



# Curriculum Vitae

## Agustín CORREA BOVE

Actualizado: 15/09/2017



Publicado: 15/09/2017

**Sistema Nacional de Investigadores**

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas

Categorización actual: Nivel I

Ingreso al SNI: Activo(01/06/2013)

## Datos generales

### Información de contacto

E-mail: [acorrea@pasteur.edu.uy](mailto:acorrea@pasteur.edu.uy)

### Institución principal

Unidad de Proteínas Recombinantes / Institut Pasteur de Montevideo / Institut Pasteur de Montevideo / Uruguay

### Dirección institucional

Dirección: Institut Pasteur de Montevideo / Matajojo 2020 / 11400 / Montevideo / Montevideo / Uruguay

Teléfono: (+5982) 5220910

E-mail/Web: [acorrea@pasteur.edu.uy](mailto:acorrea@pasteur.edu.uy)

## Formación

### Formación concluida

#### Formación académica/Titulación

##### Posgrado

2011 - 2014

Doctorado

Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas

Institut Pasteur de Montevideo, Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay

Título: Diseño e implementación de nuevas herramientas para la solubilización y cristalogénesis de proteínas

Tutor/es: Pedro Alzari

Obtención del título: 2014

Becario de: Agencia Nacional de Investigación e Innovación , Uruguay

Palabras clave: Cristalogénesis de Proteínas; Producción de Proteínas Recombinantes; proteínas de unión

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

2008 - 2010

Maestría

Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

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

Título: Efectos de las regiones constantes de las inmunoglobulinas en el reconocimiento antigénico

Tutor/es: Pablo Oppezzo

Obtención del título: 2010

Becario de: Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay

Palabras clave: Anticuerpos; Regiones Contantes; Afinidad

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunología Estructural

##### Grado

2000 - 2006

Grado

Licenciatura en Bioquímica

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

*Título:* Una nueva UDP-glicosiltransferasa involucrada en respuestas de defensa frente a estrés biótico

*Tutor/es:* Marcos Montesano

*Obtención del título:* 2006

*Palabras clave:* udp-glicosiltransferasa; defensa vegetal; estrés biótico

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

## Formación complementaria

### Cursos corta duración

|             |  |
|-------------|--|
| 2008        | Cultivo de células (PEDECIBA)<br>MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable», Ministerio de Educación y Cultura , Uruguay                            |
| 2007        | Interacciones Planta-Microorganismo (PEDECIBA)<br>MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable», Ministerio de Educación y Cultura , Uruguay           |
| 2007        | Técnicas de afinidad en la purificación de biomoléculas (PEDECIBA)<br>Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay                                |
| 2007        | Microbiología Ambiental y Agrícola<br>Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  |
| 2006        | Expresión Génica Durante el Desarrollo de Platelminos (PEDECIBA)<br>Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay                                 |
| 2006        | Genética Molecular: Daño y Reparación del ADN (PEDECIBA)<br>MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable», Ministerio de Educación y Cultura , Uruguay |
| 2004        | Genética Molecular Vegetal (PEDECIBA)<br>Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  |
| 2004        | Bases Metodológicas de la Biotecnología (PEDECIBA)<br>MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable», Ministerio de Educación y Cultura , Uruguay       |
| 2000        | Entomología Forense (PEDECIBA)<br>Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay   |
| 2006 - 2006 | Análisis de la expresión genética en el desarrollo de platelmintos (PEDECIBA)<br>Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay                    |

### Otras instancias

|      |   |
|------|---|
| 2005 | Simposios<br><i>Nombre del evento:</i> 2do Simposio internacional sobre enfermedades priónicas en el animal y en el hombre<br><i>Institución organizadora:</i> Uruguay  |
| 2016 | Talleres<br><i>Nombre del evento:</i> Integrative methods in structural biology to enhance high impact research in health and disease<br><i>Institución organizadora:</i> Instruct , Uruguay<br><i>Palabras clave:</i> Cryo-Electron microscopy; Crystallography; Structural Biology<br><i>Áreas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Ingeniería de proteínas |
| 2015 | Talleres<br><i>Nombre del evento:</i> ADVANCES IN THE GENERATION OF GENETICALLY MODIFIED (GM) ANIMAL MODELS<br><i>Institución organizadora:</i> Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay<br><i>Palabras clave:</i> Transgenic animals; crispR cas9<br><i>Áreas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / animales transgénicos                                     |

