

Vanessa Corrales-Agudelo¹; Beatriz Elena Parra-Sosa²; Luis Carlos Burgos-Herrera³

Resumen

Antecedentes: el hierro es uno de los minerales más estudiados; existe amplia información en cuanto a su metabolismo, función, interacciones y regulación; sin embargo, los estudios y análisis realizados se basan en proteínas específicas y pocos integran, en un solo texto, las características de estas moléculas relacionadas con el metabolismo del hierro corporal. **Objetivo:** profundizar en los aspectos moleculares, metabólicos y de modulación de las proteínas que participan en la homeostasis del hierro y en sus interacciones. **Materiales y métodos:** se hizo una búsqueda sistemática de información en bases de datos científicas de artículos sobre el tema, publicados entre 2006 y 2016. **Resultados:** la homeostasis del hierro corporal, es un proceso complejo y altamente regulado por diferentes moléculas que participan de manera integrada en su metabolismo; en los últimos años han surgido nuevas proteínas, algunas de ellas participan en el transporte de otros nutrientes y se les ha encontrado relación con el control humoral y celular del hierro; además, involucran la participación de varios órganos, tejidos y sistemas. Esta revisión incluye proteínas encargadas de facilitar el aprovechamiento biológico del nutriente, así como aquellas que protegen a las células de toxicidad por exceso de este mineral.

Palabras clave: hierro, proteínas de unión al hierro, expresión génica, oxidación-reducción, homeostasis, deficiencia de hierro.

1 Vidarium, Centro de Investigación en Nutrición, Salud y Bienestar, Grupo Empresarial Nutresa, Medellín, Colombia. vcorrales@serviciosnutresa.com

2 Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana, Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, UdeA, Calle 70 N.° 52-21, Medellín, Colombia.

3 Departamento de Fisiología y Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, UdeA, Calle 70 N.° 52-21, Medellín, Colombia.

Como citar este artículo: Corrales-Agudelo V, Parra-Sosa BE, Burgos-Herrera LC. Proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro corporal. *Perspect Nutr Humana*. 2016;18:95-116.

DOI:10.17533/udea.penh.v18n1a08

Proteins associated with the metabolism of total body iron

Abstract

Background: Iron is an essential nutrient well studied for its role in human health, and much evidence exists regarding its metabolism, functions, interactions, and regulations. However, studies and analyses that have been done are often based on specific proteins and few integrate into a single text the characteristics of multiple proteins related to total body iron metabolism. **Objective:** Explore in-depth the molecular, metabolic, and modulation aspects of proteins that participate in iron homeostasis and related interactions. **Materials and methods:** A literature review was completed using scientific databases in conjunction with a search for related scientific articles published between 2006 and 2016. **Results:** Homeostasis of total body iron stores is a complex process that is highly regulated by various molecules that participate in an integrated manner in iron metabolism. In recent years, new proteins have been discovered regarding the humoral and cellular control of iron, some of which are also involved in the transport of other nutrients. Additionally, these proteins involve participation from various organs, tissues, and systems. This review includes proteins responsible for facilitating biological utilization of the nutrient, as well as those that protect cells from toxicity of this mineral.

Key words: Iron, iron-binding proteins, genetic expression, oxidation-reduction, homeostasis, iron deficiency.

INTRODUCCIÓN

El hierro corporal es fuertemente regulado por una serie de mecanismos intracelulares y humorales donde participan diferentes proteínas y péptidos que controlan la expresión y el catabolismo de moléculas relacionadas con la absorción, el transporte, la reserva celular, la salida y la captación de este mineral por los tejidos. Pese a que diferentes tipos de células requieren hierro para sus funciones, no todas expresan las mismas proteínas que se asocian con el metabolismo de este micronutriente, sin embargo, existe homología frente a la función y las propiedades de algunas de ellas, aunque difieran en los mecanismos de regulación. Este artículo revisa los aspectos moleculares, metabólicos y de regulación, de las moléculas que participan en la homeostasis del hierro incluyendo algunas de las proteínas que poseen elementos de respuesta al hierro (IREs) en sus ARNm, al igual que algunas relaciones entre ellas; finalmente, se hace una síntesis de las características más relevantes de estas proteínas (Tabla).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se hizo una búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, Scopus, Science Direct y GenBank de los últimos 10 años (2006-2016), en el caso de publicaciones con valor histórico, se cubrieron fechas anteriores. Como palabras clave se empleó el nombre de cada proteína en inglés, cruzándola con “structure”, “control” y “regulation”. Para la revisión se eligieron aquellos artículos que centraban su interés en la descripción de las propiedades y funciones de las proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro y en los que incluían la regulación de este mineral en humanos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Proteínas reguladoras del hierro (IRPs) y elementos de respuesta al hierro (IREs)

