



Universidad de Concepción

Dirección de Postgrado

Facultad de Ciencias Biológicas -Programa de Magíster en Bioquímica y Bioinformática

Construcción y Caracterización de un Modelo Celular de las Vías Moleculares Responsables de la Homeostasis de Vitamina C en Humanos

Tesis para optar al grado de Magíster en Bioquímica y Bioinformática

CAROLINA ANDREA MUÑOZ FLORES

CONCEPCIÓN-CHILE

2014

Profesor Guía: Juan C. Vera Cárcamo

Dpto. de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Biológicas

Universidad de Concepción

RESUMEN.

El metabolismo de la vitamina C en células humanas, comprende reacciones que involucran los procesos de transporte y reciclaje de esta vitamina, las cuales a su vez se encuentran compartimentalizadas dentro de la célula. Además, se ha reportado que existe una interdependencia funcional de esta vitamina con el metabolismo del glutatión, en cuanto al papel protector antioxidativo y la mantención de la forma reducida de la vitamina C. Todas estas reacciones actúan concertadamente en un contexto temporal y espacial dentro de la célula, manteniendo así altas concentraciones de ascorbato intracelular. Sin embargo, una comprensión más detallada del metabolismo de esta vitamina, involucra un análisis más complejo que el simple conocimiento de las reacciones bioquímicas que han sido descritas experimentalmente.

Por lo tanto, en este trabajo se propuso integrar todas las reacciones involucradas en el metabolismo de la vitamina C en humanos, generando una red metabólica dinámica que sea capaz de describir y predecir el comportamiento de este sistema biológico. Por otra parte, uno de los organelos centrales para la mantención de la capacidad antioxidante celular corresponde a la mitocondria, en donde la vitamina C parece jugar un papel fundamental en la mantención de la homeostasis redox. Por consiguiente, se enfocó esta investigación en el análisis de la readecuación de las reacciones y su influencia sobre el metabolismo mitocondrial de la vitamina C.

Se utilizó el programa CellDesigner 4.3, para construir los modelos de redes metabólicas desde la información descrita en literatura, que representan los distintos compartimentos celulares involucrados. Luego se procedió al establecimiento de ecuaciones de velocidad, parámetros cinéticos y concentraciones iniciales de especies, para cada una de las reacciones presentes en cada modelo construido. A continuación, se integraron todos los modelos de compartimentos ya caracterizados para generar el modelo celular final, el cual fue ajustado y posteriormente perturbado simulando condiciones experimentales. Estas alteraciones en el modelo celular se

analizaron mediante la utilización del método determinístico de ecuaciones diferenciales ordinarias, lo cual permitió predecir la dinámica del sistema en términos de variaciones en las concentraciones de especies o flujos de reacciones en el tiempo.

Finalmente, mediante el modelamiento *in silico* de la red bioquímica de la vitamina C en humanos, se logró identificar especies claves que modifican la dinámica de la red, provocando la alteración del metabolismo mitocondrial de la vitamina C. Estas especies se encuentran ubicadas en distintos niveles celulares, y corresponden a glutatión citosólico, transportadores de glucosa (GLUTs) a nivel de membrana plasmática, GLUT putativo mitocondrial y transportador de Na⁺/ascorbato (SVCT2) mitocondrial.