|      |   |
|------|---|
| 2014 | <p>Talleres</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Modern Approaches in Drug Discovery for Neglected Infectious diseases</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay</p> <p><i>Palabras clave:</i> Drug design; Drug resistance; Protein Structure</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Diseño de fármacos</p>   |
| 2013 | <p>Talleres</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Macromolecular Crystallography School 2013 "From data processing to structure refinement and beyond</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay</p> <p><i>Palabras clave:</i> Cristalografía de proteínas</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Producción y cristalización de Proteínas Recombinantes</p> |
| 2013 | <p>Talleres</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Expression, Purification and Crystallization of Recombinant Proteins by High-throughput Methodologies</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay</p> <p><i>Palabras clave:</i> Recombinant proteins</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Producción y cristalización de Proteínas Recombinantes</p>      |

Sistema Nacional de Investigadores

## Construcción institucional

### Idiomas

Español  
Entiende (Muy Bien) / Habla (Muy Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Muy Bien)

Francés  
Entiende (Muy Bien) / Habla (Bien) / Lee (Bien) / Escribe (Regular)

Inglés  
Entiende (Muy Bien) / Habla (Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Bien)

### Areas de actuación

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

## Actuación Profesional

### Cargos desempeñados actualmente

*Desde:* 07/2015  
Técnico Adjunto , (40 horas semanales / Dedicación total) , Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay

### Institut Pasteur de Montevideo , Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay

#### Vínculos con la institución

06/2007 - 04/2014, *Vínculo:* Asistente Técnico, (30 horas semanales)

07/2015 - Actual, *Vínculo:* Técnico Adjunto, (40 horas semanales / Dedicación total)

05/2014 - 06/2015, *Vínculo:* Asistente Técnico, (40 horas semanales / Dedicación total)

### Actividades

04/2012 - Actual  
Líneas de Investigación , Institut Pasteur de Montevideo , Unidad de Proteínas Recombinantes  
Generación de proteínas de unión artificiales para su uso como inhibidores proteicos. , Coordinador o Responsable

08/2010 - Actual

Líneas de Investigación , Institut Pasteur de Montevideo , Unidad de Proteínas Recombinantes

Generación de nuevas herramientas para la cristalogénesis de proteínas Recombinantes , Coordinador o Responsable

08/2010 - Actual

Líneas de Investigación , Institut Pasteur de Montevideo , Unidad de Proteínas Recombinantes

Generación de nuevas herramientas para la expresión soluble de proteínas recombinantes , Coordinador o Responsable

07/2007 - 04/2011

Líneas de Investigación , Instituto Pasteur de Montevideo , Unidad de Proteínas Recombinantes

Implicancias de la Región CH1 en la Interacción Antígeno-Anticuerpo , Coordinador o Responsable

08/2008 - 05/2009

Líneas de Investigación , Instituto Pasteur de Montevideo , Unidad de Producción de Proteínas Recombinantes

Solubilización de la proteína AID , Integrante del Equipo

08/2014 - 10/2014

Docencia , Especialización

Introducción al análisis estructural y funcional de proteínas , Organizador/Coordinador , Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas

## Sistema Nacional de Investigadores

02/2013 - 02/2013

Docencia , Especialización

Expression, Purification and Crystallization of Recombinant Proteins by High-throughput Methodologies , Organizador/Coordinador , RIIP-Red Internacional de Institutos Pasteur

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

[Vínculos con la institución](#)

04/2005 - 12/2007, *Vínculo:* Tesista, No docente (40 horas semanales / Dedicación total)

### Actividades

05/2005 - 12/2007

Líneas de Investigación , Facultad de Ciencias , Laboratorio de Biología Molecular Vegetal

Caracterización de una nueva UDP-glicosiltransferasa de papa involucrada en respuestas de defensa frente a estrés biótico , Integrante del Equipo

03/2011 - 07/2011

Docencia , Grado

Introducción a la Biología I , Asistente , Licenciatura en Biología

08/2010 - 11/2010

Docencia , Maestría

Virología Molecular (se dicto 1 hora de teórico) / 8 hs sem. / Teórico-Práctico , Invitado , Maestría en Biología Celular y Molecular (UDELAR-PEDECIBA)

11/2008 - 12/2008

## Sistema Nacional de Investigadores

Docencia , Maestría

Producción de Proteínas Recombinantes (ayudante de práctico 28 horas) , Asistente , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

08/2008 - 11/2008

Docencia , Maestría

Virología Molecular (se dicto 1 hora de teórico) / 8 hs sem. / Teórico-Práctico , Invitado , Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

**Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria , Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria , Uruguay**

[Vínculos con la institución](#)

11/2004 - 03/2005, *Vínculo:* , (20 horas semanales)

**Institut Pasteur de Paris , Francia**

[Vínculos con la institución](#)

03/2009 - 04/2009, *Vínculo:* Becario, (40 horas semanales / Dedicación total)

07/2011 - 10/2011, *Vínculo:* [Pasantía relacionada a estudios de Doctorado](#), (60 horas semanales / Dedicación total)

01/2012 - 03/2012, *Vínculo:* Pasantía relacionada a estudios de Doctorado, (60 horas semanales / Dedicación total)

08/2012 - 10/2012, *Vínculo:* Pasantía relacionada a estudios de Doctorado, (60 horas semanales / Dedicación total)

07/2013 - 09/2013, *Vínculo:* Pasantía relacionada a estudios de Doctorado, (60 horas semanales / Dedicación total)

## Actividades

03/2009 - 05/2009

Pasantías , Biochimie Structural , Biochimie Structural

Produccion y purificacion de la proteína AID

## Universite de Nantes , Francia

### Vínculos con la institución

04/2012 - 05/2012, *Vínculo:* Pasantía relacionada a estudios de Doctorado, (60 horas semanales / Dedicación total)

## Universite d'Aix-Marseille III (Droit, Econ. et Sciences) , Universite d'Aix-Marseille III (Droit, Econ. et Sciences) , Francia

### Vínculos con la institución

07/2012 - 08/2012, *Vínculo:* Pasantía relacionada a estudios de Doctorado, (60 horas semanales / Dedicación total)

04/2009 - 05/2009, *Vínculo:* , (60 horas semanales / Dedicación total)

## Universidad ORT Uruguay , Universidad ORT Uruguay - Facultad de Ingeniería , Uruguay

### Vínculos con la institución

03/2016 - 04/2016, *Vínculo:* Docente, (2 horas semanales)

## Actividades

03/2016 - 04/2016

Docencia , Grado

Ingeniería Genética , Invitado

## Líneas de investigación

*Título:* Caracterización de una nueva UDP-glicosiltransferasa de papa involucrada en respuestas de defensa frente a estrés biótico

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* La papa (*Solanum tuberosum*), es el 4º cultivo de alimentación mas producido del mundo alcanzando las 300 millones de toneladas al año. Numerosas enfermedades afectan su producción dentro de las que encontramos a la podredumbre blanda. *Ewinia carotovora ssp carotovora* (Ecc), es un agente etiológico de esta enfermedad causando importantes pérdidas económicas. Mediante trabajos previos de mRNA differential display y rastreo de biblioteca, se logró aislar un cDNA completo al cual se lo llamó dru13 (defense related UDP-glycosyltransferase). La secuencia deducida de aminoácidos codificada por este gen contiene los dominios típicos de las UDP-glycosyltransferasas. Estudios de Northern blot, revelaron una acumulación diferencial de sus transcritos, alcanzándose niveles máximos cuando los tejidos de la planta eran tratados con elicitores provenientes de Ecc. Interesantemente, no se observó una acumulación de los mismos en las plantas sin tratar o tratadas con herida. Mas aún, el tratamiento de las plantas con moléculas que participan en los sistemas de señalización defensiva como ser ácido salicílico, metil jasmonato y etileno, no parecerían ser las responsables al menos de forma independiente, de la inducción observada frente al tratamiento con elicitores de Ecc. Con el objetivo de analizar la función de dru13, expresamos en *E. coli* la proteína en forma insoluble, para producir anticuerpos policlonales, así como también se clonó en diferentes vectores capaces de sobreexpresar, silenciar y fusionar con la proteína GFP a dru13, en plantas de papa transgénicas. Además dru13, se clonó también en un vector de expresión en levaduras con el objetivo de producirla, purificarla y realizar ensayos enzimáticos.