En el metabolismo del hierro participa un conjunto de proteínas, muchas de las cuales son reguladas luego de su transcripción, según el contenido de

Tabla. Características de las principales moléculas que intervienen en el metabolismo del hierro

Proteína	Síntesis	Función	Regulación	Deficiencia
IRP1	Hígado Placenta Riñones	Proteína reguladora de hierro con actividad aconitasa.	Concentración intracelular de hierro	No se conoce en humanos. En ratones: regulación deficiente de hierro en el riñón y en la grasa parda
IRP2		Proteína reguladora de hierro que se comporta como sensor del pool de hierro.		No se conoce en humanos. En ratones: acumulación de hierro en enterocitos, neuronas y neurodegeneración
HCP1	Enterocito	Ingresa el hierro hemo al enterocito	Tránsito y concentración de hierro hemo intracelular	Malabsorción hereditaria de folato y anemia
Hemo oxigenasa	Enterocito Cerebro Testículos Endotelio Macrófagos Microglia (macrófago residente en cerebro)	Hidrolizar el hierro hemo a hierro ferroso y protoporfirina	Concentración intracelular de hierro hemo	Humanos: polimorfismos de los genes que se encargan de su expresión parecen estar asociadas con el temblor esencial en la enfermedad de Parkinson Ratones: isquemia cerebral
DMT1	Enterocito Médula Placenta Hígado Pulmones Riñones Músculo esquelético Cerebro Testículos Timo	Captar y transportar al espacio intracelular, hierro y otros metales divalentes	Sistema IRE/IRP La isoforma DMT1- No IRE, la modula la concentración de hierro intracelular	Anemia microcítica e hipocrómica y sobrecarga hepática de hierro
Transferrina	Hígado Cerebro Testículos	Ligar y transportar hierro en la circulación	Inflamación Hipoxia	Atransferrinemia
Ferritina	Bazo Médula ósea Músculo esquelético Corazón Macrófagos del sistema retículo endotelial	Almacenar hierro	Sistema IRE/IRP Especies reactivas del oxígeno y citoquinas	En humanos: sobrecarga de hierro, neuroferritinemia y cataratas Ferritina H en ratones: muerte embrionaria (mutación autosómica recesiva) o incremento de ferritina L en suero y tejidos (autosómica dominante)
TfR1	Enterocito Hepatocito Eritrocitos Placenta Médula ósea Músculo esquelético	Importar el hierro en las células mediante la captación de la Tf	Sistema IRE/IRP Hipoxia	No se conoce en humanos. En ratones: anemia, alteración del sistema nervioso central y muerte embrionaria

Proteínas del metabolismo del hierro

Tabla. Continuación

Proteína	Síntesis	Función	Regulación	Deficiencia
TfR2	Hepatocito Eritrocitos	Importar el hierro en las células mediante la captación de la Tf	Concentración intracelular de hierro	Hemocromatosis hereditaria tipo 3
HFE	Enterocito Hígado Macrófagos Músculo esquelético Placenta	Importar el hierro en las células mediante la captación de la Tf	Aún no descrita	Mutación en el gen <i>HFE</i> : hemocromatosis hereditaria tipo 1
Ferroportina	Placenta Hígado Bazo Corazón Riñones Enterocito y en el citosol de las células del sistema reticuloendotelial	Exportar el hierro a la circulación	Sistema IRE/IRP Hepcidina Zinc	En humanos: sobrecarga de hierro en macrófagos y Hemocromatosis hereditaria tipo 4 En ratones: inhabilidad para el eflujo del hierro por el enterocito y para reciclar el hierro por los macrófagos; además de alteraciones en el cierre del tubo neural
Hepcidina	Hígado Intestino Estómago Colon Pulmones Corazón Adipocito	Regulación negativa del hierro	Concentración intracelular de hierro Inflamación Eritroferrona Hipoxia Zinc TfR1, TfR2, HFE y la Tf diférrica, HVJ	Hemocromatosis juvenil
Hemojuvelina	Hígado Corazón Músculo esquelético	Regulación transcripcional positiva de la hepcidina	Matriptasa 2 Neogenina	Hemocromatosis juvenil
Ceruloplasmina	Hígado Cerebro Pulmones	Transportar cobre en la circulación y catalizar la oxidación de Fe ²⁺ a Fe ³⁺	Estado celular de hierro y cobre	Aceruloplasminemia
Hefestina	Enterocito Bazo Pulmones Placenta Cerebro	Catalizar la oxidación de Fe ²⁺ a Fe ³⁺	Aún no descrita	Anemia microcítica e hipocrómica
Zyklopen	Placenta	Catalizar la oxidación de Fe ²⁺ a Fe ³⁺ para incorporarse a la transferrina fetal	Aún no descrita	Aun no descrita, se considera que pudiera ser la misma manifestación que en la Hefestina
FLVCR1	Intestino Hígado Riñón Cerebro Médula ósea	Exportador de hemo y homeostasis de hemo	Transcripcional por factor represor modulado por hemo y posiblemente postraducciona	Trastorno neurodegenerativo: ataxia de la columna y retinitis pigmentosa Anemia de Diamond-Blackfan

