



UNIVERSIDAD  
DE LA REPUBLICA  
URUGUAY

**Roles biológicos del Citocromo c:**  
**Transporte electrónico mitocondrial, muerte**  
**celular programada y ganancia de actividad**  
**peroxidática.**

**Grupo de Trabajo:**

**Orientador:** Mag. Verónica Tortora.

**Estudiantes:** Br. Evangelina Costa, Br. Victoria Colman y Br. Rebeca Chaves.

**Departamento:** Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

## **Índice de páginas**

Índice de páginas	2
Índice de figuras y tablas	3
Resumen	4
Fundamentación de Propuesta	6
Objetivos del Trabajo	7
Metodología	8
Introducción	9
1. Generalidades de los citocromos	9
2. Estructura del citocromo c	11
3. Generalidades de las funciones del citocromo c	12
Funciones el citocromo c	14
1. Actividad peroxidasa	14
2. Apoptosis	15
3. Respiración celular	18
Conclusiones y perspectivas	20
Agradecimientos	20
Referencias	21

## **Índice de figuras y tablas**

Figura 1. Grupos prostéticos de los citocromos.	9
Figura 2. Espectro óptico de las metaloporfirinas	10
Figura 3. Espectro de absorción del citocromo <i>c</i>	10
Figura 4. Estructura del citocromo <i>c</i>	11
Figura 5. Esquema de la apoptosis.	16
Figura 6. Componentes de la cadena de transportes de electrones.	18
Tabla 1. Potenciales de reducción estándar	11

## **Resumen**

El citocromo *c* (cyt *c*) es una pequeña proteína de 13,0 KDa, monomérica, que presenta una cadena polipeptídica de 104 aminoácidos y posee carga neta positiva a pH fisiológico. En su estructura se destaca un grupo hemo hexa-coordinado que tiene a la His18 y la Met80 como quinta y sexta posición de coordinación, respectivamente.

Es una molécula soluble que se asocia mediante interacciones electrostáticas a la parte externa de la membrana mitocondrial interna, donde cumple una importante función como transportador de electrones entre los complejos III y IV de la cadena respiratoria mitocondrial, formando parte así de una de las rutas catabólicas principales que llevan a la generación de ATP.

Además, el cyt *c* participa en otras dos funciones esenciales para la célula, siendo las mismas la apoptosis y la peroxidación de la cardiolipina de membrana.

La actividad peroxidasa del cyt *c* es de importancia para el inicio de la apoptosis, cuando en sus etapas más tempranas provoca la oxigenación específica de la cardiolipina para producir hidroperóxidos de CL los cuales son necesarios para la liberación de otros factores pro-apoptóticos.

Durante la apoptosis, el cyt *c* se libera desde el espacio intermembrana de la mitocondria hacia el citosol, formando un complejo con APAF-1 y ATP, y desencadenando la maquinaria dependiente de caspasas. Esta función del cyt *c* también es muy importante ya que la muerte celular programada es un proceso celular fundamental para la correcta eliminación de células dañadas, evitando la diseminación de los restos celulares. La apoptosis se realiza mediante la activación de un programa intrínseco y se caracteriza por ser un proceso ordenado que incluye el mantenimiento de las membranas celulares intactas permitiendo su eliminación por fagocitosis.

La presente monografía pretende reunir información sobre estas tres principales funciones del cyt c, que dejan en manifiesto su importancia para la vida de la célula.

## **Fundamentación de la Propuesta**

Nuestro objetivo de investigación se basa en el estudio de la proteína cyto c, la cual es fundamental para la vida humana ya que cumple funciones vitales para las células como ser la respiración celular y la apoptosis. Dichas funciones como veremos en el desarrollo de los capítulos son consideradas vitales para las células. La importancia de dichas funciones radica en el mantenimiento de la homeostasis y generación de energía.

Interviene tanto en la sobrevivencia de las células mediante la generación de ATP como en la muerte celular programada (apoptosis). De ahí la dualidad de esta molécula que es importante tanto para la vida como para la muerte de los seres vivos.

Debido a estas funciones el cyto c es considerado de gran importancia biomédica, lo que está demostrado al no haber seres vivos knock-out para el gen del cyto c, esto nos demuestra su importancia y su alta conservación a lo largo de la evolución.

La dualidad en cuanto a las funciones del cyto c ha llevado a cabo investigaciones a modo de profundizar en cada paso de sus actividades y las diferentes respuestas o modificaciones al intervenir en dichos procesos. Estos estudios tratarán de ser resumidos en el presente trabajo de recopilación bibliográfica.

## **Objetivos del Trabajo**

### **Objetivo General del Trabajo:**

Realizar una búsqueda bibliográfica sobre el citocromo c, siendo la misma una revisión sistemática sobre sus principales funciones, la respiración, la peroxidación y la apoptosis, así como en su importancia biológica.

### **Objetivos Específicos:**

- Conocer la estructura y principales características físico-químicas del citocromo c.
- Estudiar la importancia de cada una de las actividades biológicas del citocromo c: la respiración celular, apoptosis y actividad peroxidasa.
- Relacionar sus funciones con la importancia biológica del citocromo c.

## **Metodología**

Nuestro trabajo consistió en una revisión bibliográfica sobre las funciones del cyt c.

La generalidades de estructura y la primer aproximación a las funciones se realizaron a partir de libros de texto actualizados (se usaron ediciones recientes) recomendados para cursos de bioquímica.

Posteriormente se profundizó en cada uno de los temas a partir de artículos científicos publicados en revistas arbitradas. A estas revistas se accedió principalmente por búsquedas en Pubmed y Google Scholar. Se utilizaron artículos de distintos años, pero siempre verificando que la información no hubiese cambiado en el tiempo.

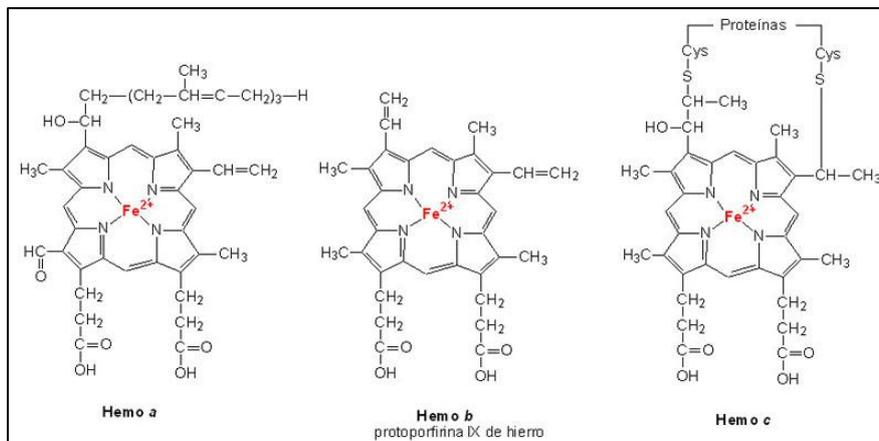
Se consultaron algunos artículos de revisión bibliográfica pero siempre que fue posible nos referimos a la fuente original para agregar la información a la monografía.

# Introducción

## 1. Generalidades de los citocromos:

Los citocromos son proteínas que tienen como característica común la presencia de un grupo prostético hemo que contiene hierro, debido a este grupo hemo estas proteínas tienen una intensa capacidad de absorción de luz visible característica (2).

Cada grupo prostético está formado por cuatro anillos penta-atómicos nitrogenados en una estructura cíclica, llamada porfirina. Los cuatro átomos de nitrógeno está coordinados con un ion Fe central que puede ser  $Fe^{2+}$  o  $Fe^{3+}$ . La hemoprotoporfirina IX se encuentra en los citocromos, como también en la hemoglobina y mioglobina (2). Este anillo de la porfirina posee un sistema de dobles enlaces conjugados (Fig. 1) lo que explica la absorción de luz visible por estos hemos (2).



**Fig. 1 Grupos prostéticos de los citocromos.** Se muestran los distintos hemos que pueden encontrarse en los citocromos. El Hemo c corresponde al cyt c, y se visualiza la unión del anillo de porfirina con dos residuos de Cys (2).

El anillo de porfirina es plano y con simetría  $D_{14}$  y posee un sistema de  $e^-$   $\pi$  altamente deslocalizados, por lo que existen ciertas transiciones de  $e^-$  de lugares ocupados a lugares vacantes que determina la presencia de bandas espectrales características. Los espectros de absorción de las metaloporfirinas

se caracterizan por la presencia de tres bandas,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  que aparecen de mayores a menores longitudes de onda respectivamente. La banda  $\gamma$  es con frecuencia denominada banda de Soret (Fig 2), y representa el estado de energía más alto de la proteína (3). En la mitocondria se pueden encontrar tres grupos de citocromos, *a*, *b* y *c*, según las bandas características de absorción de luz que presenta cada uno en el espectrofotómetro. Cada

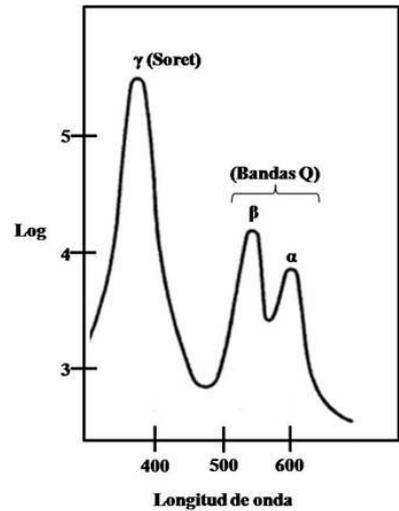


Fig 2. Espectro óptico de las metaloporfirinas donde se visualiza la banda de Soret (1)

tipo de citocromo en su estado reducido, o sea  $Fe^{2+}$ , tiene tres bandas de absorción en el espectro visible (Fig. 3) (2).

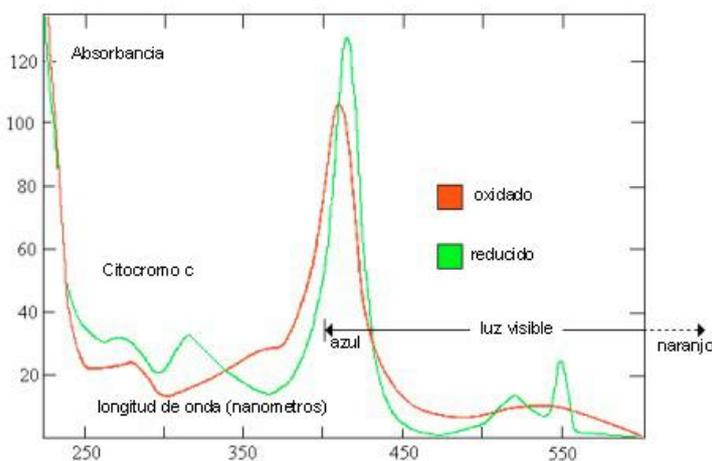


Fig. 3 Espectro de absorción del citocromo c. Se muestra al citocromo c en sus formas oxidada (rojo) y reducida (verde). (imagen extraída de <http://www.bioquimicaqui11601.ucv.cl/unidades/cte/traselectfo>) fox

El pico de longitud de onda más larga es aproximadamente de 600 nm en los citocromos tipo *a*, 560 en lo tipo *b*, y cerca de de los 550 en los tipo *c* (2).

