

BOLSA DE INVESTIGAÇÃO (mestre) – m/f

Encontra-se aberto concurso para a atribuição de uma **Bolsas de Investigação Mestre** no âmbito do projeto PTDC/BIA-MIC/2007/2014 “Host cell factors and molecular mechanisms implicated in intoxication by AIP56, a bacterial toxin targeting NF- κ B”, financiado pelo Portugal 2020, no âmbito do Programa Operacional Competitividade e Internacionalização (COMPETE 2020) - e através da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, nas seguintes condições:

Referência Interna: PR261601

Título do Projeto: Host cell factors and molecular mechanisms implicated in intoxication by AIP56, a bacterial toxin targeting NF- κ B

Programa de trabalho: AB toxins are potent proteins secreted by bacteria into the extracellular medium that are able to reach the cytosol of eukaryotic cells. For many pathogens, they are the main virulence determinants and elicit most of the symptoms and lesions associated to infection. AB toxins possess multi-domain structures adapted to their mode of action, being composed of an enzymatically active A subunit and a B subunit responsible for delivering the A subunit into the cytosol. By modifying key cytosolic factors, AB toxins modulate host cell functions in favour of microbial infection. Depending on their specific target, they can interfere with a variety of key cellular processes such as protein synthesis (e.g. diphtheria and shiga toxins), cAMP levels (e.g. cholera and adenylate cyclase toxins), cytoskeleton structure (e.g. *Clostridium difficile* toxins A and B) and neurotransmitter release (tetanus and botulinum toxins). Studies of AB toxins have been fundamental to the understanding of many infectious diseases and also to elucidate fundamental issues in cell biology.

Amongst the most recently discovered bacterial AB toxins is AIP56 (apoptosis-inducing protein of 56 kDa), a key virulence factor of *Photobacterium damsela piscicida*, a Gram-negative bacterial pathogen that infects economically important marine fish. AIP56 is the founding and only characterized member of a recently uncovered family of bacterial proteins that includes members found mainly in marine *Vibrio* species. Our previous work showed that AIP56 is a zinc metalloprotease that acts by cleaving NF- κ B p65 in target cells, leading to apoptosis. We further showed that AIP56 reaches its intracellular target using a mechanism that is conserved between fish and mammalian cells: after binding to a still unidentified cell surface receptor, the toxin undergoes clathrin-dependent endocytosis and low pH-triggered translocation across the endosomal membrane into the cytosol. Remarkably, a significant pool of endocytosed AIP56 is recycled back to the extracellular medium, representing the first example of an AB toxin following the endocytic recycling pathway.

This project aims at uncovering the molecular mechanisms underlying AIP56 toxicity and comprises 5 tasks: Task 1 aims at studying the role of small GTPases and Brefeldin sensitive Arfs in

the cellular entry and endocytic recycling of AIP56, Task 2 will address whether or not AIP56 undergoes proteolytic processing during intoxication, Task 3 will investigate if cellular redox factors are involved in AIP56 toxicity and Task 4 will establish the role played by host cell chaperones in AIP56 intoxication. In contrast to the hypothesis-driven research proposed in Tasks 1-4, in task 5 we propose to do a global proteomic analysis of intoxicated cells. The results of the proteomic study will be integrated with results obtained in tasks 1-4, in order to generate a more in depth understanding of the host cell factors and molecular mechanisms governing AIP56 intoxication. The selected candidate will integrate the project team and will participate in the 5 tasks of the project.

Requisitos de admissão: Os candidatos têm de possuir Mestrado em Bioquímica ou áreas afins com média final igual ou superior a 17 valores. São condições preferenciais possuir experiência em biologia molecular, produção e purificação de proteínas recombinantes, estabelecimento e manutenção de culturas primárias de macrófagos de ratinho e microscopia de fluorescência.

Legislação e regulamentação aplicável: “Estatuto do Bolseiro de Investigação Científica, aprovado pela Lei nº 40/2004, de 18 de agosto, alterado e republicado pelo Decreto-Lei nº 202/2012, de 27 de agosto.”; Regulamento de Bolsas de Investigação Científica da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P. 2015 (www.fct.pt/apoios/bolsas/docs/RegulamentoBolsasFCT2015.pdf), e Regulamento de Bolsas de Investigação Científica do IBMC aprovado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia.

Duração da bolsa: A bolsa terá à duração de 12 meses, eventualmente renováveis, com início previsto a 15 de Junho de 2016, e de acordo com o estipulado no Regulamento de Bolsas de Investigação da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P. — 2015

Local de trabalho: O trabalho será desenvolvido no grupo *Fish Immunology and Vaccinology* do IBMC/Instituto de Investigação e Inovação em Saúde – I3S, sob a orientação científica da Doutora Ana do Vale.

Valor do subsídio de manutenção mensal: O montante da bolsa corresponde a € 980, conforme tabela de valores das bolsas atribuídas diretamente pela FCT, I.P. no País (<http://alfa.fct.mctes.pt/apoios/bolsas/valores>) e será paga mensalmente por transferência bancária (preferencialmente).

Métodos de seleção: Será efectuada uma seriação dos candidatos por avaliação curricular (100%) tendo em conta os requisitos de admissão, e atribuindo um peso de 50% para o desempenho académico (notas de Licenciatura e Mestrado) e de 50% para a experiência prévia nas áreas relevantes para o projecto. Após seriação, e se necessário, os candidatos pré-seleccionados poderão ser chamados para entrevista presencial (neste caso a entrevista tem uma valorização de 50% e o CV de 50%).

Composição do Júri : Presidente: Ana do Vale (PhD),

Vogais: Nuno MS dos Santos (PhD), Johnny Lisboa (PhD)

Forma de publicitação/notificação dos resultados: Os resultados finais da avaliação serão publicitados, através de lista ordenada por nota final obtida, publicada no site do IBMC, sendo o candidato(a) aprovado(a) notificado através de e-mail.

Prazo de candidatura e forma de apresentação das candidaturas: O concurso encontra-se aberto no período de 19 de maio de 2016 a 2 de junho de 2016. As candidaturas devem ser formalizadas, obrigatoriamente, através de submissão electrónica de CV, carta de motivação e certificado de habilitações em:

<http://www.ibmc.up.pt/gestaocandidaturas/index.php?codigo=PR261601>