



MEMORIA CIENTÍFICA 2010 - 2012

INSTITUTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR DE ROSARIO

IBR

DIRECTOR

Alejandro J. Vila

VICE-DIRECTOR

Fernando Soncini

COORDINACIÓN/MANAGEMENT

Jimena Zoni

ASISTENCIA TÉCNICA/ASSISTANCE

Lelia Orsaria

FOTOGRAFÍA/PHOTOGRAPHY

Santiago Cicotti

DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN/GRAPHIC DESIGN

Marité Torrealba
tteremd@gmail.com

Nuestro agradecimiento a investigadores, becarios y personal de apoyo por la buena disposición para la concreción de este reporte.

Our gratitude to the researchers, students and to all the IBR staff for their effort in the elaboration of this report.

“A TODOS ELLOS, GRACIAS”.



**MEMORIA CIENTÍFICA
SCIENTIFIC REPORT
2010-2012**

ÍNDICE

INDEX

6 IBR

8 Del Director
From the Director

10 Ciencia en Rosario, el fruto de una pasión

16 Equipamiento
Instrumentation

18 Nuevo Edificio
New Building

20 IBR en Números
IBR in Numbers

LABORATORIOS LABS

24 Plataforma de Biotecnología Acuática
Aquatic Biotechnology Platform
Silvia Arranz

26 Biología Molecular y Celular de Lípidos
Molecular and Cell Biology of Lipids
Claudia Banchio

28 Bioquímica y Biología Molecular del Desarrollo
Biochemistry and Molecular Biology of Development
Nora B. Calcaterra

30 Biología del Estrés en Plantas
Stress Biology in Plants
Néstor Carrillo

32 Estructura, Plegamiento y Función de Proteínas
Protein Structure, Folding and Function
Eduardo A. Ceccarelli

34 Proteínas Redox y Respuesta Antioxidante
Redox Proteins and Antioxidant Response
Néstor Cortez

36 Fisiología Microbiana
Microbial Physiology
Diego de Mendoza

38 Neurobiología Estructural y Molecular
Molecular and Structural Neurobiology
Claudio O. Fernández

40 Patogénesis Bacteriana
Bacterial Pathogenesis
Eleonora García Véscovi

42 Virus Oncogénicos
Oncogenic Virus
Daniela Gardiol

44 Oncología Molecular
Molecular Oncology
Javier E. Girardini

46 Virología Humana
Human Virology
Adriana Giri

48 Fisiología y Genética de Actinomycetes
Physiology and Genetics of Actinomycetes
Hugo Gramajo

50 Fisiología y Genética de Bacterias Lácticas
Physiology and Genetics of Lactic Acid Bacteria
Christian Magni

52 Genómica Funcional Planta-Patógeno
Functional Genomics Plant – Pathogen (GFPP)
María Rosa Marano

54 Ingeniería Genética y Tecnología de Fermentación
Genetic Engineering and Fermentation Technology
Hugo Menzella

56 Genética Molecular y Genómica Funcional de las Interacciones Planta-Microorganismo/
Molecular Genetics and Functional Genomics of Plant-Microorganism
Elena G. Orellano

58 Interacciones Plantas-Microorganismos
Laboratory of Plants-Microorganisms Interactions
Jorgelina Ottado



- 60** Biología del ARN
RNA Biology
Javier Palatnik
- 62** Biofísica del Reconocimiento Molecular
Biophysics of Molecular Recognition
Rodolfo M. Rasia
- 64** Biología y Bioquímica de *Trypanosoma cruzi*
Biology and Biochemistry of *Trypanosoma cruzi*
Esteban C. Serra
- 66** Transducción de Señales en Bacterias Patógenas
Signal Transduction in Pathogenic Bacteria
Fernando C. Soncini
- 68** Protozoología Molecular
Molecular Protozoology
Antonio D. Uttaro
- 70** Metabolismo y Señalización en Plantas
Metabolism and Signaling in Plants
Estela M. Valle
- 72** Mecanismos de Resistencia Bacteriana a Antimicrobianos y a otras Formas de Estrés Celular/
Mechanisms of Bacterial Resistance to Antibiotics and Other Cellular Stress Factors
Alejandro M. Viale
- 74** Metaloproteínas
Metalloproteins
Alejandro J. Vila
- 76** Personal de Apoyo
Support Staff
- 78** Actividades Extracurriculares
Other Activities
- 83** Vinculación Tecnológica
Technology Transfer
- 84** Networking
International
- 85** Recursos Humanos
Human Resources
- 86** Fundación IBR
IBR Foundation
- 89** Publicaciones
Publications
- 99** Capítulos de libros
Book Chapters
- 100** Patentes
Patents
- 101** Tesis Doctorales
Phd Theses
- 104** Rosario
Rosario
- 107** Mapas
Maps



El Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario es un instituto de investigación cuyo objetivo principal es contribuir a la generación y la difusión del conocimiento científico en Ciencias Biológicas a través de la investigación, la docencia y la vinculación con la sociedad. Es una institución sin fines de lucro, creada en 1999 como instituto dependiente de CONICET y de la Universidad Nacional de Rosario.

SUS OBJETIVOS GENERALES SON:

- * Promover el desarrollo de investigaciones científicas y tecnológicas en las áreas de Biología Molecular, Bioquímica, Biología Estructural, Genética, Microbiología y Biología del Desarrollo, estudiando mecanismos moleculares subyacentes en procesos biológicos vinculados con estos temas.
- * Contribuir a la formación de recursos humanos de alto nivel, coordinando este quehacer con el de la UNR, otras Universidades Nacionales y otras instituciones científicas y/o tecnológicas del país y del extranjero.
- * Desarrollar proyectos tecnológicos y de asesoramiento al sector productivo y al Estado en áreas de su competencia.

El IBR funciona en dos sedes, una ubicada en el Predio de CONICET Rosario (Sede CCT), y otra en la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR (Sede Facultad).



The Institute of Molecular and Cellular Biology of Rosario (IBR) is a research institute whose main objective is to contribute to the generation and dissemination of scientific knowledge in Biological Sciences. This goal is pursued by research, teaching activities and by linking knowledge with the society. It is a non-profit institution, created in 1999 as a joint effort from CONICET and the University of Rosario.

THE MAIN OBJECTIVES OF IBR ARE:

- * *To promote the advancement of scientific knowledge in the fields of Molecular Biology, Biochemistry, Structural Biology, Genetics, Microbiology and Developmental Biology, by studying the molecular mechanisms underlying different biological processes.*
- * *To contribute to the formation and training of high-level human resources, in cooperation with the University of Rosario, and other national or foreign research and higher education institutions.*
- * *To develop and assist the development of technological projects with the private sector and public initiatives.*

IBR has research groups working in the Campus of CONICET (Campus CCT) and in the School of Biochemistry and Pharmacy of the University of Rosario (Campus Faculty of Biochemistry).

DEL DIRECTOR FROM THE DIRECTOR

La ciencia puede ser descripta como un cruce de tres caminos: la expresión cultural de lo que sabemos sobre el mundo, la búsqueda de claves para explicar lo que desconocemos, y el desarrollo de nuevas herramientas para mejorar la calidad de vida. El IBR debe catalizar acciones desde la intersección de estos caminos, ofreciendo un escenario atractivo para científicos capaces de encarar nuevos desafíos en pos del avance del conocimiento en biología y bioquímica. Dentro de este marco, el IBR ha crecido desde su génesis conceptual en 1987, consolidada con su creación como Instituto mixto de CONICET y la Universidad Nacional de Rosario, y finalmente, con el traslado a su primer edificio propio en el predio de CONICET Rosario.

La búsqueda del conocimiento debe ser motorizada por la excelencia, con una mirada en las necesidades de la sociedad. En este paradigma, el conocimiento generado en el IBR pudo dar lugar a empresas, patentes y productos en el mercado de la biotecnología y la salud. Los futuros esfuerzos deben reforzar este mecanismo virtuoso mediante la generación de nuevas alianzas con el sector de innovación productiva, a fin de impactar en la economía local; con el Estado, a fin de ofrecer nuestro conocimiento para el diseño de nuevas políticas en salud, agricultura,

ambiente y educación; y con el sector de salud público para lograr una traslación eficiente de nuestros desarrollos y habilidades.

En los próximos años nos proponemos impulsar fuertemente las cooperaciones científicas entre distintos grupos del Instituto. Esto nos permitirá encarar problemas científicos de mayor complejidad que no puedan ser resueltos con una única mirada. Para esto es que nos concentraremos en fortalecer las líneas de investigación consolidadas y pujantes, en incorporar nuevos jóvenes investigadores como jefes de grupo y nuevas tecnologías que nos mantengan competitivos.

Esta memoria muestra una serie de instantáneas del IBR con el fin de reflejar lo que somos a través de nuestros logros, que abarcan desde los descubrimientos científicos de cada grupo, la tarea constante de formación de recursos humanos en el ámbito universitario, la concreción del nuevo edificio, la instalación de equipamiento de última generación, a nuestros vínculos con la sociedad. Estos logros fueron posibles gracias a un elemento clave: un grupo de gente talentosa y motivada dispuesta a trabajar en equipo. Este es el mayor capital con el que se puede contar para hacer ciencia. Eso es lo que somos.



DIRECTOR

Alejandro Vila

VICE-DIRECTOR

Fernando Soncini

CONSEJO DIRECTIVO/COUNCIL

Javier Palatnik

Antonio Uttaro

Hugo Gramajo

Daniela Gardiol

Alejandro Viale



DIRECTOR
Alejandro Vila

Science expresses what we know about the world and pursues what we don't, looking for tools able to shape a better quality of life. IBR should catalyze actions in this crossroad by providing an exciting arena to scientists who dare facing new challenges in the pipeline of discovery in biology and biochemistry. Looking for this aim, IBR has grown steadily since its early inception in 1987, through its formal establishment in 1999 and finally, in 2012, by moving to its first own building in the scientific campus of CONICET at Rosario.

The pursuit of discovery should be driven by excellence with an eye on the society. In this regard, cooperative efforts with the private sector, particularly in the field of biotechnology and health, have recently bloomed at IBR giving rise to patents, companies and products, and will keep on growing. We are willing to team up with innovative investors, aiming to have an impact in the local economy; with the public sector in the discussion and design of new policies in human health, agriculture, environment

and education, and with the public health system looking for the translation of our expertise and abilities.

Our main challenge for the coming years is to foster and nurture creative collaborative efforts among different research groups within the Institute. This action will allow us to address deeper scientific questions that cannot be faced with a single, linear approach. To achieve this goal, we will be focused in strengthening our leading areas, recruiting young new group leaders and looking for state-of-the-art technologies.

This report aims to show snapshots of what we are by means of our achievements, which span the scientific findings from the different groups, teaching and training students at the University, the new building, the instrumentation, and our links with the society. All this has been possible based on a key element: talented and driven people willing to work as a team. This is the most important capital required for great science. This is what we are.

A handwritten signature in black ink, likely belonging to Alejandro Vila.



CIENCIA EN ROSARIO, EL FRUTO DE UNA PASIÓN

La historia del IBR contada por sus protagonistas

Por **Jimena Zoni**

El empuje y la pasión de sus pioneros, fueron interpretados por quienes se iban integrando a los diferentes grupos, y hoy se plasma en un centro científico de excelencia, reconocido a nivel nacional e internacional.

La historia del IBR y de su primera generación, unida por la apasionada ilusión de hacer ciencia a nivel internacional, demostraron que con convicción y un fuerte espíritu solidario, los sueños se pueden alcanzar. Todos los grupos de base que conformaron la institución coinciden en el entusiasmo y la perseverancia compartida para lograr resultados de máxima calidad en investigación y en la formación de recursos humanos. El IBR, cuenta hoy con numerosos investigadores reconocidos internacionalmente, entre otros por el Howard Hughes Medical Institute y el National Institute of Health, ambos de EE.UU.

PASIÓN POR LA CIENCIA

Dr. Diego de Mendoza, Director del IBR de 1999 al 2011

«Transcurrieron casi 25 años de intensa y productiva labor de investigación, extensión, docencia, gestión universitaria y en el sistema de ciencia y técnica nacional. Asimismo, los estudios realizados por los investigadores del IBR han dado lugar a patentes internacionales que permitirán poner en el mercado internacional productos diseñados intelectualmente en el país y han transferido el resultado de sus investigaciones al ámbito empresarial y al sistema de salud.

Llegué a Rosario en 1985, invitado por el entonces decano de la Facultad de Bioquímica y Farmacia, Dr. Juan Carlos León, para formar el área de Microbiología básica. Carecía de recursos económicos y de equipamiento; lo que sobraba eran pasión e ilusiones. Vivíamos el regreso de la democracia, y se vislumbraban planes sobre la ciencia y la tecnología en el gobierno del doctor Alfonsín. Se había creado la Secretaría de Ciencia y Tecnología, para lo cual se repatrió al doctor Manuel Sadosky quien tenía como jefe de gabinete de Ciencia y Tecnología, a la doctora Sara Rietti. Carecer de recursos me llenaba de desaliento, pero trataba de no transmitirlo al resto de la gente. Un día recibí un llamado sorpresivo, era Don Manuel Sadosky, a los pocos días me llegan dos cheques de más de

100.000 dólares, fue la primera ayuda económica institucional, de esa manera pudimos conseguir el primer equipamiento para la Sala 9 del Hospital Centenario.

Juan Carlos León fue el primer Decano electo de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR en el marco del restablecimiento de la democracia. En esa época, Juan Carlos promovió el llamado a concursos abiertos de cargos docentes que permitieron el establecimiento de grupos de investigación en áreas básicas de vacancia en nuestra Facultad.

Juan Carlos fue un decano generoso, humilde e intuitivo que supo escuchar y apoyar con decisión a un grupo de jóvenes científicos que en plena primavera democrática soñaban con hacer investigación en su propio país.

Mi idea fue formar una masa crítica de investigadores en el interior del país. Hacer ciencia de buen nivel. Así pudimos reunirnos con Néstor Carrillo, Alejandro Viale y Eduardo Ceccarelli. Fue lo mejor. Si bien no nos conocíamos y, como digo siempre parafraseando a Borges, no nos unía el amor sino el espanto. La situación edilicia era muy mala y surgió la idea de hacer un edificio, hace algo más de 20 años. Hoy que lo pudimos concretar, el edificio es algo más, un poco más de confort, pero la ciencia ya está hecha. No se hizo un edificio para que llegara la gente, ni para fundar algo, sino que es el corolario de más de 20 años de intenso y fructífero trabajo.

Lo más importante del Instituto es la gente, más que el mejor equipamiento y el más confortable edificio».



Diego de Mendoza junto al Dr. Manuel Sadosky, Sec. de Ciencia y Técnica de la Nación, 1985



Alejandro Viale, Néstor Carrillo, Diego de Mendoza, tres pioneros del actual Instituto.

DE HARVARD A ROSARIO

Dr. Néstor Carrillo

En 1987 el Dr. Néstor Carrillo volvió al país desde la Universidad de Harvard, concluido su posdoctorado, y se sumó al trabajo con de Mendoza.

«Nuestro mérito fue la insistencia, la paciencia. Se avanzó sobre una convicción casi fanática, mientras todo esto se hacía, no se detuvo nada, en el día a día, es donde íbamos obteniendo las gratificaciones, haciendo lo que nos gusta, investigar.

En general, en el país, los institutos se crearon alrededor de personas que le dieron su orientación temática, como gurúes. Nuestro instituto surgió de un grupo de personas que se reunían para tener un provecho, sin personalidades que resultaran excluyentes. Esto, en su momento, fue una novedad; nos llamábamos a nosotros mismos «la unión soviética», teníamos un montón de consejos en que participaban los becarios. Esto le dio una dinámica y una identidad diferentes. Hizo que, además, nadie se sintiera dueño de nada, aunque asumíamos nuestra responsabilidad. El Instituto fue abierto a la llegada de otras personas. Ahora, nuestra obligación es crecer. En lo personal, no tengo ningún futuro, lo mejor de mí está detrás de mí. Mi expectativa en este contexto es volver a la mesada, volver a trabajar con mi grupo al que considero que he desatendido en estos años, recuperar la fragancia de esta historia, porque uno no entra en esto para construir institutos, sino por la excitación de proponerse desafíos y superarlos. Alguien dijo que en el camino está el entretenimiento, más que en el destino. Quiero volver a trabajar en el laboratorio y mejor que hasta ahora. La gestión que hubo hasta ahora se agotó, de alguna manera, de imaginación y creatividad en obtener el edificio, si nos dan vuelta, no se nos cae una idea sobre que más hacer con el instituto. Me parece que es importante que haya un recambio de

gente, de ideas nuevas. Creo que aquí se hizo lo que se pudo, dentro de las circunstancias y de nuestras propias limitaciones».

UN APORTE CON FORMACIÓN ORIENTAL

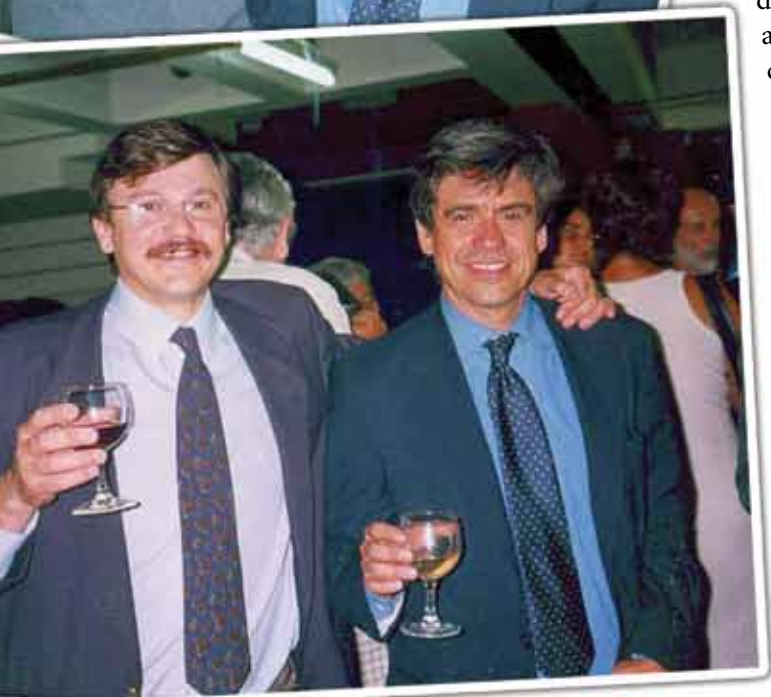
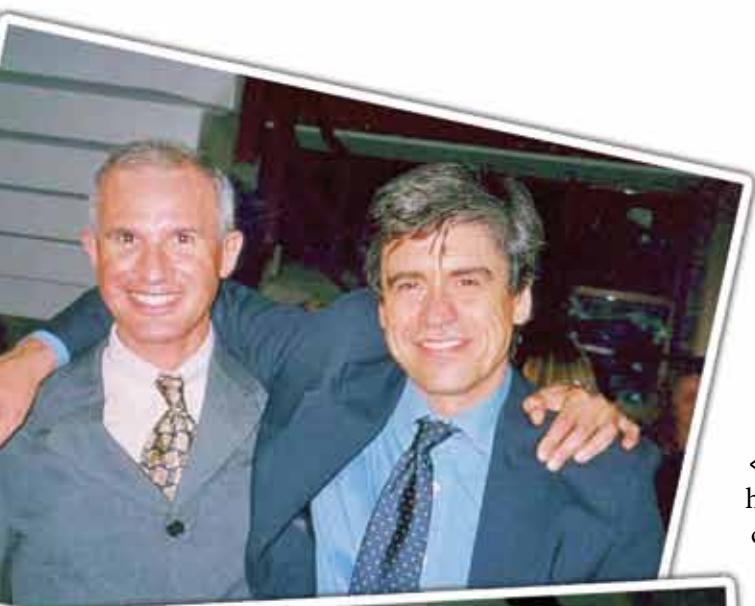
Dr. Alejandro M. Viale

“En 1987 me encontraba volviendo de un entrenamiento post-doctoral en Japón sobre biología molecular de la fijación de carbono en bacterias.

Se abrió una posición de Profesor Asociado para el área Microbiología Básica en la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR, cuyo reciente Profesor Titular por concurso era Diego De Mendoza.

Concurse y gané. Con Diego habíamos discutido la necesidad de generar grupos de investigación en áreas básicas de la Microbiología en la FCByF, y fue así como comencé a formar el mío en el subsuelo de Sala 9.

Me animó volver al país el retorno reciente de la democracia, el deseo de contribuir a esta con mi trabajo, mi familia, mis hijos pequeños, y la potencialidad de los pocos grupos existentes en nuestra Facultad estudiando aspectos de la biología molecular. Fueron años intensos, y a la distancia veo que pasó bastante agua bajo ese puente y ese subsuelo, y puedo asegurarlo. Contribuí a la formación del IBR, estuve en el instituto desde el principio y puse lo mejor de mí, fui elegido por los investigadores del mismo para formar parte del Consejo Directivo en varias oportunidades, y siento la paz de que las decisiones en las que participé fueron siempre evaluando el bien común, como creo que hicimos todos. A veces he escuchado a Diego decir, parafraseando a Borges, que no nos une el amor sino el espanto. A título personal y a la distancia creo que fueron ambas cosas, ya que también supimos resignar cuando hizo falta. Con la mudanza al nuevo Instituto se abren nuevos e importantes desafíos, muy espe-



cialmente a aquellos a quien dejamos la posta. Yo ya estoy cerca de mi retiro y, como Pasteur, quisiera pasar los años de actividad que me quedan en la paz de los laboratorios, realizando algunos de aquellos experimentos que quedaron en mi tintero ante urgencias mayores.”

COLABORACIÓN Y SOLIDARIDAD

Dr. Eduardo A. Ceccarelli

«El Instituto fue el resultado del grupo. Creo que este es el hecho más significativo de toda esta historia. En esos tiempos creo que la virtud del grupo fue la capacidad de colaboración, de trabajo y la solidaridad entre los miembros. Creo que el actual IBR ha superado toda nuestra capacidad de predecir cual podría ser el destino de lo que originalmente iniciamos. Seguramente el Instituto seguirá afianzándose y creciendo. He trabajado como cualquier otro miembro del Instituto. Considero que he hecho lo que debía, lo que era mi obligación como investigador.

Mis primeros becarios fueron Jorgelina Ottado (1997), Adrián Arakaki (2000), Daniela Rial y Hugo Menzella (ambos en 2003). Mi especial recuerdo a Adrián, el «Japo», quien se incorporó a mi grupo cuando aún era estudiante, realizando su tesina de licenciatura y posteriormente su tesis doctoral. En el año 2000, finalizó su tesis en mi grupo, comenzando un período Posdoctoral hasta finalmente establecerse como Research Scientist En el Center for the Study of Systems Biology en el Georgia Institute of Technology, Atlanta. Fue siempre una persona dispuesta, que alegró cada momento de trabajo con su humor, su inagotable capacidad científica y su continuo altruismo. Siempre está presente entre aquellos que hemos tenido la suerte de conocerlo.

Es imposible no extrañar su gusto por el conocimiento y su capacidad de compartir. Adrián, trabajó activamente por la construcción del Instituto generando entre muchas otras cosas los primeros recursos informáticos y de comunicación con que contó el IBR».

LOS RETOS DE LOS PRIMEROS BECARIOS

Dr. Hugo Gramajo, primer becario en defender su tesis doctoral en el actual IBR

«Mi tesis titulada, «Desarrollo de vectores, para la manipulación in vivo de genes», fue la primera defendida, en lo que hoy es el IBR. Me dejó un sin número de enseñanzas tanto prácticas como teóricas. Disponiendo de pocos recursos, fuimos buscando la manera de hacer una tesis interesante. Era 1985 y dábamos los primeros pasos en el estudio de la genética. Fue excitante. En tuberculosis hemos hecho contribuciones de alto valor y nos gustaría poder hacer una contribución socialmente significativa; no solo científica. Creo que

estamos yendo hacia ese lugar, sería una de mis mayores satisfacciones. Mi aporte fue intentar romper la barrera entre investigación básica y aplicada, en realidad, no hay barrera alguna mientras lo que hagas lo hagas bien.

Dra. Silvia Altabe, una de las primeras becarias de Rosario, con El Dr. de Mendoza. Trabajaba en la Cátedra de Bacteriología desde el año 1982, en la que comencé siendo estudiante. En los años siguientes, llegada la democracia, hubo muchos cambios en la Facultad, entre ellos en nuestra Cátedra. Se hablaba de la creación de una materia nueva: Microbiología Básica y la llegada de un Profesor nuevo. Nosotros teníamos una definición aproximada de los cambios que iban a ocurrir pero no nos imaginábamos cuanto.

Cuando llegó Diego se armó una revolución. Lo vimos llegar con pocas cosas, casi nada: un agitador, pipetas, unas placas. Estábamos asombrados con su nivel académico, era diferente a lo que habíamos tenido hasta el momento. Traía nuevas ideas. Estimulaba a la gente a formarse, a hacer investigación, a encarar el Doctorado, a mejorar el nivel de la docencia. Su bandera fue la generación de un lugar de excelencia al que pudieran volver buenos investigadores que estaban en el exterior. Allí fue que algunos docentes del Laboratorio decidimos plegarnos a su propuesta.

Por esos años arribó un grupo desde Tucumán: Hugo, Mario, Juan y Ricardo, la «legión extranjera» los llamaba Diego, un grupo de jóvenes entusiastas que venían a acompañar la movida de Diego. Vivían todos juntos, en el mismo edificio. Era una familia. En el laboratorio, el ritmo de trabajo era frenético, excepcionalmente no estábamos allí, incluso los fines de semana. Con frecuencia Diego nos pasaba a buscar a la siesta del domingo para que fuéramos a «revelar» algún experimento. Así fuimos creciendo en medio de las insalubres instalaciones de

calle Suipacha, las inundaciones que arruinaban los equipos, ruidos, suciedad, desorden. Dentro de estas paredes hay años de historia, de luchas. Cada inundación era una promesa. Nos llevó tiempo y esfuerzo armar todo esto. Estoy contenta de tener el nuevo instituto pero a la vez va a ser difícil dejar este lugar en la Facultad y estar lejos de la vida académica.

Creo que siempre va a ser difícil hacer ciencia en el país, porque no hay dinero suficiente, siempre va a faltar algo, si bien hoy hay apoyo a la ciencia, igual va a faltar mucho para que uno lo haga en forma distendida. Creo que todavía hacer ciencia, requiere de esta incondicionalidad del comienzo. Ojalá podamos seguir transmitiendo nuestra pasión por la ciencia a nuestros estudiantes.

SABERES COLECTIVOS

El Dr. Serra fue becario de Néstor Carillo y es el actual Decano de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacia de la UNR

«Llegué al subsuelo del CUAS en 1989. Los seminarios se hacían en la biblioteca. Éramos más de quince personas, por lo cual nos correspondían dos seminarios anuales. Al principio no contábamos con medios de proyección, sino que teníamos «handouts», una o dos fotocopias de hojas, donde se habían pegado figuras, tablas, algún texto, sobre los cuales se iba a hablar. Había disponible en la Facultad un equipo llamado opascopio, que permitía proyectar directamente estas fotocopias sobre la pared. Tenía poca intensidad lumínica y muchas veces la calidad de las fotocopias era tan mala que la proyección era ininteligible. Recuerdo que en esa época tropezábamos con la dificultad de acceder al material bibliográfico.

Pero llegaron los proyectores de transparencias, todo un adelanto, aunque costaba conseguir papel de acetato. Los seminarios los hacíamos en la vieja aula Basano, la más presentable que tenía la Facultad. Su capacidad era



Dra. Silvia Altabe y Daniela Gradiol, las primeras becarias rosarinas de Dr. de Mendoza.



El Dr. Carrillo y sus primeros becarios. Esteban Serra, María Rosa Marano y Adriana Krapp.

para unas cuarenta personas, bien apretadas. Allí se hacían también las defensas de Tesis; y en esas ocasiones, o cuando venía algún invitado extranjero, usábamos diapositivas. La Facultad tenía varios proyectores de diapositivas que eran una verdadera maldición electromecánica. Las diapositivas se trababan y a veces quedaban muy cerca de la lámpara y se derretían, lo cual era siempre una calamidad porque eran un material valioso. En 1997, yo era responsable de los seminarios y, cada vez que teníamos que usar un proyector, salía del laboratorio con pinzas, destornillador, tijeras, y mucha paciencia. Había que dedicarle tiempo a la tecnología para no pasar un mal momento, sobre todo cuando había invitados.

Cuando el IBR era solo una idea, los seminarios semanales fueron una actividad que marcó la formación de un proyecto científico grupal; ya que siempre pensamos que exponer públicamente nuestras ideas y resultados y recibir las devoluciones de nuestros colegas, aceptando tanto la opinión favorable como la crítica, es la forma mediante la cual la ciencia construye colectivamente los saberes. Hoy, a pesar de que la mayoría de los laboratorios tienen sus reuniones de seminarios internos, la sesión semanal de seminarios generales sigue siendo una de las actividades que compartimos todos los miembros de IBR».

AMOR POR EL CONOCIMIENTO

Dra. Adriana Krapp

«Desde que el Dr. Carrillo regresó de Harvard, ya tenía la idea de empezar a trabajar con plantas transgénicas. Tomó una primer becaria, María Rosa Marano, y al verme con experiencia en bacterias y darse cuenta de que me interesaban las primeras técnicas de biología molecular, que se empezaban a hacer en Rosario, me ofreció incorporarme al grupo para trabajar en investigación, como profesional. Acababa de cumplir treinta años, lo que me

dejaba fuera de obtener una beca de iniciación.

De a poco se fueron equipando los laboratorios con los primeros subsidios y con cosas que trajeron los investigadores que volvieron de afuera. Muchas de ellas descartadas ya, por decadentes, en los laboratorios del primer mundo. En ese entonces esos núcleos iniciales y otros investigadores que regresaban se agruparon en lo que fue el PROMUBIE en 1995 (Programa multidisciplinario de Biología Experimental), después siguió llegando gente que se incorporó con proyectos multidisciplinarios. La virtud de ese primer grupo fue que tenía objetivos, ambiciones, convicción. Ellos se encargaron de contagiarnos esa vocación auténtica por la ciencia, y el amor por el conocimiento que solo tienen los verdaderos investigadores. No fue fácil afrontar situaciones como inundaciones reiteradas, y sus consecuencias. Pese a todo siempre trabajamos en un clima de cordialidad y libertad. Hacer mi tesis doctoral con Néstor Carrillo fue muy gratificante. Trabajar al lado de los que tienen esa vocación auténtica hacia todo mas fácil, ¡los experimentos que hacíamos cuando él usaba la pipeta, salían todos bien! «Y ya se puede empezar a escribir un paper».

También con Eduardo Ceccarelli, otro de los socios fundadores compartimos trabajos en la mesada, siempre dispuesto a brindar toda su sabiduría. Ahora estamos a las puertas de la mudanza a un edificio moderno en el que, creo, todos los que pertenecemos al IBR esperamos poder seguir trabajando con el mismo espíritu de cordialidad, con el que lo hemos hecho hasta ahora. Un poco mas cómodos, cada uno aportando algo y siempre con ganas de trabajar en nuevos proyectos que sean un desafío. Espero que el IBR siga creciendo en calidad de investigación y nos sigamos sorprendiendo, por la pasión que los mas jóvenes y no tan jóvenes, pongan por la ciencia en esta nueva sede del IBR».

UN SOPORTE IMPRESCINDIBLE

Lic. Marta Vijande, Directora de la Administración IBR

«Comencé a trabajar con el Dr. Diego de Mendoza, apenas había llegado desde la provincia de Tucumán, a mediados del año 1985. Buscaba un trabajo mas para incrementar mis ingresos y encontré un espacio de trabajo que me ofreció todas las posibilidades de hacer, sumarme a un proyecto desafiante en cuanto a crear una estructura eficiente dentro de una superestructura más que burocrática. Mi tarea era tipiar los escritos para futuros papers. Todo en inglés, con palabras desconocidas: «in vivo cloning», «Bacillus subtilis», «Escherichia Coli», «Gram positivas». El trabajo se hacia con una máquina Olivetti prestada. Inmediatamente, el Dr. De Mendoza comenzó a mostrar otra cabeza frente a las estructuras y entornos disponibles, y con la primera ayuda de la Nación, compramos una super máquina de escribir eléctrica con borrado automático. Era como tener una notebook de alta gama. Siempre tuve en claro que el éxito del Instituto estaba en que el Investigador debía estar en la mesada y no resolviendo cuestiones anexas que lo distrajeran de su labor».



Lic. Marta Vijande.

OTRA MIRADA

Dr. Alberto Kornblihtt

«Aunque desde el interior de nuestro país se afirma que Dios está en todas partes pero atiende en Buenos Aires, el mejor instituto de investigaciones en bioquímica de la Argentina no se encuentra en Buenos Aires sino en Rosario. El IBR es ejemplar en varios sentidos. ¿Por qué? Porque ratifica que con voluntad, inteligencia y participación colectiva se pueden lograr los mas altos niveles de excelencia académica en el ámbito de la universidad pública y del CONICET, reconocidos internacionalmente.

En segundo lugar, porque sus proyectos, férreamente inmersos en la investigación básica, han dado los mas sólidos y originales ejemplos de transferencia tecnológica. Por último, el compromiso docente y de gestión institucional de sus integrantes, tanto a nivel universitario como

de los organismos nacionales de ciencia y tecnología, es un punto de referencia para todo el país.

Alberto Kornblihtt, Profesor Titular Plenario, FCEN UBA. Investigador Superior IFIBYNE-CONICET-UBA. Miembro (foreign associate) de la National Academy of Sciences de EEUU y recibió el premio Investigador de la Nación Argentina 2010, otorgado por la Presidencia de la Nación.

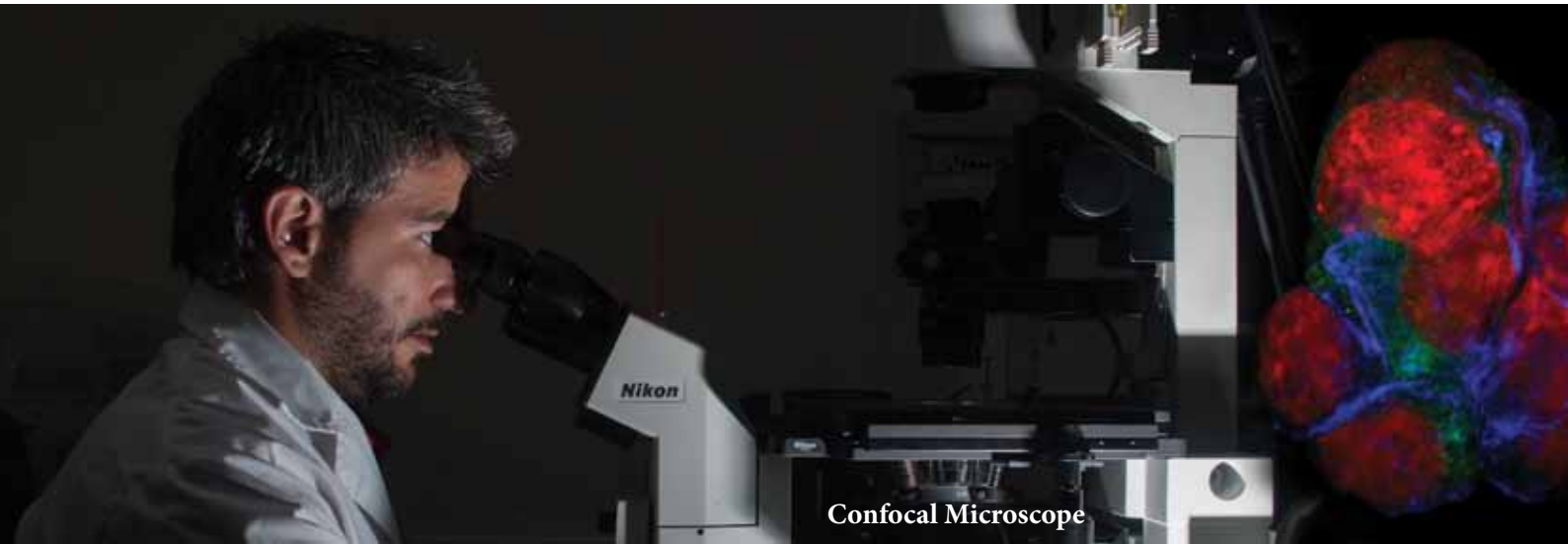
RECONOCIMIENTO

Juan Carlos León

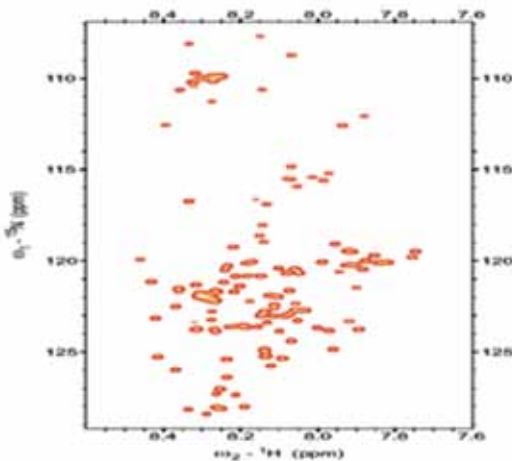
En 2012 nos dejó Juan Carlos León. El Dr. Juan Carlos León fue el primer Decano electo de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR en el marco del restablecimiento de la democracia. Juan Carlos tuvo la visión y la capacidad de anticiparse al impacto que el desarrollo de la investigación fundamental desplegaría sobre la transferencia tecnológica desde la Universidad hacia el ámbito productivo. Es así que partir de mediados de los '80 promovió el llamado a concursos abiertos de cargos docentes que permitieron el establecimiento de grupos de investigación en áreas básicas de vacancia en nuestra Facultad, que permitió la creación de la primera Licenciatura en Biotecnología del país. Esta decisión política atrajo a una generación valiosa de científicos jóvenes quienes aportaron metodologías de punta y sentaron las bases para la creación de lo que es hoy el Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR).

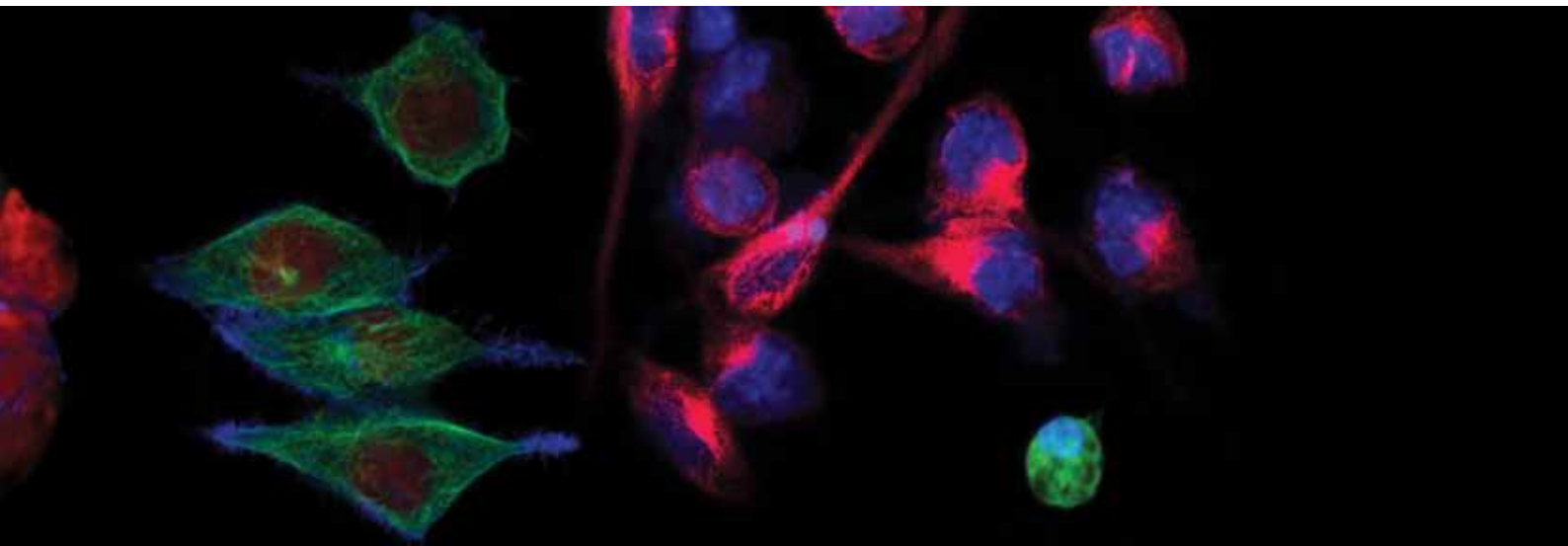
Todos quienes encontramos en el IBR un espacio de formación e investigación científica en donde desarrollarnos y crecer profesionalmente, queremos expresar nuestro reconocimiento a quien dio el impulso inicial para que nuestro instituto sea una realidad. Según Jean-Paul Sartre, un hombre se define por sus actos. Además del afecto que el “Negro” León se supo ganar y con el cual siempre lo recordaremos, sus acciones generosas, desinteresadas y tomadas en el momento adecuado, se proyectaron en el tiempo y quedarán.

EQUIPAMIENTO INSTRUMENTATION

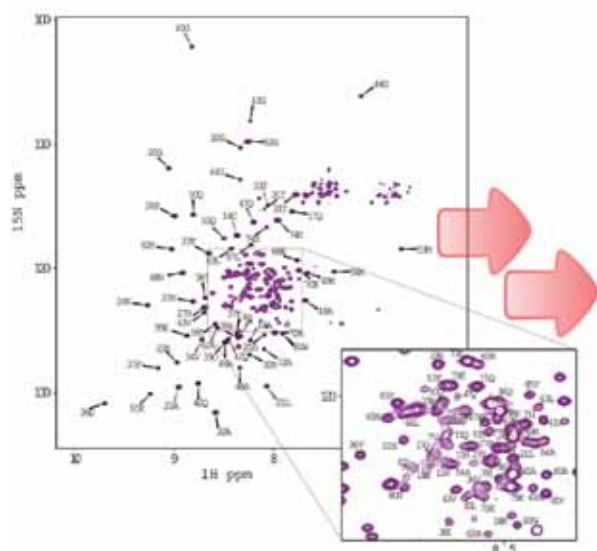


El IBR está equipado para realizar tareas de investigación en Biología Molecular, Bioquímica, Microbiología y Biología Estructural, de acuerdo a las necesidades específicas de los grupos instalados. Dentro de estos equipos, se destacan un microscopio confocal, un espectrómetro de masa GC-MS y un espectrómetro LC-MS. Estos equipos son compartidos con otros Institutos de CCT Rosario. Además, cuenta con un espectrómetro de RMN de 600 MHz y en el 2013 se prevé la instalación de otro RMN de 700 MHz, en el marco de una Plataforma de Biología Estructural y Metabolómica en conjunto con la Fundación Instituto Leloir (Buenos Aires). El IBR forma parte de varios Sistemas Nacionales del Ministerio de Ciencia de la Nación.





Instrumentation at IBR allows to carry on modern research in Molecular Biology, Biochemistry, Microbiology and Structural Biology, according to the specific needs of the different groups. We may note the availability of a confocal microscope and two mass spectrometers GC-MS and LC-MS, whose use is shared with other Institutes of CCT Rosario. IBR also hosts a 600 MHz NMR spectrometer, and a new 700 MHz NMR will be installed during 2013 in the frame of a National Platform of Structural Biology and Metabolomics, which IBR is leading together with the Fundación Instituto Leloir (Buenos Aires). IBR participates actively in several National Systems for Instrumentation coordinated by the Federal Ministry of Science.



Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer

NUEVO EDIFICIO NEW BUILDING



LA “CASA PROPIA”

El requerimiento edilicio del Instituto se hizo evidente desde la gestación misma del grupo multidisciplinario de biología experimental y por esto desde sus comienzos se formalizaron las gestiones para conseguir la primer “casa propia”.

La construcción del nuevo edificio se inició en el 2007 en el predio del Centro Científico Tecnológico CONICET Rosario, con aportes exclusivos del CONICET, y el 19 de septiembre de 2011 se realizó la inauguración oficial con la presencia de la Presidenta de la Nación, el Ministro de Ciencia y Técnica y otras autoridades nacionales, provinciales y locales.

OUR “OWN HOUSE”

The need of a building for the Institute on its own came up soon after the primordial group of scientists that led to our current Institute started working together. Since then, many efforts were devoted to have our “own house”.

The construction of the new building began in 2007 in the campus of CONICET Rosario Science and Technology Center (CCT), with funds from CONICET. The official opening was held in September 19, 2011, attended by the President of the Nation, the Minister for Science and Technology and many national, provincial and local authorities.

