: "Expressão, purificação e análise estrutural de proteínas de interesse em Saúde e Biotecnologia", *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* El proyecto científico que inicié y desarrollé en Brasil sobre la búsqueda de los sustratos de las tirosin fosfatasa de M. tuberculosis, permitió, junto a otro proyecto del laboratorio, la obtención de un financiamiento PROSUL, Programa Sul-Americano de Apoio às Atividades de Cooperação em Ciência e Tecnologia, Edital CNPq No. 40/2005, por un período de dos años, 2005-2007. Título del Proyecto: "Expressão, purificação e análise estrutural de proteínas de interesse em Saúde e Biotecnologia". Este proyecto permitió realizar 5 pasantías en diferentes laboratorios de Uruguay.

Tipo: Desarrollo

Alumnos: 1(Maestría/Magister),

Equipo: MARCELA PURIFICAÇÃO(Integrante); Hernán Terenzi(Responsable); ANDREA VILLARINO(Integrante); Javier Vernal(Integrante)

Financiadores: Institución del exterior / CNPq / Apoyo financiero

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

2005 - 2008

Título: Obtención de un derivado inmovilizado de la proteasa Tev para la eliminación de colas de histidina de proteínas recombinantes. ,
Tipo de participación: Otros/Consultor, *Descripción:* El proyecto consistió en producir la proteasa-TEV recombinante, sintetizar diferentes matrices para la inmovilización covalente de dicha proteínas y la caracterización de los derivados de proteasa-inmovilizada (estabilidad, actividad, reuso). El biocatalizador obtenido permitió la eliminación del "tag" de histidina de proteínas recombinantes, siendo posible su reutilización en varios ciclos de "clivage", simplificando así los costos del proceso de purificación. Dicho proyecto permitió reanudar mi vínculo con Uruguay, en especial con las químicas y doctoras Gabriela Irazoqui y Cecilia Giacomini de Cátedra de Bioquímica, Montevideo, Uruguay, encargadas de la formación en lo que refiere a la síntesis de las matrices. En el marco de estos proyectos dirigí la tesis de maestría de la estudiante de la Posgraduación en Biotecnología de la UFSC Ana Puhl. Los resultados fueron publicados lo que motivó su continuación buscando mejorar aun mas dicho derivado de enzima-inmovilizada, ahora el proyecto es liderado en Uruguay por la Dra. Gabriela Irazoqui, para el cual fue solicitada financiación a la CSIC A la Comisión Sectorial de Investigación Científica Proyectos de I + D 2008, obtenida recientemente.

Tipo: Investigación

Alumnos: 1(Maestría/Magister), 4(Doctorado)

Equipo: Cecilia Giacomini(Integrante); Gabriela Irazoqui(Responsable); Hernán Terenzi(Integrante); Ana María Phul(Integrante)

Financiadores: Sin financiamiento / Otra

Palabras clave: inmovilización de proteínas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Inmovilización de proteínas

2008 - 2010

Título: Puesta en marcha de diferentes metodologías analíticas para el control biológico y fisicoquímico de diferentes biofármacos, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* El laboratorio de Control de Biofármacos surge como una necesidad urgente de tener en Uruguay un laboratorio capaz de controlar la calidad de cierto tipo de medicamentos importados por Uruguay, los biofármacos. Dichos biofármacos son en su mayoría proteínas humanas producidas en bacterias o en líneas celulares eucariotas, por lo cual debemos asegurarnos la calidad del los mismos, evaluando ente otras cosas la pureza de los mismos, es decir la ausencia de elementos de factores de riesgo para la salud humana. El objetivo es determinar también si cada biofármaco estudiado presenta la actividad biológica reportada por el fabricante, para lo cual son utilizadas metodologías analíticas que permitan determinar la actividad biológica de cada uno de ellos, utilizando cultivos celulares y/o animales de experimentación como ratones. Los biofármacos que hemos analizado son interferón alfa y beta, el factor de crecimiento G-CSF y GM-CSF, IL-2, eritropoyetina (EPO), heparina, albúmina y ciertas inmunoglobulinas. Logramos que el laboratorio cumpla con las normas GLP (buenas prácticas de laboratorio), luego de haber recibido la formación adecuada. El LCB es hoy el primer laboratorio en Uruguay que brinda este tipo de servicio a la comunidad (MSP) así como a laboratorios privados. En 2009 fue reconocido por el MSP como laboratorio de referencia en éste tipo de control de medicamentos. Además del trabajo descrito he participado en la formación de recursos humanos y transferencia de conocimientos a la industria privada, como en la elaboración de proyectos de desarrollo (IPMon-Celcius), si bien éste último obtuvo financiamiento, debido a mi renuncia al laboratorio no participé en su ejecución.

Tipo: Desarrollo

Alumnos: 1(Pregrado),

Equipo: Alejandro Ricciardi(Responsable)

Financiadores: Otra institución nacional / Institut Pasteur de Montevideo / Apoyo financiero

Palabras clave: biofármacos; control de calidad de biofármacos

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Analítica / Control de calidad de biofarmacos

2011 - 2013

Título: Identificación de sustratos y mecanismos de regulación de las dos únicas tirosina fosfatasa, PtpA y PtpB de Mycobacterium tuberculosis., *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* -Objetivo General Avanzar en el conocimiento de vías de señalización dirigidas por las dos únicas tirosinas fosfatasas de Mycobacterium tuberculosis, PtpA y PtpB. -Objetivos específicos - Identificar los sustratos de PtpA y PtpB aislados mediante una nueva metodología que combina la utilización del BIAcore y mutantes puntuales de las fosfatasas. -Caracterizar in vitro la interacción enzima-sustrato utilizando PtpA y PtpB y sustratos puros. - Demostrar si existe o no una regulación de la actividad PtpA y PtpB a través de la oxidación reversible de la cisteína catalítica. Principales contribuciones obtenidas como consecuencia del desarrollo del Proyecto. • Avanzamos en el conocimiento de los sustratos de PtpA y la vías de señalización eucariotas que parecen ser el blanco de esta fosfatasa bacteriana. • Logramos realizar actividades en el marco del proyecto que aseguraron la obtención de datos preliminares que servirán de base para la obtención de una nueva fuente de financiamiento que asegurará la continuidad de la temática. • Formamos recursos humanos que continúan estudios de posgrado en Uruguay y el extranjero (dos tesis de grado, una de doctorado cuya defensa es en Marzo 2016). • Participamos en dos cursos de posgrado (Modificaciones pos-traduccionales y Producción de Proteínas Recombinantes) donde hemos presentado y aplicado metodologías desarrolladas en el proyecto. • Fortalecimos las redes de colaboración nacional e internacional estableciendo un grupo multidisciplinario en el estudio de quinasas y fosfatasas de patógenos humanos. • Difundimos los resultados en varios congresos y en una publicación científicas de alto impacto internacional.

Tipo: Investigación

Alumnos: 2(Pregrado), 1(Doctorado)

Equipo: Rosario Duran(Integrante); MADIA TRUJILLO(Integrante); Gerardo Ferrer(Integrante); Mariana Margenat(Integrante); Annemarie Labandera(Integrante); Ana Maria(Integrante); Lucia Rodriguez(Integrante)

Financiadores: Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas / Apoyo financiero

Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Beca

Palabras clave: fosfatasas en tirosina; tuberculosis

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Búsqueda de sustratos y vías de señalización

2013 - 2014

Título: Hacia una Bioquímica en Línea, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Responsable Adriana Esteves. El mismo implica la puesta en marcha de videos que ayuden al Iiso estudiantes en el aprendizaje de la Bioquímica. Participan Ariana Esteves, Susana castro, Cora Chalar, Andrea Villarino, Claudio Martinez, Mario Senorale.

Tipo: Desarrollo

Alumnos:

Financiadores: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

2013 - 2015

Título: Chalconas como potentes inhibidores de las dos únicas fosfatasas en tirosina de Mycobacterium tuberculosis: síntesis, diseño racional y caracterización de nuevos compuestos., *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* A lo largo del proyecto sintetizamos cuarenta chalconas, algunas de ellas no reportadas aún y evaluamos sesenta en su poder inhibitorio de la actividad fosfatasa de PtpB y PtpA de M. tuberculosis. Las fosfatasas fueron producidas como proteínas recombinantes y el ensayo de actividad optimizado para la evaluación los compuestos. De la evaluación de las sesenta moléculas detectamos dos que inhiben exclusivamente a PtpB, una que inhibe a PtpA y una capaz de inhibir a ambas. El poder de inhibitorio de estas moléculas es aún leve si se compara con los mejores inhibidores reportados. El ensayo de actividad incluye un control negativo y positivo de inhibición que funcionaron correctamente. Sintetizamos también una chalcona reportada como inhibidor de PtpB y otra reportada como inhibidor de PtpA. En la evaluación de los mismos observamos que el inhibidor reportado de PtpB inhibe unas tres veces menos que lo reportado y el de PtpA no inhibe. La información in silico obtenida del acoplamiento molecular fosfatasa-chalcona la utilizamos para definir el lugar más favorable de un sustituyente a ser agregado en el proceso de síntesis orgánica, para analizar las energías de interacción y detalles moleculares y para definir mejoras en la chalconas. En el proyecto logramos realmente la interacción de las tres disciplinas implicadas con éxito y esperamos continuar en el futuro, evaluando moléculas de otra naturaleza o compuesto híbridos aprovechando también que disponemos no sólo de ensayo de actividad fosfatasa optimizado sino también de fosfatasas de otros patógenos intracelulares. Los resultados han sido difundidos en congresos científicos y esperamos enviarlos a publicar en 2016.

Tipo: Desarrollo

Alumnos: 2(Pregrado), 1(Doctorado)

Equipo: Andrea(Responsable); Gustavo(Integrante); Mariana(Integrante); Fernando Herrera(Integrante); Daniel Rodrigues(Integrante); Lucia Rodriguez(Integrante); Gabriel Sagrera(Integrante); Matías Maidana(Integrante); Florencia Ravel(Integrante)

Financiadores: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

Palabras clave: inhibidores; chalconas; fosfatasas; tuberculosis

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Farmacología y Farmacia / Drogas contra la tuberculosis

2013 - 2015

Título: Estudio de las defensas innatas de Acipenser spp: evaluación de inmunoestimuladores, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* El objeto del presente convenio aplica al establecimiento de una relación cuyo objetivo es la optimización de diferentes estrategias experimentales que permitan evaluar rápidamente la inmunidad innata de los esturiones. Así mismo se pretende evaluar el efecto de diferentes inmunoestimuladores, comercializados por Biotech, sobre la inmunidad innata de dichos peces. Las profesoras Adjuntas Ana Ferreira y Andrea Villarino, se desempeñaran como responsable y co-responsable, respectivamente.

Tipo: Desarrollo

Alumnos: 1(Maestría/Magister), 1(Especialización),

Equipo: Ana María Ferreira (Responsable); Mauricio Castellano(Integrante); Valeria Silva(Integrante)

Financiadores: Biotech Uruguay S.R.L / Apoyo financiero

Esturiones del Río Negro / Apoyo financiero

Palabras clave: inmunidad innata; complemento; lisozima; macrófagos

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Producción científica/tecnológica

De 2008-2010, ocupé un cargo técnico en el IPMon que me permitió retornar a Uruguay y participar activamente en la creación del primer Laboratorio de Control de Biofármacos de nuestro país, bajo la dirección del QF A. Ricciardi. Si bien en este período no pude avanzar en las líneas de investigación iniciadas en Brasil, puse en funcionamiento diferentes protocolos bioquímicos y biológicos para el análisis de biofármacos, fundamentales para el inicio de las actividades de este laboratorio, único en Uruguay. A fines de 2010 logré insertarme en la Universidad inicialmente sólo con 10hs, luego en 2011 logré la consolidación de mi cargo, el reclutamiento de estudiantes y la obtención de financiación lo que me permitió comenzar con el desarrollo de las líneas de

investigación de las cuales hoy soy responsable. Hemos logrado avanzar en la búsqueda de sustratos eucariotas de la fosfatasa de tirosina PtpA, un importante factor de virulencia de *M. tuberculosis*. Publicamos en 2015 cuatro candidatos no reportados antes en la literatura, todos ellos implicados en la producción de energía. Tres de ellos son proteínas mitocondriales sintetizadas en el citosol, lo que hace al resultado extremadamente importante, ya que si bien en células y organismos infectados se han observado alteraciones en la función y proteómica mitocondrial, no existían aún publicaciones que sugirieran cuales son los efectores bacterianos responsables de dichos cambios. Por otro lado hemos determinado las constantes de reacción de las fosfatasas PtpA y PtpB de *M. tuberculosis*, con diferentes agentes oxidantes. Los valores obtenidos sugieren que éstas fosfatasas son difícilmente blancos del peroxinitrito y del peróxido de hidrógeno, sugiriendo que sea poco probable la existencia de una regulación por oxidación reversible, contrario a las generalizaciones que se encuentran en la literatura. En lo que respecta a la fosfatasa del virus Orf, su estructura representa la primera del género Parapoxvirus y una de las primeras de fosfatasas virales. Por otro lado la detección de una triple especificidad de sustrato en esta fosfatasa viral, no reportada aún en sus homólogos virales, amplía el espectro de las vías eucariotas que pueden estar siendo moduladas. Publicado recientemente en JMB (2017). Por otro lado el conocimiento generado en lo que respecta a la evaluación de estado sanitario de los esturiones está siendo utilizado con éxito por las empresas involucradas y está generando un conjunto de resultados que en parte ya han sido publicados en FSI (2017), contribuirán al avance en esta área poco desarrollada sobre la inmunidad innata del esturión. Fuera de Uruguay el mayor logro fué la identificación de GarA como sustrato de la quinasa PknB, esencial para la vida de *M. tuberculosis*. El trabajo contribuyó al esclarecimiento del mecanismo molecular de éste tipo de quinzas bacterianas. Los resultados fueron publicados en 5 revistas de alto impacto. GarA, ha demostrado ser tan efectivo como sustrato que hoy en día ha remplazado el uso de sustratos comerciales en el mapeo de potenciales inhibidores contra este tipo de quinzas. Los resultados obtenidos motivaron la presentación de una patente (WO

Producción bibliográfica

Artículos publicados

Arbitrados

Completo

D SEGOVIA; HAOUZ A; D PORLEY; OLIVERO N; MARTÍNEZ M; MARIADASSOU M; BEROIS M; ANDRÉ-LEROUX G; A VILLARINO

OH1 from Orf virus: A new tyrosine phosphatase that displays distinct structural features and triple substrate specificity.. *Journal of Molecular Biology*, v.: 17, 2017

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Señalización celular

Medio de divulgación: Internet ; *Lugar de publicación:* ELSEVIER ; *ISSN:* 00222836 ; *DOI:* 10.1016/j.jmb.2017.07.017

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754374>

Abstract Viral tyrosine phosphatases such as VH1 from Vaccinia and Variola virus are recognized as important effectors of host-pathogen interactions. While proteins sharing sequence to VH1 have been identified in other viruses, their structural and functional characterization is not known. In this work, we determined the crystal structure of the VH1 homologue in the Orf virus, herein named OH1. Similarly to Variola and Vaccinia VH1, the structure of OH1 shows a dimer with the typical dual specificity phosphatase fold. In contrast to VH1, the OH1 dimer is covalently stabilized by a disulfide bond involving residue Cys15 in the N-terminal helix alpha-1 of both monomers, and Cys15 is a conserved residue within the Parapoxvirus genus. The in vitro functional characterization confirms that OH1 is a dual specificity phosphatase, and reveals its ability to dephosphorylate phosphatidylinositol 3,5 bisphosphate, a new activity potentially relevant in phosphoinositide recycling during virion maturation.



