

## TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS .....	7
TABLA DE CONTENIDOS.....	9
ÍNDICE DE FIGURAS .....	12
ÍNDICE DE TABLAS .....	14
ABREVIATURAS .....	15
RESUMEN .....	18
SUMMARY .....	21
1. INTRODUCCIÓN.....	23
1.1 Obesidad y músculo esquelético.....	23
1.2 Función y contenido mitocondrial .....	24
1.3 Control del contenido mitocondrial: biogénesis mitocondrial .....	26
1.4 Autofagia .....	29
1.5 Control del contenido mitocondrial: mitofagia .....	33
1.6 Recambio mitocondrial y músculo esquelético.....	34
1.7 Obesidad y mitocondrias en músculo esquelético.....	37
1.8 Obesidad y autofagia en músculo esquelético.....	38
1.9 Resumen de antecedentes clave .....	38
2. HIPÓTESIS .....	40
3. OBJETIVOS .....	40
3.1 Objetivo general .....	40
3.2 Objetivos específicos .....	40
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	41
4.1 Reactivos.....	41
4.2 Modelo de obesidad inducida por dieta .....	41
4.3 Medición de parámetros bioquímicos en sangre y test de tolerancia a la glucosa.....	42
4.4 Evaluación de la función cardíaca .....	43
4.5 Eutanasia de animales y obtención de tejidos.....	43
4.6 Preparación de lisados totales de músculo para análisis de Western blot ....	44
4.7 Electroforesis en geles de poliacrilamida y electrotransferencia de proteínas 44	
4.8 Western blot .....	45
4.9 Extracción de DNA total.....	45

4.10	Validación de partidores y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativo (qPCR) en tiempo real .....	46
4.11	Microscopía electrónica de transmisión .....	47
4.12	Determinación de la actividad de citrato sintasa .....	48
4.13	Permeabilización de fibras musculares.....	48
4.14	Consumo de oxígeno en fibras permeabilizadas.....	49
4.15	Síntesis de ATP en fibras permeabilizadas .....	51
4.16	Electroporación <i>in vivo</i> y visualización de mitoTimer.....	51
4.17	Procesamiento y cuantificación de señal de mitoTimer.....	52
4.18	Evaluación <i>in vivo</i> del flujo autofágico.....	54
4.19	Haploinsuficiencia de <i>Atg7</i> en músculo esquelético.....	54
4.20	Análisis estadístico.....	55
5.	<b>RESULTADOS</b> .....	56
5.1	Evolución del peso de los animales y órganos en respuesta a HFD.....	56
5.2	Efecto del tratamiento con HFD sobre el contenido mitocondrial.....	61
5.3	Modulación de reguladores del contenido mitocondrial por HFD.....	66
5.4	Análisis del contenido mitocondrial mediante microscopía electrónica de transmisión .....	68
5.5	Comparación de modelos de obesidad inducida por dieta.....	70
5.6	Evaluación de la función mitocondrial: consumo de oxígeno.....	73
5.7	Evaluación de la función mitocondrial: velocidad de síntesis de ATP .....	78
5.8	Efecto del tratamiento con HFD sobre la autofagia .....	81
5.9	Cuantificación del recambio mitocondrial.....	87
5.10	Validación del modelo de delección de <i>Atg7</i> en músculo esquelético .....	89
5.11	Caracterización de los animales <i>skm-Atg7<sup>+/-</sup></i> y su respuesta a HFD.....	93
5.12	Evaluación de la función mitocondrial en ratones <i>skm-Atg7<sup>+/-</sup></i> : consumo de oxígeno.....	94
5.13	Evaluación de la función mitocondrial en ratones <i>skm-Atg7<sup>+/-</sup></i> : velocidad de síntesis de ATP .....	96
5.14	Cuantificación del contenido mitocondrial en ratones <i>skm-Atg7<sup>+/-</sup></i> .....	98
6.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	99
6.1	Caracterización del modelo de obesidad inducida por dieta .....	99
6.2	HFD y su efecto sobre el contenido mitocondrial en el músculo .....	101
6.3	HFD y su efecto sobre los reguladores del contenido mitocondrial .....	103
6.4	Comparación de las dietas control .....	104
6.5	HFD y su efecto sobre la función mitocondrial.....	105

6.6	HFD y su efecto sobre la autofagia y el recambio mitocondrial .....	107
6.7	Efecto de la delección parcial de Atg7 sobre los cambios sistémicos en respuesta a HFD .....	110
6.8	Efecto de la delección parcial de Atg7 sobre la función mitocondrial en respuesta a HFD .....	111
7.	PROYECCIONES.....	116
8.	CONCLUSIONES.....	117
9.	MODELO PROPUESTO .....	118
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	119