

BOLSA DE INVESTIGAÇÃO/ RESEARCH FELLOWSHIP (M/F)

Referência: PTDC/BIA-PRO/70455/2006

Título do Projecto: “PROFILING THE UBIQUITIN PROTEASE ACTIVITY OF ATAXIN-3: A BIOCHEMICAL AND STRUCTURAL APPROACH”

Código interno: PR 490313

Está aberto concurso para recrutamento de um(a) bolseiro(a) de Investigação para colaborar na área de Biologia Estrutural, no projecto acima referido, co-financiado pela Fundação para Ciência e a Tecnologia e pelo programa PTDC.

A bolsa, em regime de exclusividade, terá a duração de 6 meses, eventualmente renováveis, com início previsto a 1 de Julho de 2009.

O valor mensal da bolsa será de €745,00, pago por transferência bancária (preferencialmente).

Local de trabalho: IBMC - Instituto de Biologia Molecular e Celular (Grupo de Estrutura Molecular), Porto, Portugal

Programa de trabalho: Purificação de proteína recombinante e estudos de actividade proteolítica da ataxina-3 (ver anexo).

Perfil pretendido:

Os candidatos devem ser licenciados em Bioquímica ou área afim (com média final de curso igual ou superior a 14 valores), sendo factor preferencial a experiência prévia em Biologia Estrutural e/ou Purificação de Proteínas.

O prazo para recepção de candidaturas decorre de 20 de Maio a 20 de Junho de 2009.

As candidaturas, compostas por uma carta de motivação, *curriculum vitae* e duas cartas de recomendação, devem ser enviadas para:

Sandra de Macedo Ribeiro

Instituto de Biologia Molecular e Celular

R. Campo Alegre 823

4150 Porto

PORTUGAL

tel: 351-22-6074900; fax: 351-22-6099157

A contratação será regida pelo estipulado na legislação em vigor relativamente ao Estatuto de Bolsheiro de Investigação Científica, nomeadamente a Lei 40/2004, de 18 Agosto, e o Regulamento de Bolsas de Investigação Científica do IBMC (www.ibmc.up.pt/fellowships.php).

“PROFILING THE UBIQUITIN PROTEASE ACTIVITY OF ATAXIN-3: A BIOCHEMICAL AND STRUCTURAL APPROACH”

Supervisor:

Sandra de Macedo Ribeiro

Project Summary:

Machado-Joseph disease (MJD) or spinocerebellar ataxia 3 (SCA3), which was first described in Portuguese descendants, is caused by a polyQ expansion in ataxin-3, a polyubiquitin-binding protein. Ataxin-3 is a modular protein with an overall molecular weight of 42 kDa, containing a conserved N-terminal Josephin domain, followed by two ubiquitin interaction motif (UIM) domains and the polyQ repeat region. Recently, the structure of the isolated N-terminal Josephin domain has been determined, showing that it has a mixed alpha/beta fold structure and it belongs to the family of papain-like cysteine proteases, with the structurally conserved C14, N134, H119 catalytic triad forming the enzyme's active site. It has been shown by *in vitro* studies that Josephin is necessary and sufficient to cleave Ub and is inhibited by Ub-aldehyde. These data hint at a close link between the cellular role of ataxin-3 and the ubiquitin-proteasomal pathways.

The proposed research is integrated in a collaborative project involving IBMC (Sandra Macedo Ribeiro, Porto), CNC (Ana Luísa Carvalho, Coimbra) and Emory Medical School (Keith Wilkinson, Atlanta, USA). The research project will focus on the effects of post-translational modifications on the stability, structure, proteolytic function and subcellular location of ataxin-3. We will try to understand the relevance of post-translational modifications for expanded ataxin-3 aggregation in Machado-Joseph's disease. This highly multidisciplinary project will involve application of methodologies that range from protein biophysics, including crystallography and nuclear magnetic resonance, to enzyme kinetics and cell biology.