Completo

M CASTELLANO; SILVA-ÁLVAREZ V; FERNÁNDEZ-LÓPEZ E; V MAURIS; CONIJESKI D; A VILLARINO; FERREIRA AM

Russian sturgeon cultured in a subtropical climate shows weaken innate defences and a chronic stress response.. *Fish and Shellfish Immunology (E)*, v.: 68, p.: 443 - 451, 2017

Palabras clave: Acipenser; Russian sturgeon; High temperature; Innate immunity; Chronic stress

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Proteínas de interés biotecnológico

Medio de divulgación: Internet ; *Lugar de publicación:* Elsevier ; *ISSN:* 10959947 ; *DOI:* 10.1016/j.fsi.2017.07.048

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743624>

Ana María Ferreira and Andrea Villarino supervised this work. Abstract Russian sturgeon (*Acipenser gueldenstaedtii*) has been successfully farmed in Uruguay for the past ten years. However, during the Uruguayan summer fish endure high water temperatures and increased bacterial infections that threaten aquaculture. Our understanding of sturgeon's immune system and its interplay with environmental factors like temperature is almost unknown. This study analysed

the way in which seasonal variations affect enzymatic blood components of Russian sturgeon's innate defences, including the serum alternative complement pathway (ACP), ceruloplasmin (Cp) and lysozyme activities. Results showed that summertime conditions in the farm altered these defences in different ways, inducing a significant decrease in ACP and Cp, and an increase in lysozyme. In addition, serum levels of total protein and cortisol decreased in summer, suggesting a chronic stress response was induced in parallel. Subsequently, we analysed whether the increase in water river temperature during summer could account for the observed results. To that end, we acclimated juvenile sturgeons to mild (18 °C) or warm (24 °C) temperatures for 37 days. Like in summer, sturgeons exposed to 24 °C showed lower levels of serum ACP, Cp and total proteins, together with a progressive decrease in body weight and increased fish mortality. Administration of an immunostimulant containing Se and Zn slightly reverted the temperature-induced effects on sturgeon's defences. Altogether, our study provides novel data on various physiological parameters of the Russian sturgeon and highlights the impact warm temperature has on stress and innate immunity in this chondrosteian fish.



Completo

M. MARGENAT; AM LABANDERA; GIL M; F CARRI6N; PURIFICACAO M; G RAZZERA; MM PORTELA; OBAL G; TRENZI H; PRITSCH O; DURAN R; A.M. FERREIRA ; A VILLARINO

New potential eukaryotic substrates of the mycobacterial protein tyrosine phosphatase PtpA: hints of a bacterial modulation of macrophage bioenergetics state.. *Nature Scientific Reports*, v.: 5 8819, p.: 1 - 11, 2015

Palabras clave: fosfatasas; Mycobacterium tuberculosis; sustratos eucariotas de fosfatasas bacterianas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / búsqueda de nuevos sustratos de fosfatasas

Medio de divulgación: Internet ; *Lugar de publicación:* UK ; *ISSN:* 20452322 ; *DOI:* 10.1038/srep08819

[pubmed](#)

El nombre de la revista es Scientific Reports (los editores es el grupo de Nature), pero en el sitio de la ANII figura como Nature Scientific Reports. En este paper soy corresponding author. The bacterial protein tyrosine phosphatase PtpA is a key virulence factor released by Mycobacterium tuberculosis in the cytosol of infected macrophages. So far only two unrelated macrophage components (VPS33B, GSK3a) have been identified as PtpA substrates. As tyrosine phosphatases are capable of using multiple substrates, we developed an improved methodology to pull down novel PtpA substrates from an enriched P-Y macrophage extract using the mutant PtpA D126A. This methodology reduced non-specific protein interactions allowing the identification of four novel putative PtpA substrates by MALDI-TOF-MS and nano LC-MS: three mitochondrial proteins - the trifunctional enzyme (TFP), the ATP synthase, and the sulfide quinone oxidoreductase - and the cytosolic 6-phosphofructokinase. All these proteins play a relevant role in cell energy metabolism. Using surface plasmon resonance, PtpA was found to bind immunopurified human TFP through its catalytic site since TFP-PtpA association was inhibited by a specific phosphatase inhibitor. Moreover, PtpA wt was capable of dephosphorylating immunopurified human TFP in vitro supporting that TFP may be a bona fide PtpA substrate. Overall, these results suggest a novel scenario where PtpA-mediated dephosphorylation may affect pathways involved in cell energy metabolism, particularly the beta oxidation of fatty acids through modulation of TFP activity and/or cell distribution.



Completo

MASCARELLO A.; CHIARADIA, L. D. ; VERNAL J; A VILLARINO; GUIDO RV; PENZZOLO P; POINER V; WONG D; NUNES, R. J. ; YUNES R.A.; ANDRICOPULO AD; AV-GAY Y; TRENZI H

Inhibition of Mycobacterium tuberculosis tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.: 18 11, p.: 3783 - 3789, 2010

Palabras clave: chalconas; tuberculosis; fosfatasas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Búsqueda de drogas

Medio de divulgación: Internet ; *ISSN:* 09680896

Artículo seleccionado para competir en el Prêmio Péter Muranyi 2011 (Brasil), resolución 02/2011. Tuberculosis (TB) is a major cause of morbidity and mortality throughout the world, and it is estimated that one-third of the world's population is infected with Mycobacterium tuberculosis. Among a series of tested compounds, we have recently identified five synthetic chalcones which inhibit the activity of M. tuberculosis protein tyrosine phosphatase A (PtpA), an enzyme associated with M. tuberculosis infectivity. Kinetic studies demonstrated that these compounds are reversible competitive inhibitors. In this work we also carried out the analysis of the molecular recognition of these inhibitors on their macromolecular target, PtpA, through molecular modeling. We observed that the predominant determinants responsible for the inhibitory activity of the chalcones are the positions of the two methoxyl groups at the A-ring, that establish hydrogen bonds with the amino acid residues Arg17, His49, and Thr12 in the active site of PtpA, and the substitution of the phenyl ring for a 2-naphthyl group as B-ring, that undergoes π stacking hydrophobic interaction with the Trp48 residue from PtpA. Interestingly, reduction of mycobacterial survival in human macrophages upon inhibitor treatment suggests their potential use as novel therapeutics. The biological activity, synthetic versatility, and low cost are clear advantages of this new class of potential tuberculostatic agents.



Completo

ENGLAND P; WEHENKEL, A.; MARTINS S; HOOS S; ANDRE-LEROUX G; A VILLARINO; ALZARI, P.M.

The FHA-containing protein GarA acts as a phosphorylation-dependent molecular switch in mycobacterial signaling.. *Febs Letters*, v.: 2583, p.: 301 - 307, 2009

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis; Fork-head associated (FHA) domains ; Ser/Thr protein kinases

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular en bacterias

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 00145793

Fork-head associated (FHA) domains are widely found in bacteria, but their cellular functions remain unclear. Here, we focus on Mycobacterium tuberculosis GarA, an FHA-containing protein conserved in actinomycetes that is phosphorylated by different Ser/Thr protein kinases. Using various physicochemical approaches, we show that phosphorylation significantly stabilizes GarA, and that its FHA domain interacts strongly with the phosphorylated N-terminal extension. Altogether, our results indicate that phosphorylation triggers an intra-molecular protein closure, blocking the phosphothreonine-binding site and switching off the regulatory properties of GarA. The model can explain the reported functions of this mycobacterial protein as regulator of glycogen degradation and glutamate metabolism.



Completo

PUHL A; GIACOMINI C; IRAZOQUI G; BATISTA-VIERA, F ; A VILLARINO; TEREZI H

Covalent immobilization of tobacco-etch-virus Nla protease: a useful tool for cleavage of the histidine tag of recombinant proteins..

Biotechnology and Applied Biochemistry, v.: 53, p.: 165 - 174, 2009

Palabras clave: inmovilización de proteínas; TEV-protease; recombinant proteins; affinity-tags

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmovilización de enzimas

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 08854513

Introduje esta línea de investigación y dirigí el trabajo y escritura, siendo la 'corresponding author' de dicho artículo. Abstract Addition of tags (as His-tags) is extremely helpful for the affinity-purification of recombinant proteins. In several cases these tags must be removed before performing functional and structural studies. The enzyme most frequently used to cleave tags of recombinant proteins is the Tobacco Etch Virus Nla protease (TEV-protease). The continuous production of this enzyme in soluble form is a quite expensive process and not easily accessible to many laboratories. Thus, an interesting alternative is the use of TEV-protease in an immobilized form, which may be reutilized several times. The main objective of the present study was to obtain a TEV-protease in an immobilized form, by covalent immobilization onto solid supports through selective use of different amino acid residues, lysine or cysteine. High protein immobilization yields (75-97%) were obtained with both strategies. The TEV-protease immobilized through its exposed cysteine thiol groups maintained its ability in cleaving a 20kDa substrate. While the activity of the immobilized TEV-protease maintained only 30% of the activity of the enzyme in soluble form, its stability at 4°C was improved three times. Moreover, this enzyme could be reutilized in at least five cycles of cleavage without loss of performance. The present results indicate that the use of a TEV-protease in an immobilized form is a potentially useful tool for the cleavage of His-tags of recombinant proteins, and may represent an advantage to reduce the cost of the total process of cleavage.



Completo

C G CANGAHUALA-INOCENTE; A VILLARINO; D SEIXAS; DUMAS-GAUDOT E; TEREZI H; P M GUERRA

Differential proteomic analysis of developmental stages of *Acca sellowiana* somatic embryos. . *Acta Physiologiae Plantarum*, v.: 31, p.: 501 - 514, 2009

Palabras clave: 2-DE/MALDI-TOF/MS

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Proteómica

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 01375881

Abstract Feijoa (*Acca sellowiana*, Myrtaceae), a native fruit species from southern Brazil and northern Uruguay, is considered to constitute a reference system for somatic embryogenesis in woody dicots. This in vitro regenerative pathway is an efficient micropropagation method, and a suitable model system for studies in plant developmental physiology. This study attempts to detect and identify proteins that are expressed during the different developmental stages of somatic embryos of *A. sellowiana*. Using high resolution two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis (2-DE), a high degree of similarity between protein profiles of the assayed somatic embryos was observed. Of the 74 different protein spots extracted for analysis, 60 were identified by means of 2-DE/MALDI-TOF/MS. Twelve proteins were expressed in all the assayed stages. Ten proteins were expressed in the initial stages and 22 proteins were expressed in the mature developmental stages of somatic embryos. Only one protein was expressed exclusively in the torpedo stage, whereas four were expressed in the pre-cotyledonary, and none in the cotyledonary stage. The proteins identified were involved in the synthesis of phenylalanine ammonia-lyase, a conspicuous polyphenol present in the induction of feijoa embryogenic cultures. The presence of essential proteins of nitrogen metabolism, such as the cytosolic glutamine synthetase protein, was also observed. The physiological implications of these findings are discussed.



Completo

CHIARADIA, L. D. ; MASCARELLO, A. ; PURIFICACAO, M. ; CORDEIRO, M. N. S.; ZENTENO, M. E.; A VILLARINO; NUNES, R. J. ; YUNES R.A.; TERENZI, H.

Synthetic chalcones as efficient inhibitors of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase PtpA. . Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v.: 23 18, p.: 6227 - 6230, 2008

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 0960894X



Completo

WEHENKEL, A.; BELLINZONI M; SCHAEFFER F; A VILLARINO; ALZARI, P.M.

Structural and binding studies of the three-metal center in two mycobacterial PPM Ser/Thr protein phosphatases. . Journal of Molecular Biology, v.: 374, p.: 890 - 898, 2007

Palabras clave: Ser/Thr phosphatases

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Enfermedades Infecciosas / BIOQUIMICA DE PROTEINAS

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 00222836 ; Idioma/Pais: Inglés/Estados Unidos

Phospho-Ser/Thr protein phosphatases (PPs) are dinuclear metalloenzymes classed into two large families, PPP and PPM, on the basis of sequence similarity and metal ion dependence. The archetype of the PPM family is the α isoform of human PP2C (PP2C α), which folds into an α/β domain similar to those of PPP enzymes. The recent structural studies of three bacterial PPM phosphatases, Mycobacterium tuberculosis MtPstP, Mycobacterium smegmatis MspP, and Streptococcus agalactiae STP, confirmed the conservation of the overall fold and dinuclear metal center in the family, but surprisingly revealed the presence of a third conserved metal-binding site in the active site. To gain insight into the roles of the three-metal center in bacterial enzymes, we report structural and metal-binding studies of MtPstP and MspP. The structure of MtPstP in a new trigonal crystal form revealed a fully active enzyme with the canonical dinuclear metal center but without the third metal ion bound to the catalytic site. The absence of metal correlates with a partially unstructured flap segment, indicating that the third manganese ion contributes to reposition the flap, but is dispensable for catalysis. Studies of metal binding to MspP using isothermal titration calorimetry revealed that the three Mn²⁺-binding sites display distinct affinities, with dissociation constants in the nano- and micromolar range for the two catalytic metal ions and a significantly lower affinity for the third metal-binding site. In agreement, the structure of inactive MspP at acidic pH was determined at atomic resolution and shown to lack the third metal ion in the active site. Structural comparisons of all bacterial phosphatases revealed positional variations in the third metal-binding site that are correlated with the presence of bound substrate and the conformation of the flap segment, supporting a role of this metal ion in assisting enzyme-substrate interactions.



Completo

WEHENKEL, A.; BELLINZONI M; GRANA M; DURAN R; A VILLARINO; FERNANDEZ P; ANDRE-LEROUX G; ENGLAND P; TAKIFF H; CERVENANSKY, C; COLE ST.; ALZARI, P.M.

Mycobacterial Ser/Thr Protein Kinases and Phosphatases: Physiological Roles and Therapeutic Potential. . Biochimica et Biophysica Acta-Protein Structure and Molecular Enzymology, v.: 1784, p.: 193 - 202, 2007

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Enfermedades Infecciosas / BIOQUIMICA DE PROTEINAS

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 01674838 ; Idioma/Pais: Inglés/Estados Unidos

Reversible protein phosphorylation is a major regulation mechanism of fundamental biological processes, not only in eukaryotes but also in bacteria. A growing body of evidence suggests that Ser/Thr phosphorylation play important roles in the physiology and virulence of Mycobacterium tuberculosis, the etiological agent of tuberculosis. This pathogen uses 'eukaryotic-like' Ser/Thr protein kinases and phosphatases not only to regulate many intracellular metabolic processes, but also to interfere with signaling pathways of the infected host cell. Disrupting such processes by means of selective inhibitors may thus provide new pharmaceutical weapons to combat the disease. Here we review the current knowledge on Ser/Thr protein kinases and phosphatases in M. tuberculosis, their regulation mechanisms and putative substrates, and we explore their therapeutic potential as possible targets for the development of new anti-mycobacterial compounds.

Completo

A VILLARINO; DURAN R; WEHENKEL, A.; FERNANDEZ P; ENGLAND P; BRODIN P; COLE ST.; ZYMNARNAT, U; JUNGBLUT, PR; CERVENANSKY, C; ALZARI, P.M.

Proteomic identification of M. tuberculosis protein kinase substrates: PknB recruits GarA, a FHA domain-containing protein, through activation loop-mediated interactions.. Journal of Molecular Biology, v.: 350 5, p.: 953 - 963, 2005

Palabras clave: tuberculosis, proteómica, quinasas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / BIOQUIMICA

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 00222836 ; Idioma/Pais: Inglés/Estados Unidos

Genes for functional Ser/Thr protein kinases (STPKs) are ubiquitous in prokaryotic genomes, but little is known about their physiological substrates and their actual involvement in bacterial signal transduction pathways. We report here the identification of GarA (Rv1827), a Forkhead-associated (FHA) domain-containing protein, as a putative physiological substrate of PknB, an essential Ser/Thr protein kinase from Mycobacterium tuberculosis. Using a global proteomic

approach, GarA was found to be the best detectable substrate of the PknB catalytic domain in non-denatured whole-cell protein extracts from *M. tuberculosis* and the saprophyte *Mycobacterium smegmatis*. Enzymological and binding studies of the recombinant proteins demonstrate that docking interactions between the activation loop of PknB and the C-terminal FHA domain of GarA are required to enable efficient phosphorylation at a single N-terminal threonine residue, Thr22, of the substrate. The predicted amino acid sequence of the garA gene, including both the N-terminal phosphorylation motif and the FHA domain, is strongly conserved in mycobacteria and other related actinomycetes, suggesting a functional role of GarA in putative STPK-mediated signal transduction pathways. The ensuing model of PknB–GarA interactions suggests a substrate recruitment mechanism that might apply to other mycobacterial kinases bearing multiple phosphorylation sites in their activation loops.



Completo

DURAN R; A VILLARINO; WEHENKEL, A.; FERNANDEZ P; BOITEL, B; COLE ST.; ALZARI, P.M.