Tabla. Continuación

Proteína	Síntesis	Función	Regulación	Deficiencia
FLVCR2	Hígado Riñón Cerebro Médula ósea Pulmones Placenta	Transportar calcio y posiblemente hierro hemo	Aún no descrito	Síndrome de Fowler
ZIP8	Hígado Riñón Pulmones Testículos	Captar hierro no unido a la transferrina (NTBI). Transportar zinc	En estudio No se regulan por estabilidad del ARNm dependiente de hierro como el TfR1 y DMT1	En ratones: alteraciones en la hematopoyesis, la organogénesis y mortalidad perinatal
ZIP14	Enterocito Hepatocito Páncreas Corazón			En ratones: enanismo, alteración en el metabolismo del zinc

hierro intracelular. Las proteínas reguladoras de hierro (IRPs, por su nombre en inglés iron regulatory proteins), son proteínas citoplasmáticas que tienen interacción directa con ciertas regiones del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) llamadas elementos de respuesta al hierro (IREs, por su nombre en inglés iron regulatory elements), modulando de esta manera la expresión de proteínas blanco (1,2).

Existen dos proteínas citosólicas reconocidas con características IRP: IRP1 e IRP2, las cuales tienen diferencias en cuanto al peso molecular, estructura y modulación por el contenido de hierro intracelular. La IRP1 tiene 889 aminoácidos (aa) (3) y un peso molecular de 90 kDa, comparte 30 % de homología con la aconitasa mitocondrial (ACO2) (4) y contiene en su estructura, cuatro átomos de hierro y cuatro de azufre unidos por enlaces disulfuro con cisteína. Esta disposición se conoce como la forma activa; cuando solo tiene tres átomos de hierro y cuatro de azufre está en su forma inactiva. En la forma activa, la IRP1 no puede interactuar con el ARNm de otras proteínas para modular su expresión y en esta conformación, la proteína se comporta como una enzima, específicamente

tiene actividad aconitasa (1,5). La forma enzimática (activa), predomina cuando existen altas concentraciones de hierro en la célula y la IRP1 disminuye la afinidad de unión con el ARNm de proteínas blanco; pero en un estado de insuficiencia de hierro, la IRP1 disminuye el contenido de este mineral, cambia su conformación y permite la unión con alta afinidad, al ARNm correspondiente a genes diana. Por lo tanto, la concentración celular de hierro regula los cambios estructurales de la IRP1 y su función (1,5-7).

La IRP2 tiene 936 aa (8), lo que hace que aumente su peso a 105 kDa. Contrario a la IRP1, no tiene hierro ni azufre en su estructura y carece de actividad aconitasa, basta entonces con la unión de la proteína al ARNm para ejercer su función. La concentración de la proteína se regula en una secuencia de 73 aa, rica en cisteína y cerca de la región aminoterminal, la cual interviene en la degradación de la proteína; además, el hierro también se encarga de modular la proteólisis específica, comportándose como un sensor del contenido citoplasmático de la IRP2, y controlando de este modo la oxidación de la proteína, la ubiquitinación y la degradación por el proteasoma (5,6).

