

Título y Resumen Proyecto Doctorando

Título :

Epistasia multidimensional y la rugosidad de los paisajes adaptativos y factores del huésped que determinan la eficacia viral.

Resumen :

Uno de los mayores desafíos para la sanidad humana, animal y vegetal es la aparición de nuevas enfermedades causadas por virus de RNA. Los ribovirus muestran una gran plasticidad evolutiva como consecuencia de sus enormes tamaños poblacionales, cortos tiempos de generación y altas tasas de mutación y recombinación. Entender los mecanismos por los que un virus se convierte en emergente es fundamental para el diseño racional de nuevas estrategias antivirales.

En el proyecto aquí descrito investigaremos tres temas. En primer lugar, describir la topografía de los paisajes adaptativos en los que las poblaciones virales evolucionan. Un paisaje suave significa que la evolución transcurre hacia el óptimo global. Por el contrario, en un paisaje rugoso existen múltiples óptimos locales que hacen posibles trayectorias alternativas. La rugosidad de un paisaje depende en primera instancia de las interacciones epistáticas entre loci. Tomando como punto de partida los cambios moleculares implicados en el proceso de emergencia del aislado At17 del Virus del grabado del tabaco (TEV-At17) como nuevo patógeno de *Arabidopsis thaliana*, pretendemos describir el primer paisaje adaptativo empírico para un virus de RNA y evaluar la existencia y accesibilidad de trayectorias alternativas hacia el genotipo óptimo. También planeamos evaluar el efecto que distintos huéspedes (ambientes) tienen sobre la topografía de este paisaje.

En estudios previos el grupo ha caracterizado la distribución de interacciones epistáticas entre pares de mutaciones para TEV y evaluado cómo ésta varía entre huéspedes. Ahora queremos determinar si estas interacciones epistáticas pueden predecirse a partir de la red de interacciones entre proteínas (PPIN). Para abordar esta cuestión, proponemos el uso de ensayos de fluorescencia mediada por complementación bimolecular en diferentes huéspedes y correlacionar las propiedades físicas de estas redes (*e.g.*, conectividad y modularidad) con el patrón observado de epistasias.

Nuestro tercer objetivo es profundizar en el conocimiento de los factores del huésped que determinan la eficacia viral. Habitualmente la eficacia viral se describe como la tasa de acumulación relativa en un huésped. Podemos plantear la hipótesis de que diferencias en carga viral resultan de la manera diferente en que distintos genotipos virales interactúan con factores clave del huésped. Identificar qué factores están alterados de manera diferencial por distintos genotipos virales proporcionará información sobre la interacción virus-planta e identificará posibles dianas para futuras intervenciones terapéuticas.