Conserved autophosphorylation pattern in activation loops and juxtamembrane regions of *Mycobacterium tuberculosis* Ser/Thr protein kinases. . *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v.: 333, 2005

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / BIOQUIMICA

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 0006291X ; *Idioma/Pais:* Inglés/Estados Unidos

The identification of phosphorylation sites in proteins provides a powerful tool to study signal transduction pathways and to establish interaction networks involving signaling elements. Using different strategies to identify phosphorylated residues, we report here mass spectrometry studies of the entire intracellular regions of four 'receptor-like' protein kinases from *Mycobacterium tuberculosis* (PknB, PknD, PknE, and PknF), each consisting of an N-terminal kinase domain and a juxtamembrane region of varying length (26–100 residues). The enzymes were observed to incorporate different numbers of phosphates, from five in PknB up to 11 in PknD or PknE, and all detected sites were dephosphorylated by the cognate mycobacterial phosphatase PstP. Comparison of the phosphorylation patterns reveals two recurrent clusters of pThr/pSer residues, respectively, in their activation loops and juxtamembrane regions, which have a distinct effect on kinase activity. All studied kinases have at least two conserved phosphorylated residues in their activation loop and mutations of these residues in PknB significantly decreased the kinase activity, whereas deletion of the entire juxtamembrane regions in PknB and PknF had little effect on their activities. These results reinforce the hypothesis that mycobacterial kinase regulation includes a conserved activation loop mechanism, and suggest that phosphorylation sites in the juxtamembrane region might be involved in putative kinase-mediated signaling cascades.



Completo

MATEO, C; ABIAN O; BERNEDO M; CUENCA E; FUENTES M; FERNANDEZ-LORENTE G ; PALOMO J.M.; GRAZU V.; PESSELA B.B.C.; GIACOMINI C; IRAZOQUI G; A VILLARINO; OVSEJEVI K; BATISTA-VIERA F; FERNANDEZ-LAFUENTE R.; GUISÁN J.M
Some special features of glyoxyl supports to immobilize proteins. *Enzyme and Microbial Technology*, v.: 37, p.: 456 - 462, 2005

Areas del conocimiento: Ingeniería y Tecnología / Otras Ingenierías y Tecnologías / Otras Ingenierías y Tecnologías / ENZIMOLOGIA

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 01410229 ; *Idioma/Pais:* Inglés/Estados Unidos



Completo

A VILLARINO; RAGER, M. N; GRIMONT, P. A. D.; BOUVET, OMM

Are Uv-Induced Non-Culturable *Escherichia Coli* K-12 Alive Or Dead ? . *European Journal of Biochemistry*, v.: 12, p.: 2689 - 2695, 2003

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Microbiología

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 00142956 ; *Idioma/Pais:* Español/Uruguay



Completo

A VILLARINO; TORIBIO, A.; BRENA B; GRIMONT, P. A. D.; BOUVET, OMM

On the relationship between the physiological state of bacteria and rapid enzymatic assays of fecal coliforms in the environment. . *Biotechnology Letters*, v.: 16, p.: 1329 - 1334, 2003

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Microbiología

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 01415492 ; *Idioma/Pais:* Inglés/Estados Unidos

Culturable cells and non-culturable cells of fecal coliforms, obtained by irradiation at 312 nm were submitted to the combined stress conditions of salinity and starvation. After 14 days, -galactosidase activity of UV-irradiated cells was at least twice the value of non-irradiated cells. UV-irradiated cells thus contribute more than non-irradiated cells to the enzyme assay after incubation in saline water. This finding is essential for the interpretation of quantitative

investigations into the environment using enzymatic methods.



Completo

IRAZOQUI G; A VILLARINO; BATISTA-VIERA F; BRENA B

Generating favorable nano-environments for thermal and solvent stabilization of immobilized beta-galactosidase.. Bioengineering and Biotechnology, v.: 77, p.: 430 - 434, 2002

Areas del conocimiento: Ingeniería y Tecnología / Otras Ingenierías y Tecnologías / Otras Ingenierías y Tecnologías / Inmovilización de enzimas

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 00063592 ; Idioma/Pais: Inglés/Estados Unidos

Abstract -Galactosidase (*Escherichia coli*) was immobilized through its thiol groups on thiolsulfinate-agarose gel. After enzyme immobilization, different nano-environments were generated by reacting the excess of gel-bound thiolsulfinate moieties with 2-mercaptoethanesulfonic acid (S-gel), glutathione (G-gel), cysteamine (C-gel), and mercaptoethanol (M-gel). Concerning thermal stability at 50°C, the G-gel and the M-gel derivatives were the most stable with residual activity values of 67% and 45%, respectively. The stability in several solvent systems was studied: ethyl acetate (1.6% vol/vol), ethylene glycol (50% vol/vol), and 2-propanol (50% vol/vol). In ethyl acetate, both the M-gel and S-gel were highly stabilized; the time required for activity to decay to 80% of the initial activity was increased 29-fold for the M-gel and 20-fold for the S-gel with respect to the soluble enzyme. The G-gel was the least stable of all the derivatives. The different behaviors of the derivatives in thermal and solvent stability studies suggest that each nano-environment contributes differently to the enzyme stability, depending on the denaturing conditions. Therefore, it may be possible to tailor the matrix surface to maximize enzyme stability in particular applications. © 2002 John Wiley & Sons, Inc. Biotechnol Bioeng 77: 430-434, 2002; DOI 10.1002/bit.10109

Sistema Nacional de Investigadores



Completo

A VILLARINO; BOUVET, OMM; REGNAULT B; MARTIN-DELAUTRE S; GRIMONT, P. A. D.

Exploring the frontier between life and death in bacteria: evaluation of different viability markers in live, heat- or UV-killed *Escherichia coli* K12 cells. Research in Microbiology, v.: 151, p.: 755 - 768, 2000

Palabras clave: viabilidad celular; vida y muerte en bacterias

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Fisiología bacteriana

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 09232508 ; Idioma/Pais: Inglés/Estados Unidos

A number of methods have been proposed to assess the viability of cells without culture. Each method is based on criteria that reflect different levels of cellular integrity or functionality. As a consequence, the interpretation of viability is often ambiguous. The purposes of this work were to evaluate the capacity of current viability markers to distinguish between live and dead *Escherichia coli* K-12 cells. Methods that assess 'viability' by the demonstration of metabolic activities (esterase activity, active electron transport chain, transport of glucose), cellular integrity (membrane integrity, presence of nucleic acids) or the building up of cellular material (cell elongation) have been evaluated in live and UV- or heat-killed cells. With live cells, viability markers detected cells in counts similar to the colony count. However, these so-called viability markers could stain dead cells for some time after the lethal treatment. For the UV-killed cells, residual activities were detected even after 48 h of storage at 20 °C. However, for heat-treated cells, these activities disappeared within hours after heat treatment. Only a combination of fluorescence in situ hybridization with rRNA probes and cell elongation in response to nutrients (in the presence of an inhibitor of cell division) had the ability to differentiate live from dead cells. Problems in the definition of a viable but nonculturable state are in part due to the lack of a clear definition of bacterial death. We consider death as an irreversible state where no growth, cell elongation or protein synthesis may occur.



Completo

A VILLARINO; BOUVET, OMM; REGNAULT B; DELAUTRE S; GRIMONT, P. A. D.

Cellular activities in ultra-violet killed *Escherichia coli*. . International Journal of Food Microbiology, v.: 55, p.: 245 - 247, 2000

Palabras clave: inactivación de bacterias; marcadores fluorescentes de actividades celulares

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Fisiología bacteriana

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 01681605 ; Idioma/Pais: Inglés/Estados Unidos



Completo

FERNANDEZ-LAFUENTE R.; RODRIGUEZ V; MATEO C; PENZOL G; HERNANDEZ-JUSTIZ O; IRAZOQUI G; A VILLARINO; OVSEJEVI K; BATISTA-VIERA F; GUIJÁN J.M

Stabilisation of multimeric enzymes via immobilisation and post-immobilisation techniques. Journal of Molecular Catalysis B-Enzymatic, v.: 7, p.: 181 - 189, 1998

Palabras clave: estabilización de enzimas; inmovilización de proteínas

Áreas del conocimiento: Ingeniería y Tecnología / Otras Ingenierías y Tecnologías / Otras Ingenierías y Tecnologías / Biotecnología

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 13811177 ; Idioma/Pais: Inglés/Estados Unidos



SCOPUS

Completo

GIACOMINI C; A VILLARINO; FRANCO-FRAGUAS L; BATISTA-VIERA F

Immobilization of beta-galactosidase from Kluyveromyces lactis on silica and agarose: comparison of different methods. . Journal of Molecular Catalysis B-Enzymatic, v.: 4, p.: 313 - 313, 1998

Palabras clave: Inmovilización de proteínas

Áreas del conocimiento: Ingeniería y Tecnología / Otras Ingenierías y Tecnologías / Otras Ingenierías y Tecnologías / Biotecnología

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 13811177 ; Idioma/Pais: Inglés/Estados Unidos



SCOPUS Sistema Nacional de Investigadores

Completo

IRAZOQUI G; A VILLARINO; BATISTA-VIERA F; BRENA B

Activity and stability of E.coli beta-galactosidase in cosolvent systems. . Biotechnology Letters, v.: 12, p.: 885 - 888, 1998

Áreas del conocimiento: Ingeniería y Tecnología / Biotecnología Industrial / Bioprosesamiento Tecnológico, Biocatálisis, Fermentación / INMOVILIZACION

Medio de divulgación: Internet ; ISSN: 01415492 ; Idioma/Pais: Inglés/Estados Unidos



SCOPUS

Artículos aceptados

Documentos de Trabajo

Completo

A VILLARINO

Este trabajo engloba parte de los resultados obtenidos en el FCE_2009_2631 sobre la reactividad de las fosfatasa de M. tuberculosis cpn diferentes agentes oxidantes y será enviado a Free Radic Biol Med. en breve. Seré la última autora y la corresponding author.

Trabajos en eventos

Resumen

A VILLARINO; D SEGOVIA; D PORLEY; OLIVERO N; M MARTÍNEZ; M MARIADASSOU; BEROIS M; G ANDRÉ-LEROUX

OH1 from Orf virus: a new tyrosine phosphatase that displays distinct structural features and triple substrate specificity , 2017

Evento: Internacional , Europhosphatase 2017: Phosphatases in cell fates and decisions , Paris , 2017

Anales/Proceedings: EMBO Europhosphatase Conference 2017 Phosphatases in Cell Fates and Decisions Arbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasa; virus ORF; señalización celular

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Facultad de Ciencias - UDeLaR / Apoyo financiero

Abstract Viral tyrosine phosphatases such as VH1 from Vaccinia and Variola virus are recognized as important effectors of host-pathogen interactions. While proteins sharing sequence to VH1 have been identified in other viruses, their structural and functional characterization is not known. In this work, we determined the crystal structure of the VH1 homologue in the Orf virus, herein named OH1. Similarly to Variola and Vaccinia VH1, the structure of OH1 shows a dimer with the typical dual specificity phosphatase fold. In contrast to VH1, the OH1 dimer is covalently stabilized by a disulfide bond involving residue Cys15 in the Nterminal helix a1 of both monomers, and Cys15 is a conserved residue within the Parapoxvirus genus. The in vitro functional characterization confirms that OH1 is a dual specificity

phosphatase, and reveals its ability to dephosphorylate phosphatidylinositol 3,5 bisphosphate, a new activity potentially relevant in phosphoinositide recycling during virion maturation.

Resumen

D PORLEY; A VILLARINO; BEROIS M

Estudio de interactores del factor de virulencia: la fosfatasa en tirosina del virus Orf , 2017

Evento: Nacional , Congreso Nacional de Biociencias , Montevideo , 2017

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Medio de divulgación: Internet;

Resumen

G ANDRE-LEROUX; D SEGOVIA; D PORLEY; BEROIS M; A VILLARINO

OH1 from Orf virus: a new tyrosine phosphatase. Distinct structural features and triple substrate specificity , 2017

Evento: Internacional , 20e congrès du GGMM, Groupe de Graphisme et Modélisation Moléculaire , Reims-France , 2017

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Medio de divulgación: Internet;

Resumen

V SILVA-ALVAREZ; M CASTELLANO; E FERNÁNDEZ-LÓPEZ; V MAURIS; D CONIJESKI; A VILLARINO; A.M. FERREIRA
AQUACULTURE OF RUSSIAN STURGEON IN URUGUAY: DECREASE OF THE INNATE DEFENSES IN SUMMER AND ITS ASSOCIATION WITH HIGH TEMPERATURES , 2016

Evento: Internacional , 2nd International Conference of Fish & Shellfish Immunology , Portland-Maine , 2016

Anales/Proceedings: 2nd International Conference of Fish & Shellfish ImmunologyArbitrado: SI

Palabras clave: esturión; estrés; lisozima

Medio de divulgación: Otros;

Biotech Uruguay S.R.L / Apoyo financiero; Esturiones del Río Negro / Apoyo financiero; Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

<http://digitalcommons.library.umaine.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1204&context=isfsi>

El trabajo fué presentado como poster (A. Villarino) y seleccionado para oral (A.M Ferreira) ABSTRACT Sturgeons (family Acipenseridae) are fish species of high ecological and economic value. Unfortunately, sturgeon species are highly endangered; overfishing and pollution have led to a drastic decline of natural reserves. Aquaculture is of decisive importance for the conservation and restoration of sturgeon populations, representing also an activity with valuable socio-economic impact. *Acipenser gueldensteadii* (Russian sturgeon) is one of the most cultured sturgeon specie worldwide. In Uruguay, sturgeon farming has been successful, but a high susceptibility to bacterial infection has been observed during summer. We studied the health status of Russian sturgeons, cultured during winter and summer seasons in an Uruguayan farm, by analyzing the activity of some innate immune components, including serum ceruloplasmin (Cp), the alternative complement pathway (ACP) and lysozyme. Adult females exhibited a low serum level of Cp and ACP, and a slight increase of lysozyme level during summer. Since Cp and ACP activities depend strongly on liver synthesis, we explored whether their alterations were linked to a chronic stress response. Serum protein levels were significantly lower in adult sturgeons during summer, but no significant differences were observed in cortisol. Therefore, a chronic stress response might have altered liver metabolism, interfering with the synthesis of constitutive proteins, including Cp and ACP components. Examination of the contribution of temperature changes to the observed effects was carried out by analyzing the same indicators in young sturgeons cultured at 18°C or 24°C during 37 days. In addition, the effect of oral administration of a nutritional supplement containing Se, Zn and a yeast-derived immunostimulator (Biopack, Alltech) was analyzed. Exposure to 24°C caused a high mortality and a significant decrease in fish growth and serum protein levels, but not changes in cortisol. Cp and ACP activities were significantly diminished at 24°C. Results resemble those obtained for sturgeon reared in summer. Biopack administration enhanced fish growth, Cp, and ACP activities in fishes cultured at 18°C, although failed to reverse the detrimental effects observed at 24°C. In contrast, Biopack seems to revert the modest increase in lysozyme activity found at 24°C. Overall, the higher susceptibility of sturgeons to bacterial infections may be caused by the usual temperatures reported during the Uruguayan summer, which would lead to decrease innate defenses as Cp and ACP. Biopack supplementation may benefit sturgeon health status, but further studies are needed to determine if it could prevent defense deficiencies provoked by high temperatures.

Resumen

A VILLARINO; MARGENAT; IRVING; A.M. FERREIRA; A RAMÓN; F CARRIÓN; D PORLEY

La enzima humana clave en la oxidación de ácidos grasos, la proteína trifuncional TFP (ECHA/ECHB) como blanco de la fosfatasa en tirosina PtpA de Mycobacterium tuberculosis. M , 2016

Evento: Regional , ALAM CAM 2016, SLAM TB , Rosario Argentina , 2016

Anales/Proceedings: SLAMTBArbitrado: SI

Medio de divulgación: Internet;

<http://alam-cam2016.posterselectronicos.com/>

Resumen

M. MARGENAT; D SEGOVIA; D PORLEY; V IRVING; A RAMÓN; G ANDRÉ-LEROUX; A.M. FERREIRA; BEROIS M; A VILLARINO

Decoding the signaling pathways modulated by phosphatases of intracellular pathogens , 2015

Evento: Internacional , Europhosphatase 2015: Phosphorylation switches and cellular homeostasis , Turku Finlandia , 2015

Anales/Proceedings: Phosphorylation switches and cellular homeostasis , 107 , 107Arbitrado: SI

Editorial: Turku

Palabras clave: tyrosine phosphatase

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

Medio de divulgación: Internet;

Financiación/Cooperación: Facultad de Ciencias - UDeLaR / Apoyo financiero

events.embo.org/15-europhosphatase

Several evidences show that bacterial and viral PTPs act as virulence factors dephosphorylating eukaryotic proteins critical to cell cycle, altering metabolic and/or inflammatory responses of cells. Our interest is focused on the functional characterization of two PTPs of intracellular pathogens: PtpA of Mycobacterium tuberculosis, and the only PTP of the Orf virus. The Orf virus is responsible for contagious pustular dermatitis disease of sheep, goats and humans. The viral PTP Orf has a 40% sequence homology with the VH1 phosphatase of Vaccinia virus, crucial for the viability and replication of the viral particle, and the blocking of interferon gamma signaling in the host. Our work seeks to characterize the Orf virus phosphatase to go through elucidate its role during the viral infection. By an in silico and experimental approach we demonstrated that the Orf phosphatase is a dimer in solution involving the amino terminal region, and the essentiality of the Cys 112 for the activity. The bacterial PtpA is a key virulence factor released by Mycobacterium tuberculosis in the cytosol of infected macrophages. PtpA shows 37% of sequence identity and high structural similarity to its human orthologue HCPTPB. Our group recently identified four novel putative PtpA substrates, all related to energy metabolism: three mitochondrial proteins - the trifunctional enzyme, the ATP synthase, and the sulfide quinone oxidoreductase - and the cytosolic 6-phosphofructokinase. These substrates were isolated by an improved methodology to pull down novel PtpA substrates from an enriched P-Y macrophage extract, using the mutant PtpA D126A. By different approaches we are addressing the validation of these proteins candidates as PtpA substrates. We believe that our work may contribute to understanding which is the role of PTP in pathogen adaptation to host macrophages, and at the same time, it sheds light into novel targets of eukaryotic orthologue phosphatases, as HCPTPB.