*Equipos:* Marcos Montesano(Integrante)

*Palabras clave:* estrés biótico; defensa vegetal; solanum tuberosum

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

*Título:* Generación de nuevas herramientas para la cristalogénesis de proteínas Recombinantes

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* Al presente, la obtención de estructuras cristalográficas de proteínas, es crucial para el entendimiento de sus funciones biológicas y/o para el desarrollo de fármacos que modifiquen las mismas. A pesar de ello la cristalografía ha encontrado dos obstáculos hasta el momento que han impedido la obtención de muchas estructuras proteicas biologicamente relevantes. Estos obstáculos incluyen la producción de la proteína soluble, pura y en estado homogéneo así como también la obtención de cristales con alto poder de difracción. En vías de mejorar las chances de obtener cristales de la proteína de interés, se está trabajando en el desarrollo mediante Ribosome Display de proteínas de unión que reconozcan específicamente a las proteínas de interés para la formación de los complejos y posterior cristalización de los mismos. De esta forma, la proteína de unión puede aportar nuevas superficies proteicas para la formación de nuevos contactos cristalinos, así como también a lo que ya se conoce su estructura, puede en algunos casos, facilitar la

obtención de la estructura del complejo y por ende de la proteína de interés, mediante reemplazo molecular. De esta forma, se intenta proponer un nuevo 'scaffold' que funcione como chaperona para la cristalización de proteínas.

*Equipos:* Pablo Oppezzo(Integrante); Pedro Alzari(Integrante)

*Palabras clave:* Producción de Proteínas Recombinantes; Cristalogénesis de Proteínas; proteínas de unión

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Cristalogénesis de proteínas recombinantes

*Título:* Generación de nuevas herramientas para la expresión soluble de proteínas recombinantes

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* La expresión de las proteínas en forma recombinante, se ha convertido en una herramienta invaluable tanto para la academia como para proyectos biotecnológicos. El uso de metodologías de "High-Throughput Screening" (HTS) para la producción de proteínas, ha permitido la obtención de incontables proteínas en estado soluble y homogéneo, tras la evaluación de cientos de condiciones diferentes de expresión. Para dicha evaluación es necesario además contar con un método de clonado rápido, económico y generalizable a diferentes blancos. En este sentido es que generamos una serie de 12 vectores de expresión en Escherichia coli, que permite el clonado en forma paralela del mismo producto de PCR en estos. Los mismos permiten evaluar el efecto de diferentes promotores y distintas proteínas de fusión en la expresión soluble de la proteína de interés. Además se propone una nueva proteína de fusión (CelD), proveniente de Clostridium thermocellum, que mostró aumentar en gran medida la solubilidad de una proteína de estudio a niveles similares o incluso mayores que con una proteína de fusión ampliamente utilizada como ser MBP. Estos resultados fueron publicados en 2014, Correa et al. 2014, Frontiers in Microbiology. Actualmente continuamos trabajando en la mejora de esta serie de vectores donde incluimos vectores con péptidos líder para la expresión en el periplasma de E. coli, así como también la posibilidad de clonar el mismo producto de PCR en vectores para la expresión sistemas eucariotas como ser células de mamífero y Drosophila.

*Equipos:* Pablo Oppezzo(Integrante)

*Palabras clave:* Proteínas recombinantes; Expresión soluble; Clonado; Vectores de expresión

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión de proteínas recombinantes

*Título:* Generación de proteínas de unión artificiales para su uso como inhibidores proteicos.

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* Las glicosidasas estan asociadas con varias enfermedades humanas. El desarrollo de inhibidores eficientes y específicos contra estas, puede proveer de las herramientas necesarias para modular su actividad. Sin embargo, alcanzar alta selectividad es un desafío mayor dado que glicosidasas con diferentes funciones pueden tener arquitecturas estructurales similares en sus sitios activos. Como aproximación alternativa a el uso de inhibidores derivados de pequeñas moléculas, inhibidores proteicos pueden proveer mayor especificidad al involucrar una superficie de interacción mayor. De esta forma es que trabajamos en el diseño y caracterización de inhibidores proteicos que puedan inhibir específicamente endoglicosidasas. Estos inhibidores consisten en proteínas de unión obtenidas mediante evolución dirigida, derivadas de las afitinas y que fueron seleccionadas para unir a la endogluconasa CelD de Clostridium thermocellum y la lisozima de huevo de gallina. Estas proteínas de unión mostraron afinidades en el rango nanomolar y una inhibición potente de las enzimas, sin presentar reacción cruzada. Además, las afitinas seleccionadas se logran expresar en E. coli con altos rendimientos y presentan una alta termoestabilidad. Se logró también obtener las estructuras cristalográficas de los complejos afitina-glicosidasa a alta resolución pudiéndose observar que las mismas prevenían la unión del sustrato a las enzimas de estudio mediante dos modos de unión diferentes, cubriendo o penetrando en el sitio activo vía un bucle extendido. Además, las afitinas formaban puentes salinos con residuos importantes para la actividad enzimática de las glicosidasas en estudio. Finalmente estos resultados nos llevan a proponer el uso de las afitinas como inhibidores versátiles y selectivos para glicosidasas y potencialmente como inhibidores enzimáticos en general. Estos resultados fueron publicados en 2014, Correa et al. PlosONE. Al presente seguimos trabajando en la generación de proteínas de unión (afitinas) contra blancos con posibles aplicaciones en la medicina (diagnóstico y/o terapia).