Proteínas del metabolismo del hierro

La IRP1 y la IRP2 son necesarias para la homeostasis del hierro; hasta el momento no se conocen mutaciones en los genes de estas proteínas en humanos, sin embargo en ratones silenciados para el gen que codifica para IRP1 se produce una sobrecarga de hierro en los riñones y en la grasa parda; cuando la supresión ocurre en el gen que codifica para IRP2, se desencadena neurodegeneración además de la sobrecarga de hierro (9).

Por su parte, la estructura del IRE está conformada por un tallo con longitud variable entre 25 y 30 pares de bases complementarias. Esta estructura se localiza en las regiones no traducidas (UTR, por su nombre en inglés (untranslated region) 3' o 5', del ARNm que codifica para algunas de las proteínas involucradas en el metabolismo del hierro; característica importante, para conocer la regulación de la traducción. En una parte del tallo, las bases no son complementarias lo que genera uno o varios bucles según el ARNm. La secuencia CAGUGH es la que participa en la formación del bucle, donde H representa A, C o U, según el ARNm para una proteína específica (1). Las IRPs reconocen la secuencia CAGUGH (10), y la traducción se bloquea cuando la IRP se une al IRE, en la UTR 5'; pero cuando la IRP se asocia al IRE, en la UTR 3', se estabiliza el ARNm de la proteína y se estimula la traducción (2,7).

Este acoplamiento de las IRPs con los IREs forma el sistema conocido como IRE/IRP, con efecto en la traducción de proteínas como la ferritina, el receptor 1 de transferrina (TfR1, por su nombre en inglés transferrin receptor protein 1) y la ferroportina (Fpn); pero a la vez esta regulación, produce una modulación entre las mismas proteínas dependiendo del grado de acoplamiento IRE/IRP. Un ejemplo, es el efecto que causa la traducción del TfR1 sobre la expresión de la ferritina: cuando ocurre la unión de las IRPs que estabilizan el ARNm del TfR1, la unión conlleva a bloquear la

traducción del mensaje de la ferritina, así la captación de hierro se incrementa y las reservas disminuyen en el caso de deficiencia de hierro celular sin embargo, cuando existe suficiente hierro se observa lo contrario (1,2,10-14).

Las proteínas del metabolismo del hierro que hasta ahora se conocen con IREs en la UTR 5' de sus ARNm son: la ferritina L y la ferritina H, la Fpn, la ACO2 y la succinato dehidrogenasa (SDH), dos enzimas que participan en el ciclo del ácido cítrico; además la aminolevulinato sintasa (ALAS2), enzima de la biosíntesis del hemo y el factor de transcripción y sensor de oxígeno EPAS1, también conocido como HIF2 alfa. Con IREs en la UTR 3' son: el TfR1, el transportador 1 de metales divalentes (DMT1, por su nombre en inglés divalent metal transport 1), la enzima fosfatasa del ciclo celular (CDC14A), la alfa quinasa unida a Cdc42 (CDC42BPA) y la glicolato oxidasa de ratón (Hao1) (1,2,7).

La proteína 1 transportadora de hemo (HCP1): también recibe el nombre de PCFT (Proton-coupled folate transporter) y de transportador de soluto familia 46, miembro 1 (15); está constituida por 459 aa (16) y se ancla a membrana con sus nueve dominios; se localiza en el borde en cepillo del duodeno y ejerce su función por transporte activo y saturable (17). La HCP1 transporta el hierro hemo al citosol del enterocito, conservando intacto el anillo de porfirina, también llamado metaloporfirina (18).

La expresión apical (hacia el lado luminal del enterocito) de la HCP1, puede estar regulada de manera positiva por el tráfico o la concentración intracelular de hierro hemo (17,19), sin embargo, esta modulación no parece ocurrir con su ARNm, en el cual la hipoxia estimula la expresión (17).

Por otro lado, la HCP1 también tiene la capacidad de transportar folato razón por la cual se considera la base molecular de la malabsorción hereditaria de folato (19); al respecto, se ha identificado

que la mutación por delección del exón 3 en el gen PCFT/HCP1, elimina la localización de esta proteína en membrana (20).

La hemo oxigenasa (HO): existen dos isoformas la HO1 con 288 aa (21), cuya expresión se induce por situaciones de trauma, hemorragia, estrés o por aumento de la concentración de hierro hemo; se ubica en el interior de la células y su principal función es protegerlas del estrés oxidativo por medio de la degradación limitada del hierro hemo por medio de la degradación limitada del hierro hemo (20); en tanto que la HO2 con 316 aa (22), es una proteína de expresión constante y por análisis *in vitro*, con microscopía confocal, parece ubicarse de manera exclusiva en la región subapical de las células, donde es colocalizada con endosomas (23). Ambas isoformas catalizan la misma reacción con el hierro hemo, así en la absorción de esta forma de hierro, la HO se encarga de continuar con el proceso de absorción que inició la proteína HCP1; una vez en el enterocito, el hierro hemo ingresa en una vesícula citoplasmática, donde la HO hidroliza el hierro hemo dejando hierro ferroso y protoporfirina (18,20).

Esta proteína parece estar regulada por la concentración de hierro hemo de manera que su expresión y actividad aumentan cuando incrementa la captación y la concentración de hierro hemo intracelular (19).

Finalmente, en humanos se ha observado asociación entre algunos polimorfismos de los genes encargados de la expresión de la HO y el riesgo de desarrollar el temblor esencial de la enfermedad de Parkinson (24) y en ratones desprovistos de esta proteína, se encontró daño neurológico inducido por isquemia (25,26).

El transportador 1 de metales divalentes (DMT1): también se conoce como Nramp2 (Natural resistance associated macrophage protein 2), DCT1 (Divalent cation transporter 1) y SLC11A2

(Solute carrier family 11, member 2). Tiene 561 aa (14,16), con 12 dominios transmembranales, dos sitios potenciales de glicosilación y 73 kDa de peso molecular. El DMT1 presenta cuatro isoformas que tienen en común 543 aa pero difieren en 18 a 25 residuos de aa, en su extremo C terminal y en 29 residuos de aa, en el extremo N terminal; también se diferencian por la presencia o no del IRE. El IRE del ARNm del DMT1 (DMT1-IRE) se ubica en la UTR 3'; las isoformas que lo contienen se expresan en la membrana apical de la célula absorbente con el fin de captar hierro extracelular, específicamente hierro ferroso (Fe^{++}), mediante un proceso acoplado a protones; mientras que las isoformas del transportador que no contienen el IRE (DMT1-No IRE), suelen estar en los precursores eritroides y se ubican principalmente en el citosol para transportar el hierro endosomal. El DMT1 se encarga también de transportar otros metales divalentes como el zinc, el cobre, el manganeso, el cadmio, el cobalto y el plomo. El transporte de metales se acopla con el transporte de protones. Los tejidos en los que se sintetiza esta proteína son el intestino, la médula ósea, la placenta, el hígado, los pulmones, los riñones y el músculo esquelético (11,14,18,27,28).

El hierro férrico (Fe^{+++}) debe ser reducido previamente por la citocromo b reductasa duodenal (Dcytb), para ingresar al citosol. El DMT1 acoplado al IRE, es el encargado de la regulación de la absorción del hierro, así ante una concentración intracelular baja del mineral, la IRP se une al IRE del DMT1 para permitir la síntesis del transportador y con esto incrementar la concentración de hierro, hasta el punto en el que se desacopla el sistema IRE/IRP del transportador, deteniendo su síntesis. Cuando se acopla IRE/IRP del DMT1, simultáneamente también lo hace el sistema IRE/IRP de la transferrina, cuyo IRE se encuentra en la región UTR 5', por lo tanto, funciona de manera inversa al DMT1, como se discute más adelante.

Proteínas del metabolismo del hierro

El DMT1-No IRE por su parte, se encarga de expulsar el hierro de los endosomas durante el ciclo de la transferrina (11,27,29), lo cual se abordará posteriormente.

Se conocen pocos casos de mutación del gen del DMT1 en humanos, pero está claro que como consecuencias aparecen desde el nacimiento, anemia microcítica hipocrómica y sobrecarga hepática de hierro (30). Algunas de las mutaciones descritas son: una homocigota (E399D) en la que solo 10 % del ARNm de la proteína, se expresa correctamente; y dos heterocigotas (R416C y la delección de tres pares de bases en el intrón 4), que representan en ambos casos la pérdida completa de la función de la proteína (30).

La transferrina (Tf): es una glicoproteína con una sola cadena polipeptídica de 698 aa y un peso molecular de 80 kDa (32). Se sintetiza y secreta principalmente en el hígado, pero otros tejidos como el cerebro y los testículos, también producen una pequeña cantidad de la proteína. En circulación, tiene una vida media de 8 días (33) y cuenta con dos sitios de unión al hierro distribuidos en dos lóbulos ubicados en los extremos amino y carboxiterminal; cuando los dos sitios están saturados con hierro, adquiere la denominación de holotransferrina o Tf diférrica. Normalmente, un tercio del total de la proteína se encuentra en este estado, pero si solo se satura un lóbulo, la Tf es monoférrica y cuando está desprovista del metal su nombre es apotransferrina (34).

La principal función de esta proteína es ligar y transportar dos moléculas de Fe^{+++} en la circulación hasta los tejidos que lo requieran, como las células de la cripta en el intestino y las células de la médula ósea, lugares en donde puede unirse al Receptor 1 de transferrina (TfR1) para ingresar el hierro a la célula. La alta afinidad de la Tf por el hierro se debe a que a un pH neutro, cada lóbulo idéntico de la proteína se une al mineral a través

de dos residuos de tirosina (Y), uno de histidina (H) y uno de ácido aspártico (D) con los dos átomos de oxígeno del anión carbonato. Al estar la proteína saturada con hierro, se protege al organismo de daños que puede ocasionar este metal libre, por su alta actividad redox (34).

La expresión de la Tf depende del reclutamiento de varios factores de transcripción cercanos a la región promotora del gen, donde se encuentran dos sitios de unión a estos factores, los cuales se denominan región proximal I (RPI) y región proximal II (RPII); la RPI por ejemplo, tiene la capacidad de interactuar con el factor nuclear hepático 4 (HNF4, por su nombre en inglés hepatocyte nuclear factor 4), mientras que la RPII presenta la secuencia CCAAT que se une a la proteína C/EBP (por su nombre en inglés CCAAT/enhancer binding protein). En ambos casos, los sitios de unión a factores de transcripción regulan positivamente la transcripción de la Tf. Por el contrario, otras condiciones como la inflamación o estímulos inmunológicos disminuyen los niveles de Tf en circulación; sin embargo, en células de hepatoma la interleucina 6 (IL6) parece aumentar la expresión de la proteína. Frente a la hipoxia en estudios *in vitro* han sido identificados dos elementos de respuesta a esta condición (HRE), que se unen con el factor inducible por la hipoxia (HIF-1, por su nombre en inglés hipoxia inducible factor 1), lo que explica por qué ante las condiciones de privación de oxígeno, ocurre un incremento de la Tf en circulación, de manera tal que pueda facilitar la cantidad suficiente de hierro necesaria para la eritropoyesis (33).

Las enfermedades causadas por una alteración en la Tf son escasas, se conoce un trastorno llamado atranferrinemia, caracterizado por un nivel plasmático de la proteína casi indetectable, anemia microcítica y sobrecarga hepática de hierro. La baja concentración de esta proteína incrementa la cantidad de hierro libre, el cual es tóxico y predispone al hígado a una rápida captación del mineral (30).

La ferritina (Ft): es una molécula esférica compuesta de 24 subunidades. El peso completo de la proteína sin hierro (apoferritina) es de 500 kDa (11,13,35). Presenta dos tipos de cadenas, una pesada (H) con 183 aa, un punto isoeléctrico ácido, un peso molecular de 21 kDa; y una liviana (L), con 175 aa, un punto isoeléctrico básico y un peso molecular de 19 kDa (13,35-37). El hierro parece tener mayor afinidad por la Ft H, por lo que a la cadena tipo L se le une poco o nada de hierro. Solo la cadena H, cuenta con actividad ferroxidasa para oxidar Fe^{2+} a Fe^{3+} permitiendo la acumulación del hierro férrico, dentro de la Ft (13,36,37).

La Ft se sintetiza en el bazo, la médula ósea, el músculo esquelético, el corazón y en macrófagos del sistema retículo endotelial (11). En el corazón y el músculo esquelético, también se encuentra una forma de la Ft con 36 subunidades (13). Es una proteína principalmente intracelular; la concentración en circulación es considerablemente baja; en el plasma, la Ft se encuentra glicosilada y con un escaso contenido de hierro mientras que la Ft citosólica, presenta un alto contenido de hierro y no está glicosilada, de ahí que su principal función sea la reserva de hierro y no el transporte del mineral a menos que exista una sobrecarga de este. La proteína puede almacenar hasta 4.500 átomos de hierro (11,13,35). La regulación de la proteína es postranscripcional y transcripcional. En la primera, el IRE se ubica en la UTR 5' de su ARNm por lo tanto, ante una concentración de hierro baja las IRPs se unen al IRE y bloquean la traducción, pero cuando las concentraciones de hierro son altas, las IRPs no se unen al IRE permitiendo su traducción (13,38-40). La degradación y la síntesis de la ferritina son continuas; las vías de degradación están a cargo del proteasoma o del lisosoma, esta última es la vía principal de degradación. Cuando la concentración citoplasmática de Fe^{2+} disminuye, la Ft libera hierro lo que produce la modificación de la proteína, su ubiquitina-

ción y la posterior fagocitosis dentro de un cuerpo vacuolar, para ser degradada por el lisosoma o ir directamente al proteasoma (13,37). La regulación de la Ft también parece ocurrir en forma transcripcional impulsada por especies reactivas de oxígeno y citoquinas; en este mecanismo participan un elemento de respuesta antioxidante (ARE, por su nombre en inglés antioxidant response element), descrito en la Ft H de fibroblastos de ratón y en la Ft H y L de humanos; además, al ARE se unen factores de transcripción particulares, represores y coactivadores que ejercen control en la expresión de la proteína, sin embargo, este mecanismo de regulación y los elementos que lo comandan, no están claramente establecidos (9,35).

Gracias a experimentos en líneas celulares, se ha descrito la presencia de dos receptores de Ft, uno específico para la Ft H y otro que se une a ambas cadenas de Ft, H y L. Uno de ellos es el receptor Tim-2 presente en células T, B, células de hígado y células de riñón de ratones. Este receptor es específico para la Ft H y hasta el momento no se ha descubierto un análogo de esta proteína en humanos; sin embargo, en humanos el TfR1 puede ligar Ft H y dicha acción del TfR1 puede ser inhibida por la Tf diférrica debido a que comparten el sitio de unión. Otro receptor de Ft es el receptor Scara5, encargado de liberar hierro de las células renales de ratón durante el desarrollo del embrión, este receptor puede ligar Ft L (36,41).

Igualmente, por modelos animales, se conocen los efectos de la supresión en la expresión de Ft. Una alteración en el IRE del ARNm de la Ft H, del orden autosómico recesivo, resulta en muerte temprana del embrión, y si es autosómico dominante produce un incremento de Ft L en suero y tejidos (9). Otros desordenes que se han reportado en esta proteína, son la mutación en la UTR 5' de la Ft H, que se traduce en un fenotipo con sobrecarga de hierro; y la mutación en la Ft L, la cual se manifiesta como una

neuroferritinemia con un fenotipo de sobrecarga de hierro en el cerebro, igualmente se puede presentar como hiperferritinemia y las cataratas son la principal complicación (42,43).

El receptor 1 de transferrina (TfR1): el TfR1 es un receptor homodimérico transmembranal (11) que contiene 760 aa (44); tiene un peso molecular por monómero, de 95 kDa. Ambos monómeros están unidos por dos puentes disulfuro (45,46). Es considerado el principal captador celular de hierro y se localiza en la membrana del enterocito, del hepatocito, de los eritrocitos, en la placenta, en la médula ósea y en el músculo esquelético (9,11,33,47,48).

La proteína TfR1 presenta un extremo corto N-terminal hacia el citoplasma, un solo dominio transmembranal, con una secuencia particular de aa que permite la endocitosis, y un largo ectodominio C-terminal extracelular, con 640 aa. El ectodominio está dividido en tres regiones estructuralmente diferentes, denominadas dominio proteasa, dominio apical y dominio helicoidal (9,48). La proteína es tipo II por tener el extremo C terminal en el espacio extracelular y el N terminal en el intracelular. El dominio extracelular, contiene motivos para ligar solo moléculas de Tf, y el intracelular tiene motivos de internalización. Cada receptor puede ligar una molécula de Tf diférrica, por monómero de receptor. La afinidad que la proteína tiene para unir moléculas de Tf diférrica es 10 veces mayor que la que presenta por la Tf monoférrica. En humanos, el receptor además, presenta una O-glicosilación y 3 N-glicosilaciones, estas últimas tienen especial importancia en la captación de moléculas de Tf diférrica y en la endocitosis; igualmente, presenta sitios de palmitoilación que le permite anclarse en la membrana (11,47,48).

El TfR1 participa en el proceso de reciclaje de la Tf. Al mostrar una alta afinidad por las moléculas de Tf cargadas con hierro, se forma un complejo

entre el TfR1 y la Tf diférrica que se internaliza en endosomas rodeados de clatrina; luego, una bomba de protones acidifica el endosoma y al alcanzar un pH de 5.5, el hierro pasa del estado Fe^{+++} a Fe^{++} y se disocia del complejo Tf-TfR1. En la membrana del endosoma, el DMT1 expulsa el Fe^{++} hacia el citosol o a la mitocondria y el complejo TfR1-apotransferrina retorna a la membrana celular. La Tf es nuevamente secretada a la circulación y el TfR-1 se ancla en la membrana apical. La repetición de este ciclo permite captar más hierro y formar nuevos complejos (10,14,33).

La regulación del TfR1 la ejerce el sistema IRE/IRP de acuerdo con la concentración de hierro intracelular, debido a que tiene 5 IREs localizados en la UTR 3'; así, bajo condiciones que incrementan la demanda de hierro en las células, la IRP se une a los IREs del ARNm del TfR1 y estimula la síntesis de la proteína. Esta proteína también se regula a nivel transcripcional, debido a que el promotor contiene un HRE en una secuencia de 100pb, ubicada corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción, lo que permite la unión del factor inducible por hipoxia alfa o beta (HIF-1 α o HIF-1 β); ante condiciones de hipoxia, se incrementa la expresión del ARNm del TfR1 dos o tres veces, comparado con lo que se expresa en condiciones de normoxia (9,48).

En la regulación del TfR1 también participa la proteína de la hemocromatosis hereditaria (HFE). Aunque no está claro cómo es el sistema de regulación entre estas proteínas, al parecer el control lo ejerce la formación de un complejo entre la Tf, el TfR1 soluble y la HFE, en el cual la HFE compite y disminuye la afinidad que el TfR1 tiene por la Tf (9). Hasta el momento no se conocen mutaciones del TfR1 en humanos, sin embargo en ratones manipulados genéticamente, una delección en el gen del TfR1 produce anemia, alteraciones en el sistema nervioso central y muerte embrionaria (30).

El receptor 2 de transferrina (TfR2): TfR2 al igual que el TfR1 es un receptor homodimérico transmembranal, encargado de importar hierro a las células; con un extremo corto N-terminal citosólico, un solo dominio transmembranal y un largo ectodominio C-terminal (47). El TFR2 se diferencia del TfR1 por tener menos afinidad por la Tf diférrica (25 veces menor), ser codificado por 801 aa y tener un patrón de expresión diferente, pues predomina en hepatocitos y eritrocitos; además, porque no tiene IRE en el ARNm, por lo tanto, no es regulado de manera postrascricional por la concentración de hierro intracelular (9,33,47,48). Sin embargo, el TfR2 tiene la capacidad de sensar los cambios de hierro en circulación, interactuar con la holotransferrina y activar la hepcidina; los mecanismos por los cuales se logra la interacción de estas proteínas aún se desconocen (48).

En el TfR2 se ha descrito la mutación autosómica recesiva, denominada hemocromatosis hereditaria tipo 3, que se manifiesta clínicamente con una concentración elevada de hierro corporal, incremento en la saturación de Tf y de la Ft sérica (9,33,47).

Proteína transmembrana HFE: la conforman 348 aa (49), con el extremo N terminal extracelular y el C terminal hacia el citosol; en el dominio extracelular, se encuentran los enlaces disulfuro que permiten la unión con microglobulinas (50). La HFE tiene afinidad principalmente por la Tf diférrica, sin embargo en ausencia de Tf diférrica puede unir al dominio helicoidal del TfR1 con cada subunidad; no obstante, es posible que en presencia de la Tf diférrica, se forme un complejo ternario junto con la TfR1 o TfR2 y el HFE; esta competencia entre las proteínas por la unión al TfR1, reduce la afinidad del receptor por la Tf saturada, y produce cambios en la absorción de hierro, específicamente en la liberación de hierro en el endosoma, puesto que a pH ácido, por debajo de 6.0, la HFE

no conserva la unión al TfR1 (14,48,50-52). La HFE se sintetiza en el enterocito, donde presenta una localización intracelular y perinuclear; mientras que en otros lugares de síntesis como el hepatocito, los macrófagos, el músculo esquelético y el sincitiotrofolasto, