

RESUMEN

La varianza residual de los caracteres, denominada V_E , está bajo control genético. Esto significa que las diferencias observadas entre individuos puede ser consecuencia de una variación genética en respuesta a factores microambientales. Una respuesta a la selección por V_E ha sido observada en experimentos de selección divergente. Así que la inclusión de la V_E como objetivo de selección podría ayudar a homogeneizar la producción en las granjas. Además, la reducción de la V_E podría mejorar los rasgos de salud y la resiliencia de los animales debido a su correlación negativa. Por lo tanto, la V_E es un rasgo prometedor para alcanzar un sistema ganadero más sostenible al mejorar el bienestar y la resiliencia de los animales. Conocer los mecanismos biológicos de la V_E ayudaría a adentrarnos en las bases biológicas de la resiliencia animal. En esta tesis, análisis genómicos, metagenómicos y metabolómicos fueron llevados a cabo en dos líneas de conejos seleccionadas divergentemente para alta y baja V_E del tamaño de camada (TC). Estos animales mostraron diferencias en cuanto a su resiliencia, siendo los animales con menor V_E los más resilientes. Por tanto, el uso de estos animales provenientes de una población divergentes son un excepcional material biológico para el estudio de la resiliencia animal a través de la V_E .

Estudios de asociación genómica fueron realizados usando aproximaciones basadas en la regresión marcador a marcador y en la regresión bayesiana con múltiples marcadores. Cuatro regiones genómicas fueron identificadas en los cromosomas del conejo 3, 7, 10 y 14, los cuales explicaban un total de 8.6% de la varianza genética total para la V_E . El estudio de huellas de selección identificó otras 134 regiones genómicas bajo selección por V_E . Solapamiento entre ambos estudios genómicos fue identificado en el cromosoma 3, dónde también mutaciones funcionales fueron localizadas en los genes *DOCK2*, *INSYN2B* y *FOXI1*. Los genes candidatos de GWAS y SS fueron aquellos con mutaciones funcionales identificadas mediante análisis de secuenciación del genoma completo (WGS) usando pools de ADN. Se destacaron aquellos con funciones biológicas relacionadas con el desarrollo de las estructuras sensoriales, la respuesta inmunológica, la respuesta ante condiciones de estrés, y el sistema nervioso. Por otra parte, los estudios metagenómicos y metabolómicos mostraron que la selección por V_E modificó la composición del microbioma y del metaboloma del ciego. Bacterias con funciones beneficiosas para el individuo como *Alistipes prunedinis*, *Alistipes shahii*, *Odoribacter splanchnicus* y *Limosilactobacillus fermentum* estaban en mayor abundancia en la población resiliente, mientras que bacterias con funciones desfavorables para el individuo como *Acetatifactor muris* y *Eggerthella sp* fueron más abundantes en los

animales no resilientes. Además, 15 metabolitos del ciego se identificaron como biomarcadores potenciales para la adecuada discriminación y predicción entre las poblaciones de conejos resilientes y no resilientes. Cinco de ellos, equol, 3-(4-hydroxyphenyl)lactate, 5-aminovalerate, N6-acetyllisine y serine son metabolitos derivados de la acción microbiana. Por otro lado, en esta tesis se ha desarrollado por primera vez una herramienta para simular la coevolución del genoma y el microbioma a lo largo de un proceso de selección. La clave de esta herramienta fue la implementación de la herencia del microbioma. Esta está construida en R y basada en AlphaSimR por lo que el usuario puede modificar el código e implementar diferentes escenarios. Se realizó una primera aproximación dónde se observó cómo la selección basada en el fenotipo genera respuestas fenotípicas, genéticas y del microbioma de manera exitosa. Los resultados obtenidos destacaron la importancia de la heredabilidad microbiana, la simbiosis y el “fitness” de las especies microbianas como actores clave para obtener una respuesta a la selección adecuada.

Esta tesis es el primer paso para desarrollar estrategias e investigaciones futuras con el fin de mejorar la resiliencia animal. Una selección combinando la información genómica y metagenómica podría mejorar la respuesta a la selección. Además, los metabolitos derivados del intestino con evidencia de “crosstalk” con el individuo podrían ser utilizados como biomarcadores para identificar animales resilientes por plasma, evitando la extracción de muestras fecales para determinar la composición del microbioma. Si estos estudios son exitosos, se podría mejorar la resiliencia de los animales siguiendo estas estrategias con el objetivo de buscar un sistema ganadero más sostenible. Por último, la herramienta de simulación desarrollada podría ayudar a desentrañar las implicaciones del microbioma en la respuesta a la selección de los caracteres.