Cada uno de los citocromos forma parte de la cadena respiratoria de la mitocondria, siendo proteínas integrales de la

membrana mitocondrial interna, donde participan en el transporte de electrones en la cadena respiratoria, actuando en complejos multienzimáticos, donde en un número de 4 complejos hay 5 tipos diferentes de citocromos, el *b*, *c*, *c1*, *a* y *a3* (2).

El potencial de reducción estándar, que es la capacidad de aceptar electrones, es diferente en cada citocromo, y el valor de cada uno es lo que determina el flujo de electrones en la cadena respiratoria (Tabla 1) (2).

Forma Reducida	Forma Oxidada	E°' (Volts)
Piruvato + HSCoA	Acetil-CoA	-0,48
H <sub>2</sub>	2H <sup>+</sup>	-0,41
Isocitrato	α-cetoglutarato	-0,38
NADH + H <sup>+</sup>	NAD <sup>+</sup>	-0,32
Malato	Oxalacetato	-0,18
FADH <sub>2</sub>	FAD	-0,05
Succinato	Fumarato	+0,03
Citocromo b (Fe <sup>+2</sup> )	Citocromo b (Fe <sup>+3</sup> )	+0,07
Citocromo c1 (Fe <sup>+2</sup> )	Citocromo c1 (Fe <sup>+3</sup> )	+0,23
Citocromo c (Fe <sup>+2</sup> )	Citocromo c (Fe <sup>+3</sup> )	+0,25
Citocromo a (Fe <sup>+2</sup> )	Citocromo a (Fe <sup>+3</sup> )	+0,29
Citocromo a3 (Fe <sup>+2</sup> )	Citocromo a3 (Fe <sup>+3</sup> )	+0,55
H <sub>2</sub> O	O <sub>2</sub>	+0,82

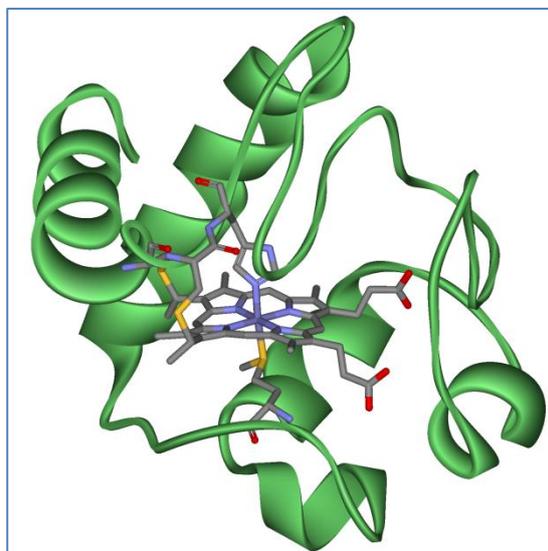
**Tabla 1. Potenciales de reducción estándar** de los transportadores de la cadena respiratoria y otras vías metabólicas relacionadas en la generación de energía, como la glucólisis y el ciclo de krebs.(2)

## 2. Estructura del citocromo c

El cyt c es una proteína pequeña de 13,0 KDa, monomérica, ya que presenta una sola cadena polipeptídica de 104 aminoácidos (Fig.4) (4).

En el cyt c este grupo hemo está unido de forma covalente a la proteína por un puente tioéster entre el anillo de porfirina y dos residuos de Cys (Cys 14 y Cys17) (5) (Fig. 1), es el

único grupo Hemo C donde hay un enlace covalente, rodeado por residuos hidrofóbicos y se encuentra hexacoordinado, siendo la His18 y la Met80 la quinta y sexta posición de coordinación, respectivamente (6). La Met80 cumple un rol clave en una de las funciones del cyt c, ya que como veremos más adelante es una señal temprana para la apoptosis (6).



**Fig. 4. Estructura del citocromo c.** Se muestra un esquema de la estructura del citocromo c donde se destaca el grupo hemo en azul. Figura extraída de wikipedia: citocromo c (disponible en [http://es.wikipedia.org/wiki/Citocromo\\_c](http://es.wikipedia.org/wiki/Citocromo_c))

### **3. Generalidades de las funciones del citocromo c**

Es una molécula soluble que se asocia mediante interacciones electrostáticas a la parte externa de la membrana mitocondrial interna, cuando su único hemo acepta un electrón, desde el complejo III, y se desplaza hacia el complejo IV para ceder el electrón a un centro de cobre binuclear (2).

La purificación de los citocromos, o sea su aislamiento, es difícil, ya que están insertos en membranas, a excepción del cyt c, que al estar soluble en la membrana interna mitocondrial puede ser aislado por medio de soluciones salinas (2, 6).

El cyt c, así como toda la maquinaria de la respiración, se encuentran tanto en células aerobias como anaerobias. En la respiración aerobia utiliza O<sub>2</sub> como aceptor final, en la anaerobia utiliza otros compuestos, como Nitrato, Sulfato, Azufre, etc. (7). La función de transporte de electrones de cyt c se encuentra bien establecido tanto en células procariotas como eucariotas, donde cumple funciones en la respiración celular (7). Sin embargo son las células eucariotas quienes requieren la función de apoptosis del cyt c para su sobrevivencia (7).