*Equipos:* Pablo Oppezzo(Integrante)

*Palabras clave:* proteínas de unión; evolución dirigida; inhibidores enzimáticos

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

*Título:* Implicancias de la Región CH1 en la Interacción Antígeno-Anticuerpo

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* Actualmente es bien aceptado que las interacciones antígeno-anticuerpo están dictadas por las regiones variables, siendo estas las responsables de la especificidad y afinidad de la interacción, mientras que las regiones constantes participan únicamente en las diferentes funciones efectoras y cambios en avidéz. En los últimos años, numerosos trabajos han evidenciado que anticuerpos con idéntica región variable, pero con distintas regiones constantes (diferentes isotipos) presentaban diferencias en la especificidad y afinidad del reconocimiento antigénico, sugiriendo un rol más amplio de las regiones constantes y contradiciendo lo establecido anteriormente. A pesar de las evidencias mencionadas, al día de hoy no hay pruebas estructurales que expliquen dicho fenómeno y expliquen los mecanismos por los cuales la información pueda ser transmitida desde las regiones constantes a las regiones variables afectándose así la interacción antígeno-anticuerpo. En nuestro grupo de trabajo contamos con anticuerpos monoclonales pertenecientes a los isotipos IgA1 e IgG1 provenientes de un paciente que padecía un sarcoma inmunocítico, donde a pesar de tener idénticas regiones variables mostraron diferencias en la afinidad y especificidad de unión al autoantígeno tubulina, más aún, estas diferencias se mantenían al nivel de fragmentos Fab, indicando que los dominios CH1 podrían de alguna manera modular la interacción antigénica. Utilizando esta herramienta única de trabajo es que nos planteamos generar los datos estructurales necesarios para visualizar los cambios en las regiones variables que expliquen las diferencias en afinidad y especificidad observadas así como también entender cómo es que ocurre la transmisión de dicha información entre los dominios constantes y variables. De esta forma es que pudimos obtener las estructuras cristalográficas a alta resolución de fragmentos Fab de la IgA1 e IgG1 humanas, siendo la estructura del Fab



de IgA1 la primer estructura cristalográfica para dicho isotipo. Al comparar las estructuras de ambos fragmentos encontramos que el Fab proveniente de la IgA1 presenta mayor rigidez a nivel de la región bisagra que separa el dominio variable (VH) y constante (CH1) de la cadena pesada. Estos resultados fueron publicados en 2013 en Correa et al. Acta Crystallographica Section D.

*Equipos:* Pablo Opezzo(Integrante); Alejandro Buschiazzi(Integrante); Felipe Trajtenberg(Integrante)

*Palabras clave:* región constante; inmunoglobulinas; Afinidad

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunología Estructural  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

*Título:* Solubilización de la proteína AID

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Una de las características más destacadas del sistema inmune adaptativo, es la capacidad de reconocer el enorme repertorio de antígenos al que se enfrenta constantemente y la posibilidad de removerlos mediante diversos mecanismos efectoros especializados para determinados patógenos. Al día de hoy se ha postulado que la proteína AID (del inglés activation-induced cytidine deaminase), es indispensable para los procesos de hipermutación somática (aumento de la especificidad y afinidad) y cambio de clase (diversificación de las funciones efectoras) de los anticuerpos. A pesar de la gran importancia de esta proteína para la inmunología, al día de hoy no se ha logrado obtener en forma soluble y cantidades suficientes para la realización de estudios estructurales, así como también la identificación de proteínas interactoras, necesarias para el cumplimiento de las funciones descritas. De aquí que nos planteamos la producción de esta proteína en *E. coli*. Con este objetivo, es que clonamos 4 isoformas diferentes de AID en 6 vectores distintos de expresión, generando así unas 24 construcciones distintas. Las mismas se evaluaron en una plataforma robótica en Marsella-Francia, donde se varió la temperatura, el tiempo de expresión, la cepa bacteriana y la aireación evaluándose cerca de 300 condiciones diferentes de expresión. Por otro lado, se seleccionaron algunas de las condiciones y se expresaron en un fermentador BioSTAT Plus en Paris-Francia. Con esta última, se pudo obtener pequeñas cantidades en la fracción soluble que se corroboró por espectrometría de masa. Al presente se está expresando la proteína en cuerpos de inclusión para la producción de anticuerpos.

*Equipos:* Pablo Opezzo(Integrante)

*Palabras clave:* AID; Hipermutación somática; cambio de clase; solubilización de proteínas

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

## Producción científica/tecnológica

Al presente, la obtención de las estructuras cristalográficas de las proteínas, es crucial para el entendimiento de las funciones biológicas de las mismas, así como también para el desarrollo de moléculas o fármacos que modifiquen dichas funciones. Las aplicaciones biotecnológicas de las estructuras proteicas son innumerables. A pesar de la importancia que esto conlleva, el área de la cristalografía se ha encontrado con dos obstáculos o cuellos de botella que han impedido la obtención de muchas de las estructuras de moléculas biológicamente relevantes. Estos obstáculos incluyen la producción de la proteína en forma soluble, pura y homogénea y la obtención de cristales de buena calidad con alto poder de difracción. Muchos esfuerzos se han realizado en vías de superar estas dificultades, obteniéndose ciertos avances, pero al día de hoy no hay una estrategia o solución universal. Dentro de los avances más relevantes encontramos el uso de proteínas de unión que estabilizan a las proteínas difíciles de cristalizar, permitiendo así la obtención de cristales. En el actual trabajo nos planteamos el avance en técnicas que permiten la evaluación de condiciones de solubilización de proteínas recombinantes de forma rápida y automática, así como también en el desarrollo de una nueva proteína de unión, para obtener la estructura de proteínas difíciles de cristalizar. La posibilidad de evaluar cientos de condiciones de expresión de forma rápida y automática, tendría un impacto positivo en el avance de muchos proyectos básicos o aplicados, en donde la obtención de la proteína soluble es un paso limitante. Por otro lado, la generación de proteínas de unión de forma rápida y eficiente, sería útil no solo para el área de la cristalogénesis, sino que también puede utilizarse en áreas de investigación como ser en el campo biomédico, agropecuario y ambiental, en donde la interacción de dos proteínas o el reconocimiento de una de ellas hacia por ejemplo blancos terapéuticos sea el foco principal de estudio.

## Producción bibliográfica

## Artículos publicados

### Arbitrados

Completo

ROSSELLO, J; LIMA A; GIL, M; RODRIGUEZ-DUARTE J; CORREA, A; CARVALHO, PC; KIERBEL, A; DURAN, R  
The EAL-domain protein FcsR regulates flagella, chemotaxis and type III secretion system in *Pseudomonas aeruginosa* by a phosphodiesterase independent mechanism. *Scientific Reports*, v.: 7 10281, p.: 1 - 14, 2017

*Palabras clave:* P. aeruginosa; Flagella; chemotaxis

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

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 20452322 ; DOI: 10.1038/s41598-017-09926-3



SCOPUS



Completo

CORREA, A; ORTEGA, C; OBAL, G; AP; VINCENTELLI, R; OPPEZZO

*Generation of a vector suite for protein solubility screening. Frontiers in Microbiology*, v.: 5, p.: 1 - 9, 2014

*Palabras clave:* Recombinant proteins; cloning; solubility; expression; high-throughput

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Producción y purificación de proteínas recombinantes

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 1664302X

<http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fmicb.2014.00067/abstract>

SCOPUS

Completo

CORREA, A; PACHECO, S; MECHALY, AE; OBAL, G; BÉHAR, G; MOURATOU, B; OPPEZZO; ALZARI, P; PECORARI, F  
Potent and specific inhibition of glycosidases by small artificial binding proteins (Affitins). *PLoS ONE*, v.: 9 5, p.: 1 - 12, 2014

*Palabras clave:* Affitins; Ribosome Display; protein inhibitors

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

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 19326203



SCOPUS

Completo

D.A.; D-D, A; LEONI, C; SIMEONE, S; CORREA, A; OPPEZZO; DALLA RIZZA, M

In Search of Topical Agricultural Biofungicides: Properties of the Recombinant Antimicrobial Peptide TrxAq-AMP Obtained from *Amaranthus quitensis*. *Journal of Microbial & Biochemical Technology*, v.: 6 5, p.: 268 - 273, 2014

*Palabras clave:* Antimicrobial peptides; *Alternaria solani*; Heterologous expression

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Ciencias de las Plantas, Botánica / Péptidos antimicrobianos

ISSN: 19485948

Sistema Nacional de Investigadores  
SCOPUS

Completo

CORREA, A; TRAJTENBERG, F; OBAL, G; PRITSCH, O; DIGHIRO, G; OPPEZZO; BUSCHIAZZO

Structure of a human IgA1 Fab fragment at 1.55 Å resolution: potential effect of the constant domains on antigen-affinity modulation. *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography*, v.: 69, p.: 388 - 397, 2013

*Palabras clave:* FabA structure; Immunoglobulin constant region; IgA protease

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Producción y cristalización de Proteínas Recombinantes

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 09074449 ; DOI: 10.1107/S0907444912048664

<http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S0907444912048664>



SCOPUS





Completo

CORREA, A; OPPEZZO

*Tuning different expression parameters to achieve soluble recombinant proteins in E. coli: Advantages of high-throughput screening. Biotechnology Journal (electrónico), v.: 6 6, 2011*

Palabras clave: *High-throughout screening; Recombinant protein; Soluble protein expression*

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

Medio de divulgación: *Internet*; ISSN: 18607314; DOI: 10.1002/biot.201100025

SCOPUS



Completo

MORATORIO, G; OBAL, G; DUBRA, A; BIANCHI A; CORREA, A; BUSCHIAZZO; CRISTINA, JUAN; PRITSCH, O

*Phylogenetic analysis of bovine leukemia viruses isolated in south america reveals diversification in seven distinct genotypes.. Archives of Virology, 2010*

Palabras clave: *Bovine Leukemia Virus; GP51; Evolution*

Areas del conocimiento: *Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Virología / Evolución*

Medio de divulgación: *Internet*; ISSN: 03048608



SCOPUS

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

PALACIOS, F; MORENO, P; MORANDE, P; ABREU, C; CORREA, A; PORRO, V; LANDONI, AI; GABÚS, R; GIORDANO, M; DIGHIERO, G; PRITSCH, O; OPPEZZO

*High expression of AID and active class switch recombination might accounts for a more aggressive disease in unmutated CLL patients: link with an activated microenvironment in CLL disease. Blood, the Journal of the American Society of Hematology - Online, 2010*

Palabras clave: *CLL; AID; CSR*

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

ISSN: 15280020

SCOPUS

## Artículos aceptados

### Capitulos de Libro

Capítulo de libro publicado

CORREA, A; OPPEZZO

*Overcoming the Solubility Problem in E. coli: Available Approaches for Recombinant Protein Production , 2015*

Libro: *Methods in Molecular Biology: Insoluble Proteins. v.: 1258, p.: 27 - 44,*

Palabras clave: *Recombinant proteins; Soluble protein; Protein expression*

Areas del conocimiento: *Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión de proteínas recombinantes*

Medio de divulgación: *Internet; En prensa: Si*

Sistema Nacional de Investigadores

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

[http://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-2205-5\\_2](http://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-2205-5_2)

## Otros datos relevantes

Jurado/Integrante de comisiones evaluadoras de trabajos académicos

Candidato: Bruno Mozzo

CORREA, A; SEÑORALE, M; MONTESANO

Expresión de una glicosiltransferasa de papa en un sistema de expresión en levaduras , 2014

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

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: Glicosiltransferasa; Proteínas recombinantes; Levaduras; Interacción planta-patógeno

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Interacción planta-patógeno

## Presentaciones en eventos

Congreso

Recombinant protein expression and engineering: Generation of expression vectors and protein binders , 2015

Tipo de participación: Expositor oral, Carga horaria: 40

Referencias adicionales: Estados Unidos; Nombre del evento: PepTalk-The protein Science week;

Palabras clave: Protein binders; Recombinant proteins; Expression vectors; Affitins

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

Congreso

Segundas jornadas de +Biofísica , 2013

Tipo de participación: Expositor oral, Carga horaria: 40

Referencias adicionales: Uruguay; Nombre del evento: Segundas jornadas de +Biofísica; Nombre de la institución promotora: Facultad de Ciencias

Palabras clave: glycosidases; protein inhibitors; directed evolution

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

Congreso

Colloquium of the French association of crystallography-GT-Bio , 2012

Tipo de participación: Otros, Carga horaria: 40

Referencias adicionales: Francia; Nombre del evento: GT-Bio;

Palabras clave: Crystallography; Recombinant proteins

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

Congreso

Efectos de las regiones constantes de los anticuerpos en el reconocimiento antigénico , 2010

Tipo de participación: Expositor oral,

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

Palabras clave: inmunoglobulinas; región constante; Afinidad

Congreso

Identificación de proteínas que interaccionan con la Ser/Thr-quinasa Lmo1820 de Listeria monocytogenes. , 2010

Tipo de participación: Poster,

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

Congreso

3rd Latin American Protein Society Meeting , 2010

Tipo de participación: Otros, Carga horaria: 50

Referencias adicionales: Argentina; Nombre del evento: 3rd Latin American Protein Society Meeting;

Congreso

EFFECTS OF THE ANTIBODY CONSTANT REGION ON ANTIGEN RECOGNITION , 2010

Tipo de participación: Poster,

Referencias adicionales: Argentina; Nombre del evento: 1º Congreso Franco Argentino de Inmunología; Nombre de la institución promotora: Sociedad argentina de inmunología

Palabras clave: inmunoglobulinas; región constante; Afinidad

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

Congreso

First crystallographic structure of a human IgA1 Fab fragment (presentación oral y poster) , 2009

*Tipo de participación:* Expositor oral, *Carga horaria:* 35

*Referencias adicionales:* Chile; *Nombre del evento:* 9th Latin American Congress of Immunology;

Congreso

VI jornadas de la SBBM , 2009

*Tipo de participación:* Otros, *Carga horaria:* 16

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* VI jornadas de la SBBM; *Nombre de la institución promotora:* Seccional Bioquímica y Biología Molecular; Sociedad Uruguaya de Biociencias

Congreso

XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biosciencias , 2007

*Tipo de participación:* Otros,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biosciencias;

Congreso

Respuestas de defensa vegetal inducidas por estrés biótico: caracterización de una nueva UDP-glicosil transferasa (presentación de póster) , 2006

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* 5 jornadas de la Seccional de Bioquímica y Biología Molecular; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

Congreso

A putative potato udp-glycosyltransferase involved in defense responses against biotic stress (presentación de póster) , 2006

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Brasil; *Nombre del evento:* XXXV Reunião Anual; *Nombre de la institución promotora:* Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular (SBBq)

Congreso

Una nueva UDP-Glicosil Transferasa de papa involucrada en respuestas de defensa frente a estrés biótico (presentación de póster y exposición oral) , 2005

*Tipo de participación:* Expositor,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* XI Jornadas; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biosciencias

Seminario

Plant Biology Lectures , 2007

*Tipo de participación:* Otros,

*Referencias adicionales:* Argentina; *Nombre del evento:* Plant Biology Lectures;

Seminario

Plant Biology Lectures , 2006

*Tipo de participación:* Otros,

*Referencias adicionales:* Argentina; *Nombre del evento:* Plant Biology Lectures;

Seminario

Plant Biology Lectures , 2005

*Tipo de participación:* Otros,

*Referencias adicionales:* Argentina; *Nombre del evento:* Plant Biology Lectures;

Encuentro

First Iberoamerican meeting on Chronic Lymphocytic Leukemia , 2013

*Tipo de participación:* Otros,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* 1stIbAM CLL; *Nombre de la institución promotora:* Institut Pasteur de Montevideo

## Indicadores de producción

|   |          |
|---|----------|
| <i>Producción bibliográfica</i>                                     | <b>9</b> |
| <i>Artículos publicados en revistas científicas</i>                 | <b>8</b> |
| Completo (Arbitrada)  | 8        |
| <i>Artículos aceptados para publicación en revistas científicas</i> | 0        |
| <i>Trabajos en eventos</i>  | 0        |
| <i>Libros y capítulos de libros publicados</i>                      | 1        |
| Capítulo de libro publicado   | 1        |
| <i>Textos en periódicos</i>   | 0        |

|  |          |
|--|----------|
| <i>Documentos de trabajo</i>                           | <i>0</i> |
| <i>Producción técnica</i>                              | <i>0</i> |
| <i>Productos tecnológicos</i>                          | <i>0</i> |
| <i>Procesos o técnicas</i>                             | <i>0</i> |
| <i>Trabajos técnicos</i>                               | <i>0</i> |
| <i>Otros tipos</i>                                     | <i>0</i> |
| <i>Evaluaciones</i>                                    | <i>0</i> |
| <i>Formación de RRHH</i>                               | <i>0</i> |
| <i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas</i> | <i>0</i> |
| <i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones en marcha</i>  | <i>0</i> |

## Sistema Nacional de Investigadores

## Sistema Nacional de Investigadores