

Resumen

Esta Tesis tuvo como objetivo investigar los mecanismos biológicos genéticamente determinados involucrados en la deposición de grasa intramuscular (GIM), utilizando dos líneas de conejos seleccionadas de forma divergente por contenido de GIM en el músculo *Longissimus thoracis et Lumborum* (LTL) (alta-GIM o A, y baja-GIM o B). Consta de cinco estudios y se divide en dos secciones centradas en estudiar el papel del huésped (Sección 1) y el del microbioma (Sección 2), utilizando varios análisis metabólicos y metagenómicos.

La respuesta a la selección en la 10^{ma} generación de selección fue de 0,49 g de GIM/100 g de LTL, equivalente a 3,8 desviaciones estándar del carácter. La selección condujo a una respuesta correlacionada positiva en la adiposidad de la canal y a una modificación del contenido de ácidos grasos del músculo, mostrando mayor contenido de ácidos grasos saturados ($D_{A-B} = 5,05$ g AG/100 g GIM; $P_r = 1$) y monoinsaturados ($D_{A-B} = 5,04$ g AG/100 g GIM; $P_r = 1$) en la línea A, mientras que no se encontraron diferencias relevantes en los ácidos grasos poliinsaturados. No se encontraron diferencias entre líneas en el contenido de grasa del hígado, pero sí en su composición de ácidos grasos. La diferencia más notoria fue el menor contenido en la línea A de C15:0 ($D_{A-B} = -0,04$ g AG/100 g lípidos; $P_r = 0,98$) y C17:0 ($D_{A-B} = -0,09$ g AG/100 g lípidos; $P_r = 0,92$), que podrían deberse a una diferente actividad microbiana durante la digestión.

El análisis metabólico del plasma identificó 393 metabolitos con abundancias diferenciales entre líneas con una precisión de clasificación de alrededor del 95% y 383 metabolitos que se ajustaban linealmente al contenido de GIM con una capacidad de predicción del 65%, de los cuales 322 se superponían. Las vías metabólicas más afectadas fueron las de lípidos y aminoácidos, con diferencias entre líneas que oscilaron entre -6,04 y +1,97 desviaciones estándar. Los lípidos fueron más abundantes en la línea B, principalmente triglicéridos, colesterol, ácidos biliares secundarios, ácidos grasos no esterificados y acilcarnitinas, entre otros, mientras que la carnitina fue menor. Estos resultados sugirieron una mayor absorción intestinal de lípidos en la línea B, seguida de una menor capacidad de captación, reesterificación y almacenamiento, posiblemente relacionada con su menor β -oxidación de ácidos grasos. Los resultados más relevantes dentro del metabolismo de los aminoácidos estuvieron relacionados con los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), que indicaron una menor degradación en el intestino de la línea A, seguida de un mayor catabolismo por parte del huésped y con los aminoácidos aromáticos (AAA), que también sugirió una compleja interacción entre el metabolismo del huésped y del microbioma.

El análisis metagenómico del contenido cecal confirmó la relevancia de la composición del microbioma en el desarrollo del carácter, identificando cambios tanto en la composición del microbioma como en su funcionalidad. Por un lado, el análisis de la composición del microbioma permitió definir dos enterotipos con 51 géneros microbianos, capaces de clasificar entre líneas con un 91% de precisión. El enterotipo A estaba enriquecido principalmente en *Hungateiclostridium*, *Limosilactobacillus*,

Legionella, *Lysinibacillus*, *Phorphyromonas*, *Methanosphaera* y *Desulfovibrio*, y el enterotipo B en *Escherichia*, *Fonticella*, *Candidatus Amulmruptor*, *Methanobrevibacter*, *Exiguobacterium*, *Flintibacter*, *Coprococcus* y *Lactobacillus*. Se propuso un biomarcador microbiano basado en balances composicionales, compuesto por 26 géneros microbianos (con una precisión de clasificación del 93% y una capacidad de predicción del 69%) que podría usarse para predecir la predisposición genética hacia la deposición de GIM.

Por otro lado, el análisis de las funciones del microbioma identificó 240 genes microbianos (GM) con abundancias diferenciales entre líneas que tenían una precisión de clasificación de alrededor del 95% y 230 GM que se ajustaban linealmente al contenido de GIM, con una capacidad de predicción del 79%. Un total de 122 GM coincidían entre los dos análisis, con diferencias entre líneas que oscilaron entre -0,75 y +0,73 desviaciones estándar y que estaban relacionados con numerosos metabolismos bacterianos. Se encontró una mayor biosíntesis de lipopolisacáridos, peptidoglicanos y un mayor metabolismo de las lipoproteínas en la línea A, lo que podría contribuir al desarrollo de masa grasa al aumentar la permeabilidad intestinal, junto con una mayor biosíntesis de AAA, asociado a trastornos relacionados a la deposición de grasa, y una mayor interconversión de propionato a acetato, relacionado con una mayor lipogénesis en el hígado y con la menor síntesis hepática de C15:0 y C17:0 observada. Además, una mayor degradación de BCAA en ácidos grasos de cadena ramificada en la línea B podría estar relacionada con una menor síntesis de triglicéridos en el hígado.

El análisis metabolómico del ciego identificó 142 metabolitos con abundancias diferenciales entre las líneas que tenían una precisión de clasificación del 99%, 156 metabolitos relacionados con el contenido de GIM en la línea A, (con una capacidad de predicción del 61%) y 107 metabolitos relacionados con el contenido de GIM en la línea B (con una capacidad de predicción del 57%). Las diferencias entre líneas oscilaron entre -1,03 y +1,19 desviaciones estándar y las vías microbianas más relevantes fueron las del metabolismo de las purinas (que podría estar relacionado con una mayor eficiencia energética y en la utilización del nitrógeno en la línea B), junto con la de los ácidos biliares secundarios, AAA y BCAA, consistentes con los resultados de los análisis anteriores. Se propuso un biomarcador basado en balances composicionales compuesto por 4 metabolitos, 2 ácidos biliares secundarios y 2 productos del metabolismo de las proteínas, que tuvo una precisión de clasificación del 88%. Este balance específico apunta a la interacción entre la absorción de lípidos y el metabolismo de las proteínas de la dieta como una de las actividades clave del microbioma que influye en el carácter bajo selección y, de validarse, podría usarse para predecir la predisposición genética hacia la deposición de GIM.