Resumen

D SEGOVIA; E SEGOVIA; OLIVERO N; G. ANDRE-LEROUX; BEROIS M; A VILLARINO

BIOCHEMICAL AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF THE UNIQUE PHOSPHATASE OF ORF VIRUS , 2015

Evento: Internacional , 23rd Congress of the International Union for Biochemistry and Molecular Biology 44th Annual Meeting of the Brazilian Society for Biochemistry and Molecular Biology , Foz de Iguacu , 2015

Anales/Proceedings: 23rd Congress of the International Union for Biochemistry and Molecular Biology 44th Annual Meeting of the Brazilian Society for Biochemistry and Molecular BiologyArbitrado: SI

Palabras clave: Orf virus; phosphatase

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

Medio de divulgación: Internet;

Facultad de Ciencias - UDeLaR / Apoyo financiero; Sociedad Uruguaya de Biociencias / Apoyo financiero

http://www.sbbq.org.br/iubmb2015/?page_id=1309

The Orf virus (prototype of the Parapoxvirus genus) is responsible for contagious pustular dermatitis disease of sheep, goats and humans. Orf disease has a relevant significance in the ovine production because of its highly contagious nature and the elevated rate of reinfections. The understanding of viral mechanisms of immune suppression is of great interest for developing new methods to control the disease. In the genome of Orf virus there is an open reading frame coding for a tyrosine phosphatase, with a 40% sequence homology with the VH1 phosphatase of Vaccinia virus. VH1 phosphatase is crucial for the viability and replication of the viral particle, and the blocking of interferon gamma signaling in the host. Our work seeks to characterize the Orf virus phosphatase to go through elucidate its role during the viral infection. The phosphatase was cloned from genomic DNA into the expression vector pET28a. Mutants in the active site (C112S) and in the putative dimerization domain (D20Nt) of the phosphatase were generated by site directed mutagenesis. The recombinant proteins were expressed in E. Coli BL21 (DE3) and purified by IMAC and the oligomerization state analyzed by molecular exclusion chromatography. Enzymatic characterization was performed using the artificial substrate pNPP and proteins phosphorylated in Tyr or Thr. A homology molecular model of the protein structure was constructed. By an in silico and experimental approach we demonstrated that the Orf phosphatase was a

dimer in solution involving the amino terminal region, and the essentiality of the Cys 112 for the activity. Crystallization assays were initiated with the wild type and the activity mutant C112S.

Resumen expandido

M MAIDANA; RODRIGUEZ L; F RAVEL; G. SEOANE ; RODRIGUES D; HERRERA F; A VILLARINO

Chalconas como potentes inhibidores de las dos únicas fosfatasa en tirosina de Mycobacterium tuberculosis: síntesis, diseño racional y caracterización de nuevos compuestos , 2015

Evento: Nacional , ENAQUI 4 , Montevideo , 2015

Anales/Proceedings: CUARTO ENCUESTRO NACIONAL DE QUÍMICA Arbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasa; M. tuberculosis; inhibidores

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

Medio de divulgación: Internet;

Financiación/Cooperación: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

file:///C:/Users/Andrea/Downloads/Libro_de_Resumenes_ENAQUI4%20(1).pdf

Mycobacterium tuberculosis escapa a la respuesta inmune del hospedero logrando sobrevivir y multiplicarse y dentro de los macrófagos humanos. Las dos únicas fosfatasa en tirosina de dicha bacteria, PtpA y PtpB, juegan un rol clave en la evasión del sistema inmune del hospedero y persistencia dentro de las células humanas. Ambas son introducidas dentro de las células infectadas, actuando como factores de virulencia, defosforilando o interactuando con proteínas eucariotas del macrófago, frenando así los procesos de destrucción de la bacteria. Es así que ambas fosfatasa son consideradas blancos atractivos para el diseño de nuevas drogas antituberculosas, habiéndose publicado unos cuarenta artículos científicos reportando moléculas que inhiben su actividad, tres de ellos reportando como inhibidores a moléculas de la familia de las chalconas. En este contexto nuestro grupo sintetizó cuarenta chalconas, algunas de ellas no reportadas aún y evaluamos en un grupo de sesenta el poder inhibitorio de la actividad fosfatasa de PtpB y PtpA de M. tuberculosis. Las fosfatasa fueron producidas como proteínas recombinantes y el ensayo de actividad optimizado para la evaluación los compuestos. El mismo incluye un control negativo y positivo de inhibición que funcionaron correctamente. De la evaluación de las sesenta moléculas detectamos dos que inhiben exclusivamente a PtpB (1 y 2), una que inhibe a PtpA (3), y una capaz de inhibir a ambas (4). El poder de inhibitorio de estas moléculas es aún leve si se compara con los mejores inhibidores reportados. La información in silico obtenida del acoplamiento molecular fosfatasa-chalcona la utilizamos para definir la posición más favorable para el agregado de nuevos sustituyentes durante el proceso de síntesis orgánica, para analizar las energías de interacción y detalles moleculares, y para definir mejoras en algunas de las chalconas estudiadas. Como perspectiva pensamos evaluar moléculas de otra naturaleza o compuesto híbridos aprovechando que disponemos no sólo de ensayo de actividad fosfatasa optimizado sino también de fosfatasa de otros patógenos intracelulares.

Resumen

M. MARGENAT; GIL M; DURAN R; BEROIS M; A.M. FERREIRA ; A VILLARINO

Nuevos potenciales sustratos eucariotas de la fosfatasa en tirosina de Mycobacterium tuberculosis PtpA: indicios de una modulación bacteriana del estado bionergético del macrófago , 2014

Evento: Nacional , Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB) , Maldonado , 2014

Anales/Proceedings: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS Arbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasa de tirosina; beta oxidación; mitocondria

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / proteínas

Medio de divulgación: Internet;

Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero; Facultad de Ciencias - UDeLaR / Apoyo financiero

<http://sub.fcien.edu.uy/>

PtpA es un factor de virulencia de M. tuberculosis importante para la supervivencia de la bacteria durante la infección del macrófago. Hemos logrado aislar e identificar varios candidatos a sustratos de PtpA, entre ellos tres proteínas mitocondriales (la ECHA o Trifunctional protein subunit-alpha, la ATPA o ATP synthase subunit-alpha y la SQRD o Sulfolobus; de quinone oxidoreductase) y la K6PP (6-phosphofructokinase), todas ellas relacionadas directamente o indirectamente con la producción de ATP. Curiosamente ha sido reportado recientemente que las tres proteínas mitocondriales identificadas dejan de ser detectadas en la mitocondria de macrófagos infectados con una cepa virulenta de TB y no en aquellos infectados con una cepa avirulenta. Por lo tanto PtpA podría constituir el factor de virulencia responsable de este efecto. Todos nuestros esfuerzos apuntan a validar estos posibles candidatos como sustratos de PtpA. Hemos comenzado en estudiar la interacción/actividad de PtpA con la TFP, proteína identificada en cada con el mejor score y clave en la beta-oxidación de los lípidos. En paralelo, buscamos poner a punto un modelo celular eucariota donde se exprese la PtpA de TB para poder estudiar si se alteran las vías metabólicas asociadas a la producción de ATP. Las diferentes herramientas que están siendo abordadas apuntan a demostrar si los candidatos identificados son sustratos biológicos de PtpA, cuál es el efecto de la actividad de PtpA sobre la localización/funcionalidad de los mismos y en especial sobre el metabolismo energético de los macrófagos.

Resumen

F RAVEL; M MAIDANA; A VILLARINO; HERRERA F; G. SEOANE ; G. SAGRERA

Síntesis de nuevas chalconas potenciales inhibidoras de la fosfatasa en tirosina PtpB de *Mycobacterium tuberculosis*. , 2014

Evento: Regional , Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB) , Piriápolis , 2014

Anales/Proceedings: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS Arbitrado: SI

Palabras clave: chalconas

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / síntesis química

Medio de divulgación: Internet;

Financiación/Cooperación: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

<http://sub.fcien.edu.uy/events/xv-jornadas-de-la-sub/programa-xv-jornadas-de-la-sub>

Este trabajo es fruto del proyecto CSIC en curso del cual soy responsable junto al Dr. Gabriel Sagrera. PtpB es un factor de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis*, liberado durante la infección dentro de las células que infecta. PtpB, pertenece a la familia de fosfatasas lipídicas atípicas, presentando elementos estructurales adicionales a los observados en las fosfatasas de doble especificidad; ciudad humanas. En humanos no existe homólogo de PtpB por lo cual es considerada como un blanco atractivo para el diseño de nuevos fármacos contra la Tuberculosis. Las chalconas son un tipo de flavonoides que poseen la estructura básica de 1,3-difenil-2-propen-1-ona (PhA-CO-CH=CH-PhB, donde Ph representa grupos fenilo). Se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, principalmente en el reino vegetal. Muchas chalconas naturales y sintéticas poseen actividad biológica en animales y el hombre, o son utilizadas en la industria. Recientemente se ha reportado que diversas chalconas poseen actividades como inhibidores de las dos únicas fosfatasas en tirosina de *Mycobacterium tuberculosis* (PtpA y PtpB). En particular, el ácido 4-[3-(2-naftalenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-benzoico resultó ser el compuesto más activo de entre un conjunto de 100 chalconas evaluadas contra PtpB. En nuestro estudio sintetizamos una serie de chalconas, para las cuales la posición de los sustituyentes fue de especificidad; nida teniendo en cuenta los parámetros del acoplamiento molecular de cada chalcona con los sustituyentes en diferente posición con la fosfatasa en estudio. Las chalconas seleccionadas, poseen grupos no polares en el anillo A (halógenos) y grupos polares en el anillo B (COOH). Las mismas fueron obtenidas a partir de los correspondientes precursores (acetofenonas y benzaldehídos) por condensación aldólica, con buenos rendimientos y caracterizados por RMN y MS y su actividad biológica evaluada contra PtpB.

Resumen

M CASTELLANO; E FERNÁNDEZ LÓPEZ; D CONIJESKI; A VILLARINO; A.M. FERREIRA

Optimización de herramientas para el monitoreo de componentes de la inmunidad innata del esturión (*Acipenser spp.*) , 2014

Evento: Internacional , Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB) , Piriápolis , 2014

Anales/Proceedings: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS Arbitrado: SI

Palabras clave: esturiones; inmunidad innata

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / actividad biológica

Medio de divulgación: Internet;

Financiación/Cooperación: Biotech Uruguay S.R.L / Apoyo financiero

<http://sub.fcien.edu.uy/events/xv-jornadas-de-la-sub/programa-xv-jornadas-de-la-sub>

Este trabajo resume los resultados obtenidos en el marco del Convenio que desarrollamos entre la Facultad de Ciencias y la empresa Biotech, convenio del cuál soy responsable junto a la Dra. Ana Ferreira. Los esturiones (Orden Acipenseriformes), peces de gran valor comercial, son criados actualmente en Uruguay en emprendimientos de acuicultura dedicados principalmente a la comercialización de caviar. Si bien estos emprendimientos han sido exitosos, en los meses cálidos del año hay aumento en la mortandad por una combinación de factores medioambientales que posiblemente afectan el sistema inmune innato de los peces. Por tanto, para contribuir a solucionar esta problemática, buscamos desarrollar metodologías que permitan evaluar la inmunidad innata del esturión. Hemos ajustado un ensayo hemolítico para monitorear la actividad funcional de la vía alternativa del complemento (VA) y estamos optimizando un ensayo enzimático para determinar actividad lisozima en suero. Hasta el momento los estudios realizados muestran que los niveles funcionales de la VA en suero tienden a ser menores cuando aumenta la temperatura del ambiente: los esturiones machos de 4 años de edad presentaron niveles de 151 +/- 52 UA/ml en octubre vs 105 +/- 58 UA/ml en febrero ($p=0.09$, t test). Además, observamos que las hembras adultas de 9 años de edad presentaron en verano los niveles de actividad más bajos (52 +/- 16 UA/ml). Esta disminución de la VA debilitaría las defensas innatas de los peces, lo cual podría contribuir al aumento en la mortandad registrada durante el verano. Como esta de especificidad; ciencia parecería acentuarse en la población de hembras adultas, su impacto sobre la producción del caviar sería considerable. En conjunto, los resultados sugieren que el monitoreo de la actividad de la VA en suero puede ser un parámetro útil para monitorear el estado sanitario del esturión.

Resumen

V IRVING; B NIEVES; M MAIDANA; A VILLARINO

Clonado de las fosfatasa en tirosina de *Listeria monocytogenes*, 2014

Evento: Nacional, Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB), Piriápolis, 2014

Anales/Proceedings: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS Arbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasa

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

Medio de divulgación: Internet;

Financiación/Cooperación: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

<http://sub.fcien.edu.uy/events/xv-jornadas-de-la-sub/programa-xv-jornadas-de-la-sub>

Este trabajo que coordiné resume lo realizado por tres estudiantes en el marco de un proyecto PAIE de investigación estudiantil. *Listeria monocytogenes* es una bacteria patógena responsable de la listeriosis. *L. monocytogenes* puede sobrevivir a muchas de las condiciones usadas en la preservación de los alimentos y por lo tanto contaminarlos y convertirse en un riesgo potencial para la salud humana. Es poco frecuente en humanos, pero extremadamente grave en grupos sensibles como niños, ancianos, embarazadas e inmuno-deprimidos, causando una mortalidad de un 70 %. El primer objetivo de este proyecto fue clonar las tres fosfatasa en tirosina de *L. monocytogenes* codificadas por los genes Imo0938, Imo 1935, Imo 2540 ya que estas fosfatasa se piensan son factores de virulencia importantes en la etiología de la enfermedad. El segundo objetivo fue optimizar las condiciones de producción de dichas fosfatasa en forma recombinante, expresándolas en *Escherichia coli* para obtenerla en cantidades adecuadas para su posterior purificación y caracterización bioquímica. Hasta el momento hemos logrado clonar la fosfatasa codificada por el gen Imo0938 utilizando la metodología de "RF-cloning", la cual expresamos en *E. coli* y controlamos su actividad fosfatasa utilizando un sustrato artificial de fosfatasa, el p-nitrofenil fosfato (pNPP). Nos encontramos optimizando su purificación, determinando el grado de oligomerización y determinando sus parámetros cinéticos (k_m y V_{max}). Esta información será comparada con la obtenida para sus homólogos presentes en otros patógenos intracelulares, como el virus ORF y *M. tuberculosis*.

Resumen

E SEGOVIA; D PORLEY; OLIVERO N; BEROIS M; A VILLARINO

Estudio de una fosfatasa en tirosina considerada potencial factor de virulencia del virus Orf, 2014

Evento: Nacional, Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB), Piriápolis, 2014

Anales/Proceedings: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS Arbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasa

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

Medio de divulgación: Internet;

Financiación/Cooperación: Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Beca

<http://sub.fcien.edu.uy/events/xv-jornadas-de-la-sub/programa-xv-jornadas-de-la-sub>

Este trabajo se desarrolló en el marco de la beca de iniciación de Eliana Segovia de la cuál fui orientadora. Existen evidencias que demuestran que las fosfatasa de patógenos intracelulares pueden actuar como factores de virulencia defosforilando residuos celulares y modulando la respuesta inmune. Sin embargo, las moléculas y los mecanismos implicados se conocen de forma incompleta. Nuestro interés está focalizado en la tirosina fosfatasa del virus Orf (PTP-Orf) perteneciente al género Parapoxvirus (Familia Poxviridae). Este virus es responsable del Ectima Contagioso, una enfermedad proliferativa de la piel y mucosas que afecta principalmente ovinos. Las reinfecciones son frecuentes y plantean la hipótesis de que factores de virulencia podrían jugar un rol importante en dicho proceso. En este contexto la PTP-Orf es una buena candidata a estudio existiendo hasta ahora sólo antecedentes para su homóloga VH1 en el Virus Vaccinia. En este trabajo se clonó el gen de la PTP-Orf en un vector de expresión procariota para su producción en *E. coli*. Se purificó la proteína recombinante, la cuál se caracterizó en términos de actividad, parámetros cinéticos, grado de oligomerización y estabilidad frente a temperatura y pH. En este momento estamos realizando ensayos de cristalización y nos planteamos dilucidar los sustratos y vías de señalización que modularía la PTP-Orf. Para ello, estamos buscando introducir la actividad fosfatasa del virus en células blanco (Madin-Darby bovine kidney) mediante la utilización del sistema de transducción basado en vectores herpéticos de tipo amplicón. Hemos iniciado la introducción del gen de la PTP-Orf en el vector HSV-1. Empleando dicho sistema de transducción buscaremos determinar la localización e identificar los sustratos y posibles vías de señalización moduladas.

Resumen

M MAIDANA; HERRERA F; F RAVEL; G. SEOANE ; G. SAGRERA; A VILLARINO

Hacia una síntesis racional de una chalcona inhibidora de la fosfatasa en tirosina PtpB de *Mycobacterium tuberculosis* . , 2014

Evento: Nacional , Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB) , Piriápolis , 2014

Anales/Proceedings: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS Arbitrado: SI

Palabras clave: chalconas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / inhibición de fosfatasas

Financiación/Cooperación: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

<http://sub.fcien.edu.uy/events/xv-jornadas-de-la-sub/programa-xv-jornadas-de-la-sub>

Este trabajo es producto de los resultados obtenidos a lo largo del proyecto CSIC I+D en curso, del cuál soy responsable. En este estudio 25 chalconas fueron evaluadas como potenciales inhibidores de PtpB, factor de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis*. De este grupo sólo dos chalconas, la 9 (2-hidroxi-4,4'-di-n-butiloxichalcona) y la 22 ((2E,4E)-1-(2-hidroxifenil)-5-fenil-2,4-pentadien-1-ona) presentaron un efecto inhibitorio. El análisis de los acoplamientos moleculares, realizados para entender cómo se posicionan estas chalconas en la estructura de PtpB, nos sugiere que ambas chalconas se encontrarían estabilizadas únicamente por 2 enlaces de hidrógeno y no por 4 o más, como fue descrito para potentes inhibidores de PtpB ya reportados (Isoxazol-salicilato y OMTS: oxalilaminometilantipiridilfenosulfonamida). Por otro lado se observa que el anillo A de las mismas se ubicaría en el sitio activo, al igual que otros inhibidores competitivos. Un aspecto interesante es que el anillo B de la chalcona 9 se ubicó hacia la hélice alfa 7, que forma parte de un elemento estructural que actúa como puerta ("Lid") del sitio activo y que no se encuentra en las PTPs humanas. Con esta información buscamos mejorar el diseño de nuevas chalconas derivadas de la chalcona 9, a las cuáles le modificamos el sustituyente del anillo B buscando estabilizarlo aún más hacia la hélice alfa 7 de PtpB. En paralelo realizamos el acoplamiento molecular para ver cómo se posicionarían estas nuevas variantes en la estructura de PtpB y cuál sería la energía de unión. Los resultados muestran que todas siguieron posicionándose de forma similar a la chalcona 9 y presentaron diferentes energías de unión. Una vez sintetizadas se les evaluará su poder inhibitorio frente a PtpB.

Resumen expandido

M. MARGENAT; A. LABANDERA; M M PORTELA; DURAN R; A.M. FERREIRA ; A VILLARINO

New putative eukaryotic substrates of mycobacterial protein tyrosine phosphatase PtpA: hint of a bacterial modulation of macrophage mitochondrial functions , 2013

Evento: Internacional , AUTOPHAGY: Molecular Mechanisms in Biology and Diseases , BUENOS AIRES , 2013

Anales/Proceedings: AUTOPHAGY: Molecular Mechanisms in Biology and Diseases Arbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasas, tuberculosis; tirosin fosfatasas; macrófagos; mitocondria

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / búsqueda de sustratos de fosfatasas

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Otra institución nacional / PEDECIBA / Apoyo financiero

Este congreso se presentó en el póster todos los resultados que serán enviados a publicar antes del fin de 2013. Protein tyrosine phosphatases (PTPs) PtpA and PtpB from *M. tuberculosis* are key virulence factors that play important roles in bacterial survival during macrophage infection. The aim of the present work was the isolation and identification of new eukaryotic PtpA substrates. We used the "Substrate trapping" methodology, which is based on the use of a PTP mutant in which the affinity for the substrate remained similar to that of the wild-type enzyme but in which catalytic activity had been reduced, to such an extent that an enzyme-substrate complex, once formed, would be stable enough to withstand isolation. We perform the following strategy: (i) the characterization, by Surface Plasma Resonance (SPR), of the interaction between a substrate trapping mutant of mycobacterial PtpA and protein extracts of activated and non-activated macrophages; (ii) the scaling up of the process and isolation and identification of putative substrates by mass spectrometry. We isolated and identify by LTQ mass spectrometry a group of proteins among which the majority are mitochondrial proteins related directly or indirectly with the ATP synthesis.

Resumen expandido

RODRIGUEZ L; HERRERA F; G. SEOANE ; G. SAGRERA; A VILLARINO

Evaluación del poder inhibitorio de 25 chalconas sobre la actividad de PtpB de *Mycobacterium tuberculosis* mediante estudios in vitro e in silico , 2013

Evento: Nacional , ENAQUI 3.0 , Montevideo , 2013

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasas, tuberculosis; chalconas; inhibidores

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / inhibición de fosfatasas

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

El póster presentado recibió un premio a mejor póster de la sección en la cuál fué presentada.

Resumen expandido

RODRIGUEZ L; A VILLARINO; G. SEOANE ; G. SAGRERA

Síntesis de nuevas chalconas potenciales inhibidoras de la enzima PtpB (fosfatasa en tirosina) de Mycobacterium tuberculosis , 2013

Evento: Internacional , ENAQUI 3.0 , Montevideo , 2013

Anales/Proceedings: ENAQUI 3.0Arbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasas, tuberculosis; chalconas; inhibidores

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Síntesis de inhibidores

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

Resumen

M. MARGENAT; RODRIGUEZ L; M M PORTELA; DURAN R; A.M. FERREIRA; A VILLARINO

New putative eukaryotic substrates of the tyrosine phosphatase PtpA from M. tuberculosis. , 2012

Evento: Internacional , Tuberculosis 2012 , París , 2012

Anales/Proceedings: Tuberculosis 2012Arbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasas; M. tuberculosis

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

E SEGOVIA; OLIVERO N; BEROIS M; A VILLARINO

Caracterización bioquímica de la única tirosina fosfatasa del virus Orf , 2012

Evento: Nacional , Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB) , Maldonado , 2012

Anales/Proceedings: XIV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de BiocienciasArbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasa, virus

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Sin financiamiento / Otra

Resumen

M. MARGENAT; A. LABANDERA; M. PORTELA; DURAN R; A.M. FERREIRA ; A VILLARINO

Potenciales sustratos de la fosfatasa en tirosina de Mycobacterium tuberculosis, PtpA. , 2012

Evento: Nacional , XIV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , Piriápolis , 2012

Anales/Proceedings: XIV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de BiocienciasArbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasas, tuberculosis

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

Resumen

RODRIGUEZ L; SAGRERA G; HERRERA F; G. SEOANE ; A VILLARINO

Estudio de potenciales inhibidores de las dos únicas fosfatasas en tirosina de M.tuberculosis : PtpA y PtpB , 2012

Evento: Nacional , XIV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , Piriápolis , 2012

Anales/Proceedings: XIV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de BiocienciasArbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasas, chalconas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Química orgánica, inhibición enzimática

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Sin financiamiento / Apoyo financiero

Resumen

A. LABANDERA; M. MARGENAT; OLIVERO N; A.M. FERREIRA; TRUJILLO M; FERRER G; BEROIS M; A VILLARINO

A global study of the two tyrosine phosphatases from Mycobacterium Tuberculosis , 2011

Evento: Internacional , Thiol metabolism and redox regulation of cellular functions , Punta del Este , 2011

Anales/Proceedings: Thiol metabolism and redox regulation of cellular functions.Arbitrado: SI

Palabras clave: oxidación, fosfatasas, tuberculosis

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Regulación redox de proteínas

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Sin financiamiento / Otra

Resumen

GIL M; M. MARGENAT; DURAN R; BATTHYÁNY C; A VILLARINO

Caracterización molecular de la inhibición de la fosfatasa en tirosina de Mycobacterium tuberculosis PtpB por el ácido nitro-oleico , 2011

Evento: Nacional , SBBM , Montevideo , 2011

Anales/Proceedings: Thiol metabolism and redox regulation of cellular functions.Arbitrado: SI

Palabras clave: inhibidores

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Inhibición de quinasas y fosfatasas

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

CASTILLA A; REYES AL; A VILLARINO; GIACOMINI C; IRAZOQUI G

Rational Design of an Immobilized Biocatalyst of TEV-Protease , 2011

Evento: Internacional , SBBq , FOZ DE IGUAZU-Brasil , 2011

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: inmovilización

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Inmovilización de proteínas

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

M. MARGENAT; A. LABANDERA; CORBO M; RIVAS C; RODRIGUEZ L; A.M. FERREIRA; A VILLARINO

Búsqueda de sustratos de la dos únicas fosfatasas de proteínas en tirosina de Mycobacterium tuberculosis, PtpA y PtpB , 2011

Evento: Nacional , SBBM , Montevideo , 2011

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasas; tuberculosis

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de proteínas, senalización celular

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

A. LABANDERA; M. MARGENAT; RODRIGUEZ L; FERRER G; TRUJILLO M; A VILLARINO

Characterization of tyrosine phosphatase mutants used in substrate-trapping strategy. , 2011

Evento: Internacional , Free Radicals VII Meeting of the SFRBM South American Group , San Pablo , 2011

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: regulación redox; fosfatasas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de proteínas, senalización celular

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

A VILLARINO

A study of the two unique tyrosine phosphatases from *M. tuberculosis* , 2011

Evento: Internacional , Gordon Research Conferences, Tuberculosis Drug Development , Italia , 2011

Anales/Proceedings: Gordon Research Conferences, Tuberculosis Drug DevelopmentArbitrado: SI

Palabras clave: fosfatasas, tuberculosis

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

Resumen

M. MARGENAT; A VILLARINO

Identificación de sustratos de las dos únicas fosfatasas en tirosina, PtpA y PtpB de *Mycobacterium tuberculosis*, consideradas potenciales blancos terapéuticos. , 2011

Evento: Nacional , Foro 25 años de PEDECIBA , 2011

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: tuberculosis; fosfatasas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / búsqueda de sustratos de fosfatasas

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Otra institución nacional / PEDECIBA / Apoyo financiero

Resumen

PURIFICAÇÃO M; RAZZERA G; OBAL G; A. M. FERREIRA; DURAN R; LIMA A; TERENCE H; A VILLARINO

Characterization of a potential substrat-trapping mutant of the tyrosine phosphatase PtpA from *Mycobacterium tuberculosis* , 2009

Evento: Nacional , 6 as JORNADAS DE LA SBBM , Montevideo , 2009

Anales/Proceedings: 6 as JORNADAS DE LA SBBMArbitrado: SI

Palabras clave: tuberculosis; fosfatasas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Fosfatasas micobacterianas

Medio de divulgación: CD-Rom;

Resumen

A VILLARINO; PUHL A; IRAZOQUI G; GIACOMINI C; TERENCE H

Covalent immobilization of the Tobacco etch virus (TEV) protease to be used in the cleavage of the polyhistidine-tag of recombinant proteins from *T. cruzi* . , 2007

Evento: Internacional , XXXVI Reunião Anual da SBBq, Bahia, Brasil , Bahia , 2007

Anales/Proceedings: XXXVI Reunião Anual da SBBqArbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

A VILLARINO; PURIFICAÇÃO M; A. M. FERREIRA; ODELLA ALR

Finding a substrate of the tyrosine phosphatase PtpA from *Mycobacterium tuberculosis* using the substrate-trapping method. , 2007

Evento: Internacional , XXXVI Reunião Anual da SBBq, Bahia, Brasil , Bahia , 2007

Anales/Proceedings: XXXVI Reunião Anual da SBBqArbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

DURAN R; A VILLARINO; BELLINZONI M; WEHENKEL, A.; BOITEL B; PRITSCH O; ALZARI, P.M. ; CERVENANSKY, C

Autophosphorylation pattern and substrate recruitment mechanism in S/T protein kinases from *M. tuberculosis*. , 2007

Evento: Internacional , 1st Annual Iberoamerican Proteomic Congress. Universidad Austral , Buenos Aires , 2007

Anales/Proceedings: 1st Annual Iberoamerican Proteomic Congress.Arbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

STAMBUK B.J.C.U. ; ZILLI D. M. W.; A VILLARINO; GABILAN NH; TEREZI H; MILETTI LC

Trehalase secretion allows trehalose fermentation by the yeast pathogen *Candida glabrata* , 2007

Evento: Internacional , XXXVI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular , Bahia , 2007

Anales/Proceedings: XXXVI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia MolecularArbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Medio de divulgación: Papel;

Fruto de una colaboración en la UFSC-Brasil

Resumen

WEHENKEL, A.; BELLINZONI M; A VILLARINO; FERNANDEZ P; SCHAEFFER F; MARTINS S; ENGLAND P; JACKSON M; COLE ST.; ALZARI, P.M.

Structural and Functional Studies of Mycobacterial Ser/Thr Protein Kinases and Phosphatases , 2007

Evento: Internacional , XXXVI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular , Bahia , 2007

Anales/Proceedings: XXXVI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia MolecularArbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

BELLINZONI M; WEHENKEL, A.; A VILLARINO; DURAN R; FERNANDEZ P; ENGLAND, P.; JUNGBLUT, P.R; COLE, S.T.; CERVENANSKY, C; ALZARI, P.M.

Ser/Thr phosphorylation in mycobacteria: a genetic and structural approach , 2006

Evento: Internacional , Institut Pasteur Joint Youth Meeting on Infectious Diseases and Immunology. Osaka University Ichokaikan , Osaka , 2006

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

ENGLAND P; WEHENKEL, A.; HOSS A M; BELLINZONI M; A VILLARINO; ALZARI, P.M.

Physicochemical basis of the regulation of a *M.tuberculosis* FHA-domain protein by phosphorylation. , 2005

Evento: Internacional , 15th International Biophysics Congresss , Montpellier , 2005

Anales/Proceedings: 15th International Biophysics CongresssArbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

GRIMONT, P A D; REGNAULT, B; MARTIN-DELAUTRE, S; A VILLARINO; DE ROUBIN MR

Multiple detection and identification of viable bacteria in water , 2000

Evento: Internacional , Euroconférences. Eau, microbes et sante, Instituto Pasteur de París , Paris , 2000

Anales/Proceedings: Euroconférences. Eau, microbes et sante , 1 , 14Arbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Contaminación

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

A VILLARINO; BOUVET, OMM; REGNAULT B; MARTIN-DELAUTRE S; GRIMONT, P. A. D.

Exploring the frontier between life and death in bacteria: evaluation of different viability markers in live, heat- or UV-killed Escherichia coli K-12 cells , 2000

Evento: Internacional , Euroconférences. Eau, microbes et sante , 2000

Anales/Proceedings: Euroconférences. Eau, microbes et santeArbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Deteccion de bacterias

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

IRAZOQUI G; A VILLARINO; C. GIACOMINI ; BATISTA-VIERA F; BRENA B

Influence of the surface character of the matrix on the performance of immobilised beta-galactosidase , 2000

Evento: Internacional , Conference on Protein Stabilisation/Biomolecule Stabilisation , Lisbon , 2000

Anales/Proceedings: Conference on Protein Stabilisation/Biomolecule StabilisationArbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmovilizacion y estabilizacion de enzimas

Medio de divulgación: Papel;

Completo

GRIMONT, P A D; REGNAULT, B; MARTIN-DELAUTRE, S; A VILLARINO

Bacterial detection by in situ hybridization. , 1999

Evento: Internacional , IWSA World Water Congress and exhibition: Advances in Microbiological Monitoring and Rapid detection , Buenos Aires , 1999

Anales/Proceedings: IWSA World Water Congress and exhibition: Advances in Microbiological Monitoring and Rapid detection , 1 , 14Arbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Contaminacion

Medio de divulgación: Papel;

Completo

GUISAN, J M; ; RODRÍGUEZ, V; PENZOL, G; HERNANDEZ-JUSTIZ O; FERNÁNDEZ-LAFUENTE, R; IRAZOQUI, G; A VILLARINO; OVSEJEVI, K; BATISTA-VIERA, F

Stabilisation of multimeric enzymes via immobilization and post-immobilization techniques . , 1998

Evento: Internacional , Enzyme Stabilisation Conference , Londres , 1998

Anales/Proceedings: Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic , 7 , 181 , 189Arbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmovilizacion de proteinas

Medio de divulgación: Papel;

Completo

A VILLARINO; IRAZOQUI G; BRENA B; BATISTA-VIERA, F

Efecto de la inmovilizacion y del microambiente sobre la estabilidad de beta-galactosidasa (E.coli) en solventes organicos. , 1997

Evento: Internacional , In: Xas Jornadas Argentinas de Catálisis, 22-25 de Setiembre , Buenos Aires , 1997

Anales/Proceedings: Xas Jornadas Argentinas de Catálisis , 268 , 270Arbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmovilizacion y estabilizacion de enzimas

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

BRENA, B; IRAZOQUI G; A VILLARINO; VIERA, FRANCISCO BATISTA

Solvent and microenvironmental effects on the activity and stability of beta-galactosidase. , 1997

Evento: Internacional , In: Biotecnología Habana'97 , La Habana , 1997

Anales/Proceedings: Aplicaciones Medicas de la Biotecnología, Avances en Biotecnología Moderna Arbitrado: SI

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmovilizacion y estabilizacion de enzimas

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

M. ZAMISCH; A VILLARINO; K. OVSEJEVI; GRAZU V.; C. GIACOMINI ; F. BATISTA-VIERA

Efecto de la inmovilización y del microambiente sobre la estabilidad de beta-galactosidasa (E.coli) en solventes orgánicos. , 1997

Evento: Internacional , II Encuentro Bromatológico Latinoamericano , Buenos Aires , 1997

Anales/Proceedings: II Encuentro Bromatológico Latinoamericano Arbitrado: SI

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmovilización y estabilización de enzimas

Medio de divulgación: Papel;

Completo

A VILLARINO; IRAZOQUI G; BATISTA-VIERA F; BRENA B

Novel Applications of immobilized metal-chelated gels: The immobilization of native b-galactosidases. , 1994

Evento: Internacional , 1994

Anales/Proceedings: Med. Fac. Landbouww. Univ. Gent , 59 , 2387 , 2390 Arbitrado: SI

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Medio de divulgación: Papel;

Producción técnica

Procesos

Otros procesos o técnicas

ALZARI, P.M. ; BOITEL, B; A VILLARINO; COLE ST.

PknB kinase and Pstp phosphatase and methods of identifying inhibitory substances. , Patente: WO 2005007880 , 2004

Aplicación: NO

Institución financiadora: Instituto Pasteur de París-Francia

Patente ó Registro

Patente de invención

WO 2005007880 , PknB kinase and Pstp phosphatase and methods of identifying inhibitory substances.

Fechas: Depósito: 18/07/2003; Examen: 19/04/2004; Concesión: 21/04/2005

Patente nacional: NO

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Enfermedades Infecciosas / BIOQUIMICA DE PROTEINAS

Medio de divulgación: Otros; Disponibilidad: Restringida; Ciudad: /Francia

<http://www.freshpatents.com/Pknb-kinase-and-pstp-phosphatase-and-methods-of-identifying-inhibitory-substances-dt20060126ptan20060019324.php>

Patente: WO 2005007880. D62 Título: PknB kinase and Pstp phosphatase and methods of identifying inhibitory substances. Inventores: Alzari P, Boitel B, Villarino A, Cole S. Aplicación: Nº 10/892, 170, July 19, 2004. Fecha: 2005/01/27. 19 de Julio del 2004 Dueño: Instituto Pasteur de París-Francia (<http://www.freshpatents.com/Pknb-kinase-and-pstp-phosphatase-and-methods-of-identifying-inhibitory-substances-dt20060126ptan20060019324.php>).

Trabajos Técnicos

Informe o Pericia técnica

A.M. FERREIRA ; A VILLARINO; M CASTELLANO; V. SILVA

ANÁLISIS DE LAS DEFENSAS INNATAS DE *Acipenser* spp: VÍA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO Y ACTIVIDAD LISOZIMA , Resume los resultados obtenidos durante el convenio con la empresa Biotech , 2014 , 10 , 12

Institución financiadora: Convenio Facultad de Ciencias-Empresa Biotech

Medio de divulgación: Papel; Disponibilidad: Restringida; Ciudad: Montevideo/Uruguay

Resultados obtenidos en el marco del convenio del cuál soy responsable junto a la Dra. AM Ferreira.

Informe o Pericia técnica

V. SILVA; A.M. FERREIRA ; M CASTELLANO; A VILLARINO

CONTROL DE LA ACTIVIDAD DE LA VÍA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO EN ESTURIONES MANTENIDOS EN EL RAS , Resume la evaluación de muestras solicitadas por la empresa Esturiones del Río Negro , 2014 , 2 , 3

Institución financiadora: Fondos de Donación de empresas

Medio de divulgación: Papel; *Disponibilidad:* Restricta; *Ciudad:* Montevideo/Uruguay

Resume los resultados de la evaluación de parámetros de la inmunidad innata realizado sobre muestras de interés de la empresa Esturiones del Río Negro.

Informe o Pericia técnica

V. SILVA; M CASTELLANO; A VILLARINO; A.M. FERREIRA

EFFECTO DE LA INFECCIÓN CON *Aeromonas hydrophila* SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA VÍA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO EN ESTURIÓN , Evaluar parámetros de la inmunidad innata sobre muestras de interés de la empresa. , 2014 , 3 , 6

Institución financiadora: Convenio Facultad de Ciencias-Empresa Biotech y Donación de Esturiones del Río Negro

Medio de divulgación: Papel; *Disponibilidad:* Restricta; *Ciudad:* Montevideo/Uruguay

Resume los resultados desarrollados en el marco del trabajo con la empresa Esturiones del Río Negro, trabajo del cual soy co-responsable junto a la Dra. AM Ferreira.

Informe o Pericia técnica

G. SAGRERA; G. SEOANE ; HERRERA F; A VILLARINO

INFORME ACADÉMICO Proyecto: Chalconas como potentes inhibidores de las dos únicas fosfatasa en tirosina de *Mycobacterium tuberculosis*: síntesis, diseño racional y caracterización de nuevos , Informe de avance solicitado por la CSIC , 2014 , 5 , 12

Institución financiadora: CSIC

Medio de divulgación: Papel; *Disponibilidad:* Restricta; *Ciudad:* Montevideo/Uruguay

Resume los resultados obtenidos en los primeros 12 meses de proyecto CSIC I+D del cuál soy responsable.

Informe o Pericia técnica

M. MARGENAT; A VILLARINO

Informe final del proyecto ANII FCE2009_1_2631 Identificación de sustratos y mecanismos de regulación de las dos únicas fosfatasa, PtpA y PtpB de *Mycobacterium tuberculosis*. , Informe final solicitado por la ANII , 2013 , 33 , 24

Institución financiadora: ANII

Medio de divulgación: Papel; *Disponibilidad:* Restricta; *Ciudad:* Montevideo/Uruguay

Resume los resultados obtenidos durante el desarrollo del proyecto FCE 2631, del cuál fuí responsable. Estos resultados se encuentran en etapa de revisión en la revista Scientific Reports.

Otros

Desarrollo de material didáctico o de instrucción

Todos nosotros somos organismos , 2013

Uruguay , Español , Papel

Libro para los niños que asistían a la feria de ciencia

Palabras clave: material para niños o docentes; de los organismos a los átomos

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

Información adicional: Material realizado para la feria en conjunto con un docente de la facultad de arquitectura (dibujos). Luego de la feria, el material generado ha sido utilizado por docentes de escuelas.

Desarrollo de material didáctico o de instrucción

Cartilla de práctico de Bioquímica I , 2012

Uruguay , Español , Papel

Cartilla englobando todas las prácticas de laboratorio.

Palabras clave: bioquímica

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

Información adicional: Material mejorado junto al cuerpo docente de bioquímica, en especial docentes del práctico de Bioquímica.

Desarrollo de material didáctico o de instrucción

Taller de estructura de proteínas de la Carrera de Bioquímica , 2009

Uruguay , Español , Otros

Introducción en el taller del curso de Bioquímica del modelado de una estructura proteica por parte de los estudiantes gracias a la utilización de un juego de armar de estructuras.

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / estructura de proteínas

Evaluaciones

Evaluación de Proyectos

2016

Institución financiadora: FMV y FCE

Cantidad: Menos de 5

Evaluación de Proyectos

2015

Institución financiadora: FONCyT

Cantidad: Menos de 5

Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva

integro el Banco de Evaluadores del FONCyT de Argentina

Evaluación de Proyectos

2012 / 2013

Institución financiadora: CABBIO

Cantidad: De 5 a 20

CABBIO

Evaluador de dos proyectos Cabbio. Evaluador de 9 postulantes a curso CABBIO Escalamiento de bioprocesos: del cultivo a la purificación de proteínas heterólogas.

Evaluación de Proyectos

2012 / 2015

Institución financiadora: CSIC-PAIE

Cantidad: Mas de 20

CSIC-PAIE

Son unos 20 proyectos por año.

Evaluación de Proyectos

2011 / 2015

Institución financiadora: CSIC-Iniciación a la Investigación

Cantidad: Menos de 5

CSIC-Iniciación a la Investigación , Uruguay

Evaluación de Proyectos

2011

Institución financiadora: ECOS-Sud

Cantidad: Menos de 5

ECOS , Uruguay

Evaluación de 1 proyecto ECOS Sud

Evaluación de Eventos

2012 / 2017

Nombre: SUB,

2012- evaluador de pósters 2014-coordinador de la mesa de Biotecnología (junto a G. González) } Evaluador de pósters 2016-2017
Miembro de la directiva de la SUB

Evaluación de Eventos

2009 / 2015

Nombre: SBBM,

Uruguay

2009 Evaluador de pósters. 2011 Evaluador de póster y de presentaciones orales del Simposio Estructura y Funcionalidad de Proteínas
2015 Coordinador de la mesa de Biotecnología Evaluador de los resúmenes en dicha área Evaluador de pósters.

Evaluación de Publicaciones

2016

Nombre: Immunology Letters,

Cantidad: Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2011 / 2011

Nombre: Journal of Biotechnology,

Cantidad: Menos de 5

Evaluación de Premios

2017

Nombre: Congreso Nacional de Biociencias,

Cantidad: Mas de 20

Evaluación de Convocatorias Concursables

2014

Nombre: Llamados a Gado 1,

Cantidad: Menos de 5

Facultad de Ciencias

Evaluación de Convocatorias Concursables

2013 / 2013

Nombre: LLAMADO Nº 080/13 – Un cargo de Ayudante con cargo al Proyecto CSIC I+D.,

Cantidad: Menos de 5

Facultad de Ciencias

Evaluación de Convocatorias Concursables

2013 / 2013

Nombre: No. 093/13 Un cargo de Ayudante con cargo al Proyecto CSIC I+D.,

Cantidad: Menos de 5

Facultad de Ciencias

Evaluación de Convocatorias Concursables

2012 / 2013

Nombre: Grado 1 20hs Proyecto ANII FCE 2631,

Cantidad: Menos de 5

Facultad de Ciencias

Formación de RRHH

Tutorías concluidas

Posgrado

Tesis de maestría

Caracterización funcional y estructural de la única fosfatasa del virus ORF. , 2016

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Danilo Segovia

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: fosfatasas; virus ORF

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / proteínas

Pais/Idioma: Uruguay/Español

Información adicional: La co-tutora de esta tesis es Mabel Berois (Virología, Facultad de Ciencias) Defendida el 25 de Julio de 2016

Tesis de doctorado

Identificación de sustratos de las dos únicas tirosina- fosfatasas PtpA y PtpB de Mycobacterium tuberculosis, consideradas potenciales blancos terapéuticos. , 2016

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Mariana Margenat

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis; fosfatasas en fosfotirosina; señalización celular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Biología celular, Proteómica

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Información adicional: Defendida el 16 de junio 2016 La co-tutora PEDECIBA es Ana Ferreira (Inmunología)

Tesis de maestría

Identificación de sustratos de las dos únicas tirosin fosfatasas de M. tuberculosis, PtpA y PtpB. Inicio: Marzo 2006. Universidad Federal de Santa Catarina. , 2008

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Marcela Purificação

Biotecnología

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis; fosfatasas en fosfotirosina

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Enfermedades Infecciosas / BIOQUIMICA DE PROTEINAS

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Brasil/Portugués

<http://www.tede.ufsc.br/teses/PBTC0125-D.pdf>

Información adicional: Defendio en marzo del 2008. La estudiante trabajó en una de las dos líneas de investigación que introduce en la UFSC-Brasil y que había comenzado en Francia. Debido a que me encontraba como investigadora visitante en Brasil, en el programa de Posgraduación figuro como co-tutora tal como fué estipulado por el director del laboratorio en el que estaba, Hernán Terenzi. Sin embargo fuí directora principal de dicha tesis.

Tesis de maestría

Obtención de un biocatalizador de la proteasa TEV , 2008

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Ana Cristina Puhl

Universidade Federal de Santa Catarina , Brasil , Biotecnología

Areas del conocimiento: Ingeniería y Tecnología / Biotecnología Industrial / Bioprosesamiento Tecnológico, Biocatálisis, Fermentación / INMOVILIZACION

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Brasil/Portugués

<http://www.tede.ufsc.br/teses/PBTC0120-D.pdf>

Información adicional: Defendio en marzo del 2008. La estudiante trabajó en una de las dos líneas de investigación que introduce en la UFSC-Brasil y que implicó la colaboración con mi ex-laboratorio (FQ-Bioquímica, Uruguay) especialista en la inmovilización de proteínas. Debido a que me encontraba como investigadora visitante en Brasil, en el programa de Posgraduación figuro como co-tutora tal como fué estipulado por el director del laboratorio en el que estaba, Hernán Terenzi. Sin embargo fuí directora principal de dicha tesis.

Grado

Tesis/Monografía de grado

Avances en la utilización de la estrategia de doble híbrido para la validación de la interacción entre la fosfatasa de tirosina PtpA de Mycobacterium tuberculosis y sus potenciales sustratos identificados. , 2016

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: Vivian Irving

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

Palabras clave: tuberculosis; fosfatasa; doble híbrido

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Señalización celular

Medio de divulgación: Internet, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

<http://www.bib.fcien.edu.uy/>

Información adicional: Co tutora Ana Ramón

Tesis/Monografía de grado

Evaluación de las defensas innatas de Acipenser spp. , 2015

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: Mauricio Castellano

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

Palabras clave: esturiones; actividad lisozima; actividad de la vía alterna del complemento

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / proteínas

Pais/Idioma: Uruguay/Español

Información adicional: Co-tutora junto a Ana Ferreira (Inmunología, Facultad de Ciencias). Se beneficia también de una beca de iniciación a la investigación.

Tesis/Monografía de grado

Extractos proteicos con actividad antimicrobiana , 2015

Tipo de orientación: Asesor/Orientador

Nombre del orientado: Matías Maidana

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / péptidos

Medio de divulgación: CD-Rom, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Información adicional: Actué solo en la parte de evaluación de la escritura de su tesis antes de entregar la misma.

Tesis/Monografía de grado

Estudios de las únicas fosfatasas de proteínas en tirosina de Mycobacterium tuberculosis: PtpA y PtpB: sensibilidad de PtpB frente a diferentes agentes oxidantes y caracterización de la interacción entre el mutante PtpA D126A con extractos proteicos de macrófagos. , 2011

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Ann-Marie Labandera

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

Palabras clave: fosfatasas; oxidación; tuberculosis

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular, identificación de sustratos de tirosin-fosfatasas

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Información adicional: Aprobada con 10.