Además de la función en la cadena respiratoria, el cyt c participa en otras dos funciones esenciales en la mitocondria, siendo las mismas la apoptosis y la peroxidación de la cardiolipina (8). Las mitocondrias son organelos que se encuentran únicamente en las células eucariotas, son responsables de la coordinación de numerosas reacciones metabólicas, como la generación de energía en forma de ATP a través de la fosforilación oxidativa, así como otras funciones fisiológicas de la célula, como el equilibrio del Ca<sup>2+</sup> (9), el mantenimiento del estado redox, y la liberación de metabolitos que regulan vías importantes en el ser vivo, como succinato y α-cetoglutarato (10), involucrados en el ciclo de Krebs (11, 12). El cyt c, así como participa en vías metabólicas esenciales para de la vida de la célula (13), también participa en el mecanismo de muerte celular programada, la apoptosis (14).

La apoptosis constituye una medida fisiológica de eliminación celular, bajo control genético, que se caracteriza por colapso celular, condensación de

la cromatina y fragmentación del ADN. Las células apoptóticas son rápidamente fagocitadas por células vecinas o macrófagos, previniendo así una reacción inflamatoria. La apoptosis se ha propuesto como un evento crítico para mantener la homeostasis tisular que asegura el estado de salud de los organismos (15). Existen dos vías para la inducción de la apoptosis, iniciadas tanto por señales intracelulares, causando la activación de la vía intrínseca de la apoptosis, con liberación del cyt c de la mitocondria, o por señales extracelulares que al unirse a su ligando presente en la membrana plasmática de la célula blanco, activa la vía extrínseca de la apoptosis (16).

Mediante la ejecución de la vía intrínseca de la apoptosis se producen especies reactivas de oxígeno, y oxidación de la cardiolipina (CL) catalizada por el cyt c. Esta oxidación ocurre por el complejo con alta actividad peroxidasa cyt c-CL y representa un objetivo prometedor para el descubrimiento y diseño de fármacos antiapoptóticos (17).

A modo de conclusión la mitocondria es muy importante para mantener el equilibrio entre la vida y la muerte celular, siendo el cyt c un factor clave dentro de estas funciones.

## **Funciones del citocromo c**

### **1. Actividad peroxidasa**

Una de las funciones principales del cyt c es su actividad peroxidasa la cual es de importancia para el inicio de la apoptosis, función que se describe con más detalle en la siguiente sección. El cyt c juega un papel fundamental en la apoptosis temprana, oxigenando la cardiolipina (CL) específica para producir hidroperóxidos de CL los cuales son necesarios para la liberación de factores pro-apoptóticos (18).

Para entender la unión del cyt c a la CL debemos hacer referencia en primera instancia a que el cyt c es una proteína con carga positiva (su punto isoeléctrico está cerca de pH 10), situado en el lado exterior de la membrana mitocondrial interna donde se mantiene por medio de fuerzas electrostáticas (19).

La membrana mitocondrial interna contiene a su vez una gran fracción (hasta 25%) de fosfolípidos cargados negativamente, entre los que se destaca la cardiolipina (20).

La molécula de CL es un pequeño componente del lípido total de la membrana (21, 22), donde su principal función es el apoyo a la función de las proteínas de membrana, así mismo la CL juega un importante papel en la estabilización estructural y la activación de muchas enzimas mitocondriales, especialmente las que participan en la síntesis de ATP y la transducción de energía (23-30).

Por lo anteriormente mencionado acerca de su carga positiva el cyt c se une rápidamente a las membranas aniónicas y esa unión se acompaña de un cambio conformacional de la proteína y cambios en su actividad química. De esta manera el desplegamiento parcial de cyt c tras la interacción con fosfolípidos aniónicos, incluyendo la CL, genera una mayor exposición del grupo hemo, le confiere un aumento en la actividad peroxidasa a la proteína, y el cyt c se convierte en cyt c peroxidasa con capacidad para oxidar otros sustratos

incluyendo fosfolípidos y otros lípidos de membrana. Esta oxidación de fosfolípidos de membrana aumenta la formación de poros y la permeabilidad de la misma (19).

Se puede decir que la función catalítica del cyt c mediante su función peroxidática requiere la interacción directa de su resto hemo con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, por lo tanto requiere la interrupción de la unión de hierro Met80-Fe como se menciono anteriormente (31).

La Met80 es altamente conservada en cyt c de diferentes especies, junto con Lys72 y Lys73 que son esenciales para las interacciones electrostáticas e hidrofóbicas de la proteína con los fosfolípidos aniónicos (31).

## **2. Apoptosis**

La muerte celular programada o apoptosis es un proceso celular fundamental que es esencial para el desarrollo y el mantenimiento de la homeostasis. Este proceso se considera como una medida fisiológica de eliminación celular, en la cual las células en apoptosis experimentan cambios en sus membranas que conducen a su reconocimiento y fagocitosis por células normales adyacentes (32).

Su misión es eliminar las células dañadas, infectadas o transformadas. Esta forma de muerte celular o apoptosis se realiza mediante la activación de un programa intrínseco y se caracteriza por el mantenimiento de las membranas celulares intactas permitiendo su eliminación por fagocitosis (32, 33).

El programa genético de autodestrucción forma parte del repertorio de respuestas celulares a señales externas o a cambios en las condiciones celulares internas (32).