Esta, nuestra primer casa propia, nos permite albergar en un mismo ámbito a diversos grupos de investigación con la posibilidad de una interacción cotidiana. El edificio esta concebido de modo tal de destinar una parte sustancial a espacios comunes de trabajo que logran un uso más eficiente de los recursos tecnológicos disponibles para llevar adelante proyectos de investigación de primer nivel en biología molecular, bioquímica, microbiología y biología estructural. Esto incluye salas de cultivos de células, de plantas, y de peces; salas de microscopía; cuartos de temperatura controlada (4, 30 y 37°C) para cultivos bacterianos; sala de instrumental; cuarto de radioisótopos; biblioteca; taller de electrónica y sala de lavado de material; salas de reuniones; oficinas individuales y cuartos abiertos de escritorio compartido; además salas de depósito, oficina de administración, vestidores y cuartos de baños, y un salón comedor. El trabajo en este edificio se articula con el trabajo de los grupos ubicados en la Sede Facultad, donde la mayor parte de los investigadores son docentes de grado y posgrado.

This, our first own building, allows the gathering of several research groups with a daily interaction fostering truly interdisciplinary research. A substantial part of the building is intended for common working spaces that make more efficient the use of the available technological resources to carry out state of the art research in molecular biology, bio-



chemistry, microbiology and structural biology. This includes cell culture, plants, and fish culture rooms; microscopy rooms, temperature-controlled rooms (4, 30 and 37°C) for bacterial cultures; common spaces for spectrometers; radioisotopes room, a library, the workshop, meeting rooms, offices and shared desktop open rooms, plus storage rooms, administration office, dressing and restrooms and a lunch room. The research been done at this building is coordinated with that being held at the University Campus, where most of the PI regularly teach at the undergraduate and graduate level.



IBR EN NÚMEROS

IBR IN NUMBERS

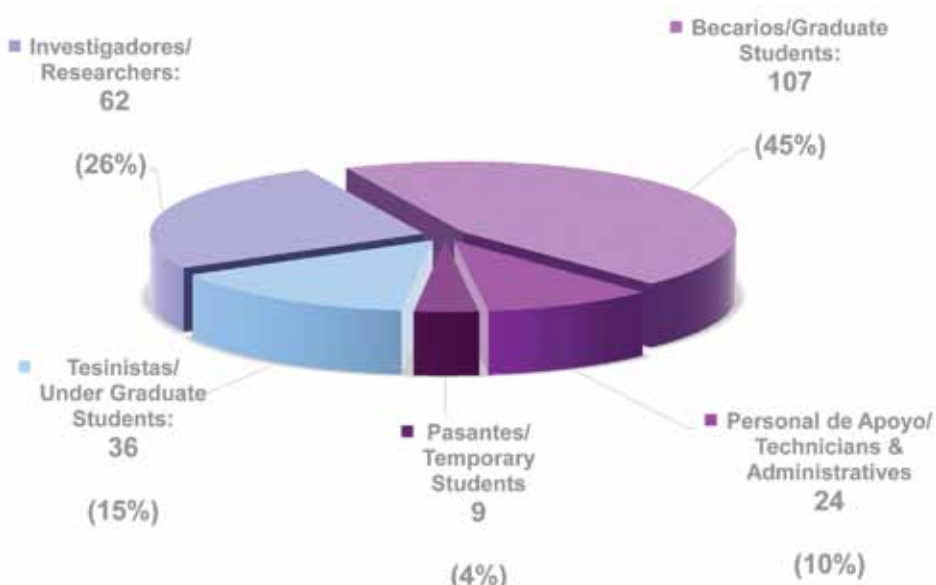
EVALUACIÓN PERIÓDICA

Además de la evaluación periódica exigida por CONICET nos planteamos la necesidad de una revisión global como comunidad científica que permita monitorear la calidad de la ciencia realizada y su proyección futura, identificar jóvenes investigadores que hayan demostrado o tengan potencialidades para desarrollar nuevas líneas de investigación, y mejorar la distribución de recursos internos. En base a este compromiso se convocó a un grupo de destacados científicos extranjeros para la primera evaluación institucional en junio de 2011. Este grupo estuvo conformado por los Dres. Luis Herrera Estrella, Susana López y Mario Zurita de México, el Dr. Jerson Lima Silva de Brasil, y el Dr. Ramón Díaz-Orejas de España, quienes revisaron las presentaciones de cada grupo, entrevistaron investigadores y aconsejaron estrategias futuras para el desarrollo orgánico del IBR.

PERIODIC EVALUATION

In addition to the regular evaluation required by CONICET we realized the requirement of a comprehensive revision as a scientific community which allows monitoring the quality of science performed and future projections, identifying young researchers who can develop new lines of research, and improving the allocation of the resources. Based on this commitment in June 2011 a group of recognized foreign scientists has convened for our first institutional evaluation. This group was formed by Drs. Luis Herrera Estrella, Susana López and Mario Zurita from Mexico, Dr. Jerson Lima Silva from Brazil, and Dr. Ramon Díaz-Orejas from Spain, who reviewed each group's presentation, interviewed researchers and advised about future strategies for the organic development of the Institute.

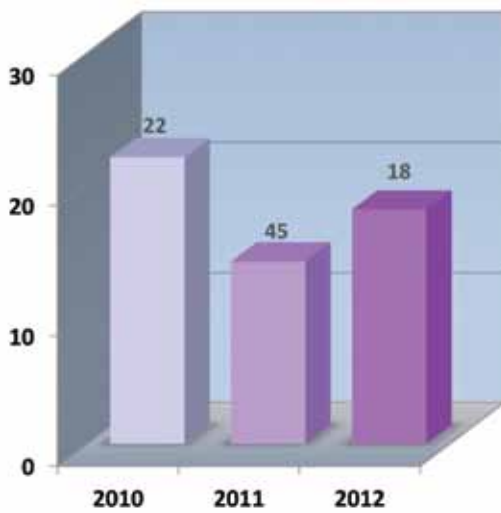
PERSONAL IBR / PERSONNEL



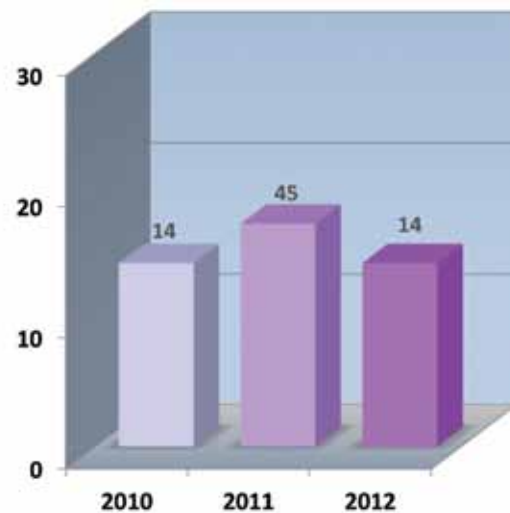
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA / SCIENTIFIC PRODUCTION



TESIS DOCTORALES / PHD THESES TESINAS DE LICENCIATURA / UNDERGRADUATE THESES



PHD THESES



UNDERGRADUATE THESES

FINANCIACIÓN FUNDING



FUNDACIÓN BUNGE Y BORN

AGENCIA
NACIONAL DE PROMOCION
CIENTIFICA Y TECNOLOGICA



CONICET



Alexander von Humboldt
Stiftung/Foundation



Human Frontier Science Program



INC
INSTITUTO
NACIONAL
del CÁNCER



Instituto Nacional
de Tecnología Agropecuaria



National Institutes of Health
The Nation's Medical Research Agency



Ministerio de
Ciencia, Tecnología
e Innovación Productiva
Presidencia de la Nación



Fundación
Nuevo Banco de Santa Fe



MUNICIPALIDAD DE ROSARIO



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACION



HHMI
HOWARD HUGHES MEDICAL INSTITUTE





GRUPOS DE INVESTIGACIÓN/RESEARCH GROUPS

PLATAFORMA DE BIOTECNOLOGÍA ACUÁTICA



DIRECTOR

Silvia Arranz
arranz@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 649
Laboratorio Int: 614

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Dario Krapf
Andrés Sciara

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Vanina Villanova

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Ignacio Simó
Juan Diaz
Enrique Morales

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Mariano Fagiani
Paula Maidagan

La plataforma de biotecnología acuática tiene como principal objetivo el desarrollo de tecnología para el cultivo y la conservación de especies acuáticas, y abarca diferentes áreas de interés:

GENÓMICA DE PECES APLICADA A LA ACUICULTURA Y LA CONSERVACIÓN DE RECURSOS NATURALES

Nuestro laboratorio se especializa en el desarrollo y aplicación de tecnologías basadas en la huella genética. Hemos desarrollado marcadores microsatélites para evaluar poblaciones e individuos de diferentes especies nativas tales como el sábalo (*Prochilodus lineatus*), surubí (*Pseudoplatystoma sp*), pacú (*Piaractus mesopotamicus*), boga (*Leporinus obtusidens*) y pejerrey (*Odonthestes sp*), entre otras, y marcadores mitocondriales para estudios poblacionales. Estas tecnologías permiten la identificación y diferenciación de stocks de reproductores en pisciculturas y stocks naturales, la evaluación del grado de

parentesco a fin de evitar la endogamia, y contribuyen a abordar programas de mejora genética.

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO

EN PECES

El crecimiento es una de las variables económicas más importantes en piscicultura. El desafío científico-tecnológico de nuestro grupo consiste en entender los mecanismos moleculares que condicionan el crecimiento corporal y cómo éstos se relacionan con factores ambientales y nutricionales.

FISIOLOGÍA ESPERMÁTICA: VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

Nuestro laboratorio se enfoca en el estudio de las cascadas de señalización intracelular con una visión de biología sistémica y un perfil evolutivo, utilizando espermatozoides de peces (*Danio rerio*), anfibios (*Rhinella arenarum*) y mamíferos (ratón, caballo).

Nuestro grupo participa activamente en el proyecto de creación del Acuario Río Paraná, de la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación de la provincia de Santa Fe. El Acuario Río Paraná es un proyecto científico, tecnológico, educativo y lúdico-recreativo concebido alrededor del ecosistema del río Paraná, en la ciudad Rosario.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Mouse sperm membrane potential hyperpolarization is necessary and sufficient to prepare sperm for the acrosome reaction.** de la Vega-Beltran JL, Sanchez-Cardenas C, Krapf D, Hernandez-Gonzalez EO, Wertheimer E, 2-Trevino CL, Visconti PE, Darszon A. (2012) J. Biol. Chem. 287, 44384-93
- **Recombinant homologous growth hormone oral administration promotes growth and muscular hypertrophy in pejerrey (*Odonthestes bonariensis*).** Sciara, AS, F.A. Vigliano, G.M. Somoza and S.E. Arranz (2011) Aquaculture Research 42, 844-857.
- **Transmembrane adenyl cyclase regulates amphibian sperm motility through Protein Kinase A activation.** -O'Brien E., D.Krapf, M O Cabada, P E Visconti and S E Arranz (2011) Developmental Biology 350, 80-88

AQUATIC

BIOTECHNOLOGY PLATFORM

The aquatic biotechnology platform has as main objective the development of technology for the cultivation and conservation of aquatic species, and covers different areas of interest:

GENOMICS OF FISH APPLIED TO AQUACULTURE AND CONSERVATION OF NATURAL RESOURCES

Our laboratory specializes in the development and application of technologies based on genetic fingerprinting. We have developed microsatellite markers to assess populations and individuals of different native species such as sabalo (*Prochilodus lineatus*), surubí (*Pseudoplatystoma sp.*), pacu (*Piaractus mesopotamicus*), boga (*Leporinus obtusidens*) and pejerrey (*Odontheistes sp.*) among others, and mitochondrial markers for population-based studies. These technologies enable the identification and differentiation of spawning stocks in fish and natural stocks and the assessment of the degree of inbreeding to ensure diversity and sustainability. These technologies also contribute to address genetic improvement programs.

MECHANISMS INVOLVED IN THE REGULATION OF THE GROWTH IN FISH

Growth is one of the most important economic variables in fish farming. The scientific-technological challenge in this field is to understand the molecular mechanisms that determine body growth and how these relate to environmental and nutritional factors.

SPERM PHYSIOLOGY: SIGNALING PATHWAYS

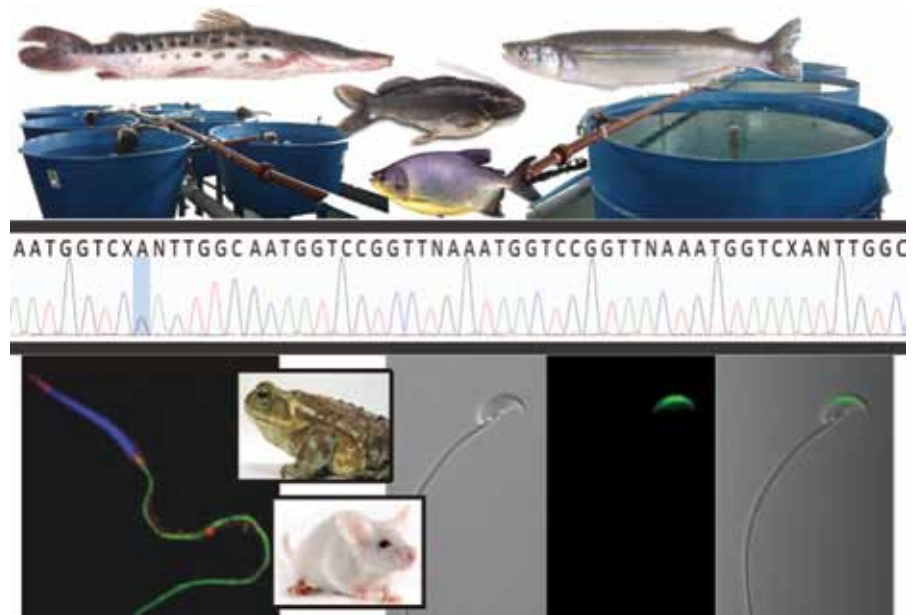
Our laboratory focuses on the study of intracellular signaling cascades with a systemic vision and an evolutionary profile, using sperm

from fish (*Danio rerio*), amphibians (*Rhinella arenarum*) and mammals (mouse, horse).

Our group is actively involved in the ongoing project of the Parana River Aquarium, along with the Secretariat of Science, Technology and Innovation of the province of Santa Fe, Argentina. The Paraná River Aquarium is a scientific, technological, educational and fun-recreational project conceived around the ecosystem of the Paraná river, in the city Rosario.



DIRECTOR
Silvia Arranz



Principales especies de peces, anfibios y mamíferos utilizados en las diferentes líneas de investigación de nuestro laboratorio.

Main fish, amphibian and mammals species used in different areas of interest of our laboratory.

SUBSIDIOS / GRANTS
CADIC-CONICET
IIB-INTECH
UBA
FCEN

BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR DE LÍPIDOS



DIRECTOR

Claudia Banchio
banchio@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 656
Laboratorio Int: 615

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Luciana Paoletti

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Pablo Domizi
Aneley Montaner

La neuroplasticidad es la capacidad de las neuronas para regenerarse anatómicamente y funcionalmente generando nuevos brotes axónicos y nuevas conexiones sinápticas creando nuevas interacciones neuronales. A pesar de los alentadores resultados obtenidos en modelos experimentales, el uso clínico de terapias de regeneración se ve obstaculizado por la falta de conocimiento sobre los mecanismos moleculares que gobiernan la regeneración de tejidos a partir de células madre adultas in vivo o de la diferenciación celular de células madre pluripotentes transplantadas. Por lo tanto, la caracterización de la biología de las células madre neuronales y de los mecanismos que subyacen al proceso de diferenciación de tipos de células particulares son un pre-requisito para el desarrollo de estrategias terapéuticas. Además, la hipótesis de que el crecimiento

errante de células madres podría dar lugar a tumores cerebrales evidencia la relevancia del estudio de la biología de estas células, especialmente el papel de las moléculas que regulan el destino celular.

Varias líneas de evidencia apoyan la noción de investigación sugieren que los fosfolípidos desempeñan varias funciones esenciales durante la diferenciación neuronal. Los fosfolípidos además de cumplir con una función estructural en las membranas biológicas y por lo tanto ser esenciales para la biosíntesis de nuevas membranas durante la proliferación y diferenciación, poseen un papel activo en la regulación de la diferenciación neuronal actuando como factores “tipo neurotróficos”.

En nuestro laboratorio tenemos como objetivo identificar los mecanismos por los cuales el metabolismo de fosfolípidos, y específicamente de fosfatidilcolina, actúa como disparador de procesos de diferenciación neuronal utilizando como modelo líneas celulares neuronales y cultivos de células madres. Estos conocimientos permitirán comprender procesos básicos de la fisiología neuronal los cuales una vez esclarecidos serán las bases para abordar procesos patológicos en los cuales la función neuronal se ve alterada.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Phosphatidylcholine biosíntesis and its role in neuronal cell fate determination** J. Biol. Chem. 285:25382-25393. Marcucci, H, Paoletti, L, Jackowski S and Banchio C. (2010).
- **Specific interaction between E2F1 and Sp1 regulates the expression of murine CTP:phosphocholine cytidyltransferase alpha during the S phase.** BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids. 1801(4):537-546. Elena, C. and Banchio, C. (2010).
- **Characterization of the Murine CTP:Phosphocholine Cytidyltransferase beta Gene Promoter.** BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids. 1781(5):254-62. Marcucci, H, Elena, C, Gilardoni, P. Banchio C. (2008).
- **Transcriptional regulation of phosphatidylcholine biosynthesis.** Prog Lipid Res., 2008 May;47(3):204-20. Sugimoto, H, Banchio, C and Vance D.E. (2008).

MOLECULAR AND CELL BIOLOGY OF LIPIDS

In spite of the encouraging results obtained in experimental models, the clinical use of regeneration therapies based on stem cells is hampered by the lack of knowledge about the molecular mechanisms that govern tissue regeneration from adult stem cells *in vivo* or cell differentiation. Therefore, the characterizations of the biology of stem cells and of the mechanisms that underlie the process of differentiation of particular cell types are a pre-requisite for the development of therapeutic strategies. Moreover, the hypothesis that errant growth of NSCs could give rise to brain tumors makes it even more compelling to investigate the biology of these cells, specially the role of molecules that regulate cell fate.

Several lines of evidence support the notion that phospholipids play several essential roles during neuronal differentiation. Phospholipids not only play a structural function in biological membranes and therefore are required to face the augmented demand for new membrane biosynthesis during neuronal differentiation but also are important signaling molecules regulating neuronal differentiation.

Towards this goal, we are directing our research efforts towards understanding the mechanism by which phospholipids metabolism promotes neuronal differentiation using neuronal cell lines and stem cells as a model specially the role of molecules that regulate cell fate.



DIRECTOR

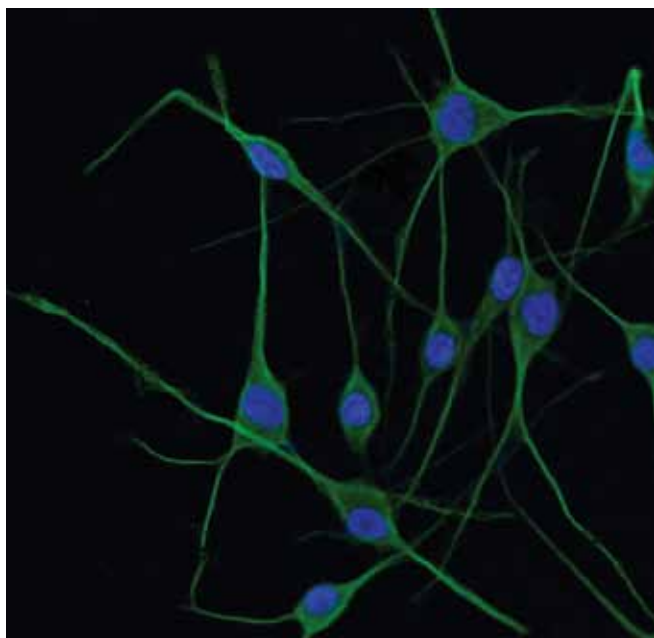
Claudia Banchio

SUBSIDIOS / GRANTS

CONICET

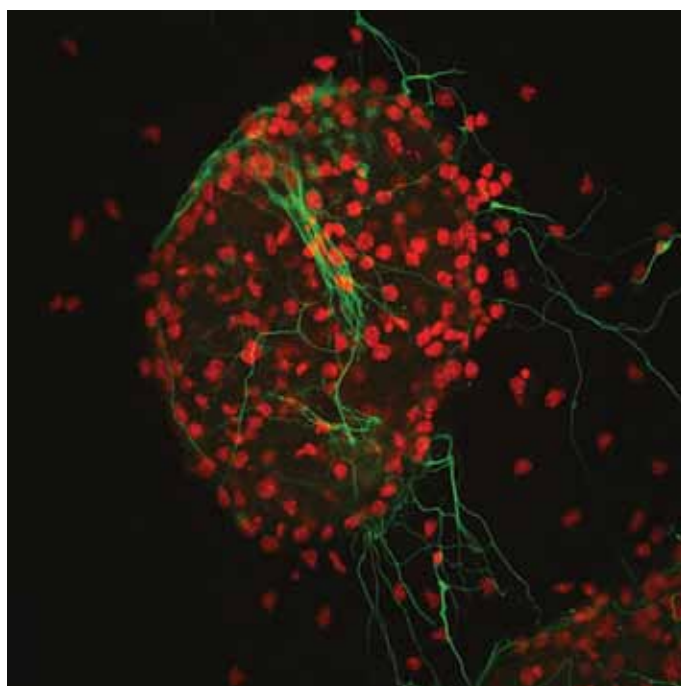
Agencia-Probitec

Instituto Nacional de Cancer



Detección de β III-tubulina (verde) por inmunocitoquímica en células Neuro-2a que expresan constitutivamente CCT α .

Detection of β III-tubulin (green) by immunocytochemistry in Neuro-2a cells that overexpressed CCT α .



Celulas madres neuronales crecidas como neuroesferas (núcleos teñidos en rojo) y células diferenciadas que expresan β III tubulina como marcador neuronal (verde).

Neuronal stem cells grown as neurosphere (nucleous red) that start to differentiate to neurons (β III-tubulin green).

BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DEL DESARROLLO



DIRECTOR

Nora B. Calcaterra
calcaterra@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 655
Laboratorio Int: 614

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Pablo Armas
Gabriela Coux

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Ezequiel Margarit
Andrea MJ Weiner

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Emilse Challier
Andrea Sdrigotti

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Nicolás García Siburú

MODELADO DE PATOLOGÍAS CRANEOFACIALES HUMANAS EN PEZ CEBRA

El pez cebra presenta numerosas ventajas al momento de modelar enfermedades humanas. Es un modelo simple, pequeño, económico, de rápido crecimiento y alta fecundidad. Empleando este modelo, intentamos explicar las bases moleculares de patologías craneofaciales humanas de etiología aún no completamente dilucidada. Hemos generado un modelo del Síndrome de Treacher Collins e identificamos un grupo de genes que se están estudiando para establecer sus relaciones biológicas y roles moleculares. De manera similar, se están modelando otras patologías craneofaciales humanas para identificar y caracterizar sus bases moleculares. Las estructuras craneofaciales derivan principalmente de la cresta neural, por lo que intentamos identificar cuáles son los genes marcadores de la cresta neural que modifican su expresión en la pa-

tología y qué etapa del desarrollo de la cresta neural resulta afectada en las mismas.

CONTROL DE LA EXPRESIÓN GÉNICA A TRAVÉS DEL PLEGAMIENTO MOLECULAR DE CUÁDRUPLEX DE GUANINA

El éxito del desarrollo embrionario depende del control espacio-temporal de la expresión génica, el cual involucra proteínas que interaccionan con ácidos nucleicos. Entre ellas, las proteínas de unión a ácidos nucleicos de cadena simple son actores versátiles en el control de la expresión génica dado que pueden actuar en diferentes procesos celulares. Regiones de DNA o RNA ricas en guanina pueden plegarse adoptando una estructura terciaria de cuádruplex de Guaninas o G4, regulando la expresión génica. En nuestro laboratorio estudiamos a CNBP, una proteína esencial para la especificación y diferenciación de estructuras craneofaciales. CNBP reconoce de manera específica regiones de DNA de cadena simple ricas en G. Actuando como chaperona de ácidos nucleicos, CNBP es capaz de modular la formación G4 en promotores de genes específicos. Estamos abocados a la identificación de los blancos celulares y mecanismos moleculares mediante los cuales CNBP lleva a cabo su función biológica.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Fishing the molecular bases of Treacher Collins Syndrome.** PLoS ONE, 7, e29574. Weiner, A.M.J., Scampoli, N., and Calcaterra, N.B. (2012).
- **Cellular nucleic acid binding protein, a transcriptional enhancer of c-Myc, promotes the formation of parallel G-quadruplexes.** Biochem J, 428, 491- 498. Borgognone, M., Armas, P., and Calcaterra NB (2010).
- **Dissecting CNBP, a zinc-finger protein required for neural crest development, in its structural and functional domains.** J. Mol. Biol. 382:1043-56. Armas, P., Agüero, T., Borgognone, M., Aybar, M.J., and Calcaterra N.B. (2008).

BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY OF DEVELOPMENT

MODELLING HUMAN CRANIOFACIAL PATHOLOGIES IN ZEBRAFISH

The zebrafish has numerous advantages when modelling human diseases. It is a simple model, small, economical, fast-growing and highly fertile. Using this model, we try to explain the molecular basis of human craniofacial disorders which etiology is still not fully understood. We generated a model of Treacher Collins syndrome and identified a group of genes that are currently being studied to establish their biological roles and molecular relationships. Similarly, we are modelling other human craniofacial disorders to identify and characterize their molecular basis. Craniofacial structures derive primarily from the neural crest, so we try to identify which neural crest marker genes modify their expression during the disease and, what stage of neural crest development is affected.

CONTROL OF GENE EXPRESSION THROUGH MOLECULAR FOLDING OF GUANINE QUADRUPLIX

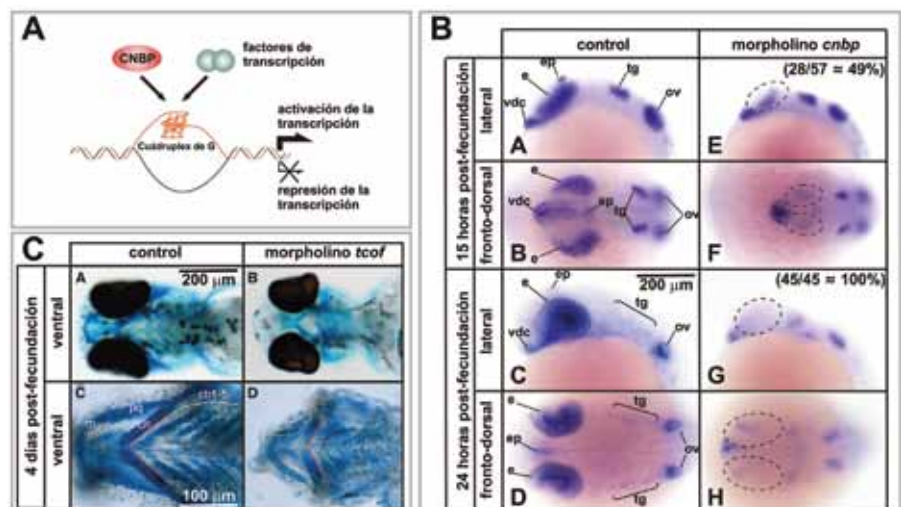
The success of embryo development depends on the spatiotemporal control of gene expression, which involves proteins interacting with nucleic acids. Among these, single-stranded nucleic acids binding proteins are versatile actors in the control of gene expression as they may act in different cellular processes. Single-stranded Guanine-rich regions present in

DNA or RNA can fold adopting a tertiary structure named Guanine-quadruplex or G4, which may regulate gene expression. We study CNBP, a protein essential for specification and differentiation of craniofacial structures. CNBP specifically recognizes G-rich single-stranded DNA and, acting as nucleic acid chaperone, modulates G4 formation in promoter regions of specific genes. Our studies are aimed to the identification of the CNBP cellular targets, as well as the molecular mechanisms by which this protein performs its biological role.



DIRECTOR

Nora B. Calcaterra



(A) Modelo de la acción de CNBP en el control de la expresión génica a través de cuádruplex de Guanina. (B) Hibridación in situ sobre embriones de pez cebra depletados de CNBP mostrando cambios en el patrón del gen *tbx2b* en las regiones cefálicas. (C) Tinción con Alcian Blue de los cartilagos del neurocráneo en embriones de pez cebra que recapitulan los defectos detectados en el Síndrome de Treacher Collins.

(A) Model of CNBP action on gene expression control through G-quadruplex. (B) In situ hybridization on CNBP-depleted zebrafish embryos showing *tbx2b* expression pattern changes in the cephalic regions. (C) Alcian Blue staining of neurocranium cartilages in Treacher Collins Syndrome-like zebrafish embryos.

SUBSIDIOS / GRANTS

ANPCyT

CONICET

BIOLOGÍA DEL ESTRÉS EN PLANTAS



DIRECTOR

Néstor Carrillo
carrillo@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 636
Laboratorio Int: 613

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Adriana Krapp
Anabella Lodeyro

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Juan Pierella Karlusich
Maria Laura Delprato
Martin Mayta

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

María Betina Comba

TÉCNICO/TECHNICIAN

Hugo Poli

DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE PLANTAS TRANSGÉNICAS CON TOLERANCIA GENERALIZADA A ESTRÉS AMBIENTAL (DE ORIGEN BIÓTICO, ABIÓTICO Y XENOBIÓTICO) MEDIANTE MANIPULACIÓN DE PROCESOS REDOX EN CLOROPLASTOS

Cuando son expuestas a condiciones ambientales adversas, las plantas sufren un desbalance de la homeostasis redox en diversos compartimentos celulares, en particular en cloroplastos, que tienen un transporte electrónico muy activo debido a la fotosíntesis. Las hipótesis centrales de este proyecto son: i) el desbalance causado por situaciones de estrés contribuye críticamente al daño sufrido por la planta y su corrección resulta en aumento de la tolerancia, ii) las estrategias disipativas presentes en microorganismos fotosintéticos (v. g., inducción de flavodoxina en condiciones de estrés ambiental o deficiencia de hierro)

son aún funcionales en plantas, a pesar de haber desaparecido durante la evolución de éstas, por lo que el desbalance electrónico puede ser corregido mediante expresión de transportadores electrónicos alternativos de origen bacteriano. Los objetivos generales son: i) comprender los mecanismos de disipación de la presión electrónica a diferentes niveles de la cadena fotosintética de transporte de electrones durante episodios de estrés, y ii) diseñar plantas transgénicas modelo (tabaco, *Arabidopsis*) y de interés agronómico (papa, tomate) con tolerancia generalizada a situaciones de estrés ambiental concurrentes (sequía, heladas, patógenos, oxidantes químicos), tales como experimentan las plantas en condiciones de campo. Se espera, como resultado final del proyecto, construir un modelo que integre los flujos de electrones en el cloroplasto, a partir de la cadena fotosintética y conectándose con la producción de especies reactivas de oxígeno, su control y su actividad como mensajeros para las respuestas adaptativas a desafíos ambientales y/o nutricionales. En base a este conocimiento, y a las observaciones realizadas en el curso del proyecto, se espera también poder elaborar protocolos para el diseño racional de cultivos transgénicos con tolerancia aumentada a estrés ambiental.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **The Importance of Flavodoxin for Environmental Stress Tolerance in Photosynthetic Microorganisms and Transgenic Plants. Mechanism, Evolution and Biotechnological Potential.** FEBS Lett. 586, 2917-2924. Lodeyro, A.F., Ceccoli, R.D., Pierella, J.J., and Carrillo, N. (2012).
- **Cyanobacterial Flavodoxin Complements Ferredoxin Deficiency in Knocked-down Transgenic Tobacco Plants.** Plant J. 65, 922-935. Blanco, N.E., Ceccoli, R.D., Segretin, M.E., Poli, H.O., Voss, I., Melzer, M., Bravo-Almonacid, F.F., Scheibe, R., Hajirezaei, M.-R., and Carrillo, N. (2011).
- **Chloroplast-Generated Reactive Oxygen Species Play a Major Role in Localised Cell Death during the Non-host Interaction Between Tobacco and *Xanthomonas campestris* pv *vesicatoria*.** Plant J. 60, 962-973. Zurbriggen, M.D., Carrillo, N., Tognetti, V.B., Melzer, M., Peisker, M., Hause, B., and Hajirezaei, M.-R. (2009).
- **Combating Stress with Flavodoxin: a Promising Route for Crop Improvement.** Trends Biotechnol. 26, 531-538. Zurbriggen, M.D., Tognetti, V.B., Fillat, M.F., Hajirezaei, M.-R., Valle, E.M., and Carrillo, N. (2008).

STRESS BIOLOGY IN PLANTS

DESIGN AND CHARACTERISATION OF TRANSGENIC PLANTS WITH WIDESPREAD TOLERANCE TO ENVIRONMENTAL STRESS (OF BIOTIC, ABIOTIC AND XENOBIOTIC ORIGINS) BY MANIPULATION OF REDOX PATHWAYS IN CHLOROPLASTS

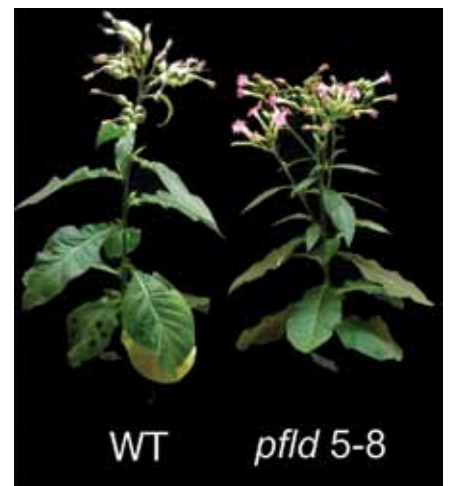
When exposed to adverse environmental or nutritional conditions, plants suffer an imbalance of redox homeostasis in different sub-cellular compartments, especially in chloroplasts, which have a very active electron flow due to photosynthesis. The core hypotheses of this project are: i) most of the imbalance occurs at the reducing end of photosystem I due to inactivation of ferredoxin and/or ferredoxin NADP⁺ reductase, and can be corrected by over-expression of those components, ii) the substitutive strategies present in photosynthetic microorganisms (e. g., replacement of ferredoxin by flavodoxin under conditions of environmental stress or iron starvation) are still operative in plants, even though they have disappeared from them in the course of evolution. Accordingly, the electro-

nic imbalance can also be corrected by expression of alternative electron carriers from bacterial origin. The general aims are: i) to understand the mechanisms of energy dissipation at the reducing side of photosystem I during stress episodes, and ii) to design transgenic model plants (tobacco, Arabidopsis) and crops (tomato, potato) with multiple tolerance toward stress situations (drought, chilling, pathogens, chemical oxidants) and toward iron deficiency. As a final outcome of the project, we expect to construct a model that integrates the various electrons fluxes occurring in the chloroplast, stemming from the photosynthetic electron transport chain and connecting with the productions of reactive oxygen species, as well as its control and activity as messengers for the adaptive responses to environmental and/or nutritional challenges. Based on this knowledge, and the observations gathered during the course of the project, we also expect to elaborate protocols for the rational design of transgenic crops with enhanced tolerance against environmental stress.



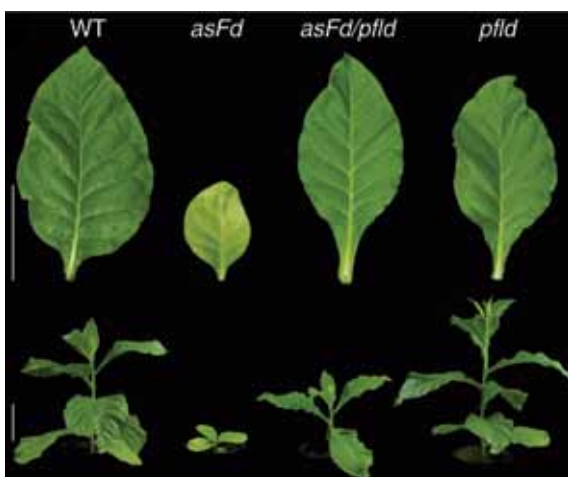
DIRECTOR

Néstor Carrillo



La expresión de flavodoxina en cloroplastos retarda la senescencia foliar. La foto muestra el fenotipo de plantas de 102 días. WT: plantas salvajes, pflD 5-8: plantas transgénicas que expresan flavodoxina.

Expression of a plastid-targeted flavodoxin in transgenic tobacco delays foliar senescence. The picture shows the phenotype of 102 days old plants. WT, wild type plants; pflD 5-8, transgenic plants expressing flavodoxin.



La acumulación de flavodoxina en cloroplastos complementa los fenotipos de deficiencia de ferredoxina (Fd) en plantas de tabaco. Plantas antisentido para Fd (asFd) muestran deficiencias severas en el crecimiento, las cuales son complementadas por la expresión de flavodoxina (pflD).

Flavodoxin accumulation in chloroplasts complements the phenotypes of ferredoxin (Fd)-deficient transgenic tobacco plants. Antisense plants of Fd (asFd) show severe deficiencies in growth which are complemented with the expression of flavodoxin (pflD).

SUBSIDIOS / GRANTS

ANPCyT
CONICET

ESTRUCTURA, PLEGAMIENTO Y FUNCIÓN DE PROTEÍNAS



DIRECTOR

Eduardo A. Ceccarelli
ceccarelli@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 640
Laboratorio Int: 612

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Daniela Catalano Dupuy
Germán Rosano

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Clara Victoria Colombo
Arleth López Rivero
Anabel Soldano
Ivana Parcerisa

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

María Agustina Rossi

ESTRUCTURA, PLEGAMIENTO Y FUNCIÓN DE FLAVOENZIMAS Y DE CHAPERONES MOLECULARES

Estudiamos dos grandes grupos de proteínas: los chaperones moleculares y las flavoenzimas, analizando las relaciones entre sus estructuras y funciones. Estas proteínas, ampliamente distribuidas, cumplen funciones relevantes en procesos fisiológicos normales y durante condiciones de estrés.

FLAVOENZIMAS

Nuestro modelo de trabajo es la flavoenzima ferredoxina (flavodoxina)-NADP⁺ reductasa (FNR), la cual cataliza reacciones que involucran transportadores obligatorios de uno o dos electrones, lo que justifica su participación en el metabolismo de cloroplastos, bacterias, mitocondrias y apicoplastos de parásitos intracelulares obligados. Nuestro interés se enfoca en: 1) las bases estructurales que generan la alta eficiencia catalítica en las FNRs tipo plastídicas,

entre 100 y 200 veces mayor que la de sus contrapartes bacterianas; 2) el mecanismo molecular del proceso catalítico de estas flavoenzimas; 3) la identificación y caracterización de los sustratos naturales de estas FNRs en patógenos como *Leptospira interrogans*, *Toxoplasma gondii* y *Plasmodium falciparum* con el objeto de comprender la inserción metabólica de las mismas.

CHAPERONES MOLECULARES

La importación de proteínas y la homeostasis proteica de organelas son procesos de extraordinaria importancia para la vida celular, tanto en condiciones normales como de estrés. La mayoría de las proteínas de plástidos son sintetizadas en ribosomas citosólicos como precursores de mayor tamaño, siendo sus péptidos tránsitos removidos proteolíticamente luego de ser importados por las organelas. Igualmente, durante el desarrollo normal de la planta y bajo condiciones de estrés ocurre una enorme reconversión proteica en gran parte mediante proteólisis. En estos mecanismos esenciales participan chaperones moleculares. Nuestro grupo estudia la interacción de chaperones moleculares con sustratos artificiales y naturales, con el objeto de determinar las bases moleculares de reconocimiento de sustratos por chaperones de plantas y los mecanismos de regulación que intervienen en estos procesos.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- Clp/Hsp100 chaperones from plant chloroplasts recognize transit peptides by their free N-terminal. Bruch E. M, Rosano G. L, Ceccarelli E. A. (2012) BMC Plant Biol., 12:57
- A highly stable plastidic-type ferredoxin-NADP(H) reductase in the pathogenic bacterium *Leptospira interrogans*. Catalano-Dupuy DL, Musumeci MA, López-Rivero A, Ceccarelli EA. (2011) PLoS One. 6(10):e26736.
- Insights into the CLP/HSP100 chaperone system from chloroplasts of *Arabidopsis thaliana*. Rosano G. L, Bruch E. M, Ceccarelli E. A. (2011). J. Biol. Chem. 286 29671-80.
- Swapping FAD Binding Motifs Between Plastidic and Bacterial Ferredoxin-NADP(H) Reductases. Musumeci, M. A. Botti, H. Buschiazzo, A. and Ceccarelli, E. A. (2011) Biochemistry 50, 2111-2122.

PROTEIN STRUCTURE, FOLDING AND FUNCTION

FLAVOENZYMES AND MOLECULAR CHAPERONES: STRUCTURE, FOLDING AND FUNCTION

We focus our interest on two important groups of proteins: molecular chaperones and flavoenzymes. We study the structure-function relationships as well as the effect of their metabolic insertion in different organisms. These proteins are widely distributed among prokaryotes and eukaryotes. They have relevant roles in cells, either in normal or stressful conditions.

FLAVOENZYMES

Our model enzyme is the ferredoxin-NADP⁺ reductase (FNR). This enzyme catalyzes the electron transfer between mono- and bi-electronic obliged substrates in plastids, mitochondria and bacteria. We focus our interest on the catalytic mechanism of the enzyme at the molecular level. We search for 1) the structural elements involved in FAD binding and catalytic turnover, looking for the structural traits that allow for the large catalytic differences that distinguish plastidic from bacterial FNRs; 2) the catalytic mechanism of FNRs at the molecular level; 3) the functional insertion of a highly efficient FNR in *Leptospira interrogans*, *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum* metabolisms, searching for their natural substrates.

MOLECULAR CHAPERONES

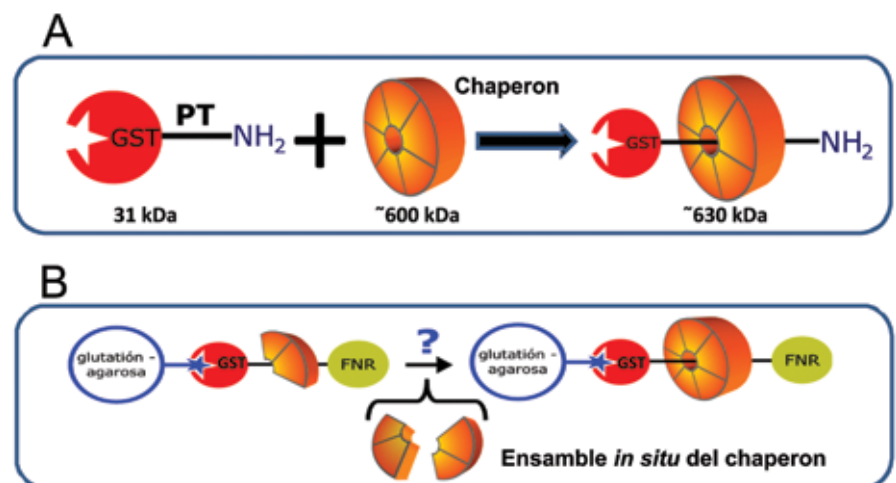
Protein import into chloroplasts and the maintenance of protein homeostasis in plastids are essential processes for the cell life during both normal and stressful conditions. Proteins destined to organelles are synthesized by cytosolic ribosomes as higher molecular mass precursors containing an N-terminal extension called transit peptide, which is subsequently removed by site-

specific proteolysis after translocation. In addition, during both normal plant development and under stress conditions, significant protein turnover occurs largely through proteolysis. In all these mechanisms molecular chaperones are implicated. Among these, one of the most relevant families is the Clp/Hsp100 chaperone family. We are interested in studying the interaction of molecular chaperones with artificial and natural substrates, with the aim of elucidating the molecular basis of substrate recognition as well as the regulation of these processes.



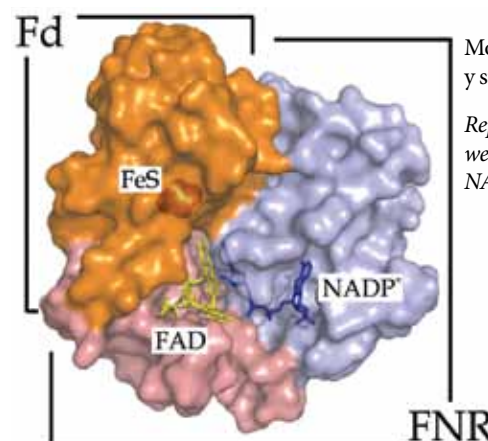
DIRECTOR

Eduardo A. Ceccarelli



Estrategia para determinar la interacción de chaperones con péptidos. Las proteínas unidas son recuperadas mediante fijación a una resina que une GST (glutación reductasa).

Experimental approach to test the interaction between Hsp100 molecular chaperones and peptides. The bound proteins are recovered by binding to a GST affinity resin.



Modelo tripartito de unión entre la enzima FNR y sus dos sustratos: ferredoxina (Fd) y NADP(H).

Representation of the tripartite complex between FNR and its substrates ferredoxin (Fd) and NADP(H).

SUBSIDIOS / GRANTS

ANPCyT
CONICET
NSF-CONICET
MICINN

PROTEÍNAS REDOX Y RESPUESTA ANTIOXIDANTE



DIRECTOR

Néstor Cortez
cortez@ibr-conicet.gov.ar
Sede Facultad
Tel.+54 341 4351235
Int: 110

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

David Staropoli
Santiago Chaillou
Mariana Sartorio

La utilización del oxígeno durante la respiración aeróbica representa una ventaja evolutiva debido a la energía generada por su reducción total a agua. Sin embargo, los inevitables subproductos de su reducción parcial son dañinos para la mayoría de las biomoléculas. Estas Especies Reactivas del Oxígeno (ROS) incluyen peróxidos, y los radicales superóxido e hidroxilo. Los organismos aeróbicos han generado diversos mecanismos antioxidantes, incluyendo enzimas detoxificadoras que destruyen ROS, o reparadoras que actúan sobre el daño producido. Nuestro grupo trabaja sobre modelos procariontes como la bacteria fotosintética *Rhodobacter capsulatus* y diversas cepas de extremófilos recientemente aisladas de lagunas alto-andinas. Nos enfocamos particularmente en el estudio de enzimas redox involucradas en la detoxificación de ROS y en la reparación del daño oxidativo. Nuestra observación de la identidad variable del cofactor metálico

de la superóxido dismutasa mostró la capacidad de *Rhodobacter* para aprovechar la disponibilidad de hierro y manganeso produciendo holoenzimas adaptadas a condiciones redox específicas para respiración o fotosíntesis. Hemos caracterizado además una flavodoxina:NADP(H) reductasa inducida por oxidantes, involucrada en la reparación de centros Fe-S así como en la fijación de nitrógeno. La identificación de sus sustratos, ferredoxinas y flavodoxinas, permitirá conocer su función biológica precisa.

PARTICIPACIÓN DE PROTEÍNAS ANTIOXIDANTES EN MECANISMOS ADAPTATIVOS DE EXTREMÓFILOS

Los humedales altoandinos se caracterizan por las condiciones ambientales extremas como la alta radiación UV, elevada salinidad y alto contenido de arsénico. Esta línea de trabajo se centra en el estudio de la interacción entre la defensa antioxidante y la tolerancia a factores ambientales extremos presente en cepas bacterianas aisladas de humedales andinos ubicados a 4400 m sobre el nivel del mar. Hemos descrito recientemente que aislamientos andinos de *Acinetobacter* presentan alta actividad catalasa, la que podría jugar un papel importante en la tolerancia a la radiación UV y a otras condiciones ambientales extremas.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **UV-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from Andean wetlands display high catalase activity.** Di Capua C., Bortolotti A., Farías M.E., Cortez N. (2011) FEMS Microbiol Lett. 317, 181-189.
- **Mechanistic Insights into Ferredoxin-NADP(H)-Reductase Catalysis Involving the Conserved Glutamate in the Active Site.** Dumit V. I., Essigke T., Cortez N. y Ullmann G. M. (2010) J. Mol. Biol. 397, 814-825.
- **Coenzyme binding and hydride transfer in *Rhodobacter capsulatus* ferredoxin/flavodoxin NADP(H) oxidoreductase.** Bortolotti A., Pérez-Dorado I., Goñi G., Medina M., Hermoso J. A., Carrillo N., Cortez N. (2009) Biochim. Biophys. Acta 1794, 199-210.

REDOX PROTEINS AND ANTIOXIDANT RESPONSE

The use of oxygen during respiration by aerobic cells turned into an evolutive advantage, due to the high energy yield of its reduction to water. However, the unavoidable by-products of oxygen partial reduction are highly toxic and react with all biomolecules. They are commonly referred to as reactive oxygen species (ROS) as the peroxydes, the superoxide and the hydroxyl radical. Aerobic organisms evolved diverse antioxidant mechanisms, including scavenging enzymes that destroy ROS, and repairing enzymes involved in restore normal cell function after oxidative injury took place.

The current work of our group concerns some of the redox enzymes involved in the biological antioxidant response of diverse prokaryotic models, including the photosynthetic bacterium *Rhodobacter capsulatus* and extremophile bacterial isolates from argentine andean lakes. We focus specially on redox enzymes involved in scavenging ROS and in reparation of oxidative damage.

Interested in the activity, structure and regulation of metallo-superoxide dismutase, we could describe how *Rhodobacter* displayed its ability to exploit natural availability of iron and manganese to produce different holoenzymes adapted to specific redox conditions during aerobic or photosynthetic metabolism. The structural features of an oxidant responsive flavodoxin:NADP(H) reductase probably involved in the reparation of damaged Fe-S clusters and in nitrogen fixation are studied as well. The identification of its native protein substrates (ferredoxins and flavodoxins) will enlighten its actual biological function.

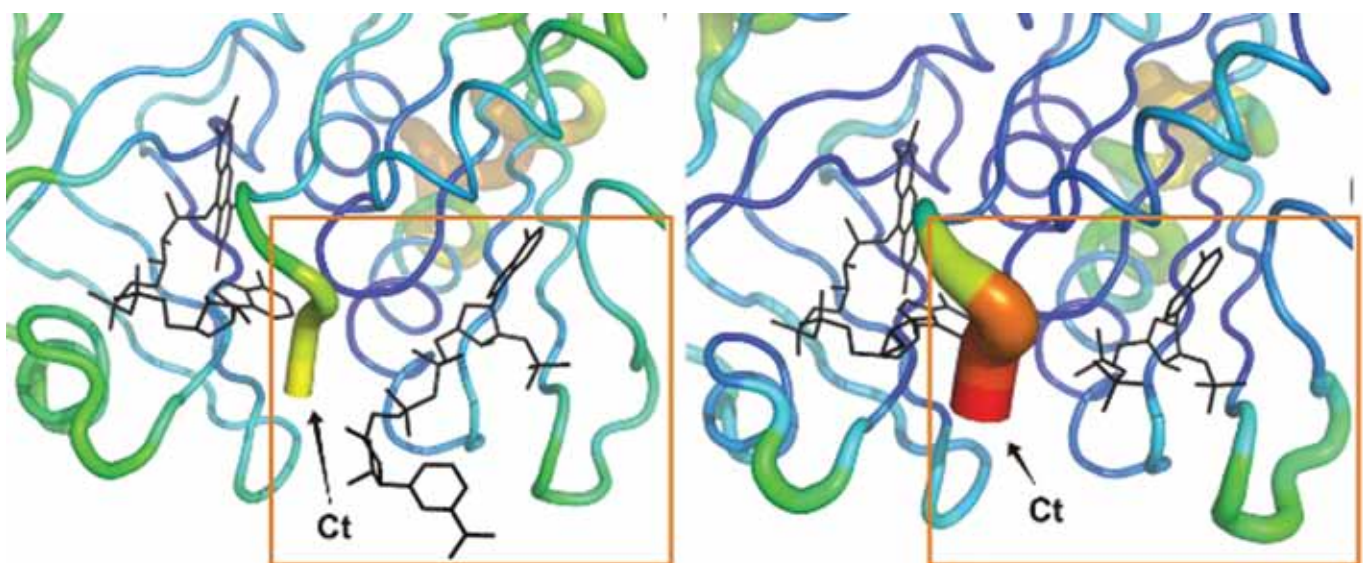
INVOLVEMENT OF ANTIOXIDANT PROTEINS IN ADAPTATIVE MECHANISMS OF EXTREMOPHILE BACTERIA

Andean wetlands are characterized by extreme environmental conditions such as high UV radiation, elevated salinity and arsenic content. A research line of our group concerns



DIRECTOR
Néstor Cortez

the study of the interaction between antioxidant mechanisms and the tolerance to the extreme environment present in bacterial isolates collected from High Andean wetlands located 4400m above sea level. We observed that a particularly high catalase activity displayed by *Acinetobacter* Andean isolates could play an important role in tolerance towards high UV radiation and extreme environmental conditions.

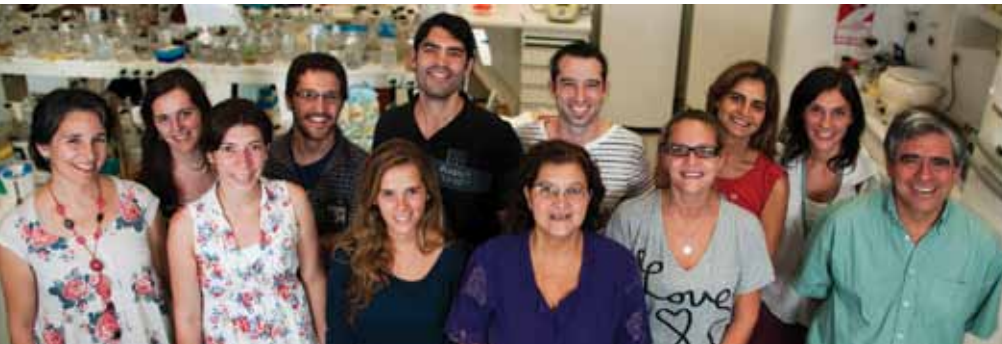


La movilidad de la extensión C-terminal presente en las formas bacterianas de la flavodoxina reductasa FPR, obtenida luego de cristalografía de los complejos enzima:nucleótido permitió visualizar su función en la modulación de la interacción de la proteína con su sustrato y de su actividad (Bortolotti et al., 2010)

The mobility of the C-terminal tail of bacterial reductases (FPRs) was detectable through biochemical and structural analysis, proving its involvement during catalysis (Bortolotti et al., 2010)

SUBSIDIOS / GRANTS
CONICET

FISIOLOGÍA MICROBIANA



DIRECTOR

Diego de Mendoza
demendoza@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 634
Laboratorio Int: 621

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Daniela Albanesi
Silvia Graciela Altabe
Larisa Estefanía Cybulski
María Cecilia Mansilla

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Natalia Martin
Diego Mario Ruiz
Diego Sastre

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Lorena Chazarreta-Cifre
Verónica Diez
María Eugenia Inda
Lucía Porrini
Georgina Reh
Emilio Saita

CONTROL DE LA HOMEOSTASIS DE LOS LÍPIDOS DE MEMBRANA EN BACTERIAS GRAM-POSITIVAS

El control homeostático de los lípidos es fundamental para el funcionamiento normal de las membranas celulares de los diferentes tejidos y organelas en la mayoría de los organismos vivos. Por ejemplo, organismos unicelulares como las bacterias remodelan la composición de los lípidos de membrana en respuesta a cambios ambientales que comprometen su supervivencia. La elucidación de las bases moleculares de estos mecanismos adaptativos es fundamental para la microbiología, incluyendo la

microbiología clínica y la microbiología industrial. Nuestro laboratorio investiga los mecanismos moleculares por los cuales las bacterias Gram-positivas controlan la biosíntesis de los lípidos de membrana en respuesta a señales extra- e intracelulares. Las estrategias experimentales intentan dilucidar estos mecanismos utilizando a la bacteria modelo no-patógena *Bacillus subtilis*. Basado en estos descubrimientos, nuestro laboratorio busca identificar blancos específicos para el tratamiento efectivo de infecciones causadas por bacterias Gram-positivas patógenas para el hombre.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **A Novel Two-Gene Requirement for the Octanoyltransfer Reaction of *Bacillus subtilis* Lipoic Acid Biosynthesis.** Martin, N., Christensen, Q., Mansilla, M. C., Cronan, J. E. and de Mendoza, D. (2011) Mol. Microbiol. 80, 335-349.
- **Membrane Thickness Cue for Cold Sensing in a Bacterium** Cybulski, L. E., Martin, M., Mansilla, M. C., Fernandez, A. and de Mendoza, D. (2010). Curr. Biol. 20, 1539-1544.
- **Structural plasticity and catalysis regulation of a thermosensor histidine kinase.** Albanesi, D., Martín, M., Trajtenberg, F., Mansilla, M. C., Haouz, M., Alzari, P., de Mendoza, D. and Buschiazzi, A. (2009) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 106, 16185-16190.

MICROBIAL PHYSIOLOGY

CONTROL OF MEMBRANE LIPID HOMEOSTASIS IN GRAM-POSITIVE BACTERIA

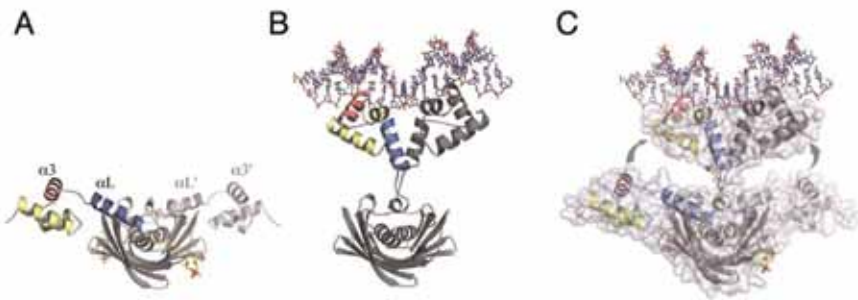
Bacterial survival depends on membrane lipid homeostasis and on the ability to adjust lipid composition to acclimatize the bacterial cell to different environments. Thus, it is clear that an understanding of these processes is fundamental to microbiology, including industrial and clinical microbiology, and

ultimately for understanding cell signaling mechanisms conserved in multicellular organisms. Our laboratory investigates the mechanisms by which model and pathogenic Gram-positive bacteria control the biophysical properties of their membrane phospholipids in response to extra and intra-cellular signals. Our discoveries are expected to provide unique targets for more effective treatments of Gram-positive bacterial infections.



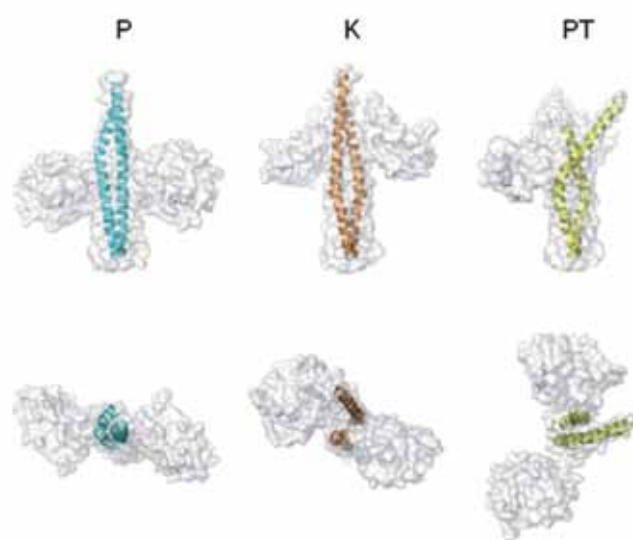
DIRECTOR

Diego de Mendoza



Mecanismo de acción de FapR, un regulador global de la síntesis de lípidos en bacterias Gram-positivas, muchas de ellas patógenos importantes para los humanos.

Mechanism of action of FapR, a global regulator of lipid synthesis in Gram-positive bacteria, including important human pathogens.



Mecanismo molecular para la regulación de las actividades catalíticas del sensor de temperatura DesK de *Bacillus subtilis*.

*Molecular mechanism for the catalytic regulation of the thermosensor DesK from *Bacillus subtilis*.*

SUBSIDIOS / GRANTS

NIH
ANPCyT
CONICET

NEUROBIOLOGÍA

ESTRUCTURAL Y MOLECULAR



DIRECTOR

Claudio O. Fernández
fernandez@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 731
Laboratorio Int: 732
RMN Int: 733

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Ariel A. Valiente Gabioud
Maria Laura Orcellet
Maria E. Llases
Marco C. Miotto
Pablo S. Peralta

METALOPROTEÍNAS Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

El objetivo general es estudiar interacciones metal-proteína con implicancia biológica en la etiología de la enfermedad de Parkinson, donde la proteína involucrada es alfa-sinucleína. Combinando nuestra vasta experiencia en el estudio de sistemas de metalo-proteínas con el desarrollo metodológico en el área de la espectroscopia de RMN diseñamos una estrategia multidisciplinaria a fin de caracterizar las interacciones metal-proteína en sinucleinopatías con un nivel de resolución comparable al descrito en la enfermedad de Alzheimer y de priones. El objetivo específico es diseñar un esquema farmacológico basado en la generación de compuestos con propiedades quelantes y capacidad para secuestrar iones metálicos de las proteínas (y/o formaciones amiloides) implicadas en la génesis de enfermedades neurodegenerativas. Se utilizan técnicas de fluorescencia, microscopía elec-

trónica, dicroísmo circular, calorimetría por titulación, resonancia paramagnética electrónica, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas y técnicas electroquímicas (voltametría cíclica).

MECANISMO MOLECULAR, TÓXICO Y ESTRUCTURAL DE PROCESOS DE AMILOIDOGÉNESIS PROTEICA: DESCUBRIMIENTO Y DISEÑO RACIONAL DE DROGAS ANTIAMILOIDES

El proceso de amiloidogénesis proteica es considerado la causa principal de varios desórdenes neurodegenerativos con consecuencias fatales, como son las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer. A la fecha no existe una terapia preventiva para el tratamiento de estos desórdenes. El objetivo general es el diseño de un esquema terapéutico basado en la generación de nuevos compuestos antiamiloides que inhiban el proceso de formación de agregados amiloides con mayor eficacia y especificidad. Las proteínas que son estudiadas son alfa-sinucleína humana, el péptido A-beta, en sus variantes 1-40 y 1-42, la proteína tau, la proteína prion y la proteína huntingtonina. El trabajo abarca estudios estructurales por RMN en solución y en fase sólida (fibras amiloides), los cuales se combinan con estudios de cinética de agregación in vitro y de toxicidad sobre cultivos de células y en modelos animales.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Bioinorganic chemistry of copper coordination to alpha-synuclein: Relevance to Parkinson's disease.** Binolfi A, Quintanar L, Bertoncini CW, Griesinger C, Fernández CO. (2012) *Coord Chem Rev* 256:2188-2201.
- **Exploring the Structural Details of Cu(I) Binding to α -Synuclein by NMR Spectroscopy.** (2011) Binolfi A, Valiente-Gabioud AA, Duran R, Zweckstetter M, Griesinger C, Fernandez CO. *J Am Chem Soc.* 133:194-196.
- **Towards the discovery of effective polycyclic inhibitors of alpha-Synuclein amyloid assembly.** Lamberto GR, Torres-Monserrat V, Bertoncini CW, Salvatella X, Zweckstetter M, Griesinger C, Fernandez CO. (2011) *J Biol Chem*, 286:32036-32044.

MOLECULAR AND STRUCTURAL NEUROBIOLOGY

METALLOPROTEINS AND BRAIN DISEASES

The general purpose of the research in this field is to study metal-protein interactions having a potential role in the etiology of Parkinson Disease and related synucleinopathies, where the target protein is alpha-synuclein. Combining our long experience on metal-protein systems with the development of novel NMR structural techniques we have designed a multidisciplinary approach to establish the role of metal-protein interactions in synucleinopathies at the molecular resolution currently available for other amyloidoses as Alzheimer and prion diseases. To pursue these goals we combine the use of Fluorescence spectroscopy, Electron microscopy, Circular Dichroism spectroscopy (CD), Isothermal Titration Calorimetry (ITC), Electronic Paramagnetic Resonance spectroscopy (EPR), Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy (NMR), Mass spectrometry (MALDI-MS) and electrochemical techniques such as cyclic voltametry.

MOLECULAR, STRUCTURAL AND TOXIC MECHANISMS OF PROTEIN AMYLOIDOSIS: TOWARDS THE DISCOVERY AND RATIONAL DESIGN OF FUNCTIONAL AMYLOID INHIBITORS

One common and defining feature of protein misfolding diseases is the formation and deposition of amyloid-like fibrils. Currently, no preventive therapy is available for Parkinson and Alzheimer diseases. The detailed understanding of the phenomenon of amyloid fibrillation and its inhibition is therefore highly clinically important. The general purpose of our research in this field is to study the structural and toxic mechanisms related to amyloid formation and unders-

tand the structural and molecular basis behind the aggregation inhibitory effects of small molecules in order to advance in the rational design of a therapeutic strategy based on amyloid inhibitors. The amyloid proteins that constitute the focus of our research are alpha-synuclein, A-beta peptide (1-40; 1-42), tau protein, prion protein and huntingtin. To pursue these goals we propose a multidisciplinary approach that combines the use of genetic engineering and structural biology techniques with aggregation kinetic studies in vitro and toxicity assays on cell lines and animal model systems.



DIRECTOR

Claudio O. Fernández

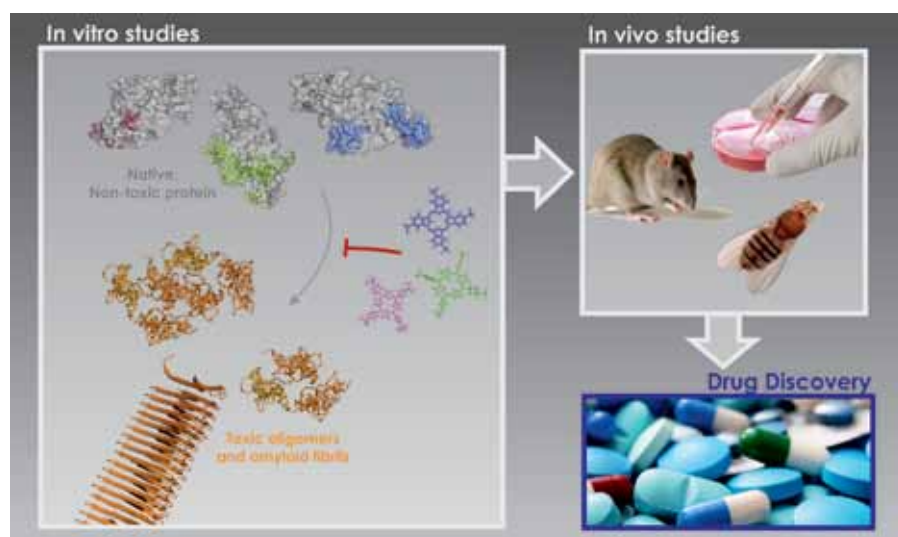
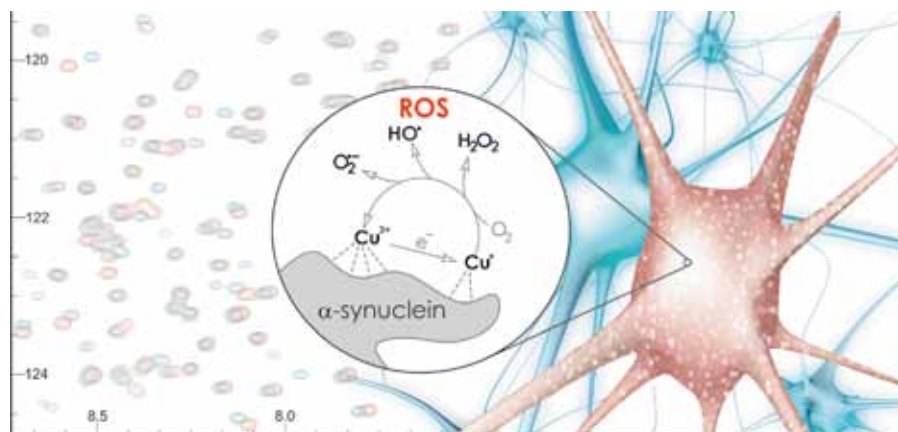
SUBSIDIOS / GRANTS

ANPCyT-FONCyT

CUAA-DAHZ Center

Max Planck Society (MPG)

Alexander Von Humboldt Foundation



PATOGÉNESIS BACTERIANA



DIRECTOR

Eleonora García Vescovi
garciavescovi@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 657
Laboratorio Int: 622

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Gabriela Mediavilla
Javier F. Mariscotti

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Gisela Di Venanzio
Gastón Viarengo
Tatiana Stepanenko
Roberto Bruna

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Martina Lázzaro

Nuestro grupo de trabajo tiene por objetivo central dilucidar los procesos de interacción de las bacterias patógenas con el organismo hospedador, caracterizando los circuitos regulatorios que controlan la expresión génica y el mecanismo de acción de factores de virulencia que determinan el proceso infeccioso. En *Salmonella enterica*, nos hemos abocado al análisis del sistema “de dos componentes” PhoP/PhoQ, sistema de transducción de señales que regula la expresión de más de 60 genes involucrados en la homeostasis de Mg²⁺, la resistencia a péptidos microbicidas, la internalización en células no fagocíticas, y la sobrevivencia de *Salmonella* en diferentes etapas extra e intra-hospedador del ciclo de vida de la bacteria. Teniendo en cuenta que los productos naturales son fuente de diversidad y complejidad estructural, y que dicho potencial puede amplificarse a través de diversificación química, actualmente

estamos dedicados al rastreo e identificación de moléculas capaces de actuar como señales moduladoras de PhoP/PhoQ, como plataforma para el desarrollo de nuevas estrategias antimicrobianas.

Con el propósito de analizar la interacción bacteria oportunista-hospedador, desarrollamos un modelo de invasión de *Serratia marcescens* en células epiteliales. Mediante ensayos de co-localización con marcadores de tráfico intracelular mostramos que *Serratia* no es sólo capaz de invadir células epiteliales, sino también de promover un mecanismo autofágico no canónico, y replicarse en vacuolas autofágicas cuya fusión con compartimientos lisosomales se halla inhibida. Estos hallazgos señalaron que *Serratia* manipula el tráfico vesicular, subvirtiendo mecanismos de inmunidad celular innata. Paralelamente, demostramos que el ECA, exopolisacárido altamente conservado en enterobacterias, de función hasta el presente desconocida, integra un circuito adaptativo de respuesta a estrés periplásmico y modula la actividad del sistema de fosfotransferencia RcsCDB. Mostramos que, en *Serratia*, RcsCDB regula la capacidad mótil, la expresión y secreción de exoproteínas, y la génesis de vesículas de membrana externa portadoras de determinantes de patogenicidad.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **The PhoP/PhoQ system and its role in the pathogenesis of *Serratia marcescens*.** Journal of Bacteriology. 124, 2949-2961. Barchiesi, J., Castelli, M.E., Di Venanzio, G., Colombo, M.I. and García Vescovi, E. (2012).
- ***Serratia marcescens* is able to survive and proliferate in autophagic-like vacuoles inside non-phagocytic cells.** PLoS ONE. 6 (8) e24054. Fedrigo, G.V., Campoy, E., Di Venanzio, G., Colombo, M.I. and García Vescovi, E. (2011).
- **The Rcs signal transduction pathway is triggered by ECA structure alterations in *Serratia marcescens*.** Journal of Bacteriology. 193(1):63-74. Castelli, M.E. and García Vescovi, E. (2011).
- **Cytolocalization of the PhoP response regulator in *Salmonella enterica*: modulation by extracellular Mg²⁺ and by the SCV environment.** Molecular Microbiology 70: 479-493. Sciara, M.I., Spagnuolo, C., Jares-Erijman, E. and García Vescovi, E. (2008).

BACTERIAL PATHOGENESIS

My research group devotes to analyze the mechanisms that govern bacterial virulence. Our aim is to elucidate gene expression regulatory networks and mechanisms of action of virulence factors that determine the infective process.

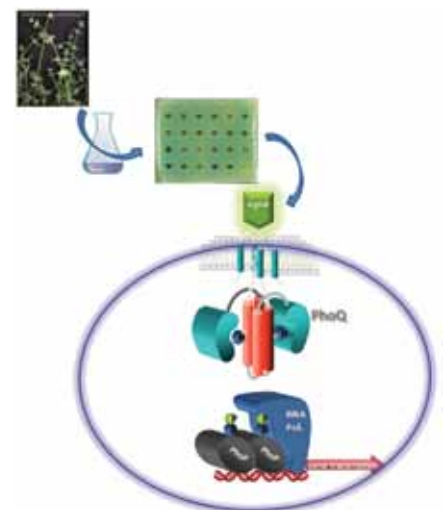
In *Salmonella*, we have largely examined the “two-component” PhoP/PhoQ regulatory system. This signal transduction system governs the expression of more than 60 genes involved in Mg²⁺ homeostasis, resistance of microbicidal peptides, internalization into non-phagocytic cells and survival of *Salmonella* in different steps of its extra and intra-host life cycle. Taking into account that natural products are a source of enormous structural diversity and complexity, and that this potential can be amplified by chemical diversification, we are carrying out a systematic screen of natural and chemically modified plant extracts to find compounds that modulate PhoP/PhoQ activity. These compounds will be used as platforms for the rational design of new antimicrobial strategies.

To examine opportunistic bacteria-host interaction, we set up a *Serratia* invasion model in cultured epithelial cells. Colocalization assays using intracellular traffic markers showed that *Serratia* is not only able to invade but also to promote autophagy and replicate inside autophagic-like vacuoles, which delivery to lysosomals is stalled. These findings show that *Serratia* manipulates intracellular traffic, subverting host innate immune responses. We are dedicated to characterize *Serratia* intracellular traffic pathways and identify bacterial effectors involved in this process. In parallel, we showed that the enterobacterial common antigen (ECA), an enterobacterial conserved exopolysaccharide with unknown function, triggers a stress response adaptive circuit mediated by the RcsCDB signal transduction phosphorelay. We showed that, by modulating RcsCDB activity, ECA biogenesis controls bacterial motility, expression and secretion of exoproteins and the biogenesis of outer membrane vesicles that are vehicles for the delivery of virulence factors.



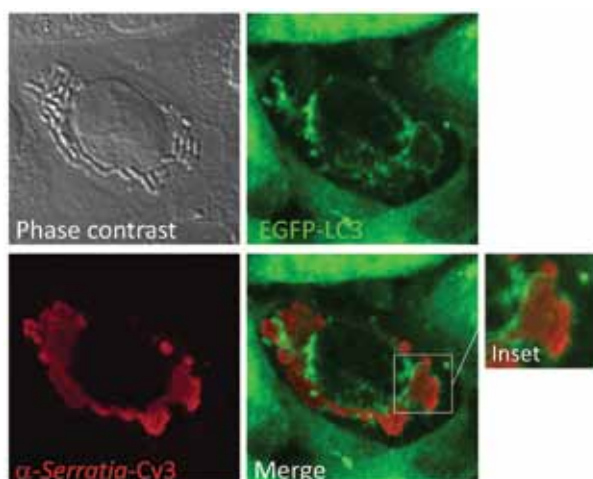
DIRECTOR

Eleonora García Vescovi



Esquema: rastreo bioguiado de compuestos de origen vegetal naturales y químicamente modificados que modulen la actividad del sistema PhoP/PhoQ de *Salmonella*, con el fin de utilizarlos como plataformas para el diseño racional de nuevas estrategias antimicrobianas.

Sketch: bioguided screening of natural and chemically modified compounds of plant origin that modulate Salmonella PhoP/PhoQ transduction system activity to be used as chemical platforms for the rational design of new antimicrobial strategies.



Serratia marcescens sobrevive y se replica en vacuolas con características de autofagosomas, y es capaz de evadir los mecanismos de eliminación celular. Imagen obtenida mediante microscopía confocal: células CHO/EGFP-LC3 (fluorescencia verde) invadidas con *Serratia marcescens* (fluorescencia roja).

Serratia marcescens survives and replicates inside epithelial cells in autophagic-like vacuoles, and is able to circumvent host cell eradication mechanisms. Image obtained by confocal microscopy: CHO/EGFP-LC3 cells (green fluorescence) invaded by *Serratia marcescens* (red fluorescence).

SUBSIDIOS / GRANTS

ANPCyT

CONICET

Provincia (SF)

VIRUS ONCOGÉNICOS



DIRECTOR

Daniela Gardiol
gardiol@ibr-conicet.gov.ar
Sede Facultad
Tel. +54 341 4351235
Int: 134

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Ana Laura Cavatorta
Adriana Giri

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Florencia Facciuto
Marina Bugnon Valdano
Federico Marziali

ESTUDIO DE LA CONTRIBUCIÓN DE FACTORES CELULARES Y VIRALES EN LOS PROCESOS ONCOGÉNICOS ASOCIADOS A INFECCIONES VIRALES

Los virus oncogénicos contribuyen a un 15-20% de los tumores a nivel mundial y por ello, el conocimiento de su potencial oncogénico facilitaría la prevención y tratamiento de las patologías asociadas. En el caso del cáncer cervical, uno de los tumores más frecuentes en mujeres, está asociado a infecciones por papilomavirus humanos (HPV) de alto riesgo.

Así, uno de los intereses de nuestro grupo es el estudio de los mecanismos carcinogénicos de HPV, desde el punto de vista de la disrupción de la polaridad celular. E6, una de las oncoproteínas de HPV, se une e interfiere con la función de un grupo de proteínas celulares que poseen el dominio de interacción proteica PDZ (PSD95, Dlg, ZO-1), componentes

de los complejos de adhesión y polaridad celular, y que participan del control de la proliferación.

Nuestro grupo tiene como ejes básicos de investigación dos líneas principales. Una de ellas referida al análisis de los diferentes mecanismos de regulación de la expresión de oncosupresores relacionados con la polaridad celular y cuya función se ve perturbada durante la progresión maligna. La otra consiste en profundizar el análisis de la interacción E6-PDZ y su interferencia con la polaridad celular y los mecanismos de transducción de señales. En particular, analizamos la interferencia con el complejo de polaridad Par, ubicado en las uniones tipo *tight* e implicado en la distribución de lípidos de membrana. Estamos extendiendo estos estudios a proteínas derivadas de otros virus tumorales que presentan también la capacidad de interactuar con proteínas PDZ, lo que evidencia a este mecanismo como un importante evento conservado en la patogénesis viral. Considerando que la pérdida de la polaridad celular es una característica de los mecanismos carcinogénicos, los datos obtenidos a partir de este proyecto aportarán al conocimiento integral de los procesos de progresión maligna.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Differential expression of PDZ domain-containing proteins in human diseases - challenging topics and novel issues.** FEBS Journal. 279, 3538-48. Facciuto, F., Cavatorta, A.L., Bugnon Valdano, M., Marziali, F. and Gardiol, D. (2012).
- **Regulation of Translational Efficiency by Different Splice Variants of the DLG1 5'-UTR.** FEBS Journal. 278, 2596-608. Cavatorta, A.L., Facciuto, F., Bugnon Valdano, M., Giri, A., Banks, L. and Gardiol, D. (2011).
- **Human and primate tumour viruses use PDZ binding as an evolutionarily conserved mechanism of targeting cell polarity regulators.** Oncogene. 28, 1-8. Tomaic, V., Gardiol, D., Massimi, P., Ozbun, M., Myer, M. and Banks, L. (2009).
- **Cloning and functional analysis of the promoter region of the human Disc large gene.** Gene. 424, 87-95. Cavatorta, A.L., Giri, A.A., Banks, L. and Gardiol, D. (2008).

ONCOGENIC VIRUSES

ANALYSIS OF CELLULAR AND VIRAL FACTORS THAT CONTRIBUTE TO THE CARCINOGENESIS ASSOCIATED TO VIRUS INFECTIONS

It is estimated that viral infections contribute to 15–20% of all human cancers, and the knowledge of the molecular mechanisms involved in viral oncogenesis would help to improve the prevention and treatment of the associated pathologies. Cervical cancer, one of the most common cancer affecting women in the world, is associated to HPV infections and these viruses were defined as truly carcinogenic agents. In this sense, our group is interested in the study of the molecular mechanisms involved in the HPV-associated carcinogenesis, focusing on the pathways related to cell polarity disruption. The E6 protein, one of the high-risk HPV's oncoproteins, interacts with a group of cell proteins bearing the interaction domain PDZ (PSD95, Dlg, ZO-1). These

PDZ proteins belong to the adhesion and polarity complexes and participate in signal transduction mechanisms that regulate cell proliferation.

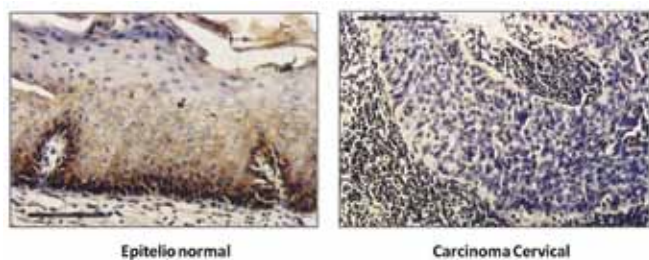
We work on two main research lines. One of them consists in the analysis of different molecular mechanisms regulating the expression of oncosuppressors involved in the control of cell polarity that are E6 targets and whose functions are altered during malignant progression. The other one is related to the analysis of the processes by which the interaction of E6 oncoprotein with PDZ proteins interferes with cell polarity and the signal transduction pathways. In particular, we analyze the Par polarity complex that localizes at the tight junctions and is involved in the correct distribution of membrane lipids. We are also extending our studies to proteins derived from other tumor viruses that also have the ability to interact with PDZ cell proteins, indi-



DIRECTOR

Daniela Gardiol

cating that this mechanism should be an important conserved event in viral pathogenesis. Since the loss of polarity is a hallmark of carcinogenesis, the data derived from this project will contribute to the integral understanding of the progression to malignancy.



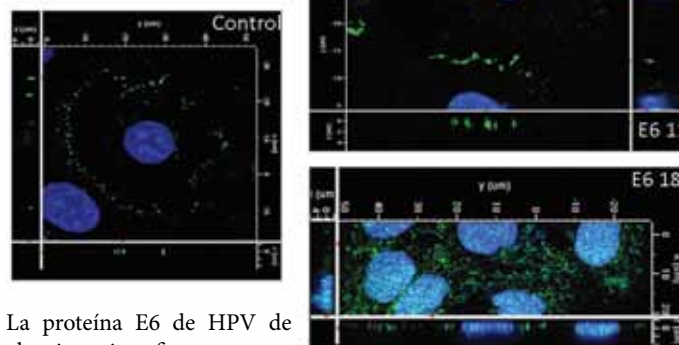
Epitelio normal

Carcinoma Cervical

Expresión diferencial de la proteína de polaridad celular Disc Large (DLG1) durante el desarrollo de cáncer cervical.

DLG1 es un blanco de la proteína E6 de HPV involucrado en el control de la polaridad celular. Durante el proceso de transformación maligna, asociado a infecciones por HPV, se observa una marcada disminución en los niveles de DLG1 que normalmente se distribuye en los bordes celulares (flecha).

Differential expression of the DLG1 polarity protein during cervical cancer development. DLG1, target of the HPV E6 proteins, presents PDZ domains and is involved in the control of cell polarity. The levels of DLG1 oncosuppressor (normally distributed at the cell borders, arrow) are markedly reduced during the HPV-associated malignant progression.



La proteína E6 de HPV de alto riesgo interfiere con componentes de las uniones intercelulares importantes en la regulación de la polaridad celular.

Par3 es un componente del complejo de polaridad Par; su distribución apical en las uniones intercelulares (z- stack, control) se mantiene en líneas que expresan E6.11 (E6 de HPV-11 de bajo riesgo oncogénico), mientras que se observa una importante deslocalización de Par3 en presencia de E6.18 (E6 de HPV-18 de alto riesgo oncogénico).

Expression of high-risk HPV E6 oncoproteins interferes with components of the polarity machinery. The expression and localization of Par3, a component of the Par polarity complex, was analyzed by IF (Green). The apical distribution of Par3 at cell junctions (z stacks) was maintained in cells expressing E6.11 (E6 from low risk HPV-11) but it was markedly altered in the presence of E6.18 (E6 from high risk HPV-18).

SUBSIDIOS / GRANTS

UNR

ANPCyT

PROVINCIA (SF)

ONCOLOGÍA MOLECULAR



DIRECTOR

Javier E. Girardini
girardini@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 651
Laboratorio Int: 615

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Solange Ibarra

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Carla Borini

BASES MOLECULARES DE LA AGRESIVIDAD TUMORAL

Nuestro grupo está interesado en caracterizar los mecanismos involucrados en el desarrollo de metástasis. En particular, nos concentramos en comprender de qué manera las células tumorales explotan las vías de señalización para generar circuitos oncogénicos. La presencia de elevados niveles de Pin1 es una alteración frecuente en tumores humanos. Pin1 traduce eventos de fosforilación en cambios conformacionales que repercuten en la funcionalidad de las proteínas sustrato, y por lo tanto, alteraciones en su función podrían desequilibrar la acción coordinada de muchas vías. Sin embargo, su capacidad de actuar sobre varios sustratos hace difícil comprender en qué condiciones podría colaborar con eventos patológicos. Con el objeto de caracterizar los mecanismos activados por la desregulación de Pin1, estamos utilizando

embriones de pez cebra como biosensores capaces de detectar el efecto de lesiones oncogénicas sobre las vías de señalización a través del estudio de alteraciones en la embriogénesis. De esta forma es posible identificar vías de señalización y tipos celulares sensibles a señales oncogénicas mediante un estudio global *in vivo*, en el cual se preserva el entramado de interacciones directas e indirectas entre células, imposible de reproducir en cultivos celulares.

Las mutaciones *missense* en el gen de p53 son una de las lesiones más frecuentes del cáncer. Estas proteínas mutantes adquieren nuevas funciones que transforman una eficiente vía de supresión tumoral en un mecanismo de pro-metástático. Pin1 amplifica la función de p53 mutante, estableciendo un eje molecular que conecta señales oncogénicas con la activación de mecanismos de agresividad. Nuestro trabajo busca comprender este fenómeno estudiando los mecanismos a través de los cuales ambas proteínas alteran la expresión génica en células tumorales.

Además, estamos analizando el efecto de la inhibición de Pin1 sobre la respuesta a distintas drogas en cultivos celulares, con el objeto de evaluar su potencialidad para el diseño de estrategias terapéuticas

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **A Pin1/Mutant p53 Axis Promotes Aggressiveness in Breast Cancer.** Girardini, J.E., Napoli, M., Piazza, S., Rustighi, A., Marotta, C., Radaelli, E., Capaci, V., Jordan, L., Quinlan, P., Thompson, A., Mano, M., Rosato, A., Crook, T., Scanziani, E., Means A.R., Lozano, G., Schneider, C., and Del Sal, G. *Cancer Cell*. 20, 79-91. (2011).
- **Improving pharmacological rescue of p53 function: RITA targets mutant p53.** Girardini, J.E., Del Sal, G. *News & Views. Cell Cycle*. 9 (11), 2059-2062 (2010).
- **Peptide Aptamers targeting mutant p53 induce apoptosis in tumor cells** Guida E., Bisso A., Fenollar-Ferrer C., Napoli M., Anselmi C., Girardini J.E., Carloni P. and Del Sal G. (2008). *Cancer Research*. 68, 6550-6558.

MOLECULAR ONCOLOGY

MOLECULAR BASES OF TUMOR AGGRESSIVENESS

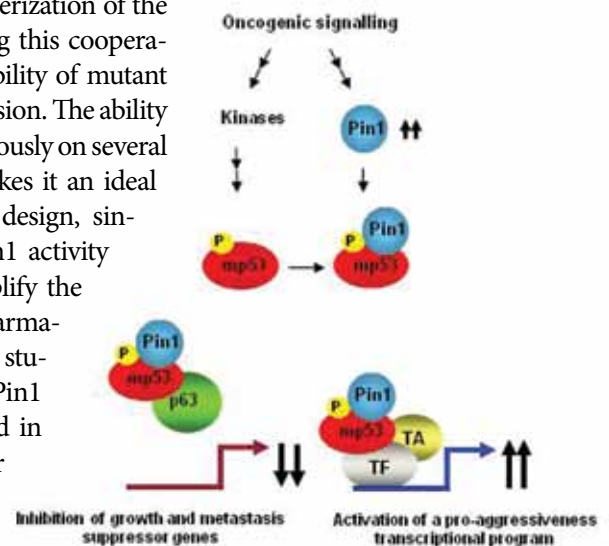
The main interest of our lab is the characterization of the molecular bases of tumor aggressiveness. In the vast majority of cancers lethality is associated to the development of metastasis. A prominent role in this process is played by signalling pathways which become entangled in oncogenic circuits that reprogram cell behaviour. We are interested in understanding how these circuits promote aggressive phenotypes. Pin1 acts as a global modulator of cell signalling able to change the response to a combination of stimuli by selectively acting on phosphorylated protein substrates. Abnormally high Pin1 levels may contribute with tumor progression by perturbing cell signalling. To deal with the daunting complexity of oncogenic signalling we are using zebrafish embryos as biosensors able to unveil the mechanisms activated by oncogenic lesions *in vivo*. Studying alterations in embryogenesis we are trying to understand which signalling pathways and cell types may be affected by Pin1 misfunction.

A particularly deleterious connection in oncogenic circuitry is the cooperation between Pin1 and p53 point mutants. Missense mutations on the p53 gene are frequently found in human tumors and p53 point mutants acquire new functions that subvert an efficient tumor suppressor pathway into a mechanism of tumor aggressiveness that promotes metastasis. Through binding and amplification of mutant p53 oncogenic function, Pin1 and mutant p53 establish a molecular axis that links oncogenic signalling with downstream mechanisms of aggressiveness. We are working on the characterization of the mechanisms underlying this cooperation focusing on the ability of mutant p53 to alter gene expression. The ability of Pin1 to act simultaneously on several different substrates makes it an ideal candidate for therapy design, since manipulation of Pin1 activity may contribute to amplify the response elicited by pharmacologic agents. We are studying the potential of Pin1 inhibition to be applied in combined therapies for cancer treatment.



DIRECTOR

Javier E. Girardini



Representación esquemática del mecanismo propuesto para la cooperación de Pin1 y p53 mutante en el desarrollo de fenotipos tumorales agresivos. P, grupo fosfato; TA, activador transcripcional; TF, factor de transcripción.

Schematic representation of the mechanism proposed for the concerted action of Pin1 and Mutant p53 in the promotion of an aggressive tumor phenotype. P, phosphate group; TA, transcriptional activator; TF, transcription factor.

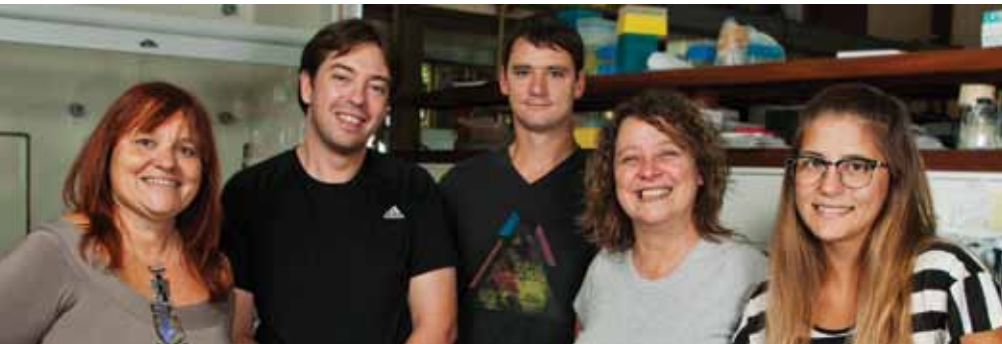


Líneas transgénicas de pez cebra. Los peces que expresan proto-oncogenes fusionados a GFP representan una valiosa herramienta para el estudio de mecanismos oncogénicos.

Transgenic zebrafish. Fish expressing proto-oncogenes fused to GFP provide a valuable tool to study oncogenic mechanisms.

SUBSIDIOS / GRANTS
INC
ANPCyT
CONICET

VIROLOGÍA HUMANA



DIRECTOR

Adriana Giri
giri@ibr-conicet.gov.ar
Sede Facultad
Tel. +54 341 4351235
Int: 135

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Daniela Gardiol

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Diego Chouhy

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Germán R. Perez
Elisa Bolatti

La epidemiología molecular de infecciones virales integra herramientas de biología molecular y de epidemiología tradicional a fin de detectar y caracterizar los virus más prevalentes en una región, determinar la emergencia de nuevos virus y conocer su impacto en la patología humana, tanto a nivel individual como poblacional. Las líneas de investigación de este grupo apuntan al desarrollo de herramientas biotecnológicas dirigidas a la búsqueda de marcadores moleculares para el diagnóstico y el seguimiento de infecciones virales que afectan a los seres humanos.

Estamos interesados en la epidemiología molecular de las infecciones por HPV en distintos epitelios y en la caracterización de los nuevos virus identificados. Hemos desarrollado varias metodologías de tamizaje mo-

lecular que permiten detectar la mayoría de los tipos de HPV involucrados en infecciones de piel y mucosas. Con estos instrumentos hemos realizado el primer estudio de prevalencia de la infección por HPV en cérvix en mujeres no vacunadas cuyos resultados sientan las bases para evaluar a futuro el eventual reemplazo de tipos post-vacunación masiva en nuestro país. Hemos desarrollado metodologías ultrasensibles para la detección e identificación de HPV en muestras de piel que permitieron la caracterización de HPV-115 (Beta-PV especie 3) y de HPV-156 (Gama-PV con especie por definir), primeros genomas de HPV en ser descritos en Argentina y Sudamérica.

En relación a los virus con genoma de ARN, hemos generado controles internos competitivos estables a 4°C con una estrategia versátil y de bajo costo para su uso en reacciones de RT-PCR convencional o en tiempo real. Esta estrategia ha servido como punto de partida para el desarrollo de ensayos de detección de HCV y HIV-1 destinados al tamizaje molecular de donantes de sangre y puede ser adaptada para otros virus con genoma a ARN u otros targets constituidos por ARN.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **New generic primer system targeting mucosal/genital and cutaneous human papillomaviruses leads to the characterization of HPV 115, a novel Beta-papillomavirus species 3.** *Virology.* 397(1), 205-216. Chouhy, D., Gorosito, M., Sánchez, A., Serra, E.C., Bergero, A., Fernandez Bussy, R., Giri, A.A. (2010).

HUMAN VIROLOGY

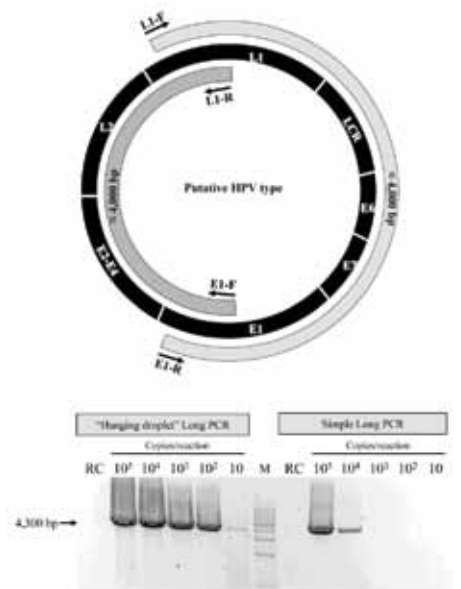
Molecular epidemiology of viral infections integrates molecular biology tools and traditional epidemiology to detect and characterize the most prevalent viruses in a region, to determine the emergence of new viral strains and to understand its impact on human pathology, both at individual and population level. Our group is committed in the development of biotechnological tools directed at finding molecular markers for diagnosis and follow-up of viral infections affecting humans. This group is interested in the molecular epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections in the various epithelia and in the characterization of the novel virus identified. We have developed several methodologies of molecular screening that allow detecting most HPV types that are involved in skin and mucosal infections. With these tools we have performed the first study

on prevalence of cervical HPV infection in unvaccinated women whose results provide a basis for evaluating the eventual type replacement post-vaccination in our country. We have developed ultrasensitive methods for the detection and identification of HPV from skin samples that allowed the characterization of HPV-115 (Beta-PV species 3) and HPV-156 (Gamma-PV with undefined species), first genomes to be described in Argentina and South America.

Regarding ARN viruses, we have constructed competitive internal controls that are stable at 4°C with a versatile and low cost strategy that can be used in conventional or real time RT-PCR reactions. This strategy has served as the starting point for the development of assays for the molecular detection of HCV and HIV-1 infections in blood donors screening and can be adapted for other RNA viruses or other RNA targets.



DIRECTOR
Adriana Giri

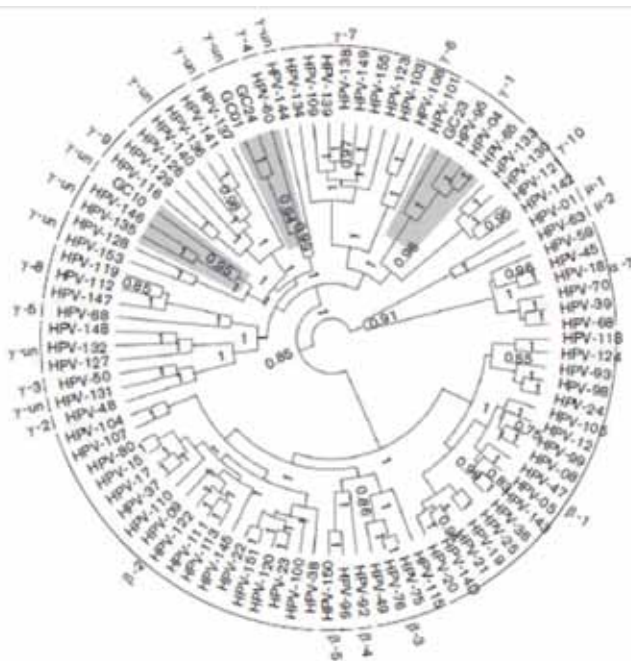


Estrategia de PCR de la gota colgante para fragmentos largos.

- (a) Estrategia general para la generación de mitades genómicas del ADN de HPV.
- (b) Comparación de las sensibilidades analíticas de la PCR de la gota colgante para fragmentos largos y de la PCR simple para fragmentos largos.

The hanging-droplet long PCR strategy.

- (a) General strategy for generating HPV DNA genomic halves.
- (b) Analytical sensitivity comparison of hanging-droplet long PCR and simple long PCR.



Filogenia de los tipos potenciales de HPV identificados con la estrategia de PCR de la gota colgante para fragmentos largos en relación a HPVs de referencia.

Phylogeny of the putative HPV types found by the hanging-droplet long PCR strategy with respect to reference HPVs.

SUBSIDIOS / GRANTS
UNR
ANPCyT
COFECyT

FISIOLOGÍA Y GENÉTICA DE ACTINOMYCETES



DIRECTOR

Hugo Gramajo
gramajo@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 642
Laboratorio Int: 623

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Ana Arabolaza
Lautaro Diacovich
Gabriela Gago
Eduardo Rodríguez

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Sonia Mondino
Laura Navone
Julia Lara
Bernardo Bazzet-Lyonnet
Santiago Comba
Simón Menéndez Bravo
Yi Ting Tsai
Matías Cabruja

Nuestro laboratorio tiene tres grandes áreas de interés, dos de ellas relacionadas con el metabolismo lipídico en bacterias y la tercera relacionada con la producción de nuevos compuestos antibacterianos o antiparasitarios. Los ácidos grasos cumplen un rol fisiológico fundamental, sirviendo como una importante fuente de energía metabólica, como precursores básicos en la biosíntesis de fosfolípidos y como determinantes cruciales en la integridad y función de las membranas biológicas. Por consiguiente uno de nuestros principales objetivos es estudiar el metabolismo de lípidos y

su regulación en bacterias patógenas como ser *Mycobacterium* y *Salmonella*. Éste conocimiento será utilizado para identificar nuevos blancos de drogas y nuevos compuestos antibacterianos que puedan ser utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por estos géneros bacterianos. El estudio del metabolismo lipídico en bacterias del género *Streptomyces* está orientado hacia un área de interés biotecnológica; en éste sentido los conocimientos generados se utilizarán para optimizar estos organismos mediante ingeniería metabólica y convertirlos en una plataforma para la producción de biocombustibles y biolubricantes (triacilglicéridos y micro-biodiesel). Otra área de interés es la optimización de la producción de compuestos naturales de interés farmacológico en *Streptomyces* y en *Escherichia coli*, como así también la generación de nuevos compuestos, con propiedades nuevas o mejoradas, mediante ingeniería genética combinatoria.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

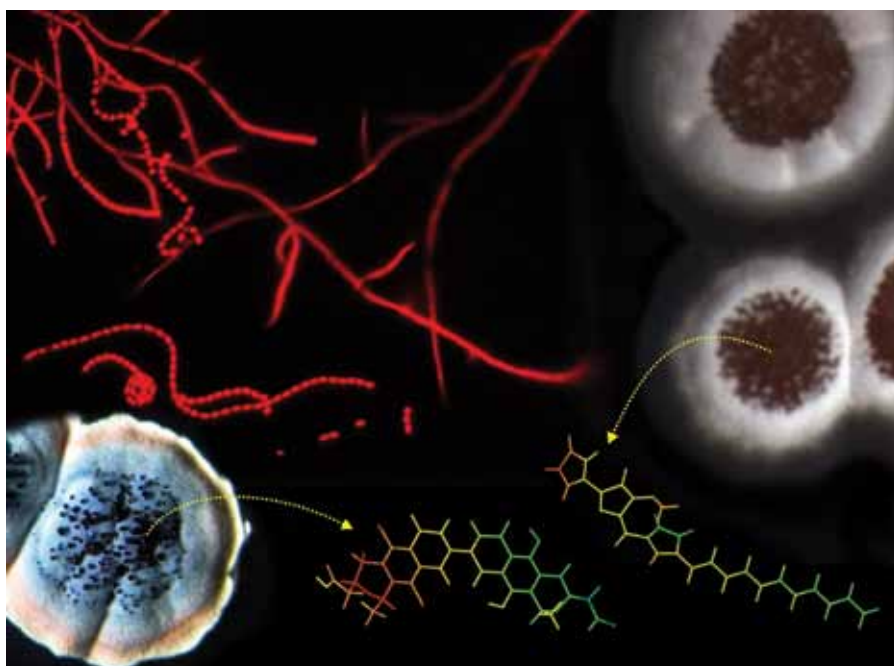
- **Fatty acid biosíntesis in actinomycetes.** Gago, G., Diacovich, L., Arabolaza, A., Tsai, S.C. and Gramajo, H. (2011) FEMS Microbiol Rev. 35(3), 475-97.
- **FasR, a novel class of transcriptional regulator, governs the activation of fatty acid biosynthesis genes in *Streptomyces coelicolor*.** Arabolaza, A., D'Angelo, M., Comba, S. and Gramajo, H. (2010) Mol. Microbiol. 78, 47-63.
- **Transcriptional regulation of lipid homeostasis in mycobacteria.** Salzman, V., Mondino, S., Sala, C., Cole, S.T., Gago, G. and Gramajo, H. (2010) Mol. Microbiol. 78, 64-77.

PHYSIOLOGY AND GENETICS OF ACTINOMYCETES

Our laboratory has three major areas of interest; two of them related with lipid metabolism in bacteria and the third one related with the production of antibacterial and antiparasitic compounds. Fatty acids have an essential role in the physiology of bacteria; they serve as important source of energy, as basic precursors in phospholipid biosynthesis and as key determinants of the integrity and function of biological membranes. Therefore, one of our main objectives is to study lipid metabolism and its regulation in bacteria pathogens such as *Mycobacterium* and *Salmonella*. The knowledge obtained will be used to identify new drug targets and new antibacterial compounds that could be used to treat the diseases caused by these pathogens. The study of lipid metabolism in actinomycetes, such as *Streptomyces* and *Rhodococcus* genera, will be biotechnologically oriented. In this sense, the knowledge obtained in our basic studies will be used to optimize these organisms through metabolic engineering in order to convert them in biological platforms for the production of bio-fuels and biolubricants. Another area of interest for our lab is the optimization for the production of natural compounds of pharmacological interest in *Streptomyces* and in *Escherichia coli*, as well as the biosynthesis of new compounds with new or improved activities through combinatorial genetic engineering.



DIRECTOR
Hugo Gramajo



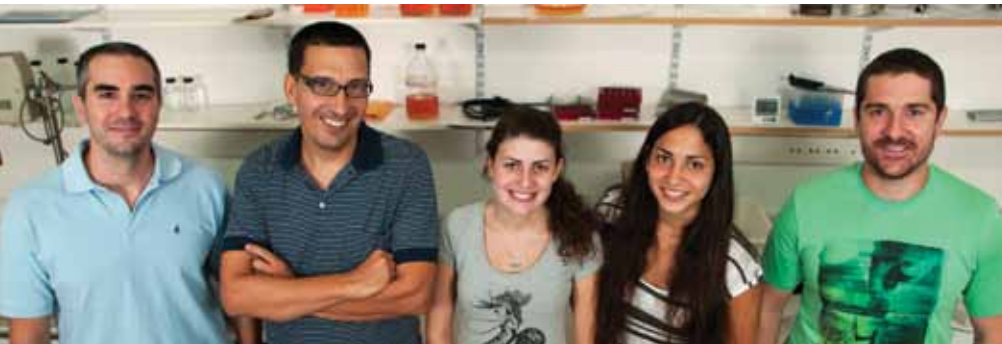
En la figura se muestran en rojo micelio y cadenas de esporos de *Streptomyces coelicolor*. Se ven también colonias de *S. coelicolor* que producen actinorodina (pigmento azul) o undecylprodigiosina (pigmento rojo).

The figure shows in red mycelia and spores chain of *Streptomyces coelicolor*. The figure also shows colonies of *S. coelicolor* producing actinorhodin (blue pigment) or undecylprodigiosin (red pigment).

SUBSIDIOS / GRANTS

NIH
PGTF
ANPCyT
CONICET

FISIOLOGÍA Y GENÉTICA DE BACTERIAS LÁCTICAS



DIRECTOR

Christian Magni
magni@ibr-conicet.gov.ar
Sede Facultad
Tel. +54 341 4351235
Int: 118

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Víctor Blancato
Martín Espariz

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Guillermo Repizo

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Cristian Alejandro Suarez

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Florencia Eberhardt
Ingrid Quintana
Gabriela Martino

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Detection and identification of tyrDC+ enterococcal strains from pasteurized commercial chesses.** Food Science and Biotechnology 21 (2) , 603-606. Suárez C, Repizo G, Espariz M, Blancato V, Magni C, Alarcón S. (2012).
- **Fine-Tuned Transcriptional Regulation of Malate Operons in *Enterococcus faecalis*.** Appl Environ Microbiol.78:1936-1945. Mortera P, Espariz M, Suárez C, Repizo G, Deutscher J, Alarcón S, Blancato V, Magni C. (2012).
- **Draft genome sequence of enterococcus mundtii CRL1656.** Magni, C., et al (2012) Journal of Bacteriology 194:550.
- **Disruption of the alsSD operon of *Enterococcus faecalis* impairs growth on pyruvate at low pH.** Microbiology 157. 2708-2719. Repizo, G.D., Mortera, P., Magni, C. (2011).

la textura de determinados tipos de quesos, y contribuye al aroma de los vinos. A partir de esta fermentación se produce el principal aromatizante natural, el diacetilo. El objetivo general de nuestros estudios consiste en ahondar sobre los mecanismos de regulación de la expresión génica en este importante grupo de bacterias. Profundizando en los aspectos benéficos y perjudiciales que resultan de la actividad decarboxilante de ciertos metabolitos en la producción de alimentos. Nuestro grupo de trabajo posee experiencia en los estudios sobre los mecanismos de regulación de la expresión génica los cuales permanecen aún desconocidos para este grupo de bacterias. El conocimiento adquirido nos permitirá comprender cuando como y porque se producen las decarboxilaciones y desarrollar nuevas estrategias de producción de alimentos de alta calidad.

GENÓMICA FUNCIONAL PLANTA PATÓGENO



DIRECTOR

María Rosa Marano
marano@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 653
Laboratorio Int: 624

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

María Amalia Chiesa
Pablo Sebastián Torres

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Nadia Cecilia Gerhardt
María Alejandra Favaro
Roxana Andrea Roeschlin
Sabrina Tasselli

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Sergio Simonsini

GENÓMICA FUNCIONAL APLICADA AL ESTUDIO DE LA PATOGENESIS DE VIRUS Y BACTERIAS EN CULTIVOS AGRONÓMICOS

Los proyectos de investigación que se realizan en el laboratorio están orientados al conocimiento de los diferentes mecanismos moleculares de defensa y patogénesis de enfermedades producidas por virus y bacterias en plantas. Además, estamos identificando y caracterizando productos vegetales con el fin de ser utilizados como microbicidas en plantas. El objetivo de este estudio es generar información que contribuya al desarrollo de estrategias biotecnológicas para la protección de los cultivos basadas en la interferencia de procesos biológicos y moleculares de la patogénesis o en la inducción de la respuesta de defensa de la planta. Uno de los patosistemas en estudio

es el Virus X de la papa (PVX) y *Solanum tuberosum* (genotipo Nb). Nb es un gen de resistencia que confiere una respuesta hipersensible (HR) a la cepa ROTH1 de PVX, la cual codifica para la proteína efectora de 25-kDa (25K1). Recientemente, demostramos que el reconocimiento 25K-Nb se encuentra asociado con la acumulación de especies reactivas del oxígeno, la deposición de calosa y la expresión de genes de defensa. Los ensayos de infección viral y de expresión transitoria de 25K1 demuestran que el ácido salicílico está involucrado tanto en la respuesta de resistencia local como sistémica. El otro patosistema es el de la bacteria *Xanthomonas citri* ssp. *citri* (*X. citri*), causante de la enfermedad denominada cancrrosis de los cítricos. Nuestro laboratorio demostró que la presencia del biofilms desarrollado por *X. citri* se correlaciona con la supervivencia epifítica y patogenicidad de la bacteria en la planta. En base a estos resultados se están identificando nuevos genes bacterianos involucrados en el desarrollo del cancro cítrico. Por otra parte, se identificó una nueva variante de *X. citri* que induce una respuesta de defensa en limonero. Genes candidatos están siendo analizados para manipular la respuesta inmune en cítricos.

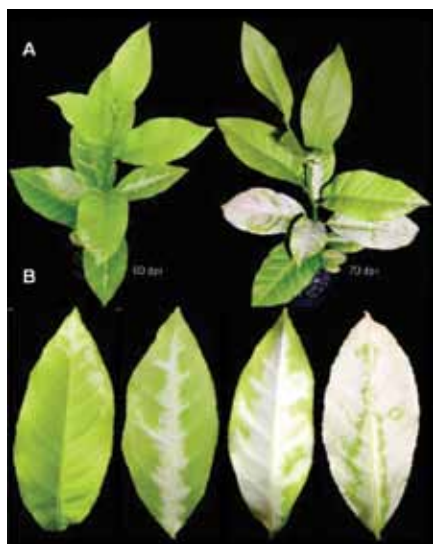
PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- Novel demonstration of RNAi in citrus reveals importance of citrus callose synthase in defence against *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. Plant Biotech. J., 9, 394-407. Enrique, R., Siciliano, F., Favaro, M.A., Gerhardt, N., Roeschlin, R., Rigano, L., Sendin, L., Castagnaro, A., Vojnov, A. and Marano, M.R. (2011)
- Rapid and sensitive detection of Citrus Bacterial Canker by loop-mediated isothermal amplification combined with simple visual evaluation methods. BMC Microbiology, 10, 176. Rigano, L., Marano, M.R., Castagnaro, A.P., Do Amaral, A.M. and Vojnov, A.A. (2010).
- Salicylic acid is involved in the Nb-mediated defense responses to PVX in *Solanum tuberosum*. Mol. Plant-Microbe Interact. 23, 394-405. Sánchez, G., Gerhardt, N., Siciliano, F., Vojnov, A.A., Malcuit, I. and Marano, M.R. (2010).

FUNCTIONAL GENOMICS PLANT PATHOGEN

FUNCTIONAL GENOMICS APPLIED TO THE STUDY OF VIRAL AND BACTERIAL PATHOGENESIS IN CROP PLANTS

Research projects in our laboratory are broadly focused on different aspects of the molecular mechanisms of defence and pathogenesis of diseases induced by virus and bacteria in plants. Furthermore, we identify and characterize plant products to be used as microbicides in plants. The goal of this study is to generate knowledge for the development of crop protection methods based on interference with key biological and molecular processes of pathogenesis or induction of the defence response of the plant. One of the pathosystems under study is Potato virus X (PVX) and *Solanum tuberosum* (genotype *Nb*). *Nb* is a resistance gene that confers hypersensitive response (HR) to PVX strain ROTH1, which carry the 25-kDa (25K1) effector protein.



Silenciamiento génico mediante expresión transitoria del ARN doble cadena, inductor de ARNi. (A) Fenotipo de plantas de *Citrus limón* silenciadas en la fitoenedesaturasa (PDS) a 60 y 70 días post inoculación. (B) Magnificación de las hojas de (A), mostrando los diferentes fenotipos de silenciamiento en PDS.

Gene silencing by transient expression of RNAi-inducing hairpin RNA. (A) Phenotype of Citrus limon plants silenced in phytoenodesaturase (PDS), at 60 and 70 days post inoculation. (B) Magnification of leaves from (A), showing distinct PDS silencing phenotypes.

Recently, we demonstrated that recognition 25K-Nb is associated with the accumulation of reactive oxygen species, deposition of callose and expression of defence genes. Viral infection and transient expression assays of 25K1 show that the salicylic acid is involved in the response of both local and systemic resistance. The other pathosystem is the bacterium *Xanthomonas citri* ssp. *citri* (*X. citri*), which causes citrus canker disease. Our laboratory demonstrated that the presence of plant-associated biofilms developed by *X. citri* is correlated with epiphytic survival and pathogenicity of the bacteria in the plant. Based on our results we are identifying new bacterial genes involved in the development of citrus canker. Moreover, we identified a new variant of *X. citri* that induces a defence response in lemon. Candidate genes are being analysed to manipulate the immune response in citrus.



DIRECTOR

María Rosa Marano

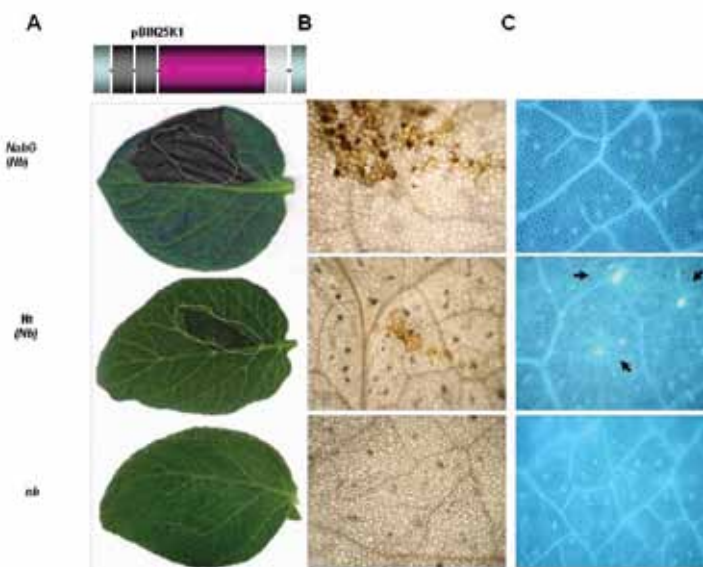
SUBSIDIOS / GRANTS

ICGC

FNBSF

ANPCyT

MINCYT - MICINN



La expresión transitoria de la proteína de 25-kDa de PVX induce la HR mediada por *Nb* en *S. tuberosum* (A), Fenotipo HR, hojas de papa cv Pentland Ivory *NahG* (*Nb*), no transformada (*Nt*, *Nb*) y susceptible (*nb*) infiltradas con *Agrobacterium tumefaciens* (transformado con el plásmido pBIN25K1) (B), Tinción con DAB o (C), azul de anilina para detectar la acumulación de H₂O₂ (precipitado marrón) y la deposición de calosa (puntos blancos), respectivamente, a 16 hpi.

Transient expression of the PVX 25-kDa protein elicits Nb-mediated HR in *S. tuberosum*. (A) potato leaves cv Pentland Ivory *NahG* (*Nb*) non-transformed (*Nt*, *Nb*) and susceptible (*nb*) infiltrated with *A. tumefaciens* (transformed with pBIN25K1). (B) Staining with DAB or (C) aniline blue to detect H₂O₂ accumulation (brown precipitation) and callose deposition (white-bright points), respectively, at 16 hpi.

INGENIERÍA GENÉTICA Y TECNOLOGÍA DE FERMENTACIÓN



DIRECTOR

Hugo Menzella
menzella@ibr-conicet.gov.ar
Sede Facultad
Tel. +54 341 4351235 /
4350596 / 4350661
Int: 128

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Salvador Peirú
Maria Eugenia Castelli

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Claudia Elena

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Pablo Ravasi
Matías Cabruja

DESARROLLO DE HERRAMIENTAS DE BIOLOGÍA SINTÉTICA PARA LA INGENIERÍA GENÉTICA DE *CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM*

C *glutamicum* es una bacteria que posee una extraordinaria capacidad para crecer en fermentadores y producir grandes cantidades de metabolitos de interés industrial. Sin embargo, la escasa disponibilidad de herramientas de ingeniería genética para su manipulación dificulta significativamente el diseño y la obtención de nuevos procesos de producción. En este proyecto buscamos implementar herramientas de biología sintética que permitan el desarrollo tanto de nuevos procesos biosintéticos como de cepas productoras de *C. glutamicum* capaces de crecer a expensas de productos de desecho. La implementación conjunta de estas tecnologías permitirá expandir el uso de este microorganismo a escala industrial.

DESARROLLO DE PLATAFORMAS PARA LA RÁPIDA OBTENCIÓN DE PROTEÍNAS QUIMÉRICAS MULTI EPÍTOPES MEDIANTE ENSAMBLADO DE BIOBRICKS

Proponemos desarrollar una plataforma tecnológica que permita el rápido ensamblado y producción de proteínas quiméricas utilizan-

do “cassettes” de ADN sintético. Su aplicación permitirá obtener librerías de proteínas conteniendo epitopes de distintos antígenos, pertenecientes a uno o varios agentes infecciosos, combinados en un solo polipéptido. Buscamos desarrollar además un sistema de “screening” para las librerías construidas a fin de seleccionar aquellas proteínas quiméricas que presenten mejores propiedades para su uso en kits de diagnóstico de enfermedades infecciosas, tomando a *Trypanosoma cruzi* como prueba de concepto.

OBTENCIÓN DE ENZIMAS PARA OPTIMIZAR LA CALIDAD, EFICIENCIA Y COSTO EN LA PRODUCCIÓN DE ACEITES Y BIODIESEL

La reciente implementación de procesos enzimáticos para el desgomado industrial de aceites vegetales generó una creciente demanda de fosfolipasas con características mejoradas para estos procesos. Por otro lado, los aceites que se utilizan como materia prima en la elaboración de biodiesel poseen esteril glucósidos, moléculas que forman precipitados insolubles que comprometen su calidad afectando seriamente la industria productora de biodiesel. Nuestro laboratorio utiliza herramientas de biología sintética y evolución dirigida, tanto para obtener enzimas capaces de degradar eficientemente los esteril glucósidos como para generar fosfolipasas optimizadas para el desgomado, adaptadas además a las condiciones requeridas para su implementación directa en procesos industriales.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Design and testing of a synthetic biology framework for genetic engineering of *Corynebacterium glutamicum*.** Microb Cell Fact. 11, 147-155. Ravasi, P., Peirú, S., Gramajo, H., Menzella, H.G. (2012).
- **Comparison of two codon optimization strategies to enhance recombinant protein production in *Escherichia coli*.** Microb Cell Fact. 10, 1-5. Menzella, H.G. (2011).
- **Using chemobiosynthesis and synthetic mini polyketide synthases to produce pharmaceutical intermediates in *Escherichia coli*.** Appl Environ Microbiol. 76(15), 5221-5227. Menzella, H.G., Carney, J.R., Li, Y., Santi, D.V. (2010).

GENETIC ENGINEERING AND FERMENTATION TECHNOLOGY

DEVELOPMENT OF PLATFORMS TO OBTAIN CHIMERIC MULTIEPITOPE PROTEINS THROUGH BIOBRICKS ASSEMBLY

We propose to develop a platform to allow the easy assembly and production of chimeric proteins using synthetic DNA cassettes. This will allow obtaining protein libraries containing epitopes from different antigens, belonging to one or many different infectious agents, combined in one polypeptide. We will develop a library screening system to select those chimeric proteins that exhibit enhanced properties to be used in infectious diseases diagnosis kits, taking *Trypanosomas cruzi* as proof of concept.

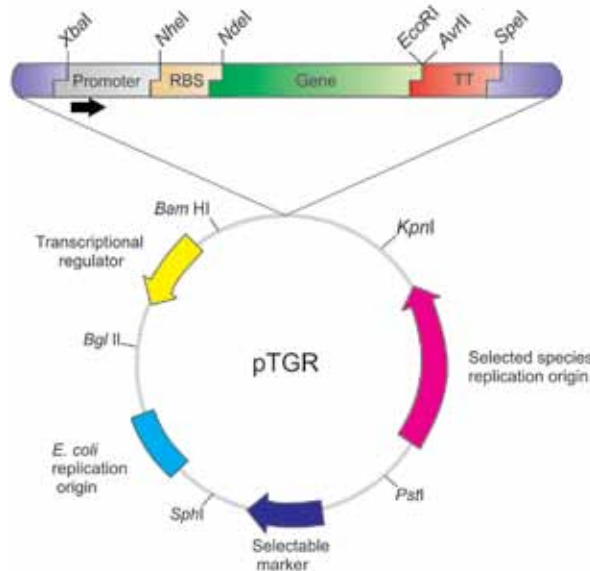
NEW ENZYMES FOR THE IMPROVEMENT OF QUALITY, EFFICIENCY AND COST IN THE PRODUCTION PROCESSES OF BIODIESEL AND OILS

The oil industry is increasingly adapting an enzymatic process for the oil degumming, thus generating a demand of new phospholipases with improved working characteristics. On the other hand, the oil used for

the production of biodiesel is rich in steryl glucosides, molecules that generate insoluble aggregates that cause clogging of fuel filters in engines, becoming a huge problem for the biodiesel industry. We are using synthetic biology and directed evolution tools to generate both products: enzymes capable to degrade steryl glucosides, and new phospholipases with improved characteristics for oil degumming.



DIRECTOR
Hugo Menzella



Características de la plataforma pTGR para la ingeniería de *C. glutamicum*. Mapa del plásmido sintético genérico pTGR, donde todas las partes están flanqueadas por sitios de restricción únicos.

pTGR platform features for C. glutamicum engineering. Map of the generic pTGR synthetic plasmid where all parts are flanked by a standard set of unique restriction sites.



Biodiesel de aceite de soja conteniendo 100 ppm de esteril glucósidos, antes y después del tratamiento enzimático con una Esteril Glucosidasa (SGasa)

Soybean oil biodiesel containing 100 ppm steryl glucosides, before and after enzymatic treatment with a Steryl Glucosidase (SGase)



SUBSIDIOS / GRANTS
ANPCyT

GENÉTICA MOLECULAR Y GENÓMICA FUNCIONAL DE LAS INTERACCIONES PLANTA-MICROORGANISMO



DIRECTOR

Elena G. Orellano
orellano@ibr-conicet.gov.ar
Sede Facultad
Tel. +54 341-4350661-4350596/
Fax. 0341-4390465

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Lucas D. Daurelio

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

María Laura Tondo
Silvana Petrocelli

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Laura Moyano
Ivana Kraiselburd

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Federico Machinandarena
Matias Beltramino

Influencia de factores ambientales en la regulación de genes implicados en la patogénesis de *Xanthomonas axonopodis* pv. citri durante la cancrrosis de los cítricos”

Xanthomonas axonopodis pv. citri (Xac) es una bacteria Gram-negativa responsable de la cancrrosis de los cítricos, enfermedad que provoca grandes pérdidas económicas en las zonas productoras de cítricos de nuestro país. La secuenciación del genoma de Xac ha permitido la identificación in silico de fotorreceptores de luz azul (dos del tipo BLUF y uno del tipo LOV) y de luz roja (bacterio-fitocromo). La presencia de estos genes en Xac nos permite postular una probable regulación de la luz en la patogénesis/virulencia de esta bacteria con la planta hospedadora. En este proyecto se plantea el estudio de estos novedosos fotorreceptores

bacterianos, desde un punto de vista básico así como el estudio de su participación durante la interacción de Xac con plantas hospedadoras (interacción compatible que conduce a la enfermedad: cancrrosis de los cítricos) y con plantas no hospedadoras (interacción incompatible de tipo no hospedadora). Para lograr esto se propone la construcción de mutantes de estos genes en Xac y el análisis de estas cepas mutantes en los distintos tipos de interacciones. Se evaluará si estos genes se regulan durante la interacción de la bacteria con los distintos tipos de plantas en presencia y ausencia de luz. El papel de los fotorreceptores de bacterias quimio-heterótrofas y en particular de fitopatógenos es desconocido, constituyendo su estudio un desafío. El conocimiento del papel de la luz en los procesos de patogenicidad/virulencia de Xac contribuirá al estudio de los procesos de interacción planta-patógeno. Por otra parte, el estudio de la estructura y mecanismos fotoquímicos de activación de los fotorreceptores de Xac contribuirá al conocimiento general de la funcionalidad de este nuevo grupo, tan atractivo de proteínas bacterianas receptoras de luz.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- A LOV Protein Modulates the Physiological Attributes of *Xanthomonas axonopodis* pv. citri Relevant for Host Plant Colonization PLoS ONE 7 (6) e38226, 1-18. Kraiselburd I, Alet A, Tondo ML, Petrocelli S, Daurelio LD, Monzón J, Ruiz OA, Losi A, Orellano EG. (2012).
- Structural analysis and involvement in plant innate immunity of *Xanthomonas axonopodis* pv. citri lipopolysaccharide J. Biol. Chem. 286: 25628-25643 Casabuono, A., Petrocelli, S., Ottado, J., Orellano, E.G.*, Couto, A.* (2011).

MOLECULAR GENETICS AND FUNCTIONAL GENOMICS OF PLANT-MICROORGANISM INTERACTIONS

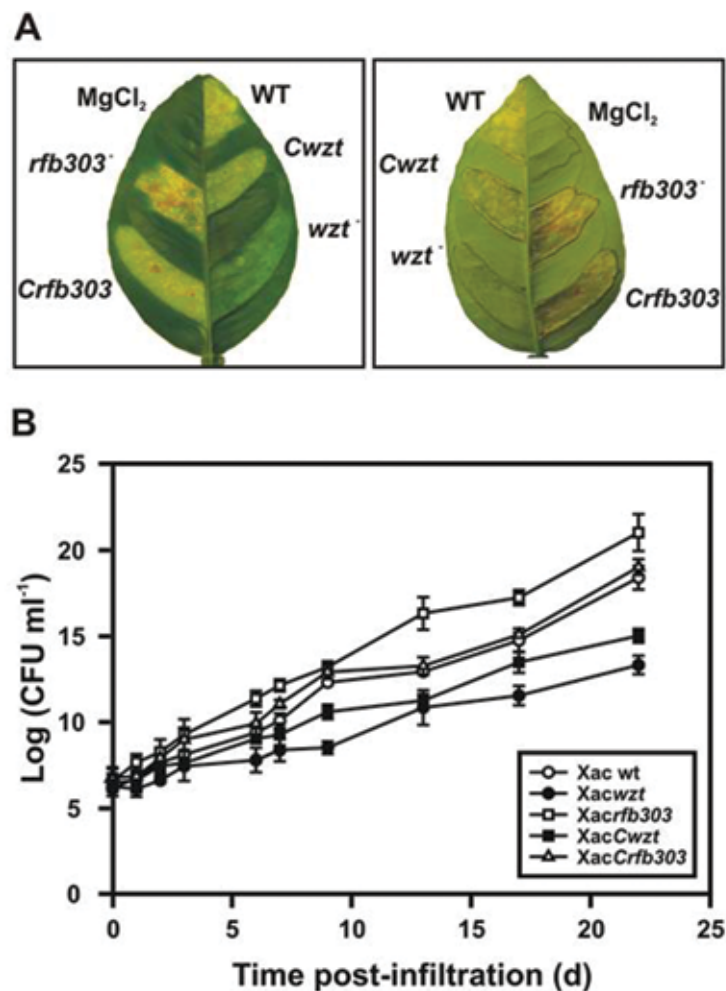
Influence of environmental factors in the regulation of genes involved in the pathogenesis of *Xanthomonas axonopodis* pv. citri during the citrus canker

Xanthomonas axonopodis pv. citri (Xac) is a Gram-negative bacteria responsible for citrus canker, a disease that causes great economic losses in citrus producing areas of our country. The Xac genome sequencing has allowed the *in silico* identification of blue light (two BLUFs and one LOV type) and red light (bacterio-phytochrome) photoreceptors. The presence of these genes in Xac allows us to postulate a probably light regulation of the pathogenesis/virulence process. This project focuses on the study of the photochemical properties of these novel bacterial photoreceptors and also in the study of their participation during Xac interaction with its host plants and with non-host plants. To achieve this goal we will construct mutants of these genes in Xac. Furthermore we will evaluate the expression of these genes during the interaction with the different types of plants, in the presence and absence of light. The role of photoreceptors in heterotrophic bacteria and in particular in phytopathogen is still unknown. The knowledge of the role of light in the process of pathogenicity/virulence of Xac during citrus canker will contribute to elucidate the mechanisms of bacterial pathogenesis. Moreover, the study of the structure and the mechanisms of photochemical activation of photoreceptors from Xac will promote the general knowledge of the functionality of this new group of bacterial proteins.



DIRECTOR

Elena G. Orellano



Infección de hojas de cítricos con *Xanthomonas citri* subsp. *citri* salvaje (WT) y mutantes en el lipopolisacárido (Xacwzt y Xacrfb303) y curvas de crecimiento bacteriano en planta.

SUBSIDIOS / GRANTS

UNR

ANPCyT

CONICET

INTERACCIONES

PLANTAS - MICROORGANISMOS



DIRECTOR

Jorgelina Ottado
ottado@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 633
Laboratorio Int: 625

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Natalia Gottig

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Betiana Garavaglia

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Cecilia Garofalo
Tamara Zimaro
Germán Sgro
Florencia Ficarra

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Marcelo Merli
Juliana Martín
Federico González

En nuestro laboratorio estudiamos la interacción entre plantas y microorganismos con el fin de comprender los mecanismos moleculares que determinan la interacción entre ambos. Nuestro principal modelo de estudio es la enfermedad llamada cancrisis de los cítricos causada por la bacteria *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*. Esta enfermedad ocasiona pérdidas económicas en la región debido a la imposibilidad de comercializar los frutos en mercados internacionales. En nuestro país grandes regiones productoras de cítricos, principalmente de naranjas, limones, mandarinas y pomelos se encuentran afectadas. Los métodos para el control de la enfermedad son la eliminación de las plantas por erradicación, que perjudica al patrimonio o capital productivo y es efectivo solamente en el inicio de los focos de infección. En este contexto, nuestros esfuerzos están dirigidos a estudiar

los determinantes de patogenicidad de esta bacteria como proteínas involucradas en la adherencia, moléculas responsables de la formación de biofilm y el sistema de secreción de proteínas tipo III que es responsable de la secreción de proteínas efectoras de virulencia. También estudiamos una proteína eucariota adquirida por la bacteria que es capaz de mimetizar a péptidos natriuréticos tipo planta y de esa manera regular la homeostasis vegetal para su propio beneficio durante la interacción planta-patógeno. Otra línea de investigación que poseemos está relacionada con la capacidad que poseen ciertos microorganismos de interactuar de manera simbiótica con ciertas especies vegetales. La capacidad de fijar nitrógeno atmosférico es una característica que presentan una gran cantidad de microorganismos, pero desde el punto de vista agronómico tienen trascendencia aquellos que pueden establecer una asociación íntima con la planta, tal como la simbiosis, de manera de que el nitrógeno fijado por el microorganismo pueda favorecer el crecimiento de la planta. En nuestro laboratorio estamos interesados en generar nuevas cepas bacterianas que interactúen mejor con las plantas y en particular en condiciones de estrés en las que pueden observarse una disminución en el rendimiento de las cosechas.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Contribution of a harpin protein from *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* to pathogen virulence.** Mol. Plant Pathol. 13, 1047–1059. Sgro, G., Ficarra, F., Dunger, G., Scarpeci, T., Valle, E., Cortadi, A., Orellano, E., Gottig, N., Ottado, J. (2012).
- **A eukaryotic-acquired gene by a biotrophic phytopathogen allows prolonged survival on the host by counteracting the shut-down of plant photosynthesis.** PLoS ONE 5: e8950. Garavaglia, B.S., Thomas, L., Gottig, N., Dunger, G., Garofalo, C.G., Daurelio, L.D., Ndimba, B., Orellano, E.G., Gehring, C., Ottado, J. (2010).
- **A filamentous hemagglutinin-like protein of *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*, the phytopathogen responsible for citrus canker, is involved in bacterial virulence.** PLoS ONE 4: e4358. Gottig, N., Garavaglia, B.S., Garofalo, C.G., Orellano, E.G., Ottado, J. (2009).
- ***Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* uses a plant natriuretic peptide-like protein to modify host homeostasis.** Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 105: 18631-18636. Gottig, N., Garavaglia, B.S., Daurelio, L.D., Valentine, A., Gehring, C., Orellano, E.G. Ottado, J. (2008).

PLANTS MICROORGANISM INTERACTIONS

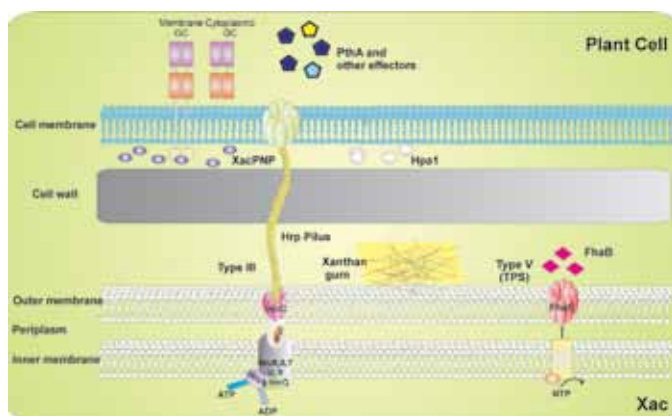
In our laboratory, we are focused in plant-microorganism interactions in order to understand the molecular mechanisms that determine the interaction between them. Our model is the disease called citrus canker caused by the bacterium *Xanthomonas axonopodis* pv. citri. This disease causes economic losses in the region due to the inability to commercialize the fruits in international markets. Our country produces oranges, lemons, tangerines and grapefruits and major citrus producing regions are affected by citrus canker. Methods for disease control includes plants removal by eradication that is in detriment of production. In this context, our efforts are aimed to study the determinants of pathogenicity of this phytopathogen. Mainly we are focused in studying molecules involved in the bacterial adhesion process to the plant tissue, molecules that participate in bacterial biofilm formation and the type III proteins secretion system that is

responsible for secretion of effector proteins. We have also been characterizing an eukaryotic protein acquired by the bacteria that is able to mimic plant-type natriuretic peptides and by this way the bacterium can regulate the plant homeostasis for its own benefit during plant-pathogen interaction. Another line of research that we have been working is related to the ability of certain microorganisms have to interact symbiotically with certain plant species. The ability to fix atmospheric nitrogen of certain microorganisms associated with several agronomic crops is very important. Those bacteria that can establish an intimate association with the plant, such as symbiosis, so that the nitrogen fixed by microorganism may favor the growth of the plant is of much benefit for the crop yield. In this regard, in our laboratory we are interested in generating new strains of bacteria that interact better with plants and particularly under stress conditions in which one can see a decrease in crop yields.



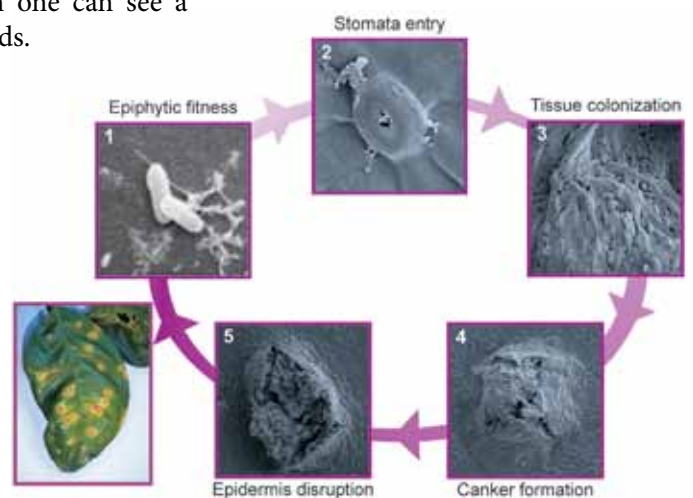
DIRECTOR
Jorgelina Ottado

SUBSIDIOS / GRANTS
FNBSF
ANPCyT
CONICET



Representación esquemática de la interacción *Xanthomonas axonopodis* pv. citri y la superficie de la célula vegetal, mostrando diferentes moléculas del patógeno involucradas en la patogenicidad.

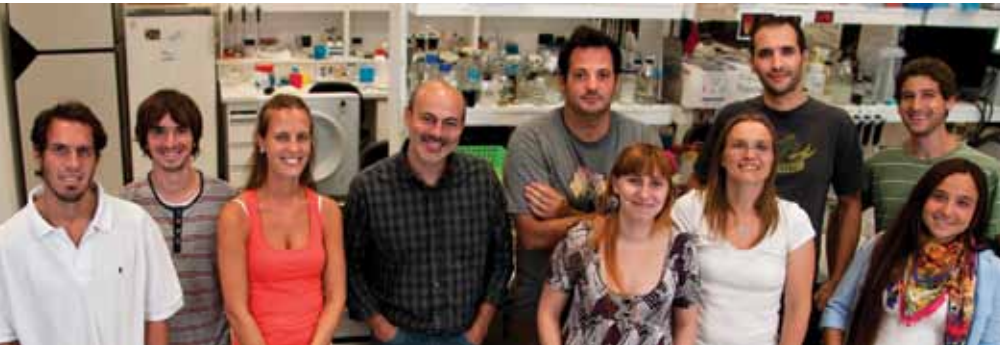
Schematic representation of Xanthomonas axonopodis pv. citri-plant cell surface interaction showing different molecules involved in bacterial pathogenicity.



Ciclo de la cancrisis de los cítricos. La bacteria ingresa por estomas y heridas, coloniza el apoplasto y a continuación se presentan las lesiones características. Luego, la epidermis de la hoja se rompe y las bacterias son liberadas para reiniciar un nuevo ciclo sobre la superficie vegetal.

Citrus canker disease cycle. The bacteria enter the plant by stomata and wounds, colonize the apoplast and the typical raised lesions can be observed. Then, the leaf epidermis is disrupted and bacteria are released initiating a new cycle on the plant surface.

BIOLOGÍA DEL ARN



DIRECTOR

Javier Palatnik
palatnik@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 659
Laboratorio Int: 613

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Ramiro Rodriguez
Carla Schommer

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Arnaldo Schapire

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Juan Debernardi
Edgardo Bresso
Florencia Ercoli
Belen Moro

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Martin Sabatini
Julia Roulet

OTRO PERSONAL/OTHER PERSONAL

Uciel Chorostecki

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Functional specialization of the plant miR396 regulatory network through distinct microRNA-target interactions.** PLoS Genetics. 8: e1002419. Debernardi, J.M., Rodriguez, R.E., Mecchia, M., and Palatnik, J.F. (2012).
- **Identification of new microRNA targets by sequence conservation in plants.** Nucleic Acids Research. doi: 10.1093/nar/gks625. Chorostecki, U., Crosa, V., Lodeyro, A.F., Martin, A.P., Bologna, N.G., Carrillo, N., Schommer, C. and Palatnik, J.F. (2012).
- **Control of cell proliferation by microRNA miR396.** Development. 137:103-12. Rodriguez, R., Mecchia, M., Debernardi, J.M., C., Weigel, D., and Palatnik, J.F. (2010).
- **Identification of Structural Determinants for MicroRNA Processing in Plants by Random Mutagenesis of MIR172a Precursor.** Current Biology, 20:49-54. Mateos, J., Bologna, N.G., Chorostecki, U., and Palatnik, J.F. Comment on this paper, Meyers et al. MicroRNA processing: battle of the bulge. Current Biology 20:R68-70. (2010).

blanco por complementariedad de bases y los guían a su degradación o inactivan su traducción.

Nuestro laboratorio estudia los mecanismos moleculares por los cuales se generan los microARNs y sus funciones en las plantas. Para esto utilizamos estrategias genómicas que se basan en la secuenciación de alto rendimiento, y en la mutagénesis al azar de transgenes en plantas. Nuestros resultados han contribuido a entender como es que ocurre la biogénesis de los microARNs en plantas.

Además, estudiamos cómo es que los microARNs regulan la proliferación y diferenciación celular. Modificando los sistemas de microARNs hemos podido aumentar su tolerancia a situaciones ambientales adversas como la sequía e incrementar significativamente la biomasa, lo cual es útil para la generación de biocombustibles. Basándonos en el conocimiento que hemos generado, nuestro laboratorio busca desarrollar herramientas de uso práctico que puedan ser aplicadas a especies de importancia agronómica. Algunas de estas tecnologías están siendo probadas por compañías biotecnológicas o están disponibles para su licenciamiento.

Las plantas y animales necesitan de un preciso control espacial y temporal de la expresión génica durante el desarrollo de su plan corporal, que consta de múltiples tipos diferentes de células y tejidos. Las plantas, a su vez, son organismos sésiles y continuamente deben responder a las condiciones cambiantes del medio ambiente con múltiples ajustes en la expresión de sus genes. En parte, esta capacidad regulatoria reside a nivel del ARN a través de los microARNs. Los microARNs son una de las clases de ARN pequeños presentes en las células eucariotas. Con sólo 21 nucleótidos de longitud, los microARNs llevan adelante funciones esenciales en los organismos multicelulares. Los microARNs reconocen a ARN mensajeros como

RNA BIOLOGY

Plants and other multicellular organisms need a precise spatio-temporal control of gene expression during their development, and to respond to changes in the environment and defend their genome. In part, this regulatory capacity resides at the RNA level through small RNA-directed gene silencing. MicroRNAs are one of the classes of small RNAs that have 21 nt and fulfill essential regulatory roles. They usually recognize target mRNAs by base complementarity and guide them to cleavage or translational arrest. Our Lab is currently interested in the biogenesis of these small molecules and their specific functions in plants. To do this, we use genomic approaches based on deep-sequencing of RNA and the random mutagenesis of transgenes. Results obtained by our lab have contributed to the

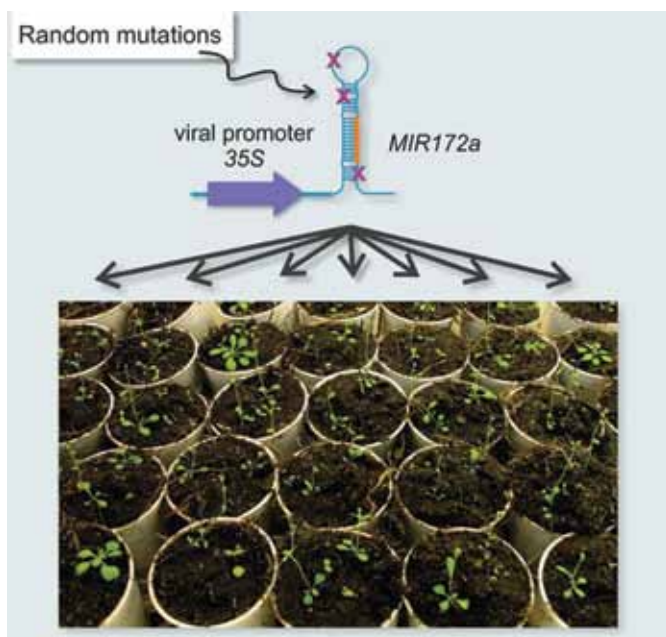
understanding of the molecular mechanisms that generate microRNAs in plants.

We are also interested in studying the functions of microRNAs in the control of cell proliferation and differentiation. By modifying specific microRNA networks we have been able to improve the tolerance of plants to water deficit and increase their biomass, which is important for the production of biofuels. The experimental approaches aim to address fundamental mechanistic questions using the model system *Arabidopsis thaliana*, but the lab also seeks to develop tools of practical relevance that can be applied to plants of agronomic importance. Some of the technologies developed by our lab are being tested by biotech companies and are available for licensing.



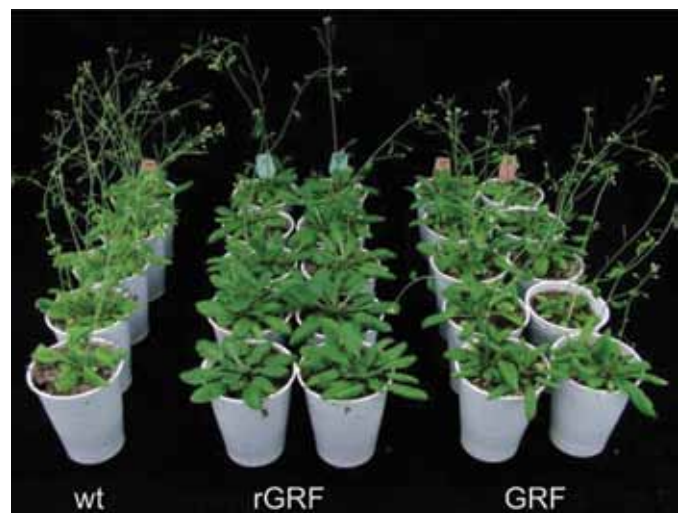
DIRECTOR

Javier Palatnik



Desarrollamos nuevas metodologías por mutagénesis al azar para estudiar la biogénesis de microARNs en plantas.

We developed a novel random mutagenesis approach to study microRNA biogenesis in plants.



El aumento de biomasa en las plantas transgénicas rGRF son uno de los ejemplos de las aplicaciones tecnológicas de los microARNs.

The increase in biomass observed in the transgenic plants rGRF are one of examples of the technological applications of the microARNs.

SUBSIDIOS / GRANTS

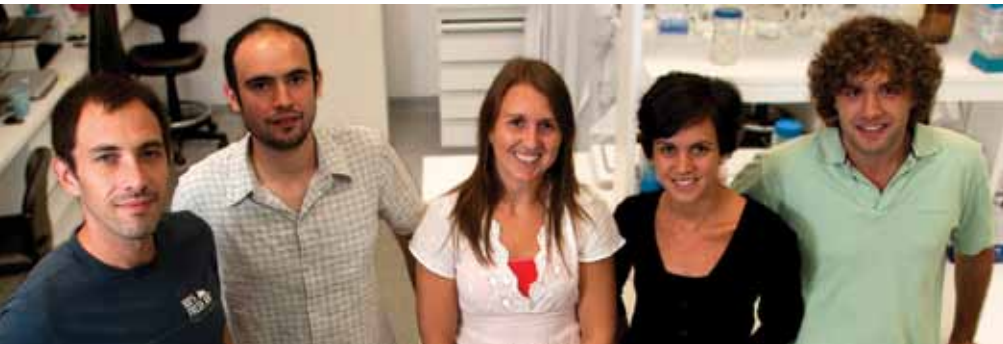
HFSP

HHMI

ANPCyT

CONICET

BIOFÍSICA DEL RECONOCIMIENTO MOLECULAR



DIRECTOR

Rodolfo M. Rasia
rasia@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 644
Laboratorio Int: 615

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Paula Burdisso
Irina Paula Suarez

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Fernando Milia
Guillermo Hails

ASPECTOS ESTRUCTURALES DEL PROCESAMIENTO DE MIARN EN PLANTAS

Los micro ARN (miARN) son pequeñas moléculas de ARN involucradas en procesos de regulación génica que se originan en un precursor endógeno (pri-miARN). Este precursor es subsecuentemente procesado para dar un producto de aproximadamente 22 nucleótidos. Los mecanismos moleculares que dan lugar a la digestión selectiva de los precursores para generar el producto final no se conocen en detalle. En nuestro grupo estudiamos las características estructurales del proceso de maduración de los miARN a partir de su precursor pre-miARN en plantas. Trabajamos sobre las proteínas DCL1 y HYL1 de *Arabidopsis thaliana* utilizando métodos biofísicos, en particular espectroscopia de RMN y óptica, y de bioinformática estructural para el estudio de las interacciones y la obtención de información sobre complejos proteína:ARN. Los resultados estructurales son lue-

go puestos a prueba en sistemas *in vivo*.

Nuestro trabajo contribuirá a discernir los motivos reconocidos en el precursor para facilitar la predicción de la secuencia de miARN producida a partir de nuevos precursores, como también la optimización de precursores artificiales en vista de su potencial uso en aplicaciones biotecnológicas o terapéuticas.

Restricciones orientacionales en complejos droga-receptor por RMN. La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) tiene un enorme potencial en el campo del desarrollo de fármacos debido a la información que brinda sobre las interacciones moleculares en detalle atómico. La gran mayoría de los parámetros de RMN, sin embargo, proporcionan información de corto alcance. Los acoplamientos dipolares residuales (RDC por sus siglas en inglés), permiten la extracción de información angular respecto de una referencia externa permitiendo correlacionar partes distantes de una molécula. En nuestro grupo empleamos metodologías para el alineamiento de proteínas objetivo que permitan estudiar la conformación de fármacos unidos a ellas en base a RDCs. Conociéndose la estructura del sitio de unión estas restricciones permitirán identificar los grupos del ligando que puedan ser modificados para mejorar su interacción, actividad y especificidad de acción.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **The second dsRBD of DCL1: Structure and nucleic acid binding.** Biochemistry 51, 10159-66. Burdisso P, Suarez IP, Bologna NG, Palatnik JF, Bersch B, Rasia RM (2012).
- **Selective isotopic unlabeled of proteins using metabolic precursors: application to NMR assignment of intrinsically disordered proteins.** ChemBiochem, 19, 732-9. Rasia RM, Brutscher B, Plevin MJ.* (2012).
- **Rapid measurement of residual dipolar couplings for fast fold elucidation of proteins.** J Biomol NMR 51, 369-78. Rasia RM, Lescop E, Palatnik JF, Boisbouvier J*, Brutscher B.* (2011).
- **Structure and RNA interactions of the plant MicroRNA processing-associated protein HYL1.** Biochemistry 49, 8237-9. Rasia RM*, Mateos J, Bologna NG, Burdisso P, Imbert L, Palatnik JF, Boisbouvier J*. (2010).

BIOPHYSICS OF MOLECULAR RECOGNITION

STRUCTURAL FEATURES OF PLANT MIRNA PROCESSING

MicroRNAs (miRNA) are short regulatory RNA molecules that originate in longer endogenous precursors (pri-miRNA). In plants the precursor is processed yielding a ca. 22 nt product through the action of a protein complex formed by DCL1, HYL1 and SERRATE. The molecular mechanisms leading to the selective digestion of pri-miRNAs that result in the final miRNA product are not thoroughly known. Our group studies the structural features underlying the recognition of the precursor by the processing proteins in plants. We focus on *A. thaliana* DCL1 and HYL1, which we analyze using mainly biophysical methods, specifically NMR and optical spectroscopy, that allow us to characterize their interactions with RNA and to obtain structural information on the complexes formed. The experimental results are then complemented with structural bioinformatics methods (modeling, molecular dynamics), and with tests *in vivo*, using modified versions of the proteins.

Our work will contribute to understand the structural features of the precursors that are recognized by the processing machinery in order to improve the prediction of the miRNA sequence produced from new precursors, or to the optimization of artificial precursors for use in biotechnological or therapeutic applications.

ORIENTATIONAL RESTRICTIONS IN DRUG: PROTEIN COMPLEXES BY NMR

NMR spectroscopy is widely applied in drug development because it gives information on molecular interactions with atomic detail for systems in physiological (solution) conditions. Most NMR observables, however, are short range in nature. Residual dipolar couplings (RDCs) can give angu-

lar information with respect to a fixed reference, thus allowing to relate distant parts of a molecule. Our group employs methodologies for protein alignment in the magnetic field that are used to study the conformation of bound small molecules based on RDCs. Knowledge of the structure of the protein binding site will allow us to identify chemical groups in the small molecules that can be modified in order to improve the interaction, specificity and affinity.

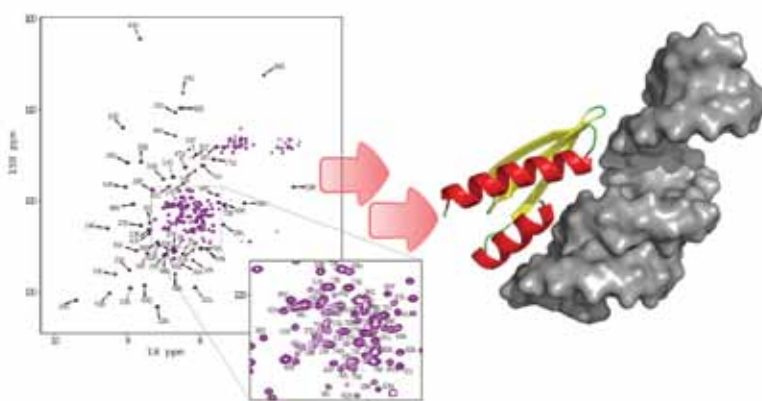


DIRECTOR
Rodolfo M. Rasia



Estructura del dominio dsRBD1 de la proteína HYL1 obtenida utilizando exclusivamente restricciones orientacionales de RMN. En color, residuos que participan de la interacción con el sustrato. Al lado, plantas de *Arabidopsis thaliana* silvestre, mutante en *hyl1* y mutante en *hyl1* complementada parcialmente con la mutante R70A/K71A de HYL1 en dsRBD1.

Solution structure of HYL1-dsRBD1. The structure was calculated using NMR orientational restraints only. The residues that were shown to participate in the interaction are colored. Right, wild-type and hyl1 mutant Arabidopsis thaliana plants. The plant in the center was complemented with HYL1 R70A/K71A, showing a partial phenotypic rescue.



Caracterización espectroscópica del dominio dsRBD1 de DCL1. A la izquierda, espectro de RMN del complejo DCL1-dsRBD1:pri-miR172-1s. A la derecha, estructura en solución de la proteína unida al ARN obtenida a partir de los espectros.

Spectroscopic characterization of DCL1-dsRBD1. Left, TROSY spectrum of the DCL1-dsRBD1:pri-miR172-1s complex. Right, solution structure of the RNA-bound protein obtained by NMR.

SUBSIDIOS / GRANTS
ANPCyT

BIOLOGÍA Y BIOQUÍMICA DE TRYPANOSOMA CRUZI



DIRECTOR

Esteban C. Serra
serra@ibr-conicet.gov.ar
Sede Facultad
Tel. +54 341 4351235
Int: 133

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Pamela Cribb
Julia A. Cricco

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Victoria L. Alonso
Carla Ritagliati
Marcelo L. Merli
Brenda A. Cirulli
Lucas Pagura

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Josefina Hernández
Lucía Ferrero
Sofía Naranjo

OTRO PERSONAL/OTHER PERSONAL

Bioq. Isabel Nocito

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE HEMO EN TRYPANOSOMA CRUZI

El grupo hemo es esencial en todos los organismos aerobios. *Trypanosoma cruzi*, al igual que *T. brucei* y *Leishmania* spp., es incapaz de sintetizar hemo y debe incorporarlo desde sus hospedadores. Nuestro objetivo es elucidar los mecanismos involucrados en el transporte y distribución de hemo e identificar a las proteínas transportadoras y/o chaperonas participantes. También estudiar cómo se produce la inserción del cofactor en las hemoproteínas. Dado que la interrupción de la importación, distribución y utilización del grupo hemo resulta letal, se pretende identificar nuevos candidatos a blancos para el diseño de drogas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

BROMODOMINIOS Y PROTEÍNAS ACETILADAS DE TRYPANOSOMA CRUZI

La acetilación de proteínas se ha revelado en los últimos años como

una de las modificaciones post-transcripcionales más frecuentes en múltiples eventos celulares. Los bromodominios son dominios de interacción que reconocen residuos de lisina acetilados que participan en la regulación y modulación del acetiloma celular. Se pretende estudiar las proteínas con bromodominio de *T. cruzi*, comprender su participación en la modulación de diferentes eventos celulares mediados por acetilación y evaluar su potencial como blanco terapéutico.

ESTUDIO DE LA PROTEÍNA HIGH MOBILITY GROUP B DE TRYPANOSOMA CRUZI

Las proteínas de la familia High mobility group B (HMGB) han ganado gran interés en los últimos años debido a su participación en importantes procesos, tanto dentro del núcleo, por sus efectos sobre la estructura de la cromatina, como en el medio extracelular debido a su capacidad de actuar como proteína pro-inflamatoria. El presente trabajo tiene como objetivo estudiar la proteína TcHMGB de *Trypanosoma cruzi*, con el fin de determinar si TcHMGB tiene actividad inmunomoduladora implicada en la respuesta del hospedador durante la infección o el establecimiento de la enfermedad de Chagas.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- *Trypanosoma cruzi* High Mobility Group B (TcHMGB) is a chromatin architectural factor. Cribb P, Perozzi M, Villanova GV, Trochine A, Serra E. International Journal for Parasitology 41, 1149-1156. (2011).
- The *Trypanosoma cruzi* proteins TcCox10 and TcCox15 catalyze the formation of heme A in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. Buchensky, C., Almirón, P., Suarez Mansilla, B.A., Silber, A.M., and Cricco, J.A. FEMS Microbiology Lett. 312(2), 133-141. (2010).

BIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF TRYPANOSOMA CRUZI

HEME TRANSPORT AND METABOLISM IN TRYPANOSOMA CRUZI

Heme is an essential molecule for all aerobic organisms. *Trypanosoma cruzi*, like *T. brucei* and *Leishmania* spp., shows nutritional requirements for this cofactor and imports heme from their hosts. Our aims are the elucidation of the mechanisms involved in heme transport and distribution and the identification of the transporter, carriers and/or chaperones associated to these processes. We are interested also in the insertion of this prosthetic group into the intracellular hemoproteins. The achievement of the proposed goals will contribute to validate the heme transport and trafficking pathway as a possible target for drug design against *T. cruzi* and Chagas disease.

BROMODOMAINS AND ACETYLATED PROTEINS IN TRYPANOSOMA CRUZI

Protein acetylation is one of the most common posttranslational modification and participates in the regulation of many cellular processes. Bromodomains are protein-protein interaction domains that bind acetylated lysine and participate into the modulation of the karyome. The general aim of this project is to study the bromodomain containing proteins from *T. cruzi* that could participate in the modulation of essential cellular events mediated by acetylation and to study these proteins as potential chemotherapeutic targets.

STUDY OF TRYPANOSOMA CRUZI HIGH MOBILITY GROUP B PROTEIN

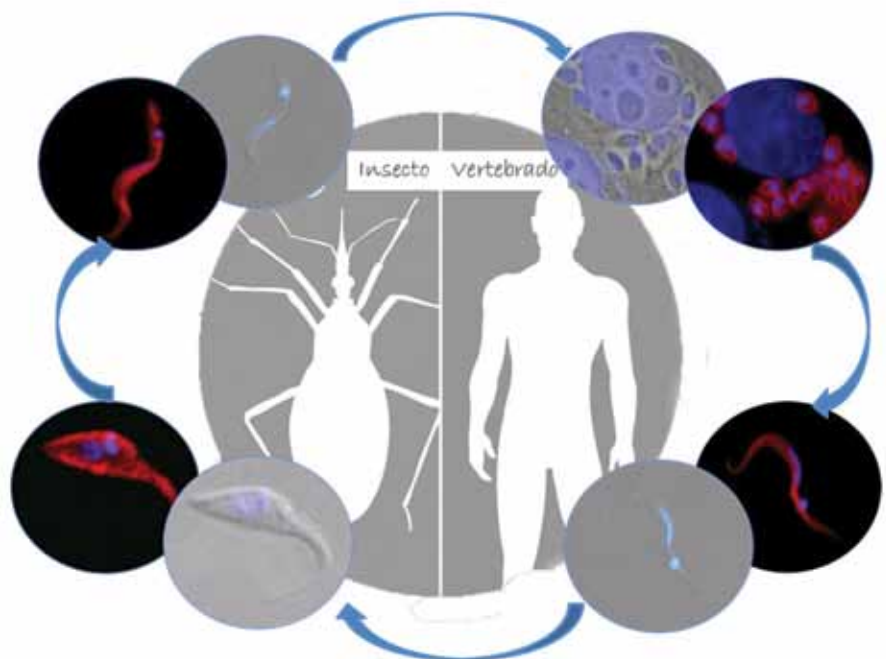
High mobility group B (HMGB) proteins are important for different processes, inside the nucleus they affect chromatin structure and also

they have an extracellular role acting as pro-inflammatory cytokine. The general aim of this project is to study if TcHMGB affects the structure of chromatin in vivo, if there are changes in the quantity of this protein throughout the life cycle of *Trypanosoma cruzi*, if the acetylation levels affect its localization like in other organisms and also if TcHMGB has an immunomodulative activity and could be involved in the host response to *T. cruzi* infection.



DIRECTOR

Esteban C. Serra



Trypanosoma cruzi, es un parásito protozoario con un ciclo de vida que alterna entre un hospedador invertebrado, un insecto de la familia Reduviidae, y un hospedador mamífero, eventualmente el hombre. El objetivo del laboratorio es detectar procesos propios del desarrollo de *T. cruzi* que puedan ser blanco de nuevas drogas terapéuticas.

Trypanosoma cruzi is a protozoan parasite with a life cycle that alternates between an invertebrate host, an insect family Reduviidae, and a mammalian host, eventually man. The goal of the lab is to identify processes within the development of *T. cruzi* that could be target of new therapeutic drugs.

SUBSIDIOS / GRANTS

ANPCyT

CONICET

Fundación Bunge y Born

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES EN BACTERIAS PATÓGENAS



DIRECTOR

Fernando C. Soncini
soncini@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 638
Laboratorio Int: 622

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Susana K. Checa

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Sebastián Cerminati
María Victoria Humbert
Alejandro Pezza
Nadia L. Scampoli
Maria Carolina López

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Aldana P. David

La investigación que se lleva a cabo en nuestro laboratorio se centra en el análisis de mecanismos de señalización ambiental y de regulación transcripcional que modulan la expresión de factores requeridos por *Salmonella*, un patógeno intracelular facultativo, para su replicación durante la infección y en el medio ambiente, donde se encuentra contaminando agua y alimentos. Esto incluye el análisis de señales ambientales, de los sistemas regulatorios que reconocen estas señales, y de los genes bajo su control.

ANÁLISIS DE LA RESISTENCIA A COBRE EN *SALMONELLA* Y SU ROL EN PATOGENESIS

Actualmente estamos abocados al estudio de la respuesta transcripcional de este patógeno al exceso de cobre, y la participación de los genes afectados por el metal en la virulencia de

Salmonella, con particular atención en dos sistemas homólogos; el regulón ancestral *cue*, responsable de la resistencia a cobre, plata y oro, controlado por el regulador CueR, y el novel sistema *gol*, adquirido por transferencia horizontal de genes, y cuyo regulador GolS es selectivo para el reconocimiento y la resistencia a oro.

Un segundo objetivo involucra el análisis funcional de los factores requeridos para la resistencia a iones metálicos monovalentes; en particular la proteína periplásmica responsable de la resistencia a cobre en anaerobiosis CueP, y el sistema de eflujo tripartito GesABC que confiere resistencia a oro y a diversos xenobióticos, ambos productos de genes específicos de *Salmonella*.

DISEÑO DE BIOSENSORES DE METALES PESADOS

En paralelo, y con el conocimiento adquirido del análisis de estos sistemas de transducción de señales, estamos desarrollando nuevos biosensores bacterianos fluorescentes para la detección de un amplio espectro de metales pesados, tales como mercurio, cinc, plomo, cadmio y cobalto, entre otros, para la evaluación rápida y económica de metales tóxicos en aguas o efluentes industriales.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Bacterial signaling systems as platforms for rational design of new generations of biosensors.** Current Opinion in Biotechnology 23, 766-772. Checa, S. K., Zurbriggen, M. D., and Soncini, F. C. (2012).
- **Selective detection of gold using genetically engineered bacterial reporters.** Biotechnology and Bioengineering 108, 2553-2560. Cerminati, S., Soncini, F. C., and Checa, S. K. (2011).
- **Target transcription binding sites differentiate two groups of MerR-monovalent metal ion sensors.** Molecular Microbiology 78, 853-865. Pérez Audero, M. E., Podoroska, B., Ibáñez, M. M., Cauerhff, A., Checa, S. K., and Soncini, F. C. (2010).
- **Alternative periplasmic copper resistance mechanisms in Gram negative bacteria.** Molecular Microbiology 73, 212-225. Pontel, L. B., and Soncini, F. C. (2009).

SIGNAL TRANSDUCTION IN PATHOGENIC BACTERIA

Salmonella is a facultative intracellular pathogen transmitted mainly by consumption of contaminated food and water. It constitutes a serious public health problem, with high impact in developing countries. This human and animal pathogen is able to multiply in different host tissues, as well as in the environment, versatility in part due to the presence of *Salmonella*-specific factors and the regulatory mechanisms that control their expression. The goal of our research is to understand how *Salmonella* is able to recognize specific environmental signals to modulate the expression of its gene repertoire in accordance.

COPPER RESISTANCE AND ITS ROLE IN SALMONELLA PATHOGENESIS

We are currently engaged in the study of the *Salmonella* transcriptional response to copper excess and the role of the affected genes in survival and virulence of this pathogen. Research undergoing in our lab involves the characterization of two homologous systems, the ancestral *cue*

regulon controlled by the CueR regulator, responsible for copper, silver and gold resistance, and the novel *gol* system, acquired by horizontal gene transfer, in which its regulator GolS is selective for gold recognition and resistance.

A second goal involves the functional analysis of factors required for resistance to monovalent metal ions, in particular the periplasmic protein CueP, responsible for resistance to copper, and the tripartite efflux system GesABC, conferring resistance to gold and to various xenobiotics, both products of *Salmonella*-specific genes.

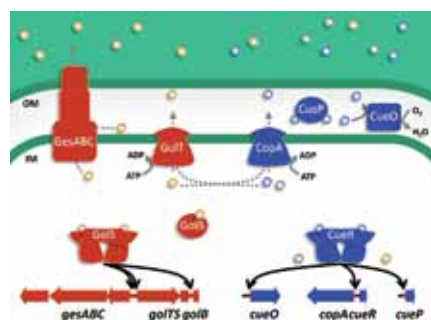
HEAVY METALS BIOSENSORS DESIGN

In parallel, and with the knowledge acquired from the analysis of these signal transduction systems, we are developing new fluorescent bacterial biosensors for the detection of a wide range of heavy metals such as mercury, zinc, lead, cadmium and cobalt, among others, that will be useful in the fast and economical detection of toxic metals in stream waters or industrial effluents.



DIRECTOR

Fernando C. Soncini

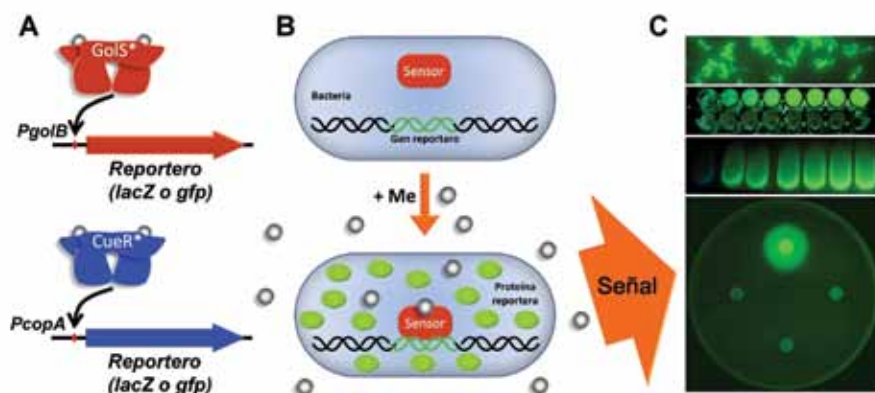


Diseño de biosensores de metales pesados.

A. Los reguladores genéticamente modificados GolS* y CueR* inducen la expresión de reporteros ante la presencia de metales pesados. B. En presencia de metales pesados (Me), el sensor modificado activa la expresión de una proteína fluorescente, que se puede visualizar microscópicamente, en microplacas, tubos o en medio semisólido (C).

Heavy metals biosensors design.

A. The genetically engineered sensors GolS* and CueR* selectively induce the expression of reporters in the presence of heavy metals. B. In the presence of heavy metals (Me) the sensor protein induces the expression of a fluorescent protein, which can be monitored by fluorescence microscopy, in microplates, test tubes or in semisolid medium (C).



Los regulones *gol* y *cue* de resistencia a metales de *Salmonella*.

GolS, el sensor de Au, y CueR, que responde a Cu, Au o Ag, inducen la expresión de transportadores específicos, que reducen la concentración intracelular de estos metales tóxicos.

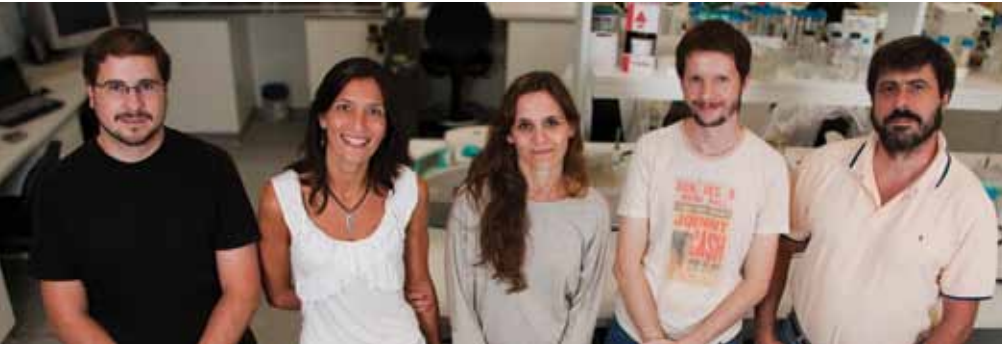
The Salmonella gol and cue metal-resistance regulons.

GolS, the Au-sensor, and CueR, which responds to Cu, Au or Ag, control the expression of different set of transporters to reduce the intracellular concentration of the toxic metals.

SUBSIDIOS / GRANTS

UNR
ANPCyT
CONICET

PROTOZOLOGÍA MOLECULAR



DIRECTOR

Antonio D. Uttaro
uttaro@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 635
Laboratorio Int: 624

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Karina E.J. Tripodi

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Sebastian R. Najle

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Daniel Lambruschi

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Melisa Gerard
Celeste Molina

BÚSQUEDA DE BLANCOS QUIMIOTERAPÉUTICOS MEDIANTE EL ANÁLISIS DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN TRIPANOSOMÁTIDOS

Nuestro grupo de trabajo ha dilucidado el metabolismo de ácidos grasos y esfingolípidos en tripanosomátidos. Estos organismos son responsables de graves enfermedades en humanos y animales, como el Mal de Chagas, causado por *Trypanosoma cruzi*, la enfermedad del sueño (*Trypanosoma brucei*) y leishmaniasis (*Leishmania spp.*). Mediante aproximaciones genéticas y el diseño de inhibidores específicos, hemos determinado que dos enzimas de dicho metabolismo, las $\Delta 9$ y $\Delta 12$ desaturasas, son esenciales para los parásitos. Actualmente estamos determinando la esencialidad de las restantes desaturasas y elongasas y desarrollando nuevos inhibidores, de mayor eficacia y potencialidad clínica. Una nueva línea de investigación se focaliza en determinar la

relevancia de enzimas involucradas en la síntesis del ácido lipoico en tripanosomas.

METABOLISMO DE ESTEROLES

EN CILIADOS

En otra línea de investigación nos dedicamos al estudio del metabolismo de esteroides en los ciliados *Tetrahymena thermophila* y *Paramecium tetraurelia*. *T. thermophila* es capaz de captar esteroides del medio exterior y modificarlos mediante una serie de reacciones de desaturación y desalquilación. Mediante mutagénesis dirigida e interferencia del ARN, hemos identificado la enzima desalquilante (la primera en su tipo descrita en la naturaleza), la $\Delta 5$ desaturasa y la $\Delta 7$ desaturasa. El resultado de estas reacciones culmina en la síntesis y acumulación de pro-vitamina D. Esto tiene evidente aplicación biotecnológica en la constitución de alimentos funcionales de origen animal, con el doble beneficio de disminuir su contenido de colesterol y el concomitante enriquecimiento en pro-vitamina Δ . Además, estudiamos la síntesis de material de reserva (glucógeno y triglicéridos), con el fin de desarrollar cepas de ciliados superproductores de triglicéridos para la producción industrial de biodiesel. Hemos determinado que utilizando glicerol (producido en exceso en la industria de biodiesel) como fuente de carbono y energía, acumulan preferencialmente triglicéridos.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Characterization of Bifunctional Sphingolipid D4-Desaturases/C4-Hydroxylases of Trypanosomatids by Liquid Chromatography-Electrospray Tandem Mass Spectrometry.** Mol. Biochem. Parasitol. 184, 29-38. Paola Vacchina, Karina E. J. Tripodi, Andrea M. Escalante and Antonio D. Uttaro. (2012).
- **A Novel Sterol Desaturase-Like Protein Promoting Dealkylation of Phytosterols in *Tetrahymena thermophila*.** Eukaryotic Cell 10: 423-434. Mariela L. Tomazic, Sebastián R. Najle, Alejandro D. Nusblat, Antonio D. Uttaro and Clara B. Nudel. (2011).
- **Highly specific methyl-end fatty-acid desaturases of trypanosomatids.** Mol. Biochem. Parasitol. 175: 126-132. Andrés Alloatti and Antonio D. Uttaro. (2011).
- **Genetic and chemical evaluation of *Trypanosoma brucei* oleate desaturase as a candidate drug target.** PLoS ONE 5: e14239. Andrés Alloatti, Shreedhara Gupta, Melisa Gualdrón-López, Mariana Igoillo-Esteve, Paul A. Nguewa, Gladys Deumer, Pierre Wallemacq, Silvia G. Altabe, Paul A. M. Michels and Antonio D. Uttaro. (2010).

MOLECULAR PROTOZOOLOGY

IDENTIFICATION OF DRUG TARGETS IN THE LIPID METABOLISM OF TRYPANOSOMATIDS

Our group has depicted the fatty acid and sphingolipid metabolisms in trypanosomatids. These organisms are responsible of serious human and animal diseases such as Chagas disease, caused by *Trypanosoma cruzi*, sleeping sickness (*T. brucei*) and leishmaniasis (*Leishmania spp.*). By mean of genetic approaches and the design of specific inhibitors, we have identified that two enzymes of the pathway are essential for the parasites, the $\Delta 9$ and $\Delta 12$ desaturases. We continue analyzing the essentiality of other desaturases and elongases, and developing new drugs, more efficacious and with potential clinical use. A new line of research focuses on the enzymes involved in lipoid acid biosynthesis.

STEROL METABOLISM IN CILIATE PROTOZOA

Another line of work focuses on the metabolism of sterols in the ciliates *Tetrahymena thermophila* and *Pa-*

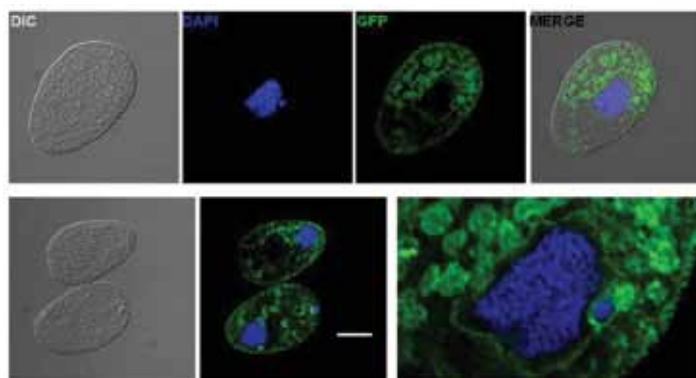
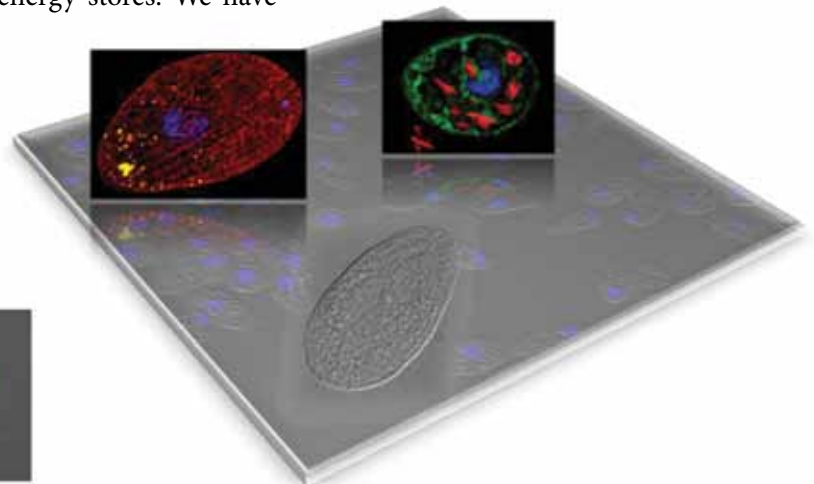
ramecium tetraurelia. *T. thermophila* is able of taking up sterols from the media and modifying them by a series of desaturations and dealkylation. By using reverse genetic approaches such as feeding-RNA interference and knock out mutagenesis, we succeeded identifying the $\Delta 5$ and $\Delta 6$ desaturases and the dealkylation enzyme, which is the first one described in nature. The consequence of these reactions is the synthesis of pro-vitamin Δ , which is accumulated in the ciliate membrane. This has obvious biotechnological applications in the creation of functional foods of animal origin, with the dual benefit of reducing cholesterol and the concomitant enrichment in pro-vitamin Δ . We are also studying the synthesis of glycogen and triglycerides, which act as carbon and energy stores. We have



DIRECTOR

Antonio D. Uttaro

determined that glycerol (a cheap by-product of the biodiesel industry) is a good carbon source for the ciliates, repressing the accumulation of glycogen, but stimulating the synthesis of triglycerides, which can be used in biodiesel production.



Microscopía confocal de células del ciliado *Tetrahymena thermophila*. En azul, tinción del micro y macronúcleo. En verde, localización perinuclear y en microcuerpos de una desaturasa de esteroides fusionada a la proteína verde fluorescente.

Confocal microscopy of *T. thermophila*. Micro- and macronucleous (blue). A sterol desaturase fused to the green fluorescent protein, showing perinuclear and microbody localizations (green).

Microscopia confocal mostrando la localización de la desaturasa (verde) y de fagosomas conteniendo bacterias fluorescentes rojas (derecha); Tinción con Nile Red, mostrando estructuras membranosas (rojo) y cuerpos lipídicos o "lipid droplets" en amarillo (izquierda).

Confocal microscopy showing the desaturase localization (green) and fagosomes containing red fluorescent bacteria (right); Nile Red staining of membranous structures (red) and lipid droplets, in yellow (left).

SUBSIDIOS / GRANTS

FNBSF
ANPCyT
CONICET

METABOLISMO Y SEÑALIZACIÓN EN PLANTAS



DIRECTOR

Estela M. Valle
valle@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 643
Laboratorio Int: 612

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Silvana B. Boggio
María I. Zanor
Telma E. Scarpeci

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Carla González
Matilde D'Angelo
Ana Virginia Osella

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Gisela Ferraro

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

María L. Tossi
Mariela R. Escobar
Marina Montecchiarini
Alejandro Armas

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Ripening tomato fruit after chilling storage alters protein turnover.** Journal of the Science of Food and Agriculture. 92, 1490-1496. Ré, M.D., González, C., Sdrigotti, M.A., Sorrequieta, A., Valle, E.M., Boggio, S.B. (2012).
- **Free amino acid production during tomato fruit ripening: a focus on L-glutamate.** Amino Acids. 38,1523-1532. Sorrequieta, A., Ferraro, G., Boggio, S.B., Valle, E.M. (2010).
- **Metabolic characterisation of loci affecting sensory attributes in tomato allows an assessment of the influence of the levels of primary metabolites and volatile organic contents.** Journal of Experimental Botany. 60, 2139-2154. Zanor, M.I., Rambla, J.L., Chaïb, J., Steppa, A., Medina, A., Granell, A., Fernie, A.R., Causse, M. (2009).
- **Generation of superoxide anion in chloroplasts of *Arabidopsis thaliana* during active photosynthesis: a focus on rapidly induced genes.** Plant Molecular Biology. 66, 361-378. Scarpeci, T.E., Zanor, M.I., Carrillo, N., Mueller-Roeber, B., Valle, E.M. (2008).

cromatografía gaseosa y/o líquida acopladas a espectrometría de masa (GC-MS y LC-MS) y espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones (NMR-1H). Estudiamos asociaciones entre la composición metabólica y las propiedades nutricionales y organolépticas relacionadas con el sabor para comprender los mecanismos de regulación del metabolismo de compuestos que confieren calidad a los frutos.

Por otro lado, estudiamos las moléculas señalizadoras que afectan la expresión génica de plantas en condiciones ambientales extremas. Nuestro interés radica en descifrar las vías de transducción de señales iniciadas por especies reactivas del oxígeno generadas en situaciones de estrés. Utilizamos *Arabidopsis thaliana* como planta modelo en la que se modifican los niveles de expresión "in planta" de las proteínas cuyos genes son inducidos por estrés oxidativo y se caracterizan utilizando técnicas de genética reversa. Los conocimientos generados son aplicables a la valorización y mejoramiento de diferentes tipos de productos vegetales.

METABOLISM AND SIGNALING IN PLANTS

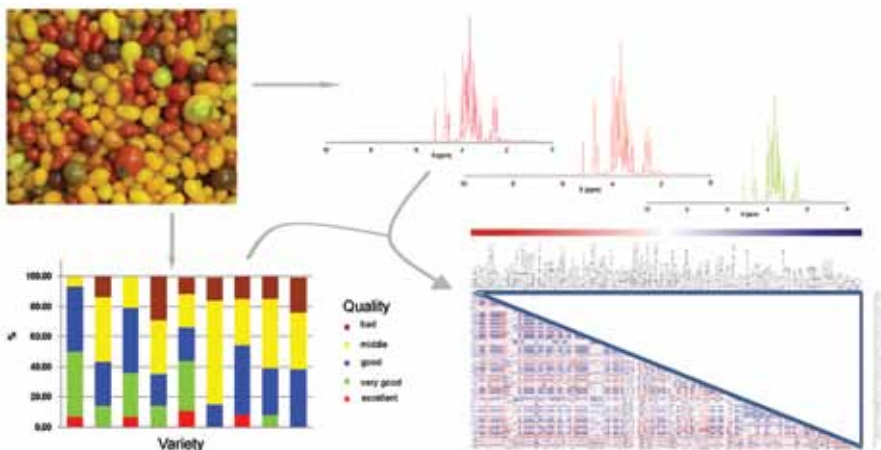
METABOLISM AND SIGNALLING OF PLANTS IN MODIFIED ENVIRONMENTS

Tomato fruits are potentially high quality food rich in amino acids, vitamins and antioxidants. However, the commercial tomato fruits in Argentina have low quality. Our studies are aimed to systematically characterize plants by performing different type of analysis such as phenotypic, physiological, biochemical and molecular analyses using classical techniques as well as mass spectrometry coupled to gas and liquid chromatography (GC-MS and LC-MS) and proton magnetic resonance spectroscopy (1H-NMR). We look for associations between the metabolic composition and the nutritional and organoleptic properties of

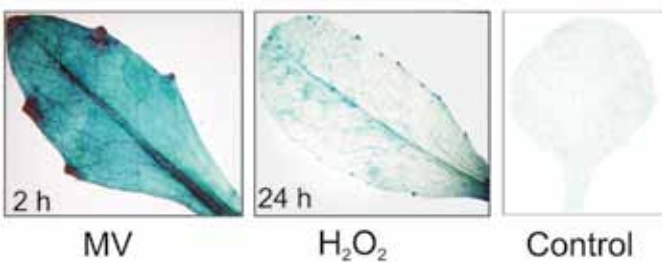
tomato fruit, because we are interested in understanding the mechanism of metabolic regulation of the compounds involved in the taste. We also study the chilling injury of tomato fruits from varieties better adapted to adverse environmental conditions in order to improve postharvest technology. We evaluate the antioxidant system and the role of the small heat shock proteins (sHsps) in cold fruit tolerance. We also evaluate the signaling molecules involved in triggering gene expression in adverse conditions using *Arabidopsis thaliana* as model plant. The knowledge generated could be used for breeding programs of tomato and other economically important plants.



DIRECTOR
Estela M. Valle



Análisis integrado de datos de tomates andinos.
Integrated analysis of data from Andean tomatoes.



Expresión del factor de transcripción WRKY30 en hojas de *Arabidopsis* bajo condiciones de estrés oxidativo.

Expression of WRKY30 transcription factor in Arabidopsis leaves subjected to oxidative stress conditions.

SUBSIDIOS / GRANTS
UNR
INTA
ANPCYT
CONICET

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA A ANTIMICROBIANOS Y A OTROS ESTRÉS



DIRECTOR

Alejandro M. Viale
viale@ibr-conicet.gov.ar
Sede Facultad
Tel. +54 341 4351235
Oficina Int: 115

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Adriana S. Limansky
Jorgelina Morán Barrio
Patricia Marchiaro

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Luciano Brambilla
Marcela Cameranesi

OTRO PERSONAL/OTHER PERSONAL

Viviana Ballerini
María Susana Díaz

La utilización masiva de antibióticos en ambientes nosocomiales ha generado la selección de cepas microbianas con renovadas y múltiples resistencias a diversos antimicrobianos, fenómeno denominado multirresistencia (MR). Muchas de estas cepas han demostrado un gran potencial tanto de evolucionar nuevos mecanismos de resistencia como de co-optarlos de otras bacterias mediante mecanismos de transferencia horizontal de genes (HGT). Así, la introducción de nuevos antimicrobianos es seguida por una rápida selección de nuevas cepas resistentes, círculo vicioso de graves consecuencias sociales y económicas. Enfrentar este desafío requiere necesariamente

te de respuestas racionales basadas en un detallado conocimiento tanto de los mecanismos responsables de dichas resistencias como de la fisiología de los organismos involucrados. Las preguntas que intentamos responder en esta parte están así referidas a elucidar mecanismos de resistencia presentes en patógenos aeróbicos Gram-negativos oportunistas hospitalarios pertenecientes a los géneros *Acinetobacter* (familia *Moraxellaceae*) y *Pseudomonas* (familia *Pseudomonadaceae*), los reservorios de los genes involucrados, y la diseminación de los mismos mediante HGT entre poblaciones bacterianas nosocomiales.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **ISAb825, a functional insertion sequence modulating genomic plasticity and bla (OXA-58) expression in *Acinetobacter baumannii*.** Antimicrob Agents Chemother. 55, 917-920. Ravasi, P., Limansky, A.S., Rodriguez, R.E., Viale, A.M., Mussi, M.A. (2011).
- **Horizontal gene transfer and assortative recombination within the *Acinetobacter baumannii* clinical population provide genetic diversity at the single carO gene, encoding a major outer membrane protein channel.** J Bacteriol. 193, 4736-4748. Mussi, M.A., Limansky, A.S., Relling, V., Ravasi, P., Arakaki, A., Actis, L.A., Viale, A.M. (2011).
- **First report of a Tn402-like class 1 integron carrying blaVIM-2 in *Pseudomonas putida* from Argentina.** J Infect Dev Ctries. 4, 412-416. Marchiaro, P., Viale, A.M., Ballerini, V., Rossignol, G., Vila, A.J., Limansky, A (2010).
- **Secretion of GOB metallo-beta-lactamase in *Escherichia coli* depends strictly on the cooperation between the cytoplasmic DnaK chaperone system and the Sec machinery: completion of folding and Zn (II) ion acquisition occur in the bacterial periplasm.** Antimicrob Agents Chemother. 53:2908-2917 Morán-Barrio, J, Limansky, A.S., Viale, A.M. (2009).

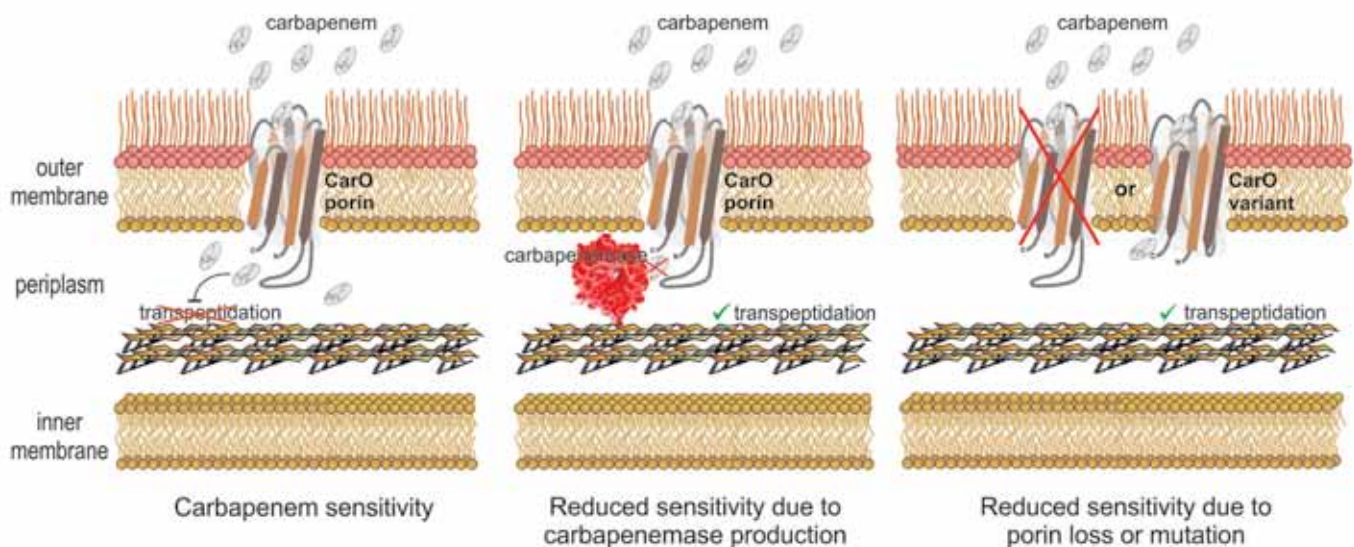
MECANISMS OF BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS AND OTHER CELLULAR STRESS FACTORS

The massive introduction of antibiotics in nosocomial environments has resulted in the selection of microbial strains with novel and multiple resistances to several antimicrobials, a phenomenon designated multi-drug resistance (MDR). Many of the strains have shown a huge potentiality both to evolve new resistant mechanisms as well as to acquire them from other bacteria by horizontal gene transfer (HGT). Thus, the introduction of new antibiotics is rapidly followed by the selection of newly resistant strains in a vicious circle of undesired both social and economic conse-

quences. Facing this challenge necessarily requires of rational approaches based both in a detailed knowledge of the mechanisms responsible of the resistances as well as the physiology of the organisms that manifest them. Our aim here is to contribute to the elucidation of mechanisms of resistance in aerobic Gram-negative opportunistic pathogenic bacteria of the genus *Acinetobacter* (family *Moraxellaceae*) and *Pseudomonas* (family *Pseudomonadaceae*), the reservoirs of the cognate genes, and their dissemination by HGT among nosocomial bacteria.



DIRECTOR
Alejandro M. Viale



Evolución de la resistencia a antibióticos carbapenemes en bacterias por producción de carbapenemasas y/o reducción de la permeabilidad de la membrana externa debido a la pérdida o mutación de porinas específicas.

Evolution of carbapenem antibiotic resistance in bacteria due to carbapenemase production and/or reduced outer membrane permeability resulting from loss or mutation of specific porins.

SUBSIDIOS / GRANTS
ANPCyT
CONICET
Provincia (SF)
Municipalidad de Rosario

METALOPROTEÍNAS



DIRECTOR

Alejandro J. Vila
vila@ibr-conicet.gov.ar
Sede CCT
Tel. +54 341 4237070
Oficina Int: 632
Laboratorio Int: 611

INVESTIGADORES/RESEARCHERS

Leticia I. Llarrull
Pablo E. Tomatis

BECARIOS POST-DOCTORALES/ POST-DOCTORAL FELLOWS

Lisandro Gonzalez

BECARIOS DOCTORALES/ GRADUATE STUDENTS

Mariano Gonzalez
María Rocío Meini
Andrés Espinoza Cara
Marcos Morgada
Antonela Palacios
Guillermo Bahr
Bruno Belluzo
Alcides Leguto

TESINISTAS/ UNDERGRADUATE STUDENTS

Cintia Stival
Daniela Peris
Estefania Giannini

TÉCNICO/TECHNICIAN

Soraya Bosch

ASSISTANT

Jimena Zoni

Los iones metálicos son esenciales en numerosos procesos biológicos, estando presentes en más de un tercio de las proteínas. No obstante, también son tóxicos, por lo cual sus concentraciones celulares están rigurosamente controladas. Nuestro laboratorio estudia el papel de iones de Zinc y Cobre en metaloproteínas, así como los mecanismos de transporte e inserción de estos en proteínas. Con este fin, utilizamos técnicas de biología molecular, bioquímica, biología estructural (principalmente RMN) y variadas técnicas espectroscópicas.

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Las metalo- β -lactamasas (M β Ls) son enzimas dependientes de zinc que constituyen el más reciente mecanismo de resistencia a antibióticos β -lactámicos en bacterias patógenas y oportunistas. Su diseminación a escala mundial representa una grave amenaza para los antibióticos disponibles. Nuestro objetivo es elucidar la relación estructura-función

de estas enzimas con el fin último de diseñar un inhibidor de aplicación clínica. Recientemente hemos logrado dilucidar el mecanismo de acción de las M β Ls, identificar la especie funcional in vivo de las mismas y explorar sus mecanismos evolutivos, a fin de predecir la evolución de la resistencia en ambientes hospitalarios. La resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus* está regulada por dos metaloproteínas de membrana. Otro objetivo de nuestro grupo es dilucidar las características estructurales y el mecanismo de activación de estas proteínas.

COBRE EN RESPIRACIÓN CELULAR

La respiración celular depende del control fino de una serie de procesos de oxidación-reducción, que culminan en la reducción de oxígeno llevada a cabo por las citocromo c oxidasas. El cobre es esencial para estos procesos. Nuestro grupo está interesado en: (1) los mecanismos biológicos de transporte e inserción de iones cobre en citocromo c oxidasas y (2) la regulación de la función de estos sitios mediante el ajuste fino de su estructura tridimensional y electrónica. El conocimiento de estos mecanismos puede utilizarse para el diseño racional de “cables moleculares”.

PUBLICACIONES SELECCIONADAS/SELECTED PUBLICATIONS

- **Alternative ground states enable pathway switching in biological electron transfer.** Proc.Natl. Acad.Sci USA, 109, 17348-53. L.A.Abriata, D.Álvarez-Paggi, G.N.Ledesma, N.J.Blackburn, A.J.Vila, and D.H.Murgida. (2012).
- **Metallo- β -lactamasas withstand low Zn(II) conditions by tuning metal-ligand interactions.** Nature Chemical Biology, 8, 698-700. J.M.González, M.R.Meini, P.E.Tomatis, F.J.Medrano, J.A.Cricco and A.J.Vila. (2012).
- **Flexibility of the metal binding region in apo-cupredoxins.** Proc.Natl.Acad. Sci USA, 109, 9254-9. M.E.Zaballa, L.A. Abriata, A.Donaire and A.J.Vila. (2012).
- **Adaptive protein evolution grants organismal fitness by improving catalysis and flexibility.** Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 105, 20605-20610. Tomatis, P.E., Fabiane, S.M., Simona, F., Carloni, P., Sutton, B.J. and Vila, A.J. (2008).

METALLOPROTEINS

Metal ions are essential for many biological processes. Indeed, one third of the proteins are metalloproteins. However, metal ions can be toxic, thus, their cellular levels are tightly regulated. We study the role of Zinc and Copper ions in metalloproteins, as well as their molecular mechanisms of transport and delivery. To achieve this goal, we use a combined approach of biochemistry, molecular biology, structural biology (mostly NMR) and several spectroscopic techniques.

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Metallo- β -lactamases (M β Ls) are zinc-dependent enzymes which represent the latest resistance mechanism to β -lactam antibiotics in opportunistic and pathogenic bacteria. Their recent worldwide dissemination represents a severe threat for the available antibacterial drugs. Our aim is to elucidate the structural determinants of function of these enzymes with the ultimate goal of designing a clinically useful inhibitor. We have recently been able to elucidate the mechanism of action of M β Ls, as well as to identify their active species *in vivo*. We are also exploring their evolutionary mechanisms with the aim of predicting the evolution of resistance in the clinical setting. The resistance to β -lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus* is regulated by two membrane metalloproteins. Another aim of our group is to elucidate the structural characteristics and the mechanism of activation of these enzymes.

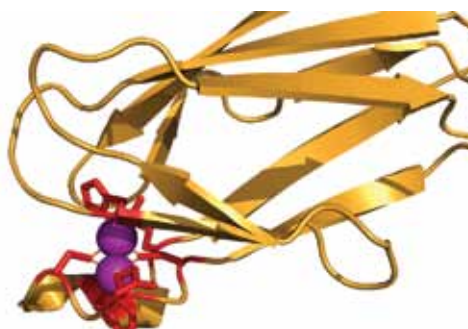
COPPER IN CELLULAR RESPIRATION

Cellular respiration depends on the fine control of a series of complex redox processes. The reduction of

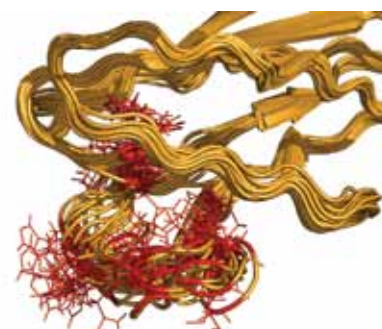
molecular oxygen by cytochrome c oxidases is the final step. Copper ions are essential for these processes. We are interested in dissecting (1) the molecular mechanisms of copper transport and metal site assembly in cytochrome c oxidases and (2) the fine tuning of the structure of these metal sites by the protein environment. Knowledge of these mechanisms can be exploited to design “molecular wires”.



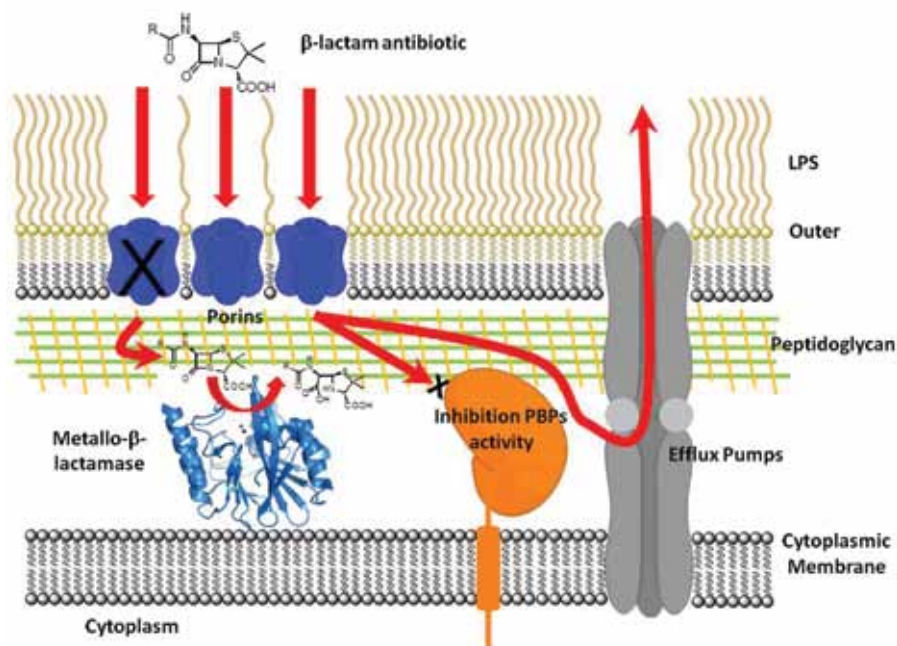
DIRECTOR
Alejandro J. Vila



The X-Ray structure of holo-COX II reveals a rigid site.



The NMR structure of apo-COX II discloses a flexible site.



SUBSIDIOS / GRANTS

NIH
HHMI
ANPCyT
PPL- ANPCYT

PERSONAL DE APOYO SUPPORT STAFF



DIRECTORA ADMINISTRATIVA/ SENIOR ADMINISTRATION MANAGER

Marta Vijande

DIRECTORA CONTABLE/ ACCOUNTING MANAGER

Cecilia Parfait

ADMINISTRACIÓN/ ADMINISTRATIVE OFFICE

Marina Calleia
Santiago Cicotti
Elba Gómez
Noelí Gómez
Santiago Gramajo
Ciro Militano
Lelia Orsaria

ADMINISTRACIÓN

Desde la administración se persigue optimizar y facilitar el desarrollo de todas las actividades científicas del IBR, apostando por una Administración ágil y moderna que atienda las necesidades de todos los que conforman el instituto. Por ello, una de las políticas prioritarias es la capacitación de los Recursos Humanos.

La administración del IBR es un proyecto más. Trata de caminar a la par de la actividad y desarrollo científico para acompañar de manera acorde su evolución y status de excelencia. En este sentido y en la responsabilidad de, Marina Calleia, Santiago Cicotti, Elba Gomez, Cecilia Parfait y Marta Vijande, se administraron

de manera integral, durante los años 2010/2012, 131 proyectos.

Nuestro agradecimiento a todos los investigadores del IBR por permitirnos hacer y crecer en un espacio de conocimiento y absoluta transparencia.

ADMINISTRATIVE OFFICE

The IBR Administrative Office aims to optimize and facilitate the development of all scientific activities at the Institute, committed to a dynamic and modern management that meets the needs of all the members of the institute.

The Administration Office is another project at the institute that accompanies the development of the scientific activities in a status of excellence.

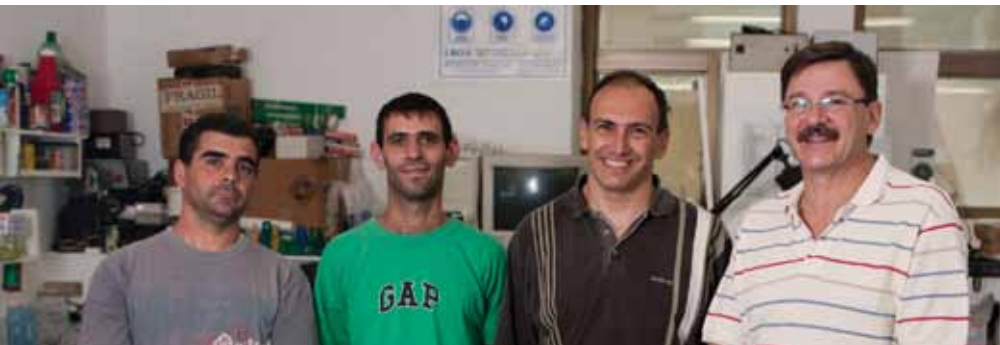
In this regard, those who form part of this Administration Office, Marina Calleia, Santiago Cicotti, Elba Gomez, Cecilia Parfait and Marta Vijande took the responsibility of the management of 131 projects during the years 2010/2012.

We thank all investigators at the institute for allowing us to work in a space of knowledge and transparency.



LAVADO Y ESTERILIZACIÓN DE MATERIAL MEDIA KITCHEN & GLASS WARE FACILITY

Mónica Arévalo
Inés Espíndola
Claudia Gago
Liliana Rojas
Silvana Sut
Ester Suárez
Viviana Villalba



**DIRECTOR DEL TALLER DE ELECTRÓNICA/
WORKSHOP MANAGER**

Alejandro Elcano

TALLER / WORKSHOP

Víctor Ciarrocchi
Luciano Vetromile

El taller tiene bajo su responsabilidad la reparación, instalación y mantenimiento de todo el equipamiento e instrumental del instituto. También desarrolla, diseña y construye equipos.

Además, brinda soporte y capacitación al servicio técnico externo, así como también asesora a los investigadores en el uso, compra e instalación de instrumental.

En la reciente mudanza del instituto, el Taller realizó la logística de preparación, traslado y re-instalación de equipos, la puesta en funcionamiento de los mismos, como así también asesoró sobre la compra de aparatos faltantes. Igualmente, realizó la puesta en marcha del nuevo edificio, cámaras frías y de cultivo, servicios y suministros.

The Electrical and Electronic Service of the institute is responsible for repairing, installing and maintaining all equipment and instruments. It also develops designs and builds new equipment.

It provides support and training to external services, as well as assists researchers in the use, purchase and installation of equipment.

Recently, the Institute was re localized in a new building. The Service conducted the logistics for packing, moving and re-installation of the equipments, as well as advised on the purchase of new instruments. The Service also prepared and tested the new building, the cold rooms, plant growth chambers, services and supplies.



TÉCNICOS/TECHNICIANS

**RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR/
NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE**

Alejandro Gago

CULTIVO CELULAR/CELLULAR CULTURE

María Dolores Campos

**MICROSCOPIA CONFOCAL/
CONFOCAL MICROSCOPY**

Rodrigo Vena

**ACUARIO Y CÁMARAS DE PLANTAS/
AQUARIUM & PLANT ROOMS**

Sebastián Graziati

MICROSCOPIA / MICROSCOPY

Enrique Morales

ACTIVIDADES EXTRACURRICULARES OTHER ACTIVITIES



Primera edición, Septiembre 2011.

genR

Fue pensada y diseñada como una herramienta puente entre la Ciencia y la Comunidad, entre las actividades públicas y privadas, entre la historia, el presente y el provenir de la Genética en Rosario.

PRIMER CICLO DE CONFERENCIAS GRATUITAS Y ABIERTAS AL PÚBLICO

Con el título “El presente de la genética, el futuro de Rosario”, se presentó el ciclo de conferencias que materializó el lanzamiento de la iniciativa genR, en junio de 2011 en uno de los auditorios de la Bolsa de Comercio de Rosario. Los disertantes de México, Brasil y España, junto con destacados investigadores de nuestra ciudad expusieron los avances y perspectivas futuras en Genética de bacterias, plantas y virus. Hubo una nutrida asistencia, la mayoría de los asistentes fueron estudiantes universitarios y graduados recientes. El ciclo fue organizado por el Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR) y auspiciado por Rosental Inversiones, y contó con la adhesión de la Bolsa de Comercio de Rosario, Círculo Médico de Rosario, Fundación Ciencias Médicas de Rosario, Fundación de la Ciudad de Rosario, Fundación IBR, Gobierno de Santa Fe, Ministerio de Ciencia y Técnica de la Prov. de Santa Fe, Ministerio de Ciencias Tecnología e Innovación Productiva de la Nación, Municipalidad de Rosario, Secretaría de la Producción, Municipalidad de Rosario y de la Universidad Nacional de Rosario.



GENR

Was conceived and designed as a link between science and the community, between public and private activities, between the past, present and future of the genetics in Rosario.

FIRST SERIES OF FREE AND OPEN LECTURES TO THE PUBLIC

With the title “The current knowledge of genetics and the future of Rosario”, a series of conferences was conducted in June 2011 in one of the auditoriums of the Rosario Stock Exchange leading to the launch of genR. Speakers from Mexico, Brazil and Spain, together with local scientists city exposed the advances and future perspectives in genetics of viruses, bacteria and plants to the general public. Most of the large audience was composed of university students and high-school students. The cycle was organized by the Institute of Molecular and Cell Biology of Rosario (IBR) and sponsored by Rosental Investments, with supports from the Rosario Stock Exchange, the Medical Association of Rosario, the Rosario Medical Sciences Foundation, the City of Rosario Foundation, IBR Foundation, Government of Santa Fe, Ministry of Science and Technology of Santa Fe, Ministry of Science, Technology and Productive Innovation of the Nation, the Rosario Government, Rosario Secretary of Production, and the National University of Rosario.



First Edition, September 2011.



JORNADA REGIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA 2012

“II JORNADA REGIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA”

El 15 de octubre de 2012 se desarrolló la “II Jornada Regional de Ciencia y Tecnología” en la Bolsa de Comercio local, bajo el lema: “La investigación productiva como política de Estado”.

La actividad, contó con exposiciones a cargo de destacadas personalidades del ámbito científico en el área del desarrollo productivo y de la investigación, entre los cuales estuvieron algunos jóvenes investigadores del IBR.

Del acto, participaron, el gobernador Antonio Bonfatti, la intendenta municipal, Mónica Fein, el presidente de CONICET, Roberto Salvarezza, el secretario de Estado de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, David Asteggiano; el vicerrector de la Universidad Nacional de Rosario, Eduardo Seminara, y el secretario de Gobierno del municipio local, Fernando Asegurado, entre otros.

La jornada fue organizada por la Universidad Nacional de Rosario; la Secretaría de Estado de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva Santa Fe, la Secretaría de la Producción Municipalidad de Rosario, CCT- Conicet – Rosario, la Bolsa de Comercio de Rosario, Endeavor Argentina, Fundación de Ciencias Médicas, La Fundación de la Ciudad de Rosario, y el Polo Tecnológico Rosario.

“II REGIONAL CONFERENCE ON SCIENCE AND TECHNOLOGY”

In October 15, 2012 the “II Regional Conference on Science and technology” took place at the Rosario Stock Exchange, under the slogan: “The productive research as State policy”. The activity included exhibitions carried out by leaders in the field of productive development and research, among who were young researchers of the Institute. The Santa Fe State Governor Antonio Bonfatti closed the event, which included the participation of the City Major, Mónica Fein, the CONICET President, Roberto Salvarezza, the State Secretary of Science, Technology and Productive Innovation, David Asteggiano; the Vice-Chancellor of the National University of Rosario, Eduardo Seminara,

and the City Secretary of Government, Fernando Asegurado, among others. The Conference was organized by the National University of Rosario; the Santa Fe State Secretary of Science, Technology and Productive Innovation, the Rosario City Secretary of Production, the CCT- Conicet-Rosario, the Rosario Stock Exchange, Endeavor Argentina, the Medical Science Foundation, the Foundation of the City of Rosario, and the Rosario technological pole.



Antonio Bonfatti



Roberto Salvarezza



Ana Arabolaza - IBR

ENCUENTRO ANUAL DE LA RED ARGENTINA DE PERIODISMO CIENTÍFICO (RAPC) 2012

Jornada de Capacitación “Biología Molecular: la revolución en humanos, plantas y combustibles” .

Rosario fue sede del Encuentro Anual de la Red Argentina de Periodismo Científico. Los trabajadores de prensa especializados en salud y ciencia participaron de una jornada de capacitación en biología molecular, que tuvo lugar en el Instituto de Biología Molecular de Rosario (IBR).

Los científicos Hugo Menzella, Javier Palatnik y Hugo Gramajo fueron los encargados de las ponencias en las que dieron cuenta de las experiencias locales en mejora de biocombustibles, descubrimientos para la salud humana y adelantos en agrobiotecnología.

Por la noche, el director del IBR, Alejandro Vila, ofreció -durante la cena de camaradería - una charla sobre gastronomía molecular.

De la capacitación, además de los integrantes de la Red que llegaron desde Salta, Corrientes, San Juan, Buenos Aires, Entre Ríos (entre otras provincias) participaron también periodistas de la ciudad de Rosario.

El encuentro contó con el apoyo del Ministerio de Salud de Santa Fe, la Cámara de Diputados de Santa Fe, la Fundación Diario La Capital y la Fundación IBR.

GATHERING ANNUAL MEETING OF THE ARGENTINA SCIENTIFIC JOURNALISM NETWORK (RAPC) 2012

Training workshop “Molecular Biology: the revolution in humans, plants and fuels” .

Rosario hosted the annual meeting of the Argentina of scientific journalism network. Press journalists specialized in Science participated in training journey in molecular biology, which was held at the Instituto de Biología Molecular de Rosario (IBR). Hugo Menzella, Javier Palatnik and Hugo Gramajo exposed their experiences in research that led to the improvement of biofuels, discoveries to benefit human health, and advances in agricultural biotechnology. At the evening and during a distended dinner, Alejandro Vila, the director of the IBR, introduced the participants in the field of molecular gastronomy.

In addition to the members of the network who came from Salta, Corrientes, San Juan, Buenos Aires, Entre Ríos (among other provinces), journalists from the city of Rosario participated also in the training course.

The event was supported by the Ministry of health of Santa Fe, the Congress of Santa Fe, the Foundation La Capital and the IBR Foundation.



Periodistas científicos de todo el país, recién llegados a Rosario.
Science journalists from across the country, newcomers to Rosario.



En el auditorio del IBR, en una de las charlas científicas.
In the Auditorium of the IBR, in one of the scientific talks.



Diego de Mendoza, investigador del IBR, Florencia O’Keeffe, periodista de La Capital y organizadora, Miguel Ángel Cappelletto, Ministro de Salud de la provincia de Santa Fe, Alejandro Vila, director del IBR.
Diego de Mendoza, researcher at IBR, Florence O’Keeffe, journalist of La Capital and organizer, Miguel Angel Cappelletto, Minister of Health of Santa Fe, Alejandro Vila, director of IBR.



CURSO LAZEN

Se llevó a cabo el Segundo Curso Regional de LAZEN en las instalaciones del IBR, durante los días 24 de septiembre y 4 de octubre de 2012. El principal objetivo del curso fue fomentar el uso del pez cebra en diferentes laboratorios de la región latinoamericana a través de la formación de estudiantes de diferentes países en los aspectos teóricos y prácticos relativos a la cría de pez cebra, herramientas modernas de investigación y los criterios éticos necesarios para su adecuada utilización. El curso tuvo una duración de dos semanas y fue dictado por docentes locales y extranjeros (Brasil, Uruguay, Chile, México, Alemania y Gran Bretaña). Participaron 26 estudiantes provenientes de Chile, Brasil, Uruguay, México y Argentina.

LAZEN COURSE

The LAZEN (Latin America Zebrafish Network) Second Regional Training Course was held in the IBR during the September 24 and October 4, 2012. The main goal of the course was to encourage the use of zebrafish in different laboratories from Latin America through the training of students from different countries in the theoretical and practical aspects concerning zebrafish husbandry, modern research tools and ethics criteria necessary for its proper use. The course lasted two weeks and was taught by local and foreign teachers (Brazil, Uruguay, Chile, Mexico, Germany and United Kingdom). The course was attended by 26 students from Chile, Brazil, Uruguay, Paraguay, Mexico and Argentina.



TALLER DE CAPACITACIÓN EN BIOTECNOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR PARA DIVULGADORES

El CONICET central, conjuntamente con el IBR y CONICET Rosario, organizaron un taller de capacitación en Biotecnología y Biología Molecular para Divulgadores del estado. Fue una ocasión estratégica para intercambiar conocimientos y profundizar en la sociabilización del mismo. El evento concluyó con la exposición de Ana Belluscio, de la oficina de Prensa de CONICET, titulada, "Ciencia al alcance de la mano: el rol de la divulgación en la popularización del conocimiento".

TRAINING WORKSHOP ON BIOTECHNOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY FOR COMMUNICATORS

CONICET Headquarters, jointly with the IBR and CONICET Rosario, organized a training workshop on Biotechnology and Molecular Biology for journalists of the State. It was an strategic opportunity to exchange knowledge and develop tools for the socialization of science. The event concluded with the presentation of Ana Belluscio, form the Press Office of CONICET, entitled, "Science within the reach of the hand: the role of disclosure in the popularization of knowledge".

VINCULACIÓN TECNOLÓGICA

TECHNOLOGY TRANSFER



Durante los años 1998-2001, los investigadores Hugo Gramajo y Eduardo Ceccarelli realizaron el desarrollo de la producción de quimosina bovina en bacteria con el aporte de fondos privados. Éste desarrollo fué adoptado por la empresa Geneg SRL, fundada en el año 1999 por el Ing. Sergio Bambozzi y el Ing. Norberto Roggy. Actualmente, Geneg SRL se dedica a producir y comercializar quimosina y fermentos lácteos y a desarrollar nuevos productos biotecnológicos de aplicación en la industria alimenticia con aportes privados y de la ANPCYT.

During 1998-2001, the investigators Hugo Gramajo and Eduardo Ceccarelli developed a process for the production of bovine chymosin in bacteria. The development was adopted by the company Geneg SRL founded in 1999 by Sergio Bambozzi and Norberto Roggy. The company is now dedicated to the production and commercialization of recombinant chymosin and starter cultures for dairy products. The company is also engaged in the development of new enzymes for its application in the food industry.



A fines de 2011, los investigadores Hugo Menzella y Salvador Peirú, por su parte, fundaron Keclon, junto con Leandro Vetcher, fundador y CEO de Green Pacific Biologicals y Sebastián Bernal, Director de I+D, en Medivation, Inc. Keclon es una empresa de biotecnología argentina, dedicada a la generación de enzimas para mejorar la calidad, eficiencia y costos de la producción de biodiesel, financiada con fondos de capital emprendedor. Keclon ha establecido un acuerdo de cooperación de I+D con CONICET y con la UNR.

In late 2011, Hugo Menzella and Salvador Peiru, founded Keclon, along with Leandro Vetcher, founder and CEO of Green Pacific Biologicals and Sebastian Bernal, Director of R & D, Medivation, Inc. Keclon is a biotechnology company dedicated to the generation of enzymes to improve the quality, efficiency and cost of biodiesel production, funded by venture capital funds. Keclon has established a cooperation agreement for R & D with CONICET and UNR.



En 2012, los investigadores del IBR Diego de Mendoza y Gustavo Schujman, en conjunto con el grupo Bioceres y el Instituto de Agrobiotecnología de Rosario (Indear) constituyen una nueva sociedad llamada InMet (Ingeniería Metabólica). El objeto de esta empresa es desarrollar y optimizar organismos genéticamente modificados para la producción de compuestos biológicos de alto valor agregado, amigables con el medio ambiente. El proyecto inicial, financiado con un subsidio Empretecno-EBT, y aportes de los socios privados está focalizado en la producción de biocombustibles en la bacteria *Bacillus subtilis*.

*In 2012 the researchers of the IBR Diego de Mendoza and Gustavo Schujman, together with the holding Bioceres and the Agrobiotechnological Institute of Rosario (Indear) created a new company named InMet (Metabolic Engineering). The objective of this partnership is to develop and to optimise genetically modified organisms for the production of premium compounds in environmental friendly processes. The initial project, financed by an Empretecno-EBT national grant and investments from the private partners, aims to the production of biofuels in the bacterium *Bacillus subtilis*.*

NETWORKING INTERNATIONAL

El IBR, a través de sus investigadores, forma parte de varias redes internacionales de cooperación, como las siguientes:
IBR, through its researchers, is involved in different international cooperation networks, such as:



**CENTRO DE BIOLOGIA
ESTRUCTURAL DEL MERCOSUR (CEBEM)**
[WWW.CEBEM.ORG.AR](http://www.cebem.org.ar)

Es una red de 9 instituciones con equipamiento y experiencia en Biología Estructural en la región, dirigida a integrar competencias e infraestructura, promoviendo el intercambio de investigadores y estudiantes graduados, generándose así un aumento de masa crítica que permita el abordaje de problemas de mayor envergadura y con interés para las industrias Farmacéutica y Biotecnológica.

CeBEM is a network involving 9 institutions with equipment and know-how in the field of Structural Biology, aimed to integrate the regional expertise and research infrastructure, promoting exchange of researchers and students. The general goal is to increase the critical mass which may allow to face more complex problems in the field with impact in the local pharmaceutical and Biotech companies.

LAZEN
LAZEN.FCIEN.EDU.UY

Un grupo de investigadores de pez cebra de Uruguay, Brasil, Argentina y Chile en 2010 se unieron para crear una red que promueve el uso de este animal modelo, facilita el intercambio de materiales y fomenta la formación de jóvenes científicos en la región. Se ha alcanzado una masa crítica de laboratorios en estos países y los investigadores están buscando maneras de crear sinergia mediante la combinación de esfuerzos.

A group of zebrafish researchers from Uruguay, Brazil, Argentina and Chile teamed up in 2010 to create a network that promotes the use of the model, facilitates exchange of materials and fosters advanced training of young scientists in the region. A critical mass of laboratories in these countries has been reached and investigators are looking for ways in which to create synergy by combining efforts.



LAT-SOL
[HTTP://CNIA.INTA.GOV.AR/LAT-SOL/](http://CNIA.INTA.GOV.AR/LAT-SOL/)

Lat-SOL es una red de laboratorios de investigación en Solanáceas. Esta familia de plantas incluye 95 géneros y unas 2.400 especies, muchas de ellas en Sud América. Solanum es un género que cuenta con más de 1.000 especies de plantas, entre ellas la papa y el tomate. Esta red apunta a la integración a través de la formación de vínculos de comunicación y colaboración entre investigadores trabajando en aspectos básicos y aplicados del estudio de Solanáceas.

The Lat-SOL initiative is an international and integrative research network of partner laboratories of Latin America working in Solanaceae research. Solanaceae is well represented in South America. Solanum is one of the largest and most widespread of flowering plant genera with more than 1,000 species. The network visions the integration by facilitating communication and collaboration between scientists working in basic and applied aspects of Solanaceous plant species.



RECURSOS HUMANOS

HUMAN RESOURCES



DOCENCIA DE GRADO Y POSGRADO

Los investigadores y becarios del IBR participan activamente como docentes en las distintas carreras de la FCByF, en la mayoría de los casos como profesores responsables. La creación de la carrera de Licenciatura en Biotecnología estuvo íntimamente ligada al IBR.

Los investigadores del IBR revisan como profesores en las siguientes materias de grado: Bacteriología, Biofísica, Biología, Biología del Desarrollo, Biología especial, Biología molecular, Biología molecular, Biología Molecular de la Patogénesis Bacteriana, Biología Molecular Vegetal, Biotecnología y seguridad de alimentos, Fisiología bacteriana, Genética bacteriana, Microbiología general, Parasitología, Química Biológica, Química Superior de Ácidos Nucleicos, Química Superior de Proteínas, Tópicos de Protozoología y Helmintología, Virología.

En la actualidad, hay 36 estudiantes de licenciatura realizando su trabajo de investigación de tesis de grado en el Instituto, lo que evidencia el compromiso histórico del IBR con la formación de grado en Facultad. Actualmente hay 94 tesis doctorales en curso en el IBR.

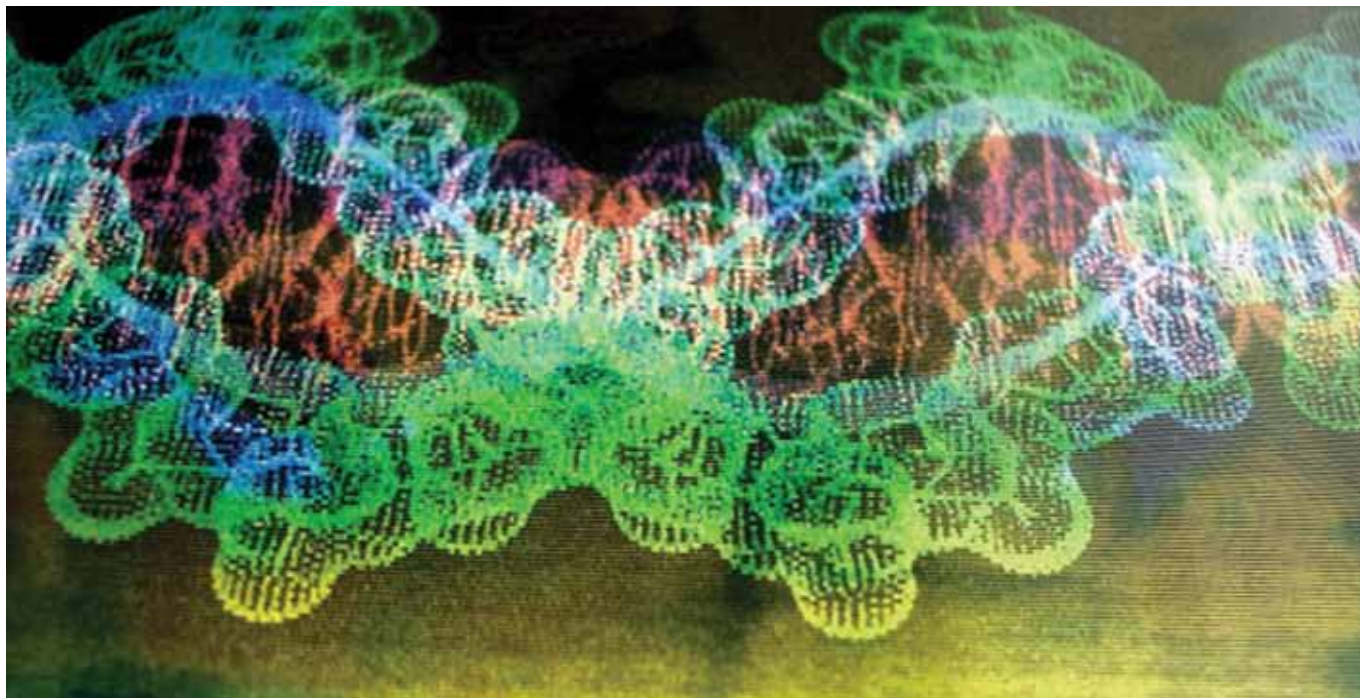
TEACHING ACTIVITIES, UNDERGRADUATE AND GRADUATE LEVEL

Teaching activities, undergraduate and graduate level Researchers and graduate students at the IBR are deeply involved in teaching at the School of Biochemistry and Pharmacy of the National University of Rosario. In many cases they have full professor positions. The creation of the Licence in Biotechnology as a major within the School of Biochemistry was fostered by researchers from the Institute.

Researchers from the IBR have full professor positions in the following undergraduate courses: Bacteriology, Biophysics, Biology, Developmental Biology, Special Biology, Molecular Biology, Molecular Biology of Bacterial Pathogenesis, Plant Molecular Biology, Food Safety and Biotechnology, Bacterial Physiology, Bacterial Genetics, General Microbiology, Parasitology, Chemical Biology, Nucleic Acid Chemistry, Protein Chemistry, Protozoology, Virology. Currently about 36 undergraduate students are completing their graduate thesis in research groups at the IBR, attesting in this way the involvement that the Institute has held historically with the School of Biochemistry.

FUNDACIÓN IBR

IBR FOUNDATION



“Nacimos con el deseo de integrarnos, crecer en base a valores, generar conocimiento de excelencia, compartir esfuerzos y trabajo para el progreso de nuestra sociedad”.

La Fundación del Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario es una organización sin fines de lucro, dedicada a la promoción, asistencia, transmisión y fomento de la actividad científica de nivel y a la innovación tecnológica.

Los principales objetivos de nuestra Fundación son promover la actividad científica de excelencia y la innovación tecnológica; contribuir al desarrollo social, cultural y económico, a través del fomento y la transmisión del conocimiento científico y el desarrollo tecnológico; asistir técnicamente la tarea del científico, del tecnólogo y del empresario innovador, ofreciendo instrumentos apropiados para estas tareas al favorecer la actualización y capacitación de instituciones y profesionales del área y promover la articulación entre los nuevos aportes científicos, el sector productivo y la sociedad en su conjunto. Así, los avances generados pueden convertirse más rápidamente en actividades productivas y soluciones para los problemas que las sociedades actuales presentan.

ACTIVIDADES ORGANIZADAS EN EL PERÍODO 2010-2012:

Durante el período 2010-2012 la fundación ha organizado múltiples actividades de divulgación, como ser la I y

II Jornada Regional de Ciencia y Tecnología, la conferencia internacional “El presente de la genética, el futuro de Rosario”, y el Biotech Forum 2011. También se organizaron actividades de capacitación como la Jornada de Capacitación para Periodistas Científicos, la Capacitación de espectrometría de masas aplicada a la proteómica, metabolómica y lipidómica, el Seminario de Proteínas y Biología Celular, y distintos Congresos a nivel Nacional e Internacional. La fundación IBR ha formado a partir del 2012 una Oficina de Vinculación Tecnológica (OVTT Rosario), gracias a un subsidio otorgado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, junto con otras entidades de distintas áreas que se veían en la misma necesidad de reforzar esa tarea, necesaria para el encuentro de las empresas con la actividad académica y de los laboratorios.

GESTIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE SUBSIDIOS EN EL PERÍODO 2010-2012:

Durante el periodo 2010-2012 la Fundación IBR ha administrado numerosos subsidios nacionales e internacionales en los ámbitos públicos y privados. Dentro de los nacionales se han gestionado y administrado subsidios de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Mincyt) y de los fondos Foncyt y Fonarsec. Con la Provincia se ha participado de los Programas de Promoción de las Actividades Científico Tecnológicas y de

Innovación 2010, 2011 y 2012 de la provincia de Santa Fe y en distintos aportes no reintegrables. También se han administrado subsidios de otras Fundaciones nacionales y entidades nacionales como el INTA. En cuanto a subsidios internacionales se han gestionado y administrado subsidios de prestigiosas agencias internacionales como ser del National Institute of Health, el Howard Hughes Medical Institute, Human Frontier , European

Union, Bill & Melinda Gates Foundation, The University of Florida, entre otros.

En el ámbito privado se ha participado en distintos convenios con empresas del país y del exterior, logrando financiamiento para distintas áreas de Investigación.

Para conocernos:
www.fundacionibr.org.ar



FUNDACIÓN IBR

Fundación del Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario

“We were born with the desire to integrate, to grow based on values, generate knowledge of excellence, sharing efforts and work for the progress of our society”.

Fundación del Instituto de Biología Molecular y Celular of Rosario is a nonprofit organization, dedicated to the promotion, assistance, transfer and promotion of scientific activity and technological innovation

The main objectives of our Foundation are to promote excellence in science and in technological innovation, and to contribute to the social, cultural and economic development through the promotion and transfer of scientific knowledge and technological development. The Foundation technically assist the scientist, the technologist and innovative businessman, providing appropriate administrative and management tools to encourage the update and qualification of professionals and institutions and promoting the articulation between the scientific community, the productive sector and the society as a whole. Thus, advances generated from the scientific sector can quickly become productive activities and solutions for the problems that modern societies have.

ACTIVITIES ORGANIZED DURING THE PERIOD 2010-2012:

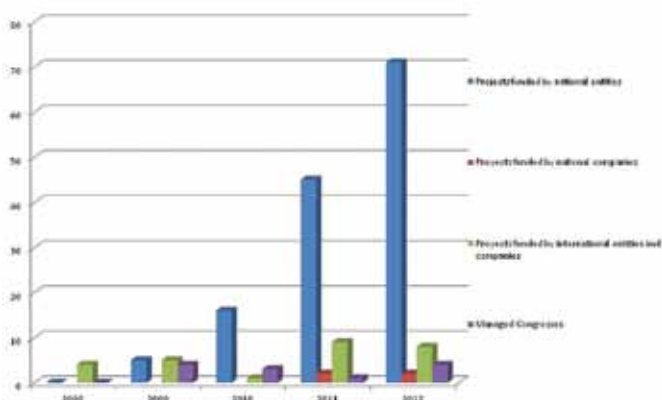
During the period 2010-2012 the IBR Foundation has organized many outreach activities, such as the First and Second Regional Conference on Science and Technology, the international conference “The present of genetics, the future of Rosario” and the Biotech Forum 2011. The Foundation has also organized training activities such as Training Day for Science Journalists, training on mass spectrometry

applied to proteomics, metabolomics and lipidomics, the cycle of Seminar in Proteins and Cell Biology, and different National and International Congresses. In 2012 the IBR Foundation created an Office for the Transfer of Technology (OVTT Rosario), thanks to a grant from the Ministry of Science, Productive Technology and Innovation, along with other entities from different areas that were seen in the same need for reinforce this task, necessary for the companies to meet academic activities and laboratories.

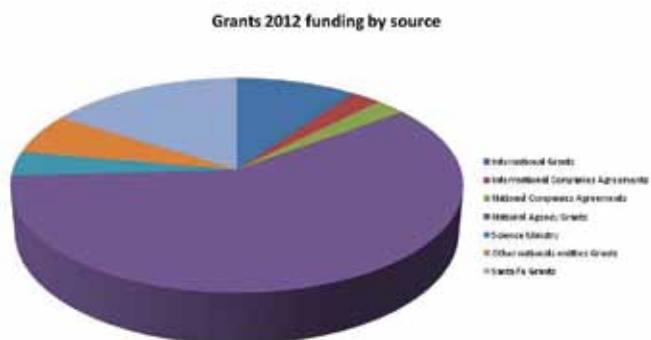
GRANT MANAGEMENT AND ADMINISTRATION DURING THE PERIOD 2010-2012:

During the period 2010-2012 IBR Foundation has managed numerous national and international grants from the public and private sectors. Within the national grants the Foundation managed and administered grants from the National Agency of Scientific and Technological Promotion (Mincyt) and from CONBICET. The Foundation has also participated in the Program for Promotion of Scientific Activities Technology and Innovation 2010, 2011 and 2012 in the province of Santa. Grants have also been administered from other national foundations and national entities such as INTA. Regarding international grants, the Foundation managed and administered subsidies from prestigious international agencies such as the National Institute of Health, the Howard Hughes Medical Institute, Human Frontier, European Union, Bill & Melinda Gates Foundation, The University of Florida, among others.

In the private sector the Foundation has participated in various agreements with companies in the country and abroad, obtaining funding for various research areas.



Evolution in management and project administration



Grants 2012: distribution according to sources of funding

More information about Fundación IBR in: www.fundacionibr.org.ar

PUBLICACIONES PUBLICATIONS

2010

- ALLOATTI A., SHREEDHARA G., GUALDRÓN-LÓPEZ M., IGOILLO-ESTEVE M. NGUEWA P., DEUMER G., WALLEMACQ P., ALTABE S., MICHELS P. AND UTTARO A.** Genetic and chemical evaluation of *Trypanosoma brucei* oleate desaturase as a candidate drug target PLoS ONE 5: e14239. (2010).
- ARABOLAZA, A., D'ANGELO, M., COMBA, S. AND GRAMAJO, H.** FasR, a novel class of transcriptional regulator, governs the activation of fatty acid biosynthesis genes in *Streptomyces coelicolor* Mol Microbiol. 78, 47-63. (2010).
- ARABOLAZA, A., SHILLITO, M.E., LIN, T., DIACOVICH, L., MELGAR, M., PHAM, H., AMICK, D., GRAMAJO, H. AND TSAI, S.C.** Crystal Structures and Mutational Analyses of Acyl-CoA Carboxylase β Subunit of *Streptomyces coelicolor* Biochemistry. 49, 7367-76. (2010).
- ARCE, D., GODOY, A., TSUDA, K., YAMAZAKI, K., VALLE, E., DI MAURO, M., IGLESIAS, M., CASALONGUÉ, C.** The analysis of an Arabidopsis triple knock-down mutant reveals functions for MBF1 genes under oxidative stress conditions Journal of Plant Physiology. 167, 194-200. (2010).
- BALAZADEH, S., SIDDIQUI, H., DEVI ALLU, A., MATALLANA-RAMIREZ, L., CALDANA, C., MEHRNIA, M., ZANOR, M., KÖHLER, B. MUELLER-ROEBER B.,** Extensive overlap of gene regulatory networks controlled by NAC transcription factor NAC092/AtNAC2/ORE1 during salt-promoted senescence and seed maturation.. Plant Journal. 62, 250-264. (2010).
- BERANOVÁ, J., MANSILLA, M., DE MENDOZA, D., ELHOTTOVÁ D., AND KONOPÁSEK, I. J.** The differences in cold adaptation of *Bacillus subtilis* under anaerobic and aerobic conditions. Bacteriol. 192, 4164-4171(2010).
- BINOLFI A, RODRIGUEZ E., VALENSIN D, D'AMELIO N, IPPOLITI E, OBAL G, DURAN R, MAGISTRATO A, PRITSCH O, ZWECKSTETTER M, VALENSIN G, CARLONI P, QUINTANAR L, GRIESINGER C, FERNÁNDEZ C.** Bioinorganic chemistry of Parkinson's disease: structural determinants for the copper-mediated amyloid formation of alpha-synuclein.2 Inorg Chem. 49:10668-10679 (2010).
- BLANCATO, V., MAGNI, C.** Chimeric vector for efficient chromosomal modification in enterococcus faecalis and other lactic acid bacteria. C.. Letters in Applied Microbiology 50 (5) , pp. 542-546 (2010).
- BORGOGNONE M, ARMAS P AND CALCATERRA N.** Cellular nucleic acid binding protein, a transcriptional enhancer of c-Myc, promotes the formation of parallel G-quadruplexes 7. Biochem J, 428: 491- 498. (2010).
- BOTTA P, SCIARA A, ARRANZ S, MURGAS L, PEREIRA G.,** Oberlender G.. Estudio del desarrollo embrionario del Sábalo (*Prochilodus lineatus*). Archivos de Medicina Veterinaria 42, 2-7(2010).
- BUCHENSKY, C., ALMIRÓN, P., SUAREZ MANSILLA, B., SILBER, A., AND CRICCO, J.** The *Trypanosoma cruzi* proteins TcCox10 and TcCox15 catalyze the formation of heme A in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. FEMS Microbiology Lett. 312(2), 133-141. (2010).
- CALCATERRA B.; ARMAS, P; WEINER, A.; BORGOGNONE,** CNBP: a multifunctional nucleic acid chaperone involved in cell death and proliferation control. M IUBMB Life, 62: 707-714 (2010).
- CAMPOS-BERMEDEZ V., COSTA-FILHO A .AND VILA A.** Metal-dependent inhibition of glyoxalase II: A possible mechanism to regulate the enzyme activity. J. Inorg.Biochem., 104, 726-731 (2010).
- CAMPOS-BERMEDEZ V., GONZÁLEZ, J. TIERNEY, D. AND VILA A.** Spectroscopic Signature of a Ubiquitous Metal Binding Site in the Metallo- β -Lactamase Superfamily J.Biol.Inorg.Chem. 15, 1209-1218 (2010).
- CARRILLO, N., CECCARELLI, E., AND ROVERI, O.** Usefulness of Kinetic Enzyme Parameters in Biotechnological Practice Biotechnol. Genet. Eng. Rev. 27, 367-382. (2010).
- CASTELLI M., SCIARA, M. AND GARCÍA VÉSCOVI, E.** Two Component Systems in the Spatial Program of Bacteria. Current Opinion in Microbiology.13:210-218. (2010).
- CHOUHY, D., GOROSITO, M., SÁNCHEZ, A., SERRA, E., BERGERO, A., FERNANDEZ BUSSY, R., GIRI, A.** New generic primer system targeting mucosal/genital and cutaneous human papillomaviruses leads to the characterization of HPV 115, a novel Beta-papillomavirus species Virology. 3.397(1), 205-216. (2010).

- COSTA, J., FREITAS MOTA, E., CAMBURSANOB, M., LAUXMANN, M., NOGUEIRA DE OLIVEIRA, L., SILVA LIMA, M., ORELLANO, E. AND FERNANDES DE MELO, D. Stress-induced co-expression of two alternative oxidases (VuAox1 and 2b) in *Vigna unguiculata* J. Plant Physiology 167, 561–570. (2010).
- CRIBB P, ESTEBAN L, TROCHINE A; GIRARDINI J, SERRA E. *Trypanosoma cruzi* TBP shows preference for C/G-rich DNA sequences in vitro. Experimental Parasitology. 124, 346-349.(2010).
- CYBUSLKI, L., MARTIN, M., MANSILLA, M., FERNANDEZ, A. AND DE MENDOZA, D. Membrane Thickness Cue for Cold Sensing in a Bacterium Curr. Biol. 20, 1539-1544. (2010).
- DI PRINZIO, C., BOTTA, P., BARRIGA, RÍOS, E., REYES, A. AND ARRANZ.S. Growth hormone receptors in zebrafish (*Danio rerio*): adult and embryonic expression patterns. Gene Expression Patterns 10, 214-225 (2010).
- DUMIT, V., ESSIGKE, T., CORTEZ, N. AND ULLMANN, G. M. Mechanistic Insights into Ferredoxin: NADP (H) Reductase Catalysis Involving the Conserved Glutamate in the Active Site. J. Mol. Biol. 397, 814-825 (2010).
- ELENA C. AND BANCHIO C. Specific interaction between E2F1 and Sp1 regulates the expression of murine CTP: phosphocholine cytidyltransferase alpha during the S phase.. Biochim Biophys Acta. 1801(4):537-546. (2010).
- EYDALLIN, G., MONTERO, M., ALMAGRO, G., SESMA, M., VIALE, A., MUÑOZ, F., RAHIMPOUR, M., BAROJA-FERNÁNDEZ, E., POZUETA-ROMERO, J. Genome-wide screening of genes whose enhanced expression affects glycogen accumulation in *Escherichia coli*. DNA Res. 17, 61-71. (2010).
- GARAVAGLIA, B., THOMAS, L., GOTTIG, N., DUNGER, G., GAROFALO, C., DAURELIO, L., NDIRIMBA, B., ORELLANO, E., GEHRING, C., OTTADO, J. A Eukaryotic-Acquired Gene By a Biotrophic Phytopathogen Allows Prolonged Survival on the Host by Counteracting the Shut-Down of Plant Photosynthesis. PLoS ONE 5: e8950 (2010).
- GARAVAGLIA, B., THOMAS, L., GOTTIG, N., ZIMARO, T., GAROFALO, C.G., GEHRING, C., OTTADO, J. Shedding Light on the Role of Photosynthesis in Pathogen Colonization and Host Defense. Comm. Integr. Biol. 3, 382-384. (2010).
- GARAVAGLIA, B., THOMAS, L., ZIMARO, T., GOTTIG, N., DAURELIO, L.D., NDIRIMBA, B., ORELLANO, E., OTTADO, J., GEHRING, C. A Plant Natriuretic Peptide-like Molecule of The Pathogen *Xanthomonas axonopodis* pv. Citri Causes Rapid Changes in the Proteome of its Citrus Host. BMC Plant Biol., 10:51. (2010).
- GARCIA SILVA M., TOSAR, T., FRUGIER, M., PANTANO S, BONILLA M., ESTEBAN L., SERRA E, ROVIRA C., ROBELLO C, CAYOTA A. Cloning, characterization and subcellular localization of a *Trypanosoma cruzi* argonaute protein defining a new subfamily distinctive of trypanosomatids. Gene. 466:26-35.(2010).
- GIRARDINI J., DEL SAL G. Improving pharmacological rescue of p53 function: RITA targets mutant p53. News & Views. Cell Cycle. Vol 9, 11 Pag 2061-2062. (2010).
- GONZÁLEZ J., BUSCHIAZZO A. AND VILA A. Evidence for adaptability in metal coordination geometry and active-site loops conformation among B1 metallo- β -lactamases Biochemistry, 49, 7930–7938 (2010).
- LISA, L., HEMMINGSEN AND VILA A. Catalytic role of the metal ion in the metallo- β -lactamase GOB M.N. J. Biol.Chem., 285, 4570-7 (2010).
- MANARIN R, PASCUTTI M., RUFFINO J., DE LAS HERAS B, BOSCA L., BOTTASSO O., REVELLI S., SERRA E. Benzimidazole blocks NF- κ B activation but not AP-1 through inhibition of IKK Molecular Immunology. 47:2485-2491.(2010).
- MARCHIARO, P., VIALE, A., BALLERINI, V., ROSSIGNOL, G., VILA, A.J., LIMANSKY, A. First report of a Tn402-like class 1 integron carrying blaVIM-2 in *Pseudomonas putida* from Argentina. J Infect Dev Ctries. 4, 412-416. (2010).
- MARCUCCI, H, PAOLETTI, L. JACKOWSKI S AND BANCHIO C. Phosphatidylcholine biosíntesis and its role in neuronal cell fate determination. J Biol Chem.285:25382-25393. (2010).
- MARELLI, B.,MAGNI, C. simple expression system for Lactococcus lactis and *Enterococcus faecalis*. World Journal of Microbiology and Biotechnology 26 (6) , pp. 999-1007 (2010).
- MARGOLLES A., MORENO, J.A., RUIZ, L., MARELLI B., MAGNI, C., DE LOS REYES-GAVILÁN, C.G.,RUAS-MADIEDO, P. Production of human growth hormone by *Lactococcus lactis*. Journal of Bioscience and Bioengineering 109 (4) , pp. 322-324 (2010).
- MARTINEZ, M. DE MENDOZA, D. AND SCHUJMAN, G. Transcriptional and functional characterization of the gene coding for acyl carrier protein from *Bacillus subtilis*. Microbiology 156, 484-495. (2010).
- MARTINEZ, M., ZABALLA, M., SCHAEFFER, F., BELLINZONI, M., ALBANESI, D., SCHUJMAN, G., VILA, A., ALZARI, P., AND DE MENDOZA, D. A novel role of malonyl-ACP in lipid homeostasis Biochemistry 49, 3161-3167 (2010).

- MATEOS, J., BOLOGNA, N., CHOROSTECKI, U., AND PALATNIK, J. Identification of Structural Determinants for MicroRNA Processing in Plants by Random Mutagenesis of *MIR172a* Precursor Current Biology, 20:49-54. (2010).
- MENZELLA, H., CARNEY, J., LI, Y., SANTI, D. Using chemobiosynthesis and synthetic mini polyketide synthases to produce pharmaceutical intermediates in *Escherichia coli* Appl Environ Microbiol.76 (15), 5221-5227. (2010).
- MUSSI, M. AND CALCATERRA, N. Paraquat-Induced Oxidative Stress Response during Amphibian Early Embryonic Development. Comp Biochem Phys C, 151:240-247 (2010).
- MUSSI, M., GADDY, J., CABRUJA, M., ARIVETT, B., VIALE, A., RASIA, R., ACTIS, L. The opportunistic human pathogen *Acinetobacter baumannii* senses and responds to light. Bacteriol. 192, 6336-6345. (2010).
- O'BRIEN E., SALICIONI A., CABADA M. AND ARRANZ S. Vitellogenesis in *Bufo arenarum*: Identification, characterization and immunolocalization of High Lipovitellin during oogenesis Comparative Biochemistry and Physiology part B, 155, 256-265 (2010).
- PALEOLOGOU K., OUESLATI A., SHAKKED G., ROSPIGLIOSI C., KIM H., LAMBERTO G., FERNANDEZ C., SCHMID A., CHEGINI F., GAI W., CHIAPPE D., MONIATTE M., SCHNEIDER B., AEBISCHER P., ELIEZER D., ZWECKSTETTER M., MASLIAH E., LASHUEL H. Phosphorylation at S87 is enhanced in synucleinopathies, inhibits alpha-synuclein oligomerization, and influences synuclein-membrane interactions.1. J Neurosci. 30:3184-3198.(2010).
- PEIRU, S., GRAMAJO, H., MENZELLA, H. Recombinant approaches to large polyketide molecules as potential drugs. Drug Discovery Today: Technologies. 7 (2), 105-113. (2010).
- PÉREZ AUDERO, M., PODOROSKA, B., IBÁÑEZ, M., CAUERHFF, A., CHECA, S., AND SONCINI, F. Target transcription binding sites differentiate two groups of MerR-monovalent metal ion sensors. Molecular Microbiology 78, 853–865. (2010).
- PONTEL, L., PEZZA, A., AND SONCINI, F. Copper stress targets the Rcs system to induce the multiaggregative behavior in a copper-sensitive *Salmonella* strain. Journal of Bacteriology 192, 6287–6290. (2010).
- QUIÑONES-FALCONI F., GALICIA-VELASCO M., MARCHIARO P., BALLERINI V., MUSSI M., VILA A., VIALE A., BERMEJO-MORALES K.LIMANSKY,A. Emergence of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Producing Metallo-β-lactamases of the IMP-15 and VIM-2 types in Mexico. Clin.Microbiol.Infect, 16, 126-31 (2010).
- RASIA R., MATEOS J., BOLOGNA N., BURDISO P., IMBERT L., PALATNIK J., BOISBOUVIER J. Structure and RNA interactions of the plant MicroRNA processing-associated protein HYL1. Biochemistry 49, 8237-9. (2010).
- RIGANO, L., MARANO, M., CASTAGNARO, A., DO AMARAL, A. AND VOJNOV, A. Rapid and sensitive detection of Citrus Bacterial Canker by loop-mediated isothermal amplification combined with simple visual evaluation methods. BMC Microbiology 10, 176. (2010).
- RODRIGUEZ, R., MECCHIA, M., DEBERNARDI, J., SCHOMMER, C., WEIGEL, D., AND PALATNIK, J. Control of cell proliferation by microRNA miR396. Development, 137:103-12. (2010).
- SALZMAN, V., MONDINO, S., SALA, C., COLE, S., GAGO, G. AND GRAMAJO, H. Transcriptional regulation of lipid homeostasis in mycobacteria Mol Microbiol. 78, 64-77. (2010).
- SÁNCHEZ, G., GERHARDT, N., SICILIANO, F., VOJNOV, A., MALCUIT, I. AND MARANO, M. Salicylic acid is involved in the Nb-mediated defense responses to PVX in *Solanum tuberosum*. Mol. Plant-Microbe Interact. 23, 394-405. (2010).
- SORREQUIETA, A., FERRARO, G., BOGGIO, S.B., VALLE, E. Free amino acid production during tomato fruit ripening: a focus on L-glutamate.Amino Acids. 38, 1523–1532. (2010).
- SPANO, G.,RUSSO, P.,LONVAUD-FUNEL, A.,LUCAS, P., ALEXANDRE, GRANDVALET, H.C., COTON E., MAGNI C., LOKEMA, J.S. Biogenic amines in fermented foods European Journal of Clinical Nutrition 64 (SUPPL. 3) , pp. S95-S100 (2010).
- TONDO, M., PETROCELLI, S., OTTADO, J. AND ORELLANO, E. The monofunctional catalase KatE of *Xanthomonas axonopodis* pv. citri is required for full virulence in citrus plants PLoS One 5: e10803. (2010).
- USEGLIO, M., PEIRÚ, S., RODRÍGUEZ, E., LABADIE, G.R., CARNEY, J. AND GRAMAJO H. TDP-L-megosamine biosynthesis pathway elucidation and megalomicin a production in *Escherichia coli* Appl. and Environ. Microbiol. 76(12), 3869-77. (2010).
- VOJNOV, A., DO AMARAL, A., DOW, J., CASTAGNARO, P., AND MARANO, M. Bacteria causing important diseases of citrus utilize distinct modes of pathogenesis to attack a common host Apply Microbiol Biotechnol, 87(2) 467-77. (2010).
- WILSON, W., ROACH, P., MONTERO, M., BAROJA-FERNÁNDEZ, E., MUÑOZ, F., EYDALLIN, G., VIALE, A., POZUETA-ROMERO, J. Regulation of glycogen metabolism in yeast and bacteria FEMS Microbiol Rev. 34, 952-985. (2010).

ZABALLA M., L.ZIEGLER, D. KOSMAN AND VILA A. Exchange coupling in the trinuclear cluster of the multicopper oxidase Fet3p by NMR. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 11191–11196 (2010).

ZURBRIGGEN, M., CARRILLO, N., AND HAJIREZAEI, M. ROS Signaling in the Hypersensitive Response: When, Where and What For. *Plant Signal. Behav.* 5, 393-396. (2010).

ZURBRIGGEN, M., HAJIREZAEI, M., AND CARRILLO, N. Engineering the Future: Development of Transgenic Plants with Enhanced Tolerance to Adverse Environments. *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* 27, 33-56. (2010).

2011

ALLENDE M., CALCATERRA N., VIANNA M., ZOLESSI F. First meeting of the Latin American zebrafish network. *Zebrafish* 8:31-3. (2011).

ALLOATTI A, GUPTA S, GUALDRÓN-LÓPEZ M, NGUEWA P, ALTABE S., DEUMER G, WALLEMACQ P, MICHELS P., UTTARO A. Stearoyl-CoA desaturase is an essential enzyme for the parasitic protist *Trypanosoma brucei*. *Biochem Biophys Res Commun* 26;412(2):286-90 (2011).

ALLOATTI A, UTTARO A. Highly specific methyl-end fatty-acid desaturases of trypanosomatids. *Mol Biochem Parasitol* 175(2):126-32 (2011).

ALZOGARAY V, DANQUAH W, AGUIRRE A, URRUTIA M, BERGUER P, GARCÍA VÉSCOVI E, HAAG F, KOCH-NOLTE F, GOLDBAUM F. Single domain llama antibodies as specific intracellular inhibitors of SpvB, the actin ADP-ribosylating toxin of *Salmonella typhimurium*. *FASEB Journal* 25(2), 526-34 (2011).

ATTALLAH, C.V., WELCHEN, E., MARTIN, A., SPINELLI, S., BONNARD, G., PALATNIK, J. AND GONZALEZ, D. Plants contain two SCO proteins that are differentially involved in cytochrome c oxidase function and copper and redox homeostasis. *J Exp. Botany*, 62:4281-4294 (2011).

BALAZADEH, S., KWASNIEWSKI, M., CALDANA, C., MEHRNIA, M., ZANOR, M. XUE, G.P., MUELLER-ROEBER, B. ORS1, an H₂O₂-Responsive NAC Transcription Factor, Controls Senescence in *Arabidopsis thaliana*. *Molecular Plant*. 4, 346-360.(2011).

BINOLFI A, VALIENTE-GABIOUD AA, DURAN R, ZWECKSTETTER M, GRIESINGER C, FERNANDEZ C. Exploring the Structural Details of Cu (I) Binding to α -Synuclein by NMR Spectroscopy. *J Am Chem Soc.* 133:194-196. (2011).

BLANCO N., CECCOLI R., SEGRETIN M., POLI H., VOSS I, MELZER M, BRAVO-ALMONACID F., SCHEIBE R, HAJIREZAEI M., CARRILLO N. Cyanobacterial flavodoxin complements ferredoxin deficiency in knocked-down transgenic tobacco plants. *Plant J* 65(6):922-935 (2011).

BREDESTON L., MARCIANO D, ALBANESI D, DE MENDOZA D, DELFINO J. Thermal regulation of membrane lipid fluidity by a two-component system in *Bacillus subtilis*. *Biochem Mol Biol Educ* 39(5):362-6 (2011).

CAMPAGNA, M., RATTI, M., SCIARA, M., GARCÍA VÉSCOVI, E., GATTUSO, M. AND MARTÍNEZ, M. Biological activities of *Castela coccinea* Griseb. Extracts. *Latin American Journal of Pharmacy* 30 (1): 39-44. (2011).

CARRICA M., CRAIG P., GARCIA-ANGULO V., AGUIRRE A., GARCÍA VÉSCOVI E, GOLDBAUM F., CRAVERO S. YqiC of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* is a membrane fusogenic protein required for mice colonization. *BMC Microbiol* 11 (1):95 (2011).

CASABUONO, A., PETROCELLI, S., OTTADO, J., ORELLANO, E., COUTO, A. J. Structural analysis and involvement in plant innate immunity of *Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri* lipopolysaccharide. *Biol. Chem.* 286: 25628-25643 (2011).

CASTELLI M., GARCIA VESCOVI E. The Rcs signal transduction pathway is triggered by ECA structure alterations in *Serratia marcescens*. *Journal of Bacteriology* 193(1), 63-74. (2011).

CATALANO-DUPUY D., MUSUMECI M., LÓPEZ-RIVERO A, CECCARELLI E. A highly stable plastidic-type ferredoxin-NADP (H) reductase in the pathogenic bacterium *Leptospira interrogans*. *PLoS One* 6(10):e26736 (2011).

CAVATORTA A., FACCIUTO F, VALDANO M., MARZIALI F, GIRI A., BANKS L, GARDIOL D. Regulation of translational efficiency by different splice variants of the Disc large 1 oncosuppressor 5'-UTR. *FEBS J* 278(14):2596-608 (2011).

CECCOLI R. D., BLANCO N., MEDINA M., CARRILLO N. Stress response of transgenic tobacco plants expressing a cyanobacterial ferredoxin in chloroplasts. *Plant Mol. Biol.* 76, 535-544. (2011).

CERMINATI, S., SONCINI, F., AND CHECA, S. Selective detection of gold using genetically engineered bacterial reporters. *Biotechnology and Bioengineering* 108, 2553-2560.(2011).

CHAZARRETA-CIFRE L., MARTIARENA L., DE MENDOZA D., ALTABE S. Role of ferredoxin and flavodoxins in *Bacillus subtilis* fatty acid desaturation. *J. Bacteriol* 193(16):4043-8 (2011).

- CHECA, S. AND SONCINI, F. C. Bacterial gold sensing and resistance. *BioMetals* 24, 419-427. (2011).
- CHO M., KIM H., FERNANDEZ C., BECKER S, ZWECKSTETTER M. Conserved core of amyloid fibrils of wild type and A30P mutant α -synuclein. *Protein Sci.* 20:387-95. (2011).
- CHRISTENSEN Q., MARTIN N, MANSILLA, M., DE MENDOZA D, CRONAN J. A Novel Amidotransferase Required for Lipoic Acid Cofactor Assembly in *Bacillus subtilis*. *Mol Microbiol* 80(2):350-63 (2011).
- CRIBB P, PEROZZI M, VILLANOVA V, TROCHINE A, SERRA E. Characterization of TcHMGB, a high mobility group B family member protein from *Trypanosoma cruzi*. *Int J Parasitol.* 41(11):1149-56 (2011).
- CUPELLO, M., SOUZA, C., BUCHENSKY, C., SOARES, J., LARANJA, G., COELHO, M., CRICCO, J. AND PAES, M. The heme uptake process in *Trypanosoma cruzi* epimastigotes is inhibited by heme analogues and by inhibitors of ABC transporters. *Acta Tropica* 120(3), 211-218.(2011).
- CYBULSKI L., DE MENDOZA D. Bilayer hydrophobic thickness and integral membrane protein function. *Curr Protein Pept Sci* 12(8):760-6 (2011).
- CYBULSKI, L. AND DE MENDOZA, D. Playing with transmembrane signals *Commun. Integr. Biol.* 4, 69-7 (2011).
- D'ATTILIO L, TRINI E., BONGIOVANNI B, DÍDOLI G, GARDEÑEZ W, NANNINI L., GIRI A, BOTTASSO O., BAY M. mRNA expression of alpha and beta isoforms of glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear cells of patients with tuberculosis and its relation with components of the immunoendocrine response. *Brain, Behavior, and Immunity* ; 25:461-467. (2011).
- DAURELIO L., PETROCELLI S, BLANCO F, HOLUIQUE L, OTTADO J, ORELLANO E. Transcriptome analysis reveals novel genes involved in nonhost response to bacterial infection in tobacco. *J Plant Physiol.* 168, 382-391 (2011).
- DI CAPUA, C., BORTOLOTTI, A., FARÍAS, M. AND CORTEZ, N. UV-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from Andean wetlands display high catalase activity *FEMS Microbiol. Lett.* 317, 181-189 (2011).
- DUMIT, V., CORTEZ, N. AND ULLMANN, G. Distinguishing two groups of flavin reductases by analyzing the protonation state of an active site carboxylic acid. *MProteins* 79, 2076-2085. (2011).
- ENRIQUE R, SICILIANO F, FAVARO M., GERHARDT N, ROESCHLIN R, RIGANO L, SENDIN L, CASTAGNARO A, VOJNOV A, MARANO M. Novel demonstration of RNAi in citrus reveals importance of citrus callose synthase in defence against *Xanthomonas citri subsp. Citri*. *Plant Biotech. J.* 9, 394-407 (2011).
- ESPARIZ M., REPIZO G., BLANCATO V., MORTERA P., SERGIO ALARCÓN, AND MAGNI C. Identification of malic and soluble oxaloacetate decarboxylase enzymes in *Enterococcus faecalis*. *FEBS Journal* 278:2140-2151 (2011).
- FARÍAS, M., REVALE, S., MANCINI, E., ORDOÑEZ, O., TURJANSKY, A., CORTEZ, N. AND VAZQUEZ, M. Genome Sequence of *Sphingomonas* sp. S17, Isolated from an Alkaline, Hyperarsenic, and Hypersaline Volcano-Associated Lake at High Altitude in the Argentinean Puna. *Bacteriol.* 193, 3686-3687 (2011).
- FEDRIGO G., CAMPOY E., DI VENANZIO G, COLOMBO M., GARCÍA VÉSCOVI E. *Serratia marcescens* is able to survive and proliferate in autophagic-like vacuoles inside non-phagocytic cells. *PLoS One* 6(8):e24054 (2011).
- GAGO G, DIACOVICH L, ARABOLAZA A, TSAI SC, GRAMAJO. Fatty acid biosynthesis in actinomycetes *FEMS Microbiol Rev* 35(3):475-97 (2011).
- GIRARDINI J, NAPOLI M, PIAZZA S, RUSTIGHI, MAROTTA C, RADAELLI E, CAPACI V, JORDAN L, QUINLAN P, THOMPSON A, MANO M, ROSATO A, CROOK T, SCANZIANI E, MEANS A., LOZANO G, SCHNEIDER C, AND DEL SAL G. A Pin1/Mutant p53 Axis Promotes Aggressiveness in Breast Cancer. *Cancer Cell.* 20:79-91. (2011).
- GIRÓ M., CECCOLI R. D., POLI H. O., N. CARRILLO, A. F. Lodeyro An *in vivo* system involving co-expression of cyanobacterial flavodoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase confers increased tolerance to oxidative stress in plants. *Febs Openbio* 1, 7-13.(2011).
- KRAPP A., HUMBERT M., CARRILLO N. The soxRS response of *Escherichia coli* can be induced in the absence of oxidative stress and oxygen by modulation of NADPH contents. *Microbiology* 157(Pt 4):957-65 (2011).
- LAMBERTO G., TORRES-MONSERRAT V, BERTONCINI C., SALVATELLA X., ZWECKSTETTER M., GRIESINGER C., FERNANDEZ C. Towards the discovery of effective polycyclic inhibitors of alpha-Synuclein amyloid assembly. *J Biol Chem*, 286:32036-32044. (2011).
- LIMA, A., DURÁN, R., SCHUJMAN, G., MARCHISSIO, M. J., PORTELA, M. M., OBAL, G., PRITSCH, O, DE MENDOZA, D. AND CERVENANSKY, C. J. Serine/threonine protein kinase PrkA of the human pathogen *Listeria*

monocytogenes: biochemical characterization and identification of interacting partners through proteomic approaches. *J. Proteomics*. 74, 1720-1734.(2011).

MALAMUD F., TORRES P., ROESCHLIN R, RIGANO LA, ENRIQUE R, BONOMI HR, CASTAGNARO AP, MARANO M, VOJNOV A. The *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* flagellum is required for mature biofilm and canker development. *Microbiology* 157(Pt 3):819-29 (2011).

MARELLI B., PEREZ A., BANCHIO C., DE MENDOZA D., MAGNI C. Oral immunization with live *Lactococcus lactis* expressing rotavirus VP8 subunit induces specific immune response in mice. *J Virol Methods* 175:28-37 (2011).

MARTIN N., CHRISTENSEN Q., MANSILLA, M., CRONAN J., DE MENDOZA D. A Novel Two-Gene Requirement for the Octanoyltransfer Reaction of *Bacillus subtilis* Lipoic Acid Biosynthesis *Mol Microbiol* 80(2):335-49 (2011).

MENZELLA H. Comparison of two codon optimization strategies to enhance recombinant protein production in *Escherichia coli*. *Microbial Cell Factories* vol.10 n°15. p1 - 5.(2011).

MONTERO M, ALMAGRO G, EYDALLIN G, VIALE A., MUÑOZ F., BAHAJI A, LI J, RAHIMPOUR M, BAROJA-FERNÁNDEZ E, POZUETA-ROMERO. *Escherichia coli* glycogen genes are organized in a single glgBXCAP transcriptional unit possessing an alternative suboperonic promoter within glgC that directs glgAP expression. *J Biochem J*. 433(1):107-117. (2011).

MUSSI M., LIMANSKY A., RELING V, RAVASI P, ARAKAKI A, ACTIS L., VIALE A. Horizontal gene transfer and assortative recombination within the *Acinetobacter baumannii* clinical population provide genetic diversity at the single carO gene, encoding a major outer membrane protein channel. *J Bacteriol* 193(18):4736-48 (2011).

MUSUMECI M., BOTTI H, BUSCHIAZZO A, AND CECCARELLI E. Swapping FAD binding motifs between plastidic and bacterial ferredoxin-NADP (H) reductases. *Biochemistry* 50 (12):2111-22. (2011).

NAPOLI M, GIRARDINI J, PIAZZA S, DEL SAL G. Wiring the oncogenic circuitry: Pin1 unleashes mutant p53 Oncotarget *Sep*;2(9):654-6 (2011).

NIKLISON-CHIROU M., DUPUY, F, SAAVEDRA, L, HEBERT E., BANCHIO, C., MINAHK C, AND MORERO R. Microcin J25-Ga induces mapoptosis in mammalian cells by inhibiting mitochondrial RNA polymerase. *Paptides* 32(4):832-4 (2011).

O'BRIEN E., KRAPF D., CABADA M., VISCONTI P. AND ARRANZ S. Transmembrane adenylyl cyclase regulates amphibian sperm motility through Protein Kinase A activation. *Developmental Biology* 350, 80-88 (2011).

ORCELLET M., FERNÁNDEZ C. Structures behind the Amyloid Aggregation of α -Synuclein: An NMR Based Approach. *Curr Protein Pept Sci*. 12:188-204. (2011).

OSORIO, S., ALBA, R., DAMASCENO, C., LOPEZ-CASADO, G., LOHSE, M., ZANOR, M., TOHGE, T., USADEL, B., ROSE, J., FEI, Z., GIOVANNONI, J., FERNIE, A. Systems biology of tomato fruit development combined transcript, protein, and metabolite analysis of tomato transcription factor (nor, rin) and ethylene receptor (Nr) mutants reveals novel regulatory interactions *Plant Physiology*. 157, 405-25. . (2011).

PAOLETTI L, ELENA C, DOMIZI P, BANCHIO C. Role of phosphatidylcholine during neuronal differentiation. *IUBMB Life* 63(9):714-20 (2011).

PRATTA G, RODRÍGUEZ G., ZORZOLI R, PICARDI L., VALLE E. Biodiversity in a Tomato Germplasm for Free Amino Acid and Pigment Content of Ripening Fruits *Am J Plant Sci* 2:255-261 (2011).

PRATTA G, RODRÍGUEZ G., ZORZOLI R, VALLE E., PICARDI L. J. Phenotypic and molecular characterization of selected tomato recombinant inbred lines derived from a cross *Solanum lycopersicum* x *S. pimpinellifolium* *Genet* 90:229-237 (2011).

PRATTA G, RODRÍGUEZ G., ZORZOLI R, VALLE E. Picardi Molecular markers detect stable genomic regions underlying tomato fruit shelf life and weight *Crop Breed App Biotechnol* 11:157-164 (2011).

RASIA R., LESCOPE E, PALATNIK J., BOISBOUVIER J, BRUTSCHER B. Rapid measurement of residual dipolar couplings for fast fold elucidation of proteins. *Biomol NMR* 51(3):369-78 (2011).

RAVASI P, LIMANSKY A., RODRIGUEZ R., VIALE A., MUSSI M. ISAb825, a functional insertion sequence modulating genomic plasticity and bla (OXA-58) expression in *Acinetobacter baumannii* *Antimicrob Agents Chemother* 55(2):917-20 (2011).

REPIZO, G., MORTERA, P AND MAGNI, C. Disruption of the alsSD Operon of *Enterococcus faecalis* impairs the Growth on pyruvate at low pH. *Microbiol*. 157:2708-19 (2011).

RONCO M., MANARIN R., FRANCÉS D., SERRA E., REVELLI S., AND CARNOVALE C. Benzimidazole treatment attenuates liver NF- κ B activity and MAPK in a cecal ligation and puncture model of sepsis. *Molecular Immunology*. 48:867-873 (2011).

ROSANO G., BRUCH E., CECCARELLI E. Insights into the Clp/HSP100 chaperone system from chloroplasts of *Arabidopsis thaliana*. *J Biol Chem* 286 (34):29671-80 (2011).

RUIZ J., ALVAREZ I., TEJEIRO J. AND MARINI P. Preparation of monospecific anti-PAG antibodies for cattle pregnancy detection: use of synthetic peptides to improve specificity *Advances in Bioscience and Biotechnology* 2:84-87 (2011).

SCIARA A., VIGLIANO F., SOMOZA G. AND ARRANZ S. Recombinant homologous growth hormone oral administration promotes growth and muscular hypertrophy in pejerrey (*Odontesthes bonariensis*) *Aquaculture Research* 42, 844-857 (2011).

SENDÍNA L., FILIPPONEA M., ORCEA I., RIGANO B. L., ENRIQUEC R., PEÑAD L., VOJNOV, A., MARANO M. AND CASTAGNARO A. Transient expression of pepper Bs2 gene in citrus limon as an approach to evaluate its utility for management of citrus canker disease *Plant Pathology* (2011).

SPINELLI S., MARTIN A., VIOLA I., GONZALEZ D., PALATNIK J. A mechanistic link between STM and CUC1 during *Arabidopsis* development *Plant Physiol* 156(4):1894-904 (2011).

SUÁREZ C., BLANCATO V., PONGET S., DEUTSCHER J AND MAGNI C. CcpA represses the expression of the divergent *cit* operon of *Enterococcus faecalis* through multiple cre sites. *BMC Microbiology* 11:227.(2011).

TEJEIRO J., DAPINO D, AND MARINI P. Porcine oviduct sperm binding glycoprotein and its deleterious effect on sperm: a mechanism for negative selection of sperm? *Biological Research* 44:191-9 (2011).

TOMAZIC M., NAJLE S., NUSBLAT A., UTTARO A. Nudel CB A novel sterol desaturase-like protein promoting dealkylation of phytosterols in *Tetrahymena thermophila*. *Eukaryot Cell* 10(3):423-34 (2011).

TONDO M., MUSUMECI M., DELPRATO M., CECCARELLI E., ORELLANO E. Structural-functional characterization and physiological significance of ferredoxin-NADP reductase from *Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri*. *PLoS One* 6 (11):e27124 (2011).

TRÍPODI, K., MENENDEZ BRAVO, S., AND CRICCO, J. Role of heme and heme-proteins in trypanosomatid essential metabolic pathways. *Enzyme Res.* 2011:873230.(2011).

VISCONTI P, KRAPF D, DE LA VEGA-BELTRAN J., ACEVEDO J. AND DARSZON A. Ion channels, phosphorylation and mammalian sperm capacitation *Asian Journal of Andrology*. 13, 395-405(2011).

WEINER A., SDRIGOTTI M., KELSH R., CALCATERRA N. Deciphering the cellular and molecular roles of cellular nucleic acid binding protein during cranial neural crest development. *Dev Growth Differ* 53(8):934-47 (2011).

ZIMARO T, GOTTIG N, GARAVAGLIA B., GEHRING C, OTTADO J. Unraveling plant responses to bacterial pathogens through proteomics. *Biomed Biotechnol* 2011:354801 (2011).

2012

ABRIATA A, ÁLVAREZ-PAGGI D, LEDESMA N. Blackburn NJ, Vila A. and Murgida DH Alternative ground states enable pathway switching in biological electron transfer. *PROC.NATL. ACAD.SCI USA*, 109, 17348-53 (2012).

ALONSO V, SERRA E. Lysine acetylation: Elucidating the components of an emerging global signaling pathway in Trypanosomes. *Journal of Biomedicine and Biotechnol* 2012/452934 (2012).

ASENCIÓN DIEZ M, PEIRÚ,S, DEMONTE A, GRAMAJO H, IGLESIAS A. Characterization of recombinant UDP-and Adp- glucose pyrophosphorylases and glycogen synthase to elucidate glucose-1-phosphate partitioning into oligo-and polysaccharides in *Streptomyces coelicolor*. *J Bacteriol* 194(6) 1485-93 (2012).

BARCHIESI, J., CASTELLI, M., DI VENANZIO, G., COLOMBO, M. AND GARCÍA VÉS-COVI, E. The PhoP/PhoQ system and its role in the pathogenesis of *Serratia marcescens* *Journal of Bacteriology*, 124, 2949-2961 (2012).

BINOLFI A, FERNÁNDEZ, C., SIGA M., DELFINO J., SANTOS J. Recognition between a short unstructures peptide and a partially folded fragment leads to the thioredoxin fold sharing native-like dynamics. *Proteins*80(5) 1448-64 (2012).

BINOLFI A, QUINTANAR L, BERTONCINI C., GRIESINGER C, FERNÁNDEZ C. Bioinorganic chemistry of copper coordination to alpha-synuclein:Relevance to Parkinson's disease. *Coord Chem Rev* 256:2188-2201.(2012).

BONDINO H., VALLE E. Evolution and functional diversification of the small Heat Shock Protein/ α -Crystallin family in higher plants *Planta* 235: 1299-1313 (2012).

- BREECE R., LLARRULL L., TIONI M., VILA A. AND TIERNEY D.** X-ray absorption spectroscopy of metal site speciation in the metallo- β -lactamase BcII from *Bacillus cereus* J. Inorg.Biochem., 111, 82-6 (2012).
- BRUCH E. M., ROSANO G. L., CECCARELLI E.** A Clp/Hsp100 chaperones from plant chloroplasts recognize transit peptides by their free N-terminal end BMC Plant Biol12:57 (2012).
- BURDISO P., SUAREZ I., BOLOGNA N., PALATNIK J., BERSCH B., RASIA R.** The second dsRBD of DCL1: Structure and nucleic acid binding. Biochemistry 51, 10159-66 (2012).
- CECCOLI R., BLANCO N., SEGRETTIN M., MELZER M., HANKE G., SCHEIBE R., HAJREZAEI M., BRAVO ALMONACID F. AND CARRILLO N.** Flavodoxin displays dose-dependent positive and negative effects on photosynthesis and stress tolerance when expressed in transgenic tobacco plants Planta 236, 1447-1458.(2012).
- CHECA, S., ZURBRIGGEN, M., AND SONCINI, F.** Bacterial signaling systems as platforms for rational design of new generations of biosensors (Review) Current Opinion in Biotechnology 23, 766-772. (2012).
- CROROSTECKI, U., CROSA, V., LODEYRO, A., MARTIN, A., BOLOGNA, N., CARRILLO, N., SCHOMMER, C. AND PALATNIK, J.** Identification of new microRNA targets by sequence conservation in plants Nucleic Acids Research 40, 8893-8904 (2012).
- DE LA VEGA-B , SANCHEZ-CARDENAS C, KRAPF D, HERNANDEZ-GONZALEZ E., WERTHEIMER E, TREVINO C., VISCONTI P., DARSZON A.** Mouse sperm membrane potential hyperpolarization is necessary and sufficient to prepare sperm for the acrosome reaction. Biol Chem 287, 44384-93 (2012).
- DEBERNARDI, J., RODRIGUEZ, R., MECCHIA, M., AND PALATNIK, J.** Functional specialization of the plant miR396 regulatory network through distinct microRNA-target interactions. PLoS Genetics 8: e1002419 (2012).
- DI MAURO M., IGLESIAS M., ARCE D., VALLE E., BENECH ARNOLD R, TSUDA K, YAMAZAKI, GODOY A., CASALONGUÉ C.,** MBF1s regulate ABA-dependent germination of Arabidopsis seeds Plant Sign Beh 7:188-192 (2012).
- DIEZ V, SCHUJMAN G., GUEIROS-FILHO F., DE MENDOZA D.** Vectorial signalling mechanism required for cell-cell communication during sporulation in *Bacillus subtilis*. Mol. Microbiol. 83, 261-274 (2012).
- DUNGER, G., GAROFALO, C., GOTTIG, N., GARAVAGLIA, B., ROSA, M.C., FARAH, C., ORELLANO, E. AND OTTADO. J.** Analysis of three *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* effector proteins in pathogenicity and their interactions with host plant proteins. Mol. Plant Pathol 13, 865-876 (2012).
- ESCOFFIER, D KRAPF, NAVARRETE F, DARSZON A AND P E VISCONTI.** Flow cytometry analysis reveals a decrease in intracellular sodium during sperm capacitation. Journal of Cell Science 125, 473-85. (2012).
- FACCIUTO F., CAVATORTA A., VALDANO, BUGNON M., MARZIALI F., AND GARDIOL D.** Differential expression of PDZ-containing proteins in human diseases: challenging topics and novel issues FEBS Journal FEBS J. 279, 3538-48. (2012).
- FERRARO G, BORTOLOTTI S, MORTERA P, SCHLERETH A, STITT M, CARRARI F, KAMENETZKY L, VALLE E.** Novel glutamate dehydrogenase genes show increased transcript and protein abundances in mature tomato fruits J Plant Physiol 169:899-907 (2012).
- GARDIOL D.** PDZ-containing proteins as targets in human pathologies: An overview. FEBS Journal. 279 (19) 3538-48. (2012).
- GONZÁLEZ AND VILA A.** Carbapenem resistance in *Elizabethkingia meningoseptica* is mediated by metallo- β -lactamase BlaB Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 56, 1686 – 1692 (2012).
- GONZÁLEZ J., MEINI M., TOMATIS P., MEDRANO F., CRICCO J. AND VILA A.** Metallo- β -lactamases ensure antibiotic resistance under restrictive zinc concentrations via fine-tuning of metal-ligand interactions Nature Chemical Biology 8, 698-700 (2012).
- HEBERT, E., SAAVEDRA L, TARANTO M, MOZZI F, MAGNI C, NADER M, FONT DE VALDEZ G, SESMA F, VIGNOLO G AND RAYA R.** Genome Sequence of the Bacteriocin-Producing *Lactobacillus curvatus* strain CRL705. J. Bact. 194:538-539 (2012).
- KRAISELBURD I, ALET AL, TONDO ML, PETROCELLI S, DAURELIO LD, MONZÓN J, RUIZ OA, LOSI A, ORELLANO E.** A LOV protein modulates the physiological attributes of *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* relevant for host plant colonization. PLoS ONE 7(6) e38226, 1-18 (2012).
- KRAPF D, RUAN Y C, WERTHEIMER E., BATTISTONE M., PAWLAK J B, SANJAY A, PILDER S., CUASNICU P, BRETON S, VISCONTI P.** cSrc is necessary for epididymal development and is incorporated into sperm during epididymal transit. Developmental Biology 369, 43-53(2012).
- KUMAR A, GILLER K, ORCELLET M., RIEDEL D, FERNÁNDEZ C., BECKER S, LANGE A.** Structural comparison of mouse and human L synuclein amyloid fibrils by solid state NMR. J Mol Biol 420 (1-2) 99-111 (2012).
- LANCASTER K.; ZABALLA M.; SPROULES S., SUNDARARAJAN M; DEBEER S.; RICHARDS J.H.; VILA A.; NEESE F. AND. GRAY H.** Outer-Sphere Contributions to the Electronic Structure of Type Zero Copper Proteins J.Am.Chem.Soc 134, 8241-53 (2012).

- LARDIZÁBAL, N., NOCITO, A., DANIELE, S., ORNELLA, L.A., PALATNIK, J.** Reference Genes for Real-Time PCR Quantification of MicroRNAs and Messenger RNAs in Rat Models of Hepatotoxicity Veggi, L.M. PLoS ONE, 7:e36323.(2012).
- LISA M., MORÁN-BARRIO J., AND VILA A.** In vivo impact of Met221 substitution in GOB metallo- β -lactamase Antimicrobial Agents and Chemotherapy 56, 1769-1773 (2012).
- LISA MN, MORÁN-BARRIO J, GUINDÓN MF, VILA A.** Probing the Role of Met221 in the Unusual Metallo- β -lactamase GOB-18. J INORG. CHEM., 51, 12419-12425 (2012).
- LODEYRO A., CECCOLI R, PIERELLA KARLUSICH J., CARRILLO N.** The importance of flavodoxin for environmental stress tolerance in photosynthetic microorganisms and transgenic plants. Mechanism, evolution and biotechnological potential. FEBS Lett.586, 2917-2924 (2012).
- MAGNI C., ESPECHE C., REPIZO G., SAAVEDRA L., SUÁREZ C., BLANCATO V., ESPARIZ M., LS ESTEBAN, R. RAYA, G FONT DE VALDEZ, G VIGNOLO, F MOZZI, M TARANTO, E., HEBERT, M MACÍAS AND F SESMA.** Draft Genome Sequence of *Enterococcus mundtii* CRL1656J. Bact 194:550 (2012).
- MALAMUD F., CONFORTE V., RIGANO L., CASTAGNARO A., MARANO M, AMARAL A.M. AND VOJNOV A.** HrpM is involved in glucan biosynthesis, biofilm formation and pathogenicity in *Xanthomonas citri subsp. citri*. Molecular Plant Pathology Dec 13(9) 1010-1018 (2012).
- MCMAHON, K., CASTELLI, M.E., GARCÍA VÉSCOVI, E. AND FELDMAN, M.** Biogenesis of outer membrane vesicles in *Serratia marcescens* is thermoregulated and can be induced by activation of the Rcs phosphorelay system Journal of Bacteriology, 194, 3241-3249. (2012).
- MECCHIA, M., DEBERNARDI, J., RODRIGUEZ, R., SCHOMMER, C. AND PALATNIK J.** Synergistic interaction of miR396 and RDR6 during leaf development Mechanisms of Development Vol 1139 (1) 2-13 (2012).
- MORALES, E.S.; KRAPF, D; BOTTA, P.E.; CABADA, M.O. AND ARRANZ, S.** E Hexosaminidase from *Xenopus laevis* eggs and oocytes: from gene to immunochemical characterization Journal of Cellular Biochemistry vol.113 (12) 3709-3720 (2012).
- MOROHASHIA, K., CASAS, M.I., FALCONE-FERREYRA, L., MEJÍA GUERRA, M.K. POURCEL, L., YILMAZ, A., FELLER, A., CARVALHO, B., EMILIANI, J., RODRIGUEZ, E., PELLEGRINET, S., MCMULLEN, M., CASATI, P. AND GROTEWOLD, E.** A genome-wide regulatory framework identifies maize Pericarp Color1 (P1) controlled genes. Plant Cell. 24(7), 2745-64. (2012).
- MORTERA P., ESPARIZ M., SUÁREZ C, G REPIZO, J DEUTSCHER, S ALARCÓN, V BLANCATO AND C MAGNI.** Fine-tuned transcriptional regulation of malate operons in *Enterococcus faecalis* Appl Environ Microbiol. 78:1936-1945.(2012).
- NAPOLI, M., GIRARDINI, J. DEL SAL, G.** Polo-like kinase 2: A new exploitable target to undermine mutant p53-dependent chemoresistance. Cell Cycle News & Views 11(3), 432:438 (2012).
- PETROCELLI, S, TONDO M., DAURELIO L., ORELLANO E.** Modifications of *Xanthomonas axonopodis pv. Citri* lipopolysaccharide affect the basal response and the virulence process during citrus canker PLoS ONE 7:e40051,1-15 (2012).
- PLANO MF, CRAVERO RM, NOCITO I, SERRA E, GUERRERO SA, ARIAS DG.** Syntheses of a new class of phenyl butyraldehyde-derived amines with in vitro trypanocide activities Med. Chem. Commun. 3:225-228. (2012).
- RASIA R., BRUTSCHER B, PLEVIN MJ.** Selective isotopic unlabeled proteins using metabolic precursors: application to NMR assignment of intrinsically disordered proteins. Chembiochem. 19;13(5):732-9 (2012).
- RAVASI. P., PEIRU, S., GRAMAJO, H., MENZELLA, H.** Design and testing of a synthetic biology framework for genetic engineering of *Corynebacterium glutamicum*. Microb Cell Fact. 11, 147-155. (2012).
- RÉ M., GONZÁLEZ C, SDRIGOTTI M., SORREQUIETA A, VALLE E., BOGGIO S.** Ripening tomato fruit after chilling storage alters protein turnover. J Sci Food Agric 92: 1490-1496 (2012).
- REPIZO G, ESPARIZ M, BLANCATO V, MAGNI C AND ALARCÓN S.** Detection and identification of tyrDC+ *Enterococcus* strains from pasteurized commercial cheeses. Food Science and Biotechnology 21:603-606 (2012).
- RODRIGUEZ E, NAVONE L, CASATI P, GRAMAJO H.** Impact of malic enzymes on antibiotic and triacylglycerol production in *Streptomyces coelicolor*. Appl Environ Microbiol 78(13) 4571 (2012).
- ROSANO G. L, BRUCH E. M, COLOMBO, C. V. CECCARELLI E.** Towards a unified model of the action of CLP/HSP100 chaperones in chloroplasts. Plant Signaling & Behavior 7, 6 (2012).
- SÁNCHEZ-AZQUETA, A., MUSUMECI, M. A., MARTINES-JÚLVEZ, M. CECCARELLI, E., MEDINA, M.** Structural backgrounds for the formation of a catalytically competent complex with NADP(H) during hydride transfer in ferredoxin-NADP+ reductases Biochim. Biophys. Acta 1817: 1063-1071 (2012).

- SENDÍN, L., FILIPPONE, M., ORCE, I., ENRIQUE, R., RIGANO, L., PEÑA, L., VOJNOV, A., MARANO, M. AND CASTAGNARO, A.** Transient expression of *Cap-sicum chacoense* Bs2 gene in *Citrus limon* as an approach for management of citrus canker disease. *Plant Pathology* Vol 61(4) pag.648-657.(2012).
- SGRIGNANI J., DAL PERARO M., CARLONI P., MAGISTRATO A., VILA A. AND PIERRATELLI R.** An alternative structural model for the active site of mononuclear B1 metallo- β -lactamases *J.Computer-Aided Molecular Design* 26, 425-35 (2012).
- SGRO G, FICARRA F, DUNGER G, SCARPECI T, VALLE EM, ORELLANO E, GOTTIG N, OTTADO J.** Contribution of a harpin protein from *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* to pathogen virulence *Mol. Plant Pathol* 13,1047-1059. (2012).
- TEJEIRO J AND MARINI P.** The effect of oviductal deleted in malignant brain tumor 1 (DMBT1) over porcine sperm is mediated by a signal transduction pathway that involves pro-AKAP4 *JReproduction*143(6):773-85 (2012).
- TEJEIRO J. AND MARINI P.** Apical membranes prepared by peeling from whole porcine oviducts interact with homologous sperm *Cell and Tissue Research* 348(1):213 (2012).
- TEJEIRO J. AND MARINI P.** S100A7 is present in human sperm and a homologous pig sperm protein interacts with sperm binding glycoprotein (SBG) *Andrologia* 44 Suppl 1:772-9 (2012).
- TEJEIRO J. M., ROLDÁN M. AND MARINI P.** Molecular identification of the sperm selection involved porcine sperm binding glycoprotein (SBG) as deleted in malignant brain tumors 1 (DMBT1). *Biochimie* 94(1):263-7 (2012).
- TRÍBULO C, BARRIONUEVO M., AGÜERO T., SÁNCHEZ S., CALCATERRA N., AYBAR M.** Δ Np63 is regulated by BMP4 signaling and is required for early epidermal development in *Xenopus* *Dev. Dyn.* 241:257-69 (2012).
- VACCHINA P, TRIPODI K., ESCALANTE A., AND UTTARO A.** Characterization of Bifunctional Sphingolipid delta 4-Desaturases/C4-Hydroxylases of Trypanosomatids by Liquid Chromatography-Electrospray Tandem Mass Spectrometry *Mol. Biochem.Parasit*184, 29-38. (2012).
- VALIENTE-GABIOUD A, TORRES MONSERRAT V. MOLINA RUBINO L, BINOLFI A, GRIESINGER C, FERNÁNDEZ C.** Structural basis behind the interaction of ZN (2+) with the protein alfa synuclein and the AB peptide A comparative analysis. *J Inorg Biochem* *J Inorg Biochem* 117:334-341. (2012).
- WEINER A., SCAMPOLI N, CALCATERRA N.** Fishing the molecular bases of Treacher Collins Syndrome 12. *PLoS ONE* 7:e29574 (2012).
- WU, A., ALLU, A.D., GARAPATI, P., SIDDIQUI, H., DORTAY, H., ZANOR, M., ASENSI-FABADO, M.A., MUNNÉ-BOSCH, S., ANTONIO, C., TOHGE, T., FERNIE, A.R., KAUFMANN, K., XUE, G.P., MUELLER-ROEBER, B., BALAZADEH, S. JUNGBRUNNEN,** a Reactive Oxygen Species-Responsive NAC Transcription Factor, Regulates Longevity in *Arabidopsis*. *The Plant Cell.* 24, 482-506. (2012).
- ZABALLA M., ABRIATA L., DONAIRE A. AND VILA A.** Flexibility of the metal binding region in apo-cupredoxins *Proc.Natl.Acad. Sci USA*,109, 9254-9 (2012).

CAPÍTULOS DE LIBROS

BOOK CHAPTERS

BLACK, W.P., JULIEN, B., RODRIGUEZ, E. AND YANG, Z. Genetic Manipulation of Myxobacteria, (p. 262-272). En Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology, Third Edition". R. H. Baltz, A. L. Demain and J. E. Davies (ed.). ASM Press, Washington, DC. (2010).

JULIEN, B. AND RODRIGUEZ, E. Genetic Engineering of Myxobacterial Natural Product Biosynthetic Genes, (p. 426-437). En Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology: Third Edition, R. H. Baltz, A. L. Demain and J. E. Davies (ed.). ASM Press, Washington, DC. (2010).

GOTTIG N, GARAVAGLIA BS, GAROFALO CG, ZIMARO T, SGRO GG, FICARRA FA, DUNGER G, DAURELIO LD, THOMAS L, GEHRING C, ORELLANO EG, OTTADO J. Mechanisms of infection used by *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* in citrus canker disease. In: Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology, A. Méndez-Vilas (Ed.), vol. 1, 196-204. (2010).

GARDIOL, D.N., GIRI, A.A., MARANO, M.R., TABORDA, M.A., PEREZ, G.R., CAVATORTA, A.L., CHOUHY, D., GERHARDT, N., ELENA, C., ENRIQUE, R., FACCIUTO, F., MARCHIARO, S., CÁMPORA, M. "Diagnóstico en Virología". UNR Editora, Rosario. 260 páginas. ISBN: 978-950-673-924-9. (2011).

KRAPF, D., E. D. O'BRIEN AND S. E. ARRANZ. Physiological Modifications to be considered in Amphibian Sperm Cryopreservation. In: Cryopreservation in Aquatic Species, 2nd Edition. T. R. Tiersch and C. C. Green, editors. World Aquaculture Society, Baton Rouge, Louisiana. Pp. 100-106. (2011).

L.A.ABRIATA, M.E.ZABALLA AND A.J.VILA. "New Approaches for the Study of Paramagnetic Metalloproteins", in "Advances in BioNMR Spectroscopy" (S. Pascal, A. Dingley, editors), IOS Press, Amsterdam, volumen 3, 97-114 ISBN 978-1-60750-694-2. (2011).

MATEOS, J., BOLOGNA, N.G., AND PALATNIK J.F. Biogenesis of plant microRNAs. In RNA technologies: Noncoding RNAs in plants (ed. Erdmann V.A. and Barciszewski J.), Springer Verlag, 251-68. (2011).

VOJNOV A. AND MARANO M.R. Biofilm formation and virulence in bacterial plant pathogens. En: Virulence mechanisms of plant pathogenic bacteria. Nian Wang; Jeffery Jones; George Sundin; Frank White; Saskia Hogenhout; Caroline Roper; Leonardo De La Fuente; Jong Hyun Ham. Eds. APS Press. (2012).

SCHOMMER, C., BRESSO, E.G., SPINELLI, S.V. AND PALATNIK J.F. Role of miR319 in plant development. In MicroRNAs in Plant Development and Stress Responses (ed. Sunkar, R.), Springer Verlag, 29-48. (2012).

M.DAL PERARO, A.J.VILA AND PAOLO CARLONI. "Catalytic Mechanism of Metallo- β -lactamases: Insights from calculations and experiments", in "Quantum Biochemistry", Wiley VCH (Cherif Matta, editor), 605-622.(2010).

ARMAS, P. AND CALCATERRA, NB. Retroviral zinc knuckles in eukaryotic cellular proteins en Zinc Fingers: Structure, Properties and Applications; Nova Science Publishers, Inc. USA. Ciofani R. and Makrlík eds.; Nova Science Publishers, Inc. USA. Pag. 51-80. (2012).

MUSUMECI, MA, CECCARELLI, E. A. & CATALANO DUPUY, D. L. The Plant-Type Ferredoxin-NADP+ Reductases. In Advances in Photosynthesis – Fundamental Aspects. Mr. Vedran Greblo Publishing Process Manager, Vol. 1, InTech, ISBN 978-953-307-928-8. pp. 539-562. (2012).

CATALANO DUPUY, D. L.; RIAL, D. V., CECCARELLI, E. A. Ferredoxin-NADP+ reductases in Handbook of Flavoproteins, Ed. by Hille, Russ / Miller, Susan / Palfey, Bruce. Walter de Gruyter GmbH. pp 313-329. (2012).

PATENTES PATENTS

En el período 2010-2012 el IBR ha presentado patentes como producto de trabajos realizados en el instituto, siendo algunas de ellas el resultado de convenios entre el CONICET y empresas.

In the period 2010-2012 the IBR has filed patents as a result of work done in the Institute, some of which are the result of agreements between the CONICET and companies.

TÍTULO/TITLE

Plantas tolerantes al estrés
Stress Tolerant Plants

INVENTORES/INVENTORS

Carrillo Néstor, Giro Mariana, Lodeyro,
Anabella y Zurbriggen Matías.

NÚMERO DE PUBLICACIÓN INTERNACIONAL

INTERNATIONAL PUBLICATION NUMBER

WO 2011/018662 A1

TÍTULO/TITLE

Eliminación enzimática de esteril glicósidos
Enzymatic removal of steryl glycosides.

INVENTORES/INVENTORS

Menzella, H., Peirú, S., Vetcher, L.

**PATENTE PROVISIONAL PRESENTADA EN LA OFICINA DE PATENTES DE USA/
PROVISIONAL PATENT FILED IN U.S.A PATENT OFFICE (2013).**

No. 61/696,588

TÍTULO/TITLE

Mutantes GRF, método y plantas
GRF Mutants, Methods and Plants

INVENTORES/INVENTORS

Palatnik Javier, Rodriguez Ramiro E.,
Debernardi Juan Manuel, Mecchia Martin.

SOLICITUD DE PATENTE

PRIORITY PATENT APPLICATION

P042983GB

TÍTULO/TITLE

Polipéptido mutado, cepas de bacterias que lo comprende y métodos para detectar diferentes cationes metálicos simultáneamente.

Polypeptide mutated, bacterial strains comprising it and methods for detecting different metal cations simultaneously.

INVENTORES/INVENTORS

Ibañez María, Cerminati Sebastián, Checa Susana y Soncini Fernando.

PATENTE PRESENTADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE ARGENTINA (INPI)/PATENT FILED IN THE NATIONAL INDUSTRIAL PROPERTY INSTITUTE OF ARGENTINA (INPI) (2013).

TÍTULO/TITLE

Producción de Biodiesel a partir de glicerina
Production of Biodiesel from glycerine

INVENTORES/INVENTORS

Schujman, Gustavo y De Mendoza Diego

NÚMERO DE SOLICITUD

APPLICATION NUMBER

WO2012ES7062820120817

TÍTULO/TITLE

Organismos modificados por ingeniería para la producción de nuevos lípidos.

Engineered organisms for production of novel lipids.

INVENTORES/INVENTORS

Hugo Gramajo, Ana Arabolaza, Santiago Comba, Simon Menendez Bravo y Héctor Álvarez.

**PATENTE PROVISIONAL PRESENTADA EN LA OFICINA DE PATENTES DE USA /
PROVISIONAL PATENT FILED IN U.S.A PATENT OFFICE (2013).**

Nº 61/798943

TESIS DOCTORALES

PHD THESES

2010

ALLOATTI, ANDRÉS. Biosíntesis de ácidos grasos poli-insaturados en protozoos del orden Kinetoplastidae. UNR. Director. A Uttaro (2010).

BINOLFI, ANDRES. Biología estructural y metalobiología de la enfermedad de Parkinson: bases estructurales y especificidad de interacción entre iones metálicos y la proteína alfa-sinucleína. UNR Director: Claudio O. Fernández (2010).

BONDINO, HERNÁN G. Estudio de mutantes de *Arabidopsis thaliana* resistentes a estrés oxidativo. UNR. Directora: Valle, Estela M. (2010).

BORTOLOTTI, ANA. Caracterización de la flavodoxina: NADP(H) oxidoreductasa de *Rhodobacter capsulatus*. Universidad Nacional de Rosario. Director: Néstor Cortez (2010).

CABEZA, MARÍA LAURA. Análisis de la relación estructura-función del regulador transcripcional PhoP del sistema de dos componentes PhoP/PhoQ que controla virulencia en *Salmonella typhimurium*. UNR. Directora: García Vescovi, Eleonora (2010).

CECCOLI, ROMINA. Tolerancia a estrés en plantas transgénicas de *Arabidopsis thaliana* expresando una flavodoxina bacteriana en cloroplastos. U.N.R. Director: Néstor Carrillo (2010).

FEDRIGO, GRISELDA VALERIA. Caracterización de factores de virulencia en *Serratia marcescens*. UNR. Directora: García Vescovi, Eleonora (2010).

GARAVAGLIA, BETIANA. Estudio de determinantes de patogenicidad de *Xanthomonas axonopodis* pv. Citri. UNR. Director/a: Ottado, Jorgelina. (2010).

GIRÓ, MARIANA. Expresión de una ferredoxina NADP⁺ reductasa bacteriana en plantas transgénicas. U.N.R. Director: Néstor Carrillo (2010).

GONZÁLEZ LISANDRO. Estudio del rol de metalo- β -lactamasas endógenas y adquiridas en la resistencia bacteriana contra antibióticos Beta-lactámicos. UNR Director: Alejandro Vila (2012).

KURTZ, DANIEL. Caracterización bioquímica y genética de los complejos Acyl-CoA Carboxilasas de *Mycobacterium tuberculosis*. UNR. Director: Gramajo, H. (2010).

LAMBERTO, GONZALO R. Procesos de modificación post-traduccional e interacción proteína-proteína en alfa-sinucleína humana. Director: Claudio O. Fernández (2010).

LIVORE, VERÓNICA I. Caracterización de actividades elongasas involucradas en la biosíntesis de ácidos grasos saturados y poli-insaturados en kinetoplastidos. Director A. Uttaro (2010).

MARTINEZ, MARIANO. Regulación de la expresión de ACP y su rol en la esporulación en *Bacillus subtilis*. UNR. Director: Diego de Mendoza, Codirector: Gustavo E. Schujman (2010).

MUSUMECI, MATÍAS. Bases estructurales para la especificidad y la eficiencia catalítica en ferredoxina-NADP⁺ reductasa. UNR. Director: Eduardo A. Ceccarelli (2010).

PONTEL, LUCAS B. Caracterización de factores específicos de resistencia a metales de transición en *Salmonella enterica*. UNR. Director/a: Soncini, Fernando C. (2010).

REPIZO, GUILLERMO. Estudios bioquímico-genéticos sobre el metabolismo de citrato y compuestos derivados generadores de aroma en bacterias ácido lácticas. UNR. Director C. Magni. (2010).

ROSANO, GERMÁN. Caracterización de chaperones moleculares de la familia Clp/Hsp100 de cloroplastos de *Arabidopsis thaliana*. UNR. Director: Eduardo A. Ceccarelli (2010).

TONDO, MARÍA LAURA. Estudio de la respuesta al estrés oxidativo en *Xanthomonas axonopodis* pv. citri. UNR. Directora: Orellano, Elena G. (2010).

VILLANOVA, VANINA. Proteínas con bromodominios en la modulación de la transcripción en *Trypanosoma cruzi*. UNR Director: Dr. Esteban Serra. (2010).

WEINER, ANDREA MARÍA JULIA. Función de la CNBP en el desarrollo embrionario de los vertebrados. UNR. Directora: Calcaterra, Nora B. (2010).

2011

BOLOGNA, NICOLÁS. Procesamiento de precursores de microARNs en plantas. UNR. Director: Javier Palatnik (2011).

BOTTA, PABLO. Regulación del crecimiento en peces teleosteos: caracterización molecular y funcional del receptor de la hormona de crecimiento de pejerrey UNR. Director/a: Silvia E. Arranz. (2011).

CAMBURSANO, MARIANA. Aspectos fisiológicos y moleculares de la resistencia a la roya de la soja. UNR. Director: Morandi, Eligio. Co-director: Orellano, Elena G. (2011).

DI CAPUA, CECILIA. Defensa antioxidante bacteriana. Determinantes funcionales de la superóxido dismutasa. Universidad Nacional de Rosario. Director: Néstor Cortez (2011).

DUMIT, VERÓNICA. Determinantes estructurales de eficiencia catalítica de la ferredoxina (flavodoxina): NADP (H) oxidoreductasa de *Rhodobacter capsulatus*. Universidad Nacional de Rosario. Director: Néstor Cortez, Co-director: M. G. Ullmann (Universidad Bayreuth) (2011).

ENRIQUE, RAMÓN. Genómica funcional aplicada al estudio de la patogénesis de *Xanthomonas* en cítricos. UNR. Directora: Marano, María Rosa. Co-director Catagnaro, Atilio (2011).

MARCUCCI, HEBE. Regulación de la biosíntesis de fosfatidilcolina durante el desarrollo y la diferenciación celular. UNR. Director: Banchio, Claudia. (2011).

MARTÍN, NATALIA. Mecanismos de lipoilación de proteínas y su rol en la regulación de la fluidez de membrana en *Bacillus subtilis*. UNR. Director: María C. Mansilla, Codirector: Diego de Mendoza (2011).

MARTIN, ANA. Regulación de múltiples genes blanco de microARNs en plantas. UNR. Director: Javier Palatnik (2011).

MECCHIA, MARTIN. Regulación del desarrollo por el microARN miR396 en *Arabidopsis thaliana*. UNR. Director: Javier Palatnik (2011).

O'BRIEN, EMMA. Cambios fisiológicos del espermatozoide de vertebrados: bases moleculares de su activación y reacción acrosómica. UNR. Director/a: Silvia E. Arranz. (2011).

PETROCELLI, SILVANA. Participación de los patrones moleculares asociados al patógeno (PAMPs) en la interacción planta patógeno. UNR. Directora: Orellano, Elena G. (2011).

SCIARA, MARIELA. Sistemas de transducción de señales en patógenos bacterianos: el sistema PhoP/PhoQ de *Salmonella enterica*, UNR. Directora: García Véscovi, Eleonora (2011).

SORREQUIETA, AUGUSTO. Biosíntesis de glutamato en frutos de tomate durante la maduración. UNR. Directoras: Valle, Estela M.; Boggio, S.B. (2011).

2012

BARCHIESI, JULIETA. Caracterización de mecanismos regulatorios involucrados en la homeostasis de Mg²⁺ en *Salmonella enterica*. UNR. Directora: García Véscovi, Eleonora (2012).

BORGOGNONE, MARIANA. Caracterización del mecanismo molecular de acción de la proteína celular de unión a ácidos nucleicos CNBP durante la regulación génica de sus blancos moleculares. UNR. Directora: Calcaterra, Nora B. (2012).

BRUCH, EDUARDO. Movilización y Plegamiento intracelular de proteínas: participación de chaperones moleculares Director: Eduardo A. Ceccarelli (2012).

BUTTIGLIERO, L. Proteínas citoplasmáticas y de membrana responsables de resistencia bacteriana ante situaciones de estrés térmico severo. UNR. Director: Viale, A. (2012).

CHOUHY, DIEGO. Estudio de la asociación de las infecciones por papilomavirus humanos con el cáncer de piel. UNR. Directora: Adriana A. Giri (2012).

DI PRINZIO, CECILIA. Identificación y caracterización de nuevos miembros de la familia de receptores de hormona de crecimiento en peces teleosteos. UNR. Director/a: Silvia E. Arranz. (2012).

DIEZ, VERÓNICA. Rol de los lípidos en la esporulación de *Bacillus subtilis*. UNR. Director: Gustavo E. Schujman (2012).

ELENA, CLAUDIA. Regulación de la biosíntesis de fosfatidilcolina durante la proliferación celular”. UNR. Director: Banchio, Claudia. (2012).

FERRARO, GISELA. Estudio de la participación de GDH en la acumulación de glutamato durante la maduración de los frutos de tomate. UNR. Directora: Valle, Estela M. (2012).

GONZÁLEZ, LISANDRO Estudio del rol de metalo-beta-lactamasas endógenas y adquiridas en la resistencia bacteriana contra antibióticos beta-lactámicos”. UNR Director: Alejandro Vila (2012).

IBÁÑEZ, MARÍA MARTA. Análisis de reguladores de metales de transición en Salmonella enterica. UNR. Director/a: Soncini, Fernando C. Co-Director/a: Checa, Susana K. (2012).

MARCHIARO, PATRICIA. Beta-lactamasas de patógenos oportunistas Gram-negativos: Detección y caracterización molecular. UNR. Directora: Limansky, Adriana. Co-director: Viale, Alejandro (2012).

NAJLE, SEBASTIÁN. Metabolismo de esteroides en el protozoo ciliado Tetrahymena thermophila. UNR. Director: A. Uttaro (2012).

RELLING, V.M. Caracterización Molecular de proteínas de membrana externa involucradas en la resistencia a carbapenemes en bacterias Gram-negativas del género Acinetobacter. UNR. Director: Viale, Alejandro. Co-directora: Limansky, Adriana (2012).

SALZMAN, VALENTINA. Regulación de la síntesis de ácidos micólicos en mycobacteria. UNR. Director: Gramajo, Hugo. Co-directora: Gago, Gabriela. (2012).

SUAREZ, CRISTIAN. Estudios de los mecanismos moleculares de regulación de las vías del metabolismo de citrato y agmatina en Enterococcus faecalis UNR. Director: C. Magni (2012).

VACCHINA, PAOLA. Caracterización funcional de actividades desaturantes de esfingolípidos en tripanosomátidos. UNR. Director: A. Uttaro (2012).

ZABALLA, MA.EUGENIA. Resonancia magnética nuclear de sitios de cobre en proteínas. UNR Director: Alejandro Vila (2012).

ROSARIO



Fotografías de Telma Scarpeci



La ciudad de Rosario esta ubicada en el centro-este argentino, en la provincia de Santa Fe. Es la tercera ciudad mas populosa del pais, ademas de ser la ciudad no capital nacional ni de provincia mas poblada de Argentina y la de mayor densidad poblacional del pais. Esta situada sobre la margen occidental del rio Parana, en la Hidrovia Parana - Paraguay. Sobre dicho rio esta enclavado un puerto de 140 ha que maneja tanto cargas generales como a granel. En base al crecimiento vegetativo, se estimo una poblacion de 1 028 658 en 2010.3 Junto a varias localidades de la zona conforma el area metropolitana del Gran Rosario que es el tercer conglomerado urbano del pais. El Censo Nacional de Poblacion establecio una poblacion de 1 300 605 habitantes para el departamento Rosario, el cual incluye a la Ciudad de Rosario y otros 23 municipios mas. Urbe cosmopolita, es el nucleo de una region de gran importancia economica, encontrandose en una posición geograficamente estrategica con relacion al Mercosur,

gracias al transito fluvial y con respecto al transporte. Cerca del 80 % de la produccion del pais de cereales, aceites y sus derivados se exporta por los puertos del Gran Rosario. Es la principal metropoli de una de las zonas agrarias mas productivas de Argentina y es centro comercial, de servicios y de una industria diversificada. Genera el segundo PGB urbano de Argentina despues del Gran Buenos Aires.

Foco educativo, cultural, y deportivo, cuenta ademas con importantes museos y bibliotecas, y su infraestructura turistica incluye circuitos arquitectonicos, paseos, bulevares y parques.

La ciudad de Rosario es conocida como la Cuna de la Bandera Argentina, siendo su edificación más conocida el Monumento a la Bandera.

Rosario es cuna de muchas personalidades famosas, entre las que se destacan el revolucionario Che Guevara y el jugador de Futbol Lionel Messi. La ciudad se ha convertido últimamente en una atracción para el turismo cultural.



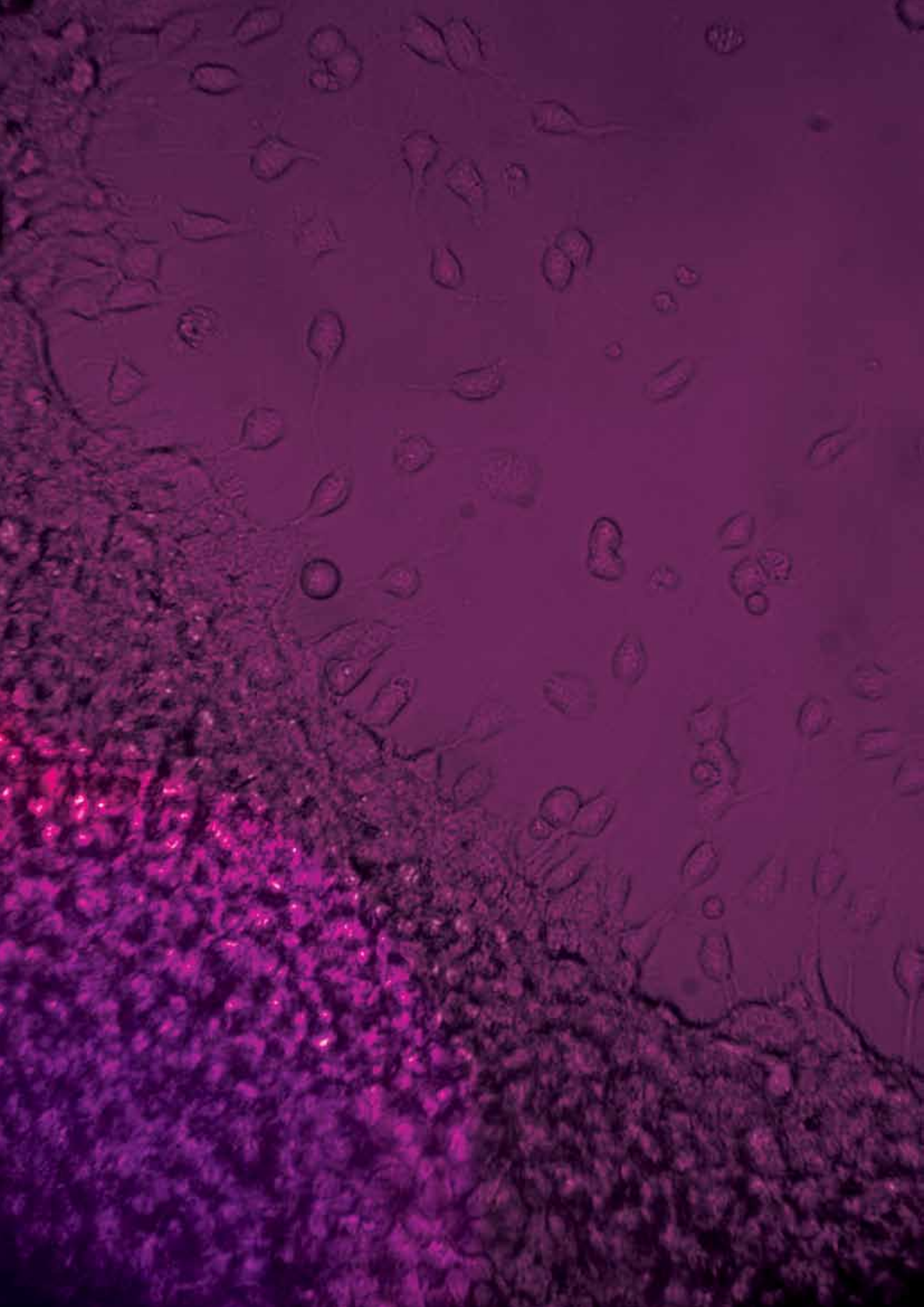
Rosario is the largest city in the province of Santa Fe, in central Argentina. It is located 300 km (185 mi) northwest of Buenos Aires, on the western shore of the Parana River. Rosario is the third most populous city in the country, and also the most populous non-capital city in Argentina, with a growing and important metropolitan area; Greater Rosario has an estimated population of 1,276,000 as of 2012. One of its main attractions includes the neoclassical architecture that has been retained over the centuries in hundreds of residences, houses and public buildings.

Rosario is the head city of the Rosario Department and is located at the heart of the major industrial and agricultural corridor in Argentina. The city is a major railroad terminal and the shipping center for northeastern Argentina. About 80% of the agricultural and oil exportation from Argentina is shipped from Rosario.

Exports include wheat, flour, hay, linseed and other vegetable oils, corn, sugar, lumber, meat, hides, and wool. Manufactures include flour, sugar, meat products, and other foodstuffs. The Rosario-Victoria Bridge, opened in 2004, spans the Parana River, connecting Rosario with the city of Victoria, across the Parana Delta.

Along with Parana, Rosario is one of the few Argentine cities that cannot point to a particular individual as its founder. The city's patron is the Virgin of the Rosary, whose feast day is October 7. The Argentinean Flag was created in Rosario, and thus the city host the Flag Memorial, the most famous building in town.

Rosario is the birthplace of many famous people like revolutionary Che Guevara and football player Lionel Messi, among others. The city hosts an intense cultural activity and it has recently become an attractive city for cultural tourism.



MAPA MAP



SEDE CCT OCAMPO Y ESMERALDA

Predio CONICET-Rosario. CP-2000,
Rosario, Santa Fe, Argentina
Tel. 54-341-4237070 / 4237500 / 4237200
Fax ext. 607



SEDE FACULTAD DE CIENCIAS BIOQUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

Suipacha 531 – S2002LRK – Rosario, Santa Fe, Argentina
Tel. +54 341 4350596 / 4350661 / 4351235
Fax. +54 341 4390465

www.ibr-conicet.gov.ar

INSTITUTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR DE ROSARIO