Tesis/Monografía de grado

Estudio de la caracterización de inhibidores de las dos únicas fosfatasas en tirosina de Mycobacterium tuberculosis, PtpA y PtpB , 2011

Nombre del orientado: Lucia Rodriguez

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

Palabras clave: inhibidores; chalconas; tuberculosis; fosfatasas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de proteínas, inhibidores de fosfatasas

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Información adicional: Aprobada con 11.

Tesis/Monografía de grado

Purificación y análisis de tirosin fosfatasas , 2006

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Maria Emilia Zenteno

Universidad Nacional de Misiones , Argentina , Ciencias Biologicas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Bioquímica de proteínas

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Argentina/Español

Información adicional: Tutor principal. Co dirigida con Hernan Terenzi. Los trabajos fueron realizados en la UFSC-Brasil y la tesis defendida en Argentina UNM.

Otras

Iniciación a la investigación

Puesta a punto de la estrategia de doble híbrido para la validación de la interacción entre la fosfatasa en tirosina de Mycobacterium tuberculosis PtpA y dos posibles sustratos identificados. , 2015

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Vivian Irving

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

Palabras clave: fosfatasas; doble híbrido

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / proteínas

Pais/Idioma: Uruguay/Español

Información adicional: La co-tutora es Ana Ramón (Bioquímica, Facultad de Ciencias)

Iniciación a la investigación

Evaluación de las defensas innatas en esturiones criados en establecimientos de piscicultura , 2015

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: Mauricio Castellano

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

Palabras clave: esturión; proteínas de fase aguda; lisozima; actividad vía alternativa del complemento

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Inmunidad Innata

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Iniciación a la investigación

Estudio de la única tirosina fosfatasa del virus ORF , 2014

Nombre del orientado: Eliana Segovia

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

Palabras clave: fosfatasas; virus ORF

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Virología / proteínas

Pais/Idioma: Uruguay/Español

Otras tutorías/orientaciones

PAIE_ Clonado de las fosfatasas en tirosina de Listeria Monocytogenes , 2013

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Bibiana Nieves, Vivian Irving, Matias Maidana

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

Palabras clave: fosfatasas, listeria monocitogenes

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Señalización celular

Pais/Idioma: Uruguay/Español

Información adicional: Dicho trabajo recibió mención del GAIE-CSIC

Tutorías en marcha

Posgrado

Tesis de maestría

Desarrollo de herramientas moleculares para el monitoreo de las defensas innatas del esturión (*Acipenser spp.*) , 2015

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: Mauricio Castellano

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Maestría en Biotecnología

Palabras clave: esturión; proteínas de fase aguda; proteínas de respuesta al estrés térmico

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Marcadores proteicos del estado sanitario en peces

Medio de divulgación: Internet, *País/Idioma:* Uruguay/Español

Información adicional: Tutora Ana María Ferreira (Inmunología), co-tutor Andrea Villarino, en pie de igualdad. Obtuvo recientemente la beca de la ANII.

Tesis de maestría

Expresión y evaluación de la interacción a nivel celular de la fosfatasa en tirosina del virus ORF , 2013

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: Darío Porley

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Palabras clave: virus ORF; vectores virales

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / expresión de fosfatasas de patógenos en células eucariotas

Medio de divulgación: Papel, *País/Idioma:* Uruguay/Español

Información adicional: Defiende fines de 2017 Tutora Principal Mabel Berois (Virología Facultad de Ciencias)

Otras

Otras tutorías/orientaciones

Producción recombinante de una fosfatasa ácida de *Mycobacterium tuberculosis* , 2017

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Marina Forrellad

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

País/Idioma: Uruguay/Español

Otras tutorías/orientaciones

Estudios de expresión e interacción de la ECHA-TFP: enzima clave de la β -oxidación de ácidos grasos y potencial sustrato fisiológico de la fosfatasa PtpA de *Mycobacterium tuberculosis*. , 2016

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Natalia Faguaga

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

País/Idioma: Uruguay/Español

Otros datos relevantes

Premios y títulos

2013 Premio al mejor póster (Nacional) ENAQUI

El póster presentado por la Lucía Rodríguez que resume el trabajo realizado durante su tesis de grado y becada iniciación de la ANII.

Jurado/Integrante de comisiones evaluadoras de trabajos académicos

Tesis

Candidato: Laura Pinelli

A VILLARINO; A CABEZAS; S VERO

Composición y estabilidad de consorcios de bacterias degradadoras de atrazina provenientes de plantas potabilizadoras de agua , 2015

Tesis (Maestría en Biotecnología) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Tesis

Candidato: Paola Russi

A VILLARINO; E PÉREZ; L YIM

Efecto in vivo de agroquímicos a base de cobre sobre *Xanthomonas axonopodis* pv. citri, agente causal del cancro cítrico. , 2014

Tesis (Maestría en Biotecnología) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Tesis

Candidato: Diego Alem

A VILLARINO; L FRANCO FRAGUAS

Purificación, Caracterización y Evaluación Funcional de Péptidos Antimicrobianos en la Agricultura , 2014

Tesis (Maestría en Biotecnología) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Tesis

Candidato: Virginia Pereyra

A FERNÁNDEZ; A VILLARINO; N GUCHIN

Producción de levaduras oleaginosas a partir de glicerol para la obtención de triglicéridos utilizables como sustrato en la producción de biodiesel , 2013

Tesis (Maestría en Biotecnología) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: biodiesel, microorganismos

Áreas del conocimiento: Ingeniería y Tecnología / Biotecnología Industrial / Bioproductos, Biomateriales, Bioplásticos, Biocombustibles, Bioderivados, etc. / Levaduras, biodiesel

Tesis

Candidato: Natalia Ruétalo

A VILLARINO; C FERNÁNDEZ; O BORSANI

Biosíntesis de proteínas complejas en células vegetales: expresión del biofármaco recombinante Hormona Folículo Estimulante Humana en *Physcomitrella patens* , 2012

Tesis (Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Tesis

Candidato: Analía Lima

DENICOLA A; FABIANO E; A VILLARINO

Caracterización del dominio catalítico de una quinasa de proteínas en serina y teonina de *Listeria monocytogenes* , 2009

Tesis (Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: quinasas; listeria

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Proteómica

Tesis

Candidato: Marcela Purificação

A VILLARINO; TEREZI H; PEREZ C; STEINDEL M; AM FERREIRA

IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS SUBSTRATOS DE PTP A, TIROSINA - FOSFATASE DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS , 2008

Tesis (Maestría en Biotecnología) - Universidad Federal de Santa Catarina - Brasil

Referencias adicionales: Brasil , Portugués

Tesis

Candidato: Ana Cristina Puhl

A VILLARINO; TEREZI H; LEAL R; J ASSREUY FILHO; L CHUBATSU

OBTENÇÃO DE UM BIOCATALISADOR DA PROTEASE TEV PARA A REMOÇÃO DE CAUDAS DE HISTIDINAS DE PROTEÍNAS RECOMBINANTES , 2008

Tesis (Biotecnología) - Universidade Federal de Santa Catarina - Brasil

Referencias adicionales: Brasil , Portugués

Tesis

Candidato: Debora Trichez

A VILLARINO; STAMBUK; TEREZI H; SOARES DE ARAUJO P; PERES; STEINDEL M

Identificacao de residuos de aminoacidos involucrados no transporte ativo de açucares pela permease Agt1p de *Sacharomyces cerevisiae* , 2007

Tesis (Biotecnología) - Universidade Federal de Santa Catarina - Brasil

Referencias adicionales: Brasil , Portugués

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Tesis

Candidato: Sofía Horjales

A VILLARINO; B GARAT; S PANTANO

Biología Estructural de Protein Quinasas: las Serin/Treonin-Quinasas de *Leishmania* , 2015

Tesis (Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: quinasas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica estructural

Tesis

Sistema Nacional de Investigadores

Candidato: María Rosa García Silva

B GARAT; A VILLARINO; O PRITSCH

Caracterización y significado biológico de fragmentos derivados de ARN de transferencia , 2013

Tesis (Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Candidato: Cecilia Silvarrey

A VILLARINO; ESTEVES A

Licenciatura de Bioquímica y Licenciatura de Biología , 2011

(Licenciatura en Bioquímica) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: ácidos grasos; proteínas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de proteínas

Candidato: Ann-Marie Labandera

A VILLARINO; TRUJILLO M

Posgrado de Biotecnología , 2011

(Licenciatura en Bioquímica) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: proteínas; oxidación

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de proteínas

Tesis/Monografía de grado

Candidato: Joaquín Dalla Rizza Aishemberg

A VILLARINO

Desarrollo de métodos fluorescentes de medida de actividad quinasa de PknG de *Mycobacterium tuberculosis*, enzima clave en la infección por este patógeno , 2014

Tesis/Monografía de grado () - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Tesis/Monografía de grado

Candidato: Lucía Rodríguez

A VILLARINO; BATTHYÁNY C

Estudio de potenciales inhibidores de la únicas fosfatasa en tirosina de Mycobacterium tuberculosis: PtpA y PtpB , 2012

Tesis/Monografía de grado ()

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Tesis/Monografía de grado

Candidato: Viviane I Serpa

A VILLARINO; TERENZI H; VERNAL J

Clonagem, expressao, purificacao e analise estrutural de duas hemoglobinas truncadas de Herbaspirillum seropedicae , 2006

Tesis/Monografía de grado () - Universidade Federal de Santa Catarina - Brasil

Referencias adicionales: Brasil , Portugués

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Otros tipos

Candidato: Victoria Veroli

A VILLARINO

Sistema Nacional de Investigadores

Evalué el proyecto y el avance del mismo , 2015

Otra participación (Maestría en Biotecnología) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Otros tipos

Candidato: Paula Tucci

A VILLARINO

Evalué el avance del proyecto , 2015

Otra participación (Posgrado en Biotecnología (Doctorado)) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Otros tipos

Candidato: Julio Guarnaschelli

A VILLARINO; MARÍN M

Evalué el avance de su proyecto de Doctorado , 2015

Otra participación (Posgrado en Biotecnología (Doctorado)) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Otros tipos

Candidato: Jessica Rosello

C ROBELLO; A VILLARINO

Fosforilación de sustratos de PknG involucrados en el metabolismo de nitrógeno en micobacterias: Rol en la adaptación al ambiente del hospedero , 2015

Otra participación (Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: tuberculosis; quinasas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Señalización celular

Otros tipos

Candidato: Anibal M Reyes

A VILLARINO; DENICOLA A; J SOUZA

Formé parte de la comisión que evaluó su pasaje a Doctorado , 2014

Otra participación (Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Otros tipos

Candidato: Paula Tucci

A VILLARINO

Desarrollo de herramientas que contribuyan al diagnóstico de la infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* (evaluación del proyecto de doctorado) , 2013

Otra participación (Posgrado en Biotecnología (Doctorado)) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Otros tipos

Candidato: Laura Pinelli

A VILLARINO

Composición y estabilidad de consorcio bacterianos degradadores de atrazina provenientes de plantas potabilizadoras de agua. Evalué su proyecto de maestría. , 2012

Otra participación (Maestría en Biotecnología) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Otros tipos

Candidato: Paola Russi

A VILLARINO

Efecto/ in vivo/ de agroquímicos a base de cobre sobre *Xanthomonas axonopodis* /pv. citri/, agente causal del cancro cítrico. Evaluación de proyecto de maestría y avance del proyecto. , 2011

Otra participación (Maestría en Biotecnología) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Otros tipos

Candidato: Carolina Acevedo

A VILLARINO

Búsqueda del inhibidor enzimático Cistatina en *Boophilus (Rhipicephalus) microplus*. Evalué el avance del proyecto de maestría. , 2011

Otra participación (Maestría en Biotecnología) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: inhibidores

Otros tipos

Candidato: Lucilla Pizzo

A VILLARINO

Desarrollo de herramientas para mejorar el diagnóstico molecular y asesoramiento genético de Fibrosis Quística en Uruguay. Evalué el proyecto de maestría. , 2011

Otra participación (Maestría en Biotecnología) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Otros tipos

Candidato: Virginia Pereyra

MARÍN M; A VILLARINO

Búsqueda y producción de levaduras oleaginosas capaces de asimilar glicerol para la obtención de triglicéridos utilizables como sustrato en la producción de biodiesel , 2010

Otra participación (Maestría en Biotecnología) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: levaduras; biodiesel

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / biodiesel

Presentaciones en eventos

Congreso

Enaqui 4 , 2015

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* ENAQUI 4; *Nombre de la institución promotora:* UdeLaR

El póster fue presentado por Matías Maidana, yo soy último autor del trabajo

Congreso

SBBM , 2015

Tipo de participación: Moderador, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* SBBM; *Nombre de la institución promotora:* UdelaR

en mesa de BT

Congreso

Europhosphatase , 2015

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Finlandia; *Nombre del evento:* Europhosphatase; *Nombre de la institución promotora:* EMBO

Congreso

Mesa temática-Biotecnología , 2014

Tipo de participación: Moderador, *Carga horaria:* 2

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB;

Organización y moderación de la mesa de Biotecnología.

Congreso

Síntesis de nuevas chalconas potenciales inhibitoras de la fosfatasa en tirosina PtpB de Mycobacterium tuberculosis. , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* SUB

PtpB es un factor de virulencia de Mycobacterium tuberculosis, liberado durante la infección dentro de las células que infecta. PtpB, pertenece a la familia de fosfatasas lipídicas atípicas, presentando elementos estructurales adicionales a los observados en las fosfatasas de doble especificidad humanas. En humanos no existe homólogo de PtpB por lo cual es considerada como un blanco atractivo para el diseño de nuevos fármacos contra la Tuberculosis. Las chalconas son un tipo de flavonoides que poseen la estructura básica de 1,3-difenil-2-propen-1-ona (PhA- CO-CH=CH-PhB, donde Ph representa grupos fenilo). Se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, principalmente en el reino vegetal. Muchas chalconas naturales y sintéticas poseen actividad biológica en animales y el hombre, o son utilizadas en la industria. Recientemente se ha reportado que diversas chalconas poseen actividades como inhibidores de las dos únicas fosfatasas en tirosina de Mycobacterium tuberculosis (PtpA y PtpB). En particular, el ácido 4-[3-(2-naftalenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-benzoico resultó ser el compuesto más activo de entre un conjunto de 100 chalconas evaluadas contra PtpB. En nuestro estudio sintetizamos una serie de chalconas, para las cuales la posición de los sustituyentes fue definida teniendo en cuenta los parámetros del acoplamiento molecular de cada chalcona con los sustituyentes en diferente posición con la fosfatasa en estudio. Las chalconas seleccionadas, poseen grupos no polares en el anillo A (halógenos) y grupos polares en el anillo B (COOH). Las mismas fueron obtenidas a partir de los correspondientes precursores (acetofenonas y benzaldehídos) por condensación aldólica, con buenos rendimientos y caracterizados por RMN y MS y su actividad biológica evaluada contra PtpB.

Congreso

Optimización de herramientas para el monitoreo de componentes de la inmunidad innata del esturión (Acipenser spp). , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* SUB

Los esturiones (Orden Acipenseriformes), peces de gran valor comercial, son criados actualmente en Uruguay en emprendimientos de acuicultura dedicados principalmente a la comercialización de caviar. Si bien estos emprendimientos han sido exitosos, en los meses cálidos del año hay aumento en la mortandad por una combinación de factores medioambientales que posiblemente afectan el sistema inmune innato de los peces. Por tanto, para contribuir a solucionar esta problemática, buscamos desarrollar metodologías que permitan evaluar la inmunidad innata del esturión. Hemos ajustado un ensayo hemolítico para monitorear la actividad funcional de la vía alternativa del complemento (VA) y estamos optimizando un ensayo enzimático para determinar actividad lisozima en suero. Hasta el momento los estudios realizados muestran que los niveles funcionales de la VA en suero tienden a ser menores cuando aumenta la temperatura del ambiente: los esturiones machos de 4 años de edad presentaron niveles de 151 +/- 52 UA/ml en octubre vs 105 +/- 58 UA/ml en febrero (p=0.09, t test). Además, observamos que las hembras adultas de 9 años de edad presentaron en verano los niveles de actividad más bajos (52 +/- 16 UA/ml). Esta disminución de la VA debilitaría las defensas innatas de los peces, lo cual podría contribuir al aumento en la mortandad registrada durante el verano. Como esta deficiencia parecería acentuarse en la población de hembras adultas, su impacto sobre la producción del caviar sería considerable. En conjunto, los resultados sugieren que el monitoreo de la actividad de la VA en suero puede ser un parámetro útil para monitorear el estado sanitario del esturión.

Congreso

Clonado de las fosfatasas en tirosina de Listeria Monocytogenes , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* SUB

Listeria monocytogenes es una bacteria patógena responsable de la Listeriosis. L. monocytogenes puede sobrevivir a muchas de las condiciones usadas en la preservación de los alimentos y por lo tanto contaminarlos y convertirse en un riesgo potencial para la salud humana. Es poco frecuente en humanos, pero extremadamente grave en grupos sensibles como niños, ancianos, embarazadas e inmuno-deprimidos, causando una mortalidad de un 70 %. El primer objetivo de

este proyecto fue clonar las tres fosfatasa s en tirosina de *L. monocytogenes* codifi cadas por los genes lmo0938, lmo 1935, lmo 2540 ya que estas fosfatasa s se piensan son factores de virulencia importantes en la defi nición de la enfermedad. El segundo objetivo fue optimizar las condiciones de producción de dichas fosfatasa s en forma recombinante, expresándolas en *Escherichia coli* para obtenerla en cantidades adecuadas para su posterior purifi cación y caracterización bioquímica. Hasta el momento hemos logrado clonar la fosfatasa codifi cada por el gen lmo0938 utilizando la metodología de "RF-cloning", la cual expresamos en *E. coli* y confirmamos su actividad fosfatasa utilizando un sustrato arti ficial de fosfatasa s, el p-nitrofenil fosfato (pNPP). Nos encontramos optimizando su purifi cación, determinando el grado de oligomerización y determinando sus parámetros cinéticos (k_m y V_{max}). Esta información será comparada con la obtenida para sus homólogos presentes en otros patógenos intracelulares, como el virus ORF y *M. tuberculosis*

Congreso

Nuevos potenciales sustratos eucariotas de la fosfatasa en tirosina de *Mycobacterium tuberculosis* PtpA: indicios de una modulación bacteriana del estado bionergético del macrófago , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* SUB

PtpA es un factor de virulencia de *M. tuberculosis* importante para la sobrevivencia de la bacteria durante la infección del macrófago. Hemos logrado aislar e identi fcar varios candidatos a sustratos de PtpA, entre ellos tres proteínas mitocondriales (la ECHA o Trifuncional protein subunit-alpha, la ATPA o ATP synthase subunit-alpha y la SQRD o Sulfi de quinone oxidoreductase) y la K6PP (6-phosphofructokinase), todas ellas relacionadas directamente o indirectamente con la producción de ATP. Curiosamente ha sido reportado recientemente que la tres proteínas mitocondriales identi fadas dejan de ser detectadas en la mitocondria de macrófagos infectados con una cepa virulenta de TB y no en aquellos infectados con una cepa avirulenta. Por lo tanto PtpA podría constituir el factor de virulencia responsable de este efecto. Todos nuestros esfuerzos apuntan a validar estos posibles candidatos como sustratos de PtpA. Hemos comenzado en estudiar la interacción/actividad de PtpA con la TFP, proteína identi fada con el mejor score y clave en la beta-oxidación de los lípidos. En paralelo, buscamos poner a punto un modelo celular eucariota donde se exprese la PtpA de TB para poder estudiar si se alteran las vías metabólicas asociadas a la producción de ATP. Las diferentes herramientas que están siendo abordadas apuntan a demostrar si los candidatos identi fados son sustratos fi siológicos de PtpA, cuál es el efecto de la actividad de PtpA sobre la localización/funcionalidad de los mismos y en especial sobre el metabolismo energético de los macrófagos.

Congreso

Estudio de una fosfata s en tirosina considerada potencial factor de virulencia del virus Orf , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* SUB

Existen evidencias que demuestran que las fosfatasa s de patógenos intracelulares pueden actuar como factores de virulencia defosforilando residuos celulares y modulando la respuesta inmune. Sin embargo, las moléculas y los mecanismos implicados se conocen de forma incompleta. Nuestro interés está focalizado en la tirosina fosfatasa del virus Orf (PTP-Orf) perteneciente al género Parapoxvirus (Familia Poxviridae). Este virus es responsable del Ectima Contagioso, una enfermedad proliferativa de la piel y mucosas que afecta principalmente ovinos. Las reinfecciones son frecuentes y plantean la hipótesis de que factores de virulencia podrían jugar un rol importante en dicho proceso. En este contexto la PTP-Orf es una buena candidata a estudio existiendo hasta ahora sólo antecedentes para su homóloga VH1 en el Virus Vaccinia. En este trabajo se clonó el gen de la PTP-Orf en un vector de expresión procariota para su producción en *E. coli*. Se purifi có la proteína recombinante, la cuál se caracterizó en términos de actividad, parámetros cinéticos, grado de oligomerización y estabilidad frente a temperatura y pH. En este momento estamos realizando ensayos de cristalización y nos planteamos dilucidar los sustratos y vías de señalización que modularía la PTP-Orf. Para ello, estamos buscando introducir la actividad fosfatasa del virus en células blanco (Madin-Darby bovine kidney) mediante la utilización del sistema de transducción basado en vectores herpéticos de tipo amplicón. Hemos iniciado la introducción del gen de la PTP-Orf en el vector HSV-1. Empleando dicho sistema de transducción buscaremos determinar la localización e identi fcar los sustratos y posibles vías de señalización moduladas.

Congreso

Hacia una síntesis racional de una chalcona inhibidora de la fosfatasa en tirosina PtpB de *Mycobacterium tuberculosis* . , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* SUB

En este estudio 25 chalconas fueron evaluadas como potenciales inhibidores de PtpB, factor de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis* . De este grupo sólo dos chalconas, la 9 (2 -hidroxi-4,4'-di-n-butiloxichalcona) y la 22 ((2E,4E)-1-(2-hidroxifenil)-5-fenil- 2,4-pentadien-1-ona) presentaron un efecto inhibitorio. El análisis de los acoplamientos moleculares, realizados para entender cómo se posicionan estas chalconas en la estructura de PtpB, nos sugiere que ambas chalconas se encontrarían estabilizadas únicamente por 2 enlaces de hidrógeno y no por 4 o más, como fue descrito para potentes inhibidores de PtpB ya reportados (Isoxazol-salicilato y OMTS: oxallaminometilentiofenosulfonamida). Por otro lado se observa que el anillo A de las mismas se ubicaría en el sitio activo, al igual que otros inhibidores competitivos. Un aspecto interesante es que el anillo B de la chalcona 9 se ubicó hacia la hélice alfa 7, que forma parte de un elemento estructural que actúa como puerta ("Lid") del sitio activo y que no se encuentra en las PTPs humanas. Con esta información buscamos mejorar el diseño de nuevas chalconas derivadas de la chalcona 9, a las cuáles le modifi caremos el sustituyente del anillo B buscando estabilizarlo aún más hacia la hélice alfa 7 de PtpB. En paralelo realizamos el acoplamiento molecular para ver cómo se posicionarían estas nuevas variantes en la estructura de PtpB y cuál sería la energía de unión. Los resultados muestran que todas siguieron posicionándose de forma similar a la chalcona 9 y presentaron diferentes energías de unión. Una vez sintetizadas se les evaluará su poder inhibitorio frente a PtpB.

Congreso

3er Encuentro Nacional de Ciencias Químicas , 2013

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* ENAQUI; *Nombre de la institución promotora:* PEDECIBA, FQ

Presentamos dos pósters

Congreso

3er Encuentro Nacional de Ciencias Químicas , 2013

Tipo de participación: Moderador,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* ENAQUI; *Nombre de la institución promotora:* PEDECIBA, FQ

Moderador de la mesa junto a F. Batista-Viera de los conferencias invitados: D Prof. Lorena Betancor y Prof. Gualberto González

Congreso

Tuberculosis 2012 , 2012

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 45

Referencias adicionales: Francia; *Nombre del evento:* Tuberculosis 2012 Biology, pathogenesis, intervention strategies; *Nombre de la institución promotora:* Institut Pasteur París

Congreso

XIV Jornadas de la SUB , 2012

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XIV Jornadas de la SUB; *Nombre de la institución promotora:* SUB

Congreso

SBBM , 2011

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* SIMPOSIO I: Estructura y funcionalidad de proteínas; *Nombre de la institución promotora:* SBBM

Palabras clave: fosfatasas; patógenos

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de proteínas, señalización celular

Congreso

Gordon Research Conference , 2011

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Italia; *Nombre del evento:* Tuberculosis Drug Development;

Palabras clave: drogas antituberculosas

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Farmacología y Farmacia / Drogas contra la tuberculosis

Congreso

Encuentro Nacional de Microbiólogos, , 2001

Tipo de participación: Expositor, *Carga horaria:* 8

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Encuentro Nacional de Microbiólogos; *Nombre de la institución promotora:*

Sociedad Uruguaya de Microbiología

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Bioquímica de Proteínas

Seminario

Vías de Señalización Eucariota moduladas por fosfatasas de patógenos intracelulares (en BsAs) , 2016

Tipo de participación: Expositor oral, *Carga horaria:* 4

Referencias adicionales: Argentina; *Nombre del evento:* Invitación del INTA Castelar-Argentina; *Nombre de la institución promotora:* INTA

En el marco de la visita al laboratorio de Tuberculosis dirigido por F. Bigi en BsAs

Seminario

Vías de Señalización Eucariota moduladas por fosfatasas de patógenos intracelulares (en Santa Fe) , 2016

Tipo de participación: Expositor oral, *Carga horaria:* 3

Referencias adicionales: Argentina; *Nombre del evento:* Seminario del Laboratorio de Física de la UNL;

En el marco de la visita al laboratorio de F. Herrera.

Seminario

Presentación de resultados sobre los sustratos de PtpA de M. Tuberculosis , 2015

Tipo de participación: Expositor oral, *Carga horaria:* 2

Referencias adicionales: Francia; *Nombre del evento:* Ciclo de Seminarios de INRA; *Nombre de la institución promotora:* INRA

Seminario

Presentación de los resultados obtenidos en el estudio de PtpA de M. tuberculosis , 2015

Tipo de participación: Expositor oral, *Carga horaria:* 2

Referencias adicionales: Francia; *Nombre del evento:* Ciclo de seminarios del Institut Pasteur de París; *Nombre de la institución promotora:* IP

Seminario

Subversión de las vías de señalización eucariotas , 2013

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Ciclo regular de Seminario de Virología; *Nombre de la institución promotora:* FCIEEN

Invitada por Mabel Berois

Seminario

New putative eukaryotic substrates of mycobacterial protein tyrosine phosphatase PtpA: hint of a bacterial modulation of macrophage mitochondrial functions. , 2013

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Ciclo regular de Seminario del IBR; *Nombre de la institución promotora:* Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario-IBR

Invitada por los Drs. Hugo Gramajo y Gabriela Gago

Seminario

Potenciales sustratos de la fosfatasa en tirosina de Mycobacterium tuberculosis, PtpA. , 2013

Tipo de participación: Expositor oral, *Carga horaria:* 4

Referencias adicionales: Argentina; *Nombre del evento:* Ciclos de seminario en el IBR de Rosario-Argentina; *Nombre de la institución promotora:* Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario-IBR

Además de la charla mantuve reuniones con estudiantes e investigadores del Instituto intercambiando ideas y definiendo puntos de interés.

Seminario

Reunión organizada por la Unidad de Cristalografía del IPMon con el Prf. PM Alzari , 2013

Tipo de participación: Expositor oral, *Carga horaria:* 8

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Seminario conjunto;

En esta reunión cada responsable de grupo presentó los avances en los temas relacionados a la señalización celular, tratando de identificar puntos de colaboración futuros y tener la opinión de un experto, el Prf. PMA Alzari.

Seminario

Ciclo regular de seminarios del Centro de Biotecnología-UFRGS , 2006

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Brasil; *Nombre del evento:* Ciclo regular de seminarios del Centro de Biotecnología-UFRGS; *Nombre de la institución promotora:* UFRGS

Dictado de un seminario (Invitada por el Prof. Henrique B. Ferreira de la Universidad Federal de Río Grande del Sur) en el ciclo regular de seminarios del Centro de Biotecnología. Dicho seminario engloba mi trabajo realizado en Francia 'Proteomic Identification of M. tuberculosis Protein Kinase Substrates: PknB Recruits GarA, a FHA Domain-containing Protein, Through Activation Loop-mediated Interactions', 28/04/2006.

Taller

Workshop on TUBERCULOSIS , 2015

Tipo de participación: Otros, *Carga horaria:* 10

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Workshop on TUBERCULOSIS; *Nombre de la institución promotora:* Institut Pasteur de Montevideo

asistí

Taller

Primer Taller de vinculación de la diáspora calificada con sectores intensivos de conocimiento , 2015

Tipo de participación: Otros, *Carga horaria:* 6

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Primer Taller de vinculación de la diáspora calificada con sectores intensivos de conocimiento; *Nombre de la institución promotora:* MIEM, BID

Taller

Primer Foro Nacional sobre Pautas Estratégicas en Biotecnología para Sectores Productivo realizado en Montevideo-Uruguay los días 22, 23 y 24 de julio. , 2014

Tipo de participación: Panelista, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Primer Foro Nacional sobre Pautas Estratégicas en Biotecnología para Sectores Productivo; *Nombre de la institución promotora:* MEC

El evento contó con la participación de más de 200 representantes de empresas, agencias públicas e instituciones de investigación vinculadas a la Biotecnología nacional y regional con el objetivo de definir líneas de acción que promuevan la aplicación de los conocimientos biotecnológicos en áreas prioritarias de actividad para el país. Se realizaron talleres de trabajo con intercambio facilitado entre los expositores y el público presente, obteniendo así insumos para la toma de decisiones en materia de políticas públicas sub-sectoriales en biotecnología animal, humana, agropecuaria e Industrial. Las presentaciones realizadas están disponibles en el siguiente link: <http://gp.gub.uy/es/node/864>

Encuentro

Presentación de los resultados FCE en TRAMA expone , 2014

Tipo de participación: Poster, *Carga horaria:* 4

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* TRAMA expone; *Nombre de la institución promotora:* ANII

Encuentro

Forum Franco Uruguayen des Sciences, des Technologies et de l'Education , 2014

Tipo de participación: Otros, *Carga horaria:* 24

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Forum Franco Uruguayen des Sciences, des Technologies et de l'Education; *Nombre de la institución promotora:* MEC, Academia de Ciencias del Uruguay y de Francia

Encuentro

participación en el encuentro 20 años ECOS-SUD , 2013

Tipo de participación: Otros, *Carga horaria:* 6

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* ECOS-SUD; *Nombre de la institución promotora:* UDELAR y Embajada Francesa

Participé como invitada al haber tenido cooperación anterior con Francia

Encuentro

Encuentro 20 años de ECOS-Sud en Uruguay , 2013

Tipo de participación: Otros, *Carga horaria:* 10

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Encuentro 20 años de ECOS-Sud en Uruguay; *Nombre de la institución promotora:* Cooperación científica franco-uruguay

Otra

Entrevista realizada por el Canal de la Presidencia de la República-Informe Semanal , 2008

Tipo de participación: Otros,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* Informe Semanal; *Nombre de la institución promotora:* Canal de la Presidencia de la República

Entevista en la cuál expuse mi experiencia como bioquímica graduada en Uruguay que retorna a su país luego de 10 años de formación en Francia-Brasil.

Indicadores de producción

<i>Producción bibliográfica</i>	67
<i>Artículos publicados en revistas científicas</i>	21
Completo (Arbitrada)	21
<i>Artículos aceptados para publicación en revistas científicas</i>	0
<i>Trabajos en eventos</i>	45
Completo (Arbitrada)	4
Resumen (Arbitrada)	37
Resumen expandido (Arbitrada)	4
<i>Libros y capítulos de libros publicados</i>	0
<i>Textos en periódicos</i>	0
<i>Documentos de trabajo</i>	1
Completo	1
<i>Producción técnica</i>	9
<i>Productos tecnológicos</i>	0
<i>Procesos o técnicas</i>	1
Con registro o patente	1
<i>Trabajos técnicos</i>	5
<i>Otros tipos</i>	3

<i>Evaluaciones</i>	15
Evaluación de Proyectos	6
Evaluación de Eventos	2
Evaluación de Publicaciones	2
Evaluación de Premios	1
Evaluación de Convocatorias Concursables	4
<i>Formación de RRHH</i>	18
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas</i>	14
Tesis de maestría	3
Tesis de doctorado	1
Tesis/Monografía de grado	6
Iniciación a la investigación	3
Otras tutorías/orientaciones	1
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones en marcha</i>	4
Tesis de maestría	2
Otras tutorías/orientaciones	2

Sistema Nacional de Investigadores

Sistema Nacional de Investigadores