Las células que sufren apoptosis exhiben una morfología característica que incluye condensación citoplasmática y nuclear, la rotura específica de

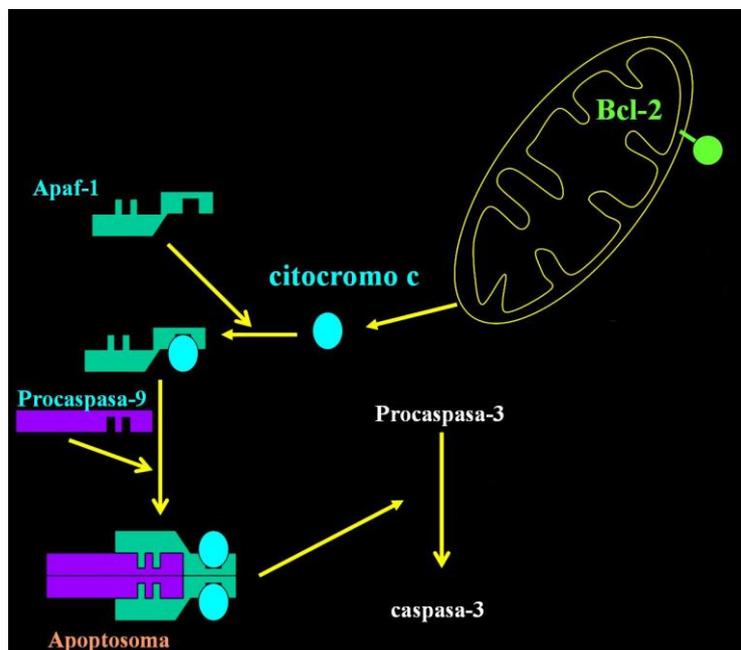
proteínas celulares, la fragmentación de la célula en cuerpos apoptóticos, y la rotura endolítica del DNA en fragmentos oligonucleosómicos (32).

Las señales que desencadenan la apoptosis incluyen: daño celular causado por radiaciones ionizantes, infección vírica o señales extracelulares. La muerte celular programada o apoptosis está mediada por mecanismos celulares intrínsecos (33).

Una de las consecuencias fisiológicas más relevantes de la muerte por apoptosis es que no se libera material intracelular al medio intersticial sino que es fagocitado como se mencionó anteriormente. Los cuerpos apoptóticos pueden ser fagocitados por macrófagos o incluso por células vecinas (15).

Nos referiremos a las mitocondrias y al cyt c como componentes claves en el mecanismo de apoptosis. Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en la apoptosis, ya que contienen proteínas apoptóticas (denominadas procaspasas), así como el factor inductor de apoptosis (FIA) (34) y cyt c es quien se libera

al citosol y participa en la activación de estas procaspasas (35, 36). De esta manera las mitocondrias tienen la habilidad de promover la apoptosis, dejando salir el cyt c que junto con la Apf-1 (proteasa apoptótica de la activación de factor-1) y el ATP forman un complejo (apoptosoma) que lleva a la activación de la caspasa 9 y de la cascada de las caspasas (37) (Fig. 5).



**Fig 5. Esquema de la apoptosis.** En la imagen se puede observar como luego de la liberación del cyt c este se une con la Apaf-1 y después con la procaspasa-9 para formar el apoptosoma, hidrolizando la procaspasa-3 a casapasa-3 . Figura extraída y modificada de <http://www2.uah.es/daviddiaz/Apoptosis/viaintrinseca.htm> .

Las caspasas y son las principales efectoras de la apoptosis. Son una familia de proteínas de cistina aspartato proteasas que existen en la célula en una forma inactiva llamada zimógeno. La inducción de la apoptosis por la vía de los receptores de muerte provoca la activación de una caspasa inicial como la 8 o la 10, de manera que estas caspasas activan otras caspasas en cascada. La cascada lleva eventualmente a la activación de las caspasas efectoras 3 y 6. Estas caspasas son responsables mediante el corte de proteínas celulares de los cambios observados en la apoptosis (38).

En cuanto al *cyt c*, el mismo es liberado desde el espacio intermembrana de la mitocondria al citosol donde desencadena la cascada. Juega un papel fundamental en las primeras etapas de la apoptosis junto con la cardiolipina (CL), cuando la oxigenación produce la hidroxiperoxidación de la CL necesaria para la liberación de los factores pro-apoptóticos, como se mencionó en la sección de peroxidación. Las interacciones electrostáticas de la CL con el *cyt c* son fundamentales para el inicio de la actividad peroxidasa, cuando se da una apertura parcial en la estructura terciaria del *cyt c* (17).

En el complejo resultante, el *cyt c* pierde su electrón pero gana una actividad peroxidasa hacia especies poliinsaturados de CL. La oxidación de CL es esencial para su posterior transducción de señales apoptóticas, facilitando el desprendimiento del *cyt c* de la membrana mitocondrial y formación del poro de transición de permeabilidad mitocondrial que conduce a la liberación de factores pro-apoptóticos de las mitocondrias al citosol. La actividad peroxidasa de los complejos de CL-*cyt c* representa una diana prometedora para el descubrimiento de fármacos anti-apoptóticos. El aumento de la actividad peroxidasa está dado, como ya dijimos, tras la unión y parcial despliegue de *cyt c* por CL, cuando la Met 80 se aleja del átomo de hierro hemo y libera el sexto enlace de coordinación de hierro, dando lugar al acceso del sitio catalítico hemo a pequeñas moléculas como  $H_2O_2$  (18).

Debemos hablar de la implicancia de la familia de Bcl-2 en la regulación del proceso por el cual el *cyt c* desencadena la maquinaria dependiente de caspasas. La Bcl-2 forma parte de una familia de proteínas proapoptóticas como por ejemplo Bax y Bak (39-41). La función clave de los miembros de la familia

de Bcl-2 es regular la liberación de factores proapoptóticos, en particular el cyt c, desde el compartimento intermembrana de la mitocondria hasta el citosol (42, 43).

La liberación de cyt c de la mitocondria seguido de la unión con Apf-1 es un elemento crítico y determina un paso de “no retorno” en la ejecución del programa de la apoptosis (42, 44).

### 3. Respiración Celular

La respiración celular, es uno de los procesos más importantes de la célula, donde hay una serie de procesos de oxido-reducción, obteniéndose de esta forma energía en forma de ATP (45, 46), a través de la degradación de diferentes sustancias orgánicas (2, 47).

La obtención de dicha energía consta de dos etapas en la mitocondria, la primera, ocurre en la cadena de transporte de electrones (48, 49), que produce energía libre por diversos procesos que generan un gradiente electroquímico de protones, a través de la membrana interna de la mitocondria, llamado fuerza protón-motriz (50, 51), y la segunda, donde a través de la ATP sintasa, que utiliza ese gradiente, genera ATP (52).

La cadena de transporte de electrones está constituida por los complejos respiratorios mitocondriales (Fig.6) que son los responsables de generar

energía en forma de ATP, mediante un sistema también denominado OXPHOS (en referencia al termino en ingles: "oxidation-phosphorilation") localizado en la membrana interna de la mitocondria (53-55). El sistema OXPHOS

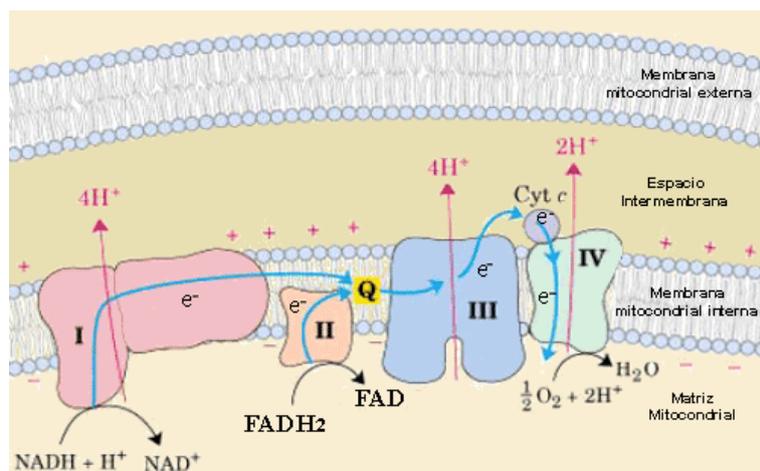


Fig 6. Componentes de la cadena de transportes de electrones. En la imagen se observa los complejos multienzimáticos por donde transcurre el transporte de electrones junto a la Ubiquinona Q, y el cyt c. (2)

consta de la cadena respiratoria mitocondrial acoplada a la fosforilación oxidativa y estos procesos están compuestos por 5 complejos: I (NADH – ubiquinona oxidorreductasa), II (succinato ubiquinona-reductasa), III (Ubiquinona-Citocromo c-oxidorreductasa) (56), IV (Citocromo c oxidasa) y V (ATP sintetasa) (55).

Las fuentes de energía de la célula provienen de la glucosa, que es metabolizada por glucólisis (57), inicialmente en el citoplasma, dando lugar a la formación de piruvato (58), y continuando su catabolismo en la mitocondria por medio de diferentes vías, como el ciclo de krebs. Como resultado final se da la reducción de dos transportadores de electrones:  $\text{FADH}_2$  y  $\text{NADH}$ , que finalmente ceden sus electrones a la cadena de transporte de electrones mitocondrial (2).

Los complejos I y II recogen electrones procedentes del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, siendo los equivalentes reducidos de  $\text{NADH}$  los que ingresan por el complejo I y los equivalentes reducidos del  $\text{FADH}_2$  lo hacen por el complejo II, y los transfieren secuencialmente a la co-enzima 10, complejo III y complejo IV, donde se oxida el  $\text{NADH}$  o  $\text{FADH}_2$ , dando un bombeo de protones al espacio intermembrana, generando un gradiente, conocido como fuerza proton-motriz ya mencionado anteriormente, produciendo así la fuerza necesaria para que el complejo V (complejo de la ATP sintasa) sintetice ATP a partir de ADP y fosfato (53). El cyt c es el portador de un único electrón entre los complejos bc1 (III) al Citocromo c oxidasa (IV) (18, 31), siendo su principal función en la respiración celular (59, 60). El cyt c, transfiere el  $e^-$  a la subunidad II de la citocromo oxidasa (Fig. 7), un solo electrón deja el grupo hemo del cyt c y entra en la subunidad II del complejo IV teniendo como componente redox a los citocromos a y  $a_3$ , y dos centros de cobre,  $\text{Cu}_A$  y  $\text{Cu}_B$  (61).

## **Conclusiones y Perspectivas**

En la monografía logramos reunir importante información sobre las principales funciones del citocromo *c* y la relación existente entre ellas construyendo una revisión actualizada de esta importante proteína con funciones variadas y ampliamente diferentes entre sí.

Como perspectivas planteamos seguir informándonos acerca del citocromo *c* y pensamos que se trata de un tema de relevancia del cual seguramente seguirán surgiendo investigaciones en relación a cada una de sus funciones. Destacamos que en Uruguay existe una línea de investigación científica sobre citocromo *c*, en la cual una de las integrantes es la orientadora de la esta monografía.

Además queda como perspectiva hacer una revisión mayor sobre la relevancia biológica del citocromo *c*, buscando información sobre distintas patologías que pueden presentarse por deficiencias en el funcionamiento del citocromo por distintas modificaciones.

## **Agradecimientos**

Agradecemos a nuestra Orientadora Mag. Verónica Tórtora quien integro parte del grupo y nos guió en el proceso de revisión bibliográfica y producción de la monografía quien realizo aportes y críticas constructivas para el logro del trabajo obtenido.

## Referencias

1. Parra Y, Ferrer RE, Montero K, Martínez M. SPECTROSCOPY OF QUINOLINE ANTIMALARIALS DRUGS INTERACTIONS WITH Fe(III)PPIX. *Revista Química Viva*. 2010;3.
2. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principios de Bioquímica*. 4<sup>o</sup> ed. Barcelona: Ediciones Omega; 2006.
3. Ochiai E-I. *Bioinorganic Chemistry an Introduction*: Editorial Reverté, s.a.; 2003.
4. Cardelá Rosales L. *Bioquímica Humana*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007.
5. Huttemann M, Lee I, Grossman LI, Doan JW, Sanderson TH. Phosphorylation of mammalian cytochrome c and cytochrome c oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease. *Advances in experimental medicine and biology*. 2012;748:237-64.
6. Lu Y, Casimiro DR, Bren KL, Richards JH, Gray HB. Structurally engineered cytochromes with unusual ligand-binding properties: expression of *Saccharomyces cerevisiae* Met-80-->Ala iso-1-cytochrome c. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(24):11456-9.
7. Madigan MT, Martinko JM, Parker J. *BROCK BIOLOGIA DE LOS MICROORGANISMOS*. 10<sup>o</sup> ed. Ed. Prentice-Hall, Madrid 2003.
8. Zaidi S, Hassan MI, Islam A, Ahmad F. The role of key residues in structure, function, and stability of cytochrome-c. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2014;71(2):229-55.
9. McBride H, Scorrano L. Mitochondrial dynamics and physiology. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1833(1):148-9.
10. Stanley IA, Ribeiro SM, Gimenez-Cassina A, Norberg E, Danial NN. Changing appetites: the adaptive advantages of fuel choice. *Trends in cell biology*. 2014;24(2):118-27.
11. Acin-Perez R, Enriquez JA. The function of the respiratory supercomplexes: the plasticity model. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1837(4):444-50.
12. González DTR, Jarque DMV. Las enfermedades mitocondriales: un reto para las Ciencias Médicas. *MEDISAN*. 2004;8(1).
13. Liesa M, Shirihai OS. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell metabolism*. 2013;17(4):491-506.
14. Galluzzi L, Kepp O, Trojel-Hansen C, Kroemer G. Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. *Circulation research*. 2012;111(9):1198-207.

15. Ortega-Camarillo C, Díaz-Flores M, Avalos-Rodríguez A, Vergara-Onofre M, Rosales-Torres AM. La apoptosis y su importancia biomédica. *Medigraphic*. 18 de abril de 2001;137(6).
16. Sanchez-Torres LE, Vargas FD. Apoptosis: the phenomenon and its determination. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death: Kluwer Academic Publishers*; 2003.
17. Jiang J, Bakan A, Kapralov AA, Ishara Silva K, Huang Z, Amoscato AA, et al. Designing inhibitors of cytochrome c/cardioperoxidase complexes: mitochondria-targeted imidazole-substituted fatty acids. *Free radical biology & medicine*. 2014;71:221-30.
18. Kapralov AA, Yanamala N, Tyurina YY, Castro L, Samhan-Arias A, Vladimirov YA, et al. Topography of tyrosine residues and their involvement in peroxidation of polyunsaturated cardiolipin in cytochrome c/cardioperoxidase complexes. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1808(9):2147-55.
19. Puchkov MN, Vassarais RA, Korepanova EA, Osipov AN. Cytochrome c produces pores in cardiolipin-containing planar bilayer lipid membranes in the presence of hydrogen peroxide. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1828(2):208-12.
20. Belikova NA, Vladimirov YA, Osipov AN, Kapralov AA, Tyurin VA, Potapovich MV, et al. Peroxidase activity and structural transitions of cytochrome c bound to cardiolipin-containing membranes. *Biochemistry*. 2006;45(15):4998-5009.
21. Daum G. Lipids of mitochondria. *Biochimica et biophysica acta*. 1985;822(1):1-42.
22. Hoch FL. Cardiolipins and biomembrane function. *Biochimica et biophysica acta*. 1992;1113(1):71-133.
23. Lewis RN, McElhaney RN. The physicochemical properties of cardiolipin bilayers and cardiolipin-containing lipid membranes. *Biochimica et biophysica acta*. 2009;1788(10):2069-79.
24. Kagawa Y, Kandrach A, Racker E. Partial resolution of the enzymes catalyzing oxidative phosphorylation. XXVI. Specificity of phospholipids required for energy transfer reactions. *The Journal of biological chemistry*. 1973;248(2):676-84.
25. Dale MP, Robinson NC. Synthesis of cardiolipin derivatives with protection of the free hydroxyl: its application to the study of cardiolipin stimulation of cytochrome c oxidase. *Biochemistry*. 1988;27(21):8270-5.
26. Arnold S, Kadenbach B. Cell respiration is controlled by ATP, an allosteric inhibitor of cytochrome-c oxidase. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1997;249(1):350-4.

27. Lange C, Nett JH, Trumpower BL, Hunte C. Specific roles of protein-phospholipid interactions in the yeast cytochrome bc<sub>1</sub> complex structure. *The EMBO journal*. 2001;20(23):6591-600.
  28. McAuley KE, Fyfe PK, Ridge JP, Isaacs NW, Cogdell RJ, Jones MR. Structural details of an interaction between cardiolipin and an integral membrane protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(26):14706-11.
  29. Serrano R, Kanner BI, Racker E. Purification and properties of the proton-translocating adenosine triphosphatase complex of bovine heart mitochondria. *The Journal of biological chemistry*. 1976;251(8):2453-61.
  30. Hoch FL. Cardiolipins and mitochondrial proton-selective leakage. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 1998;30(6):511-32.
  31. McClelland LJ, Mou TC, Jeakins-Cooly ME, Sprang SR, Bowler BE. Structure of a mitochondrial cytochrome c conformer competent for peroxidase activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(18):6648-53.
  32. ANGOSTO MC. Bases moleculares de la apoptosis. *Anal Real Acad Nal Farm*. 2003;69(1).
  33. Leal DP. *Bioquímica estructural y aplicada a la medicina*
- 5.3.1 Cadena respiratoria. 1<sup>o</sup> edición. 2001 ed. Instituto Politécnico Nacional 2001. p. 203.
34. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000;407(6805):770-6.
  35. Kawai C, Pessoto FS, Rodrigues T, Mugnol KC, Tortora V, Castro L, et al. pH-sensitive binding of cytochrome c to the inner mitochondrial membrane. Implications for the participation of the protein in cell respiration and apoptosis. *Biochemistry*. 2009;48(35):8335-42.
  36. Amarante-Mendes GP, Green DR. The regulation of apoptotic cell death. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 1999;32(9):1053-61.
  37. Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell*. 2000;102(1):33-42.
  38. Velasco RC. La apoptosis en biología y patología *Revista Peruana de Cardiología*. Agosto 2005;XXXI(Nº 2).
  39. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science*. 1998;281(5381):1322-6.

40. Kelekar A, Thompson CB. Bcl-2-family proteins: the role of the BH3 domain in apoptosis. *Trends in cell biology*. 1998;8(8):324-30.
41. Reed JC. Bcl-2 family proteins. *Oncogene*. 1998;17(25):3225-36.
42. Korsmeyer SJ, Wei MC, Saito M, Weiler S, Oh KJ, Schlesinger PH. Proapoptotic cascade activates BID, which oligomerizes BAK or BAX into pores that result in the release of cytochrome c. *Cell death and differentiation*. 2000;7(12):1166-73.
43. Gross A, Jockel J, Wei MC, Korsmeyer SJ. Enforced dimerization of BAX results in its translocation, mitochondrial dysfunction and apoptosis. *The EMBO journal*. 1998;17(14):3878-85.
44. Ortega-Camarillo C, Diaz-Flores M, Avalos-Rodriguez A, Vergara-Onofre M, Rosales-Torres AM. [Apoptosis and its biomedical significance]. *Gaceta medica de Mexico*. 2001;137(6):563-77.
45. Chen JQ, Cammarata PR, Baines CP, Yager JD. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications. *Biochimica et biophysica acta*. 2009;1793(10):1540-70.
46. Chance B, Williams GR. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. I. Kinetics of oxygen utilization. *The Journal of biological chemistry*. 1955;217(1):383-93.
47. B A, A J, J L, M R, K R, P W. *Molecular biology of the cell*. España: Omega Eds; 2002.
48. Slater EC. Keilin, cytochrome, and the respiratory chain. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(19):16455-61.
49. Keilin D, Hartree EF. Activity of the cytochrome system in heart muscle preparations. *The Biochemical journal*. 1947;41(4):500-2.
50. Ernster L, Schatz G. Mitochondria: a historical review. *The Journal of cell biology*. 1981;91(3 Pt 2):227s-55s.
51. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*  
4<sup>o</sup> ed: Garland; 2002.
52. Sáez FA, Robertis EMFD. *Biología celular*. 9<sup>o</sup> ed: Librería "El Ateneo" Editorial; 1977.
53. 1 TRG. Las enfermedades mitocondriales: un reto para las ciencias médicas. *MEDISAN* 2004;8(1).
54. Zhou J-S, Wang J-F, He B-R, Cui Y-S, Fang X-Y, Ni J-L, et al. Ginsenoside Rd Attenuates Mitochondrial Permeability Transition and Cytochrome c Release in Isolated

Spinal Cord Mitochondria: Involvement of Kinase-Mediated Pathways International Journal of Molecular Sciences. 2014;15.

55. Morriss GM, New DA. Effect of oxygen concentration on morphogenesis of cranial neural folds and neural crest in cultured rat embryos. *Journal of embryology and experimental morphology*. 1979;54:17-35.

56. Hackenbrock CR, Chazotte B, Gupte SS. The random collision model and a critical assessment of diffusion and collision in mitochondrial electron transport. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 1986;18(5):331-68.

57. Reichert AS, Neupert W. Mitochondriomics or what makes us breathe. *Trends in genetics : TIG*. 2004;20(11):555-62.

58. Fernie AR, Carrari F, Sweetlove LJ. Respiratory metabolism: glycolysis, the TCA cycle and mitochondrial electron transport. *Current opinion in plant biology*. 2004;7(3):254-61.

59. Yin H, Vergeade A, Shi Q, Zackert WE, Gruenberg KC, Bokiej M, et al. Acetaminophen inhibits cytochrome c redox cycling induced lipid peroxidation. *Biochemical and biophysical research communications*. 2012;423(2):224-8.

60. Pierron D, Wildman DE, Huttemann M, Letellier T, Grossman LI. Evolution of the couple cytochrome c and cytochrome c oxidase in primates. *Advances in experimental medicine and biology*. 2012;748:185-213.

61. Devlin TM. *Bioquímica. Libro de textos on aplicaciones clinicas*. 4<sup>o</sup> ed: Editorial Reverté, S.A.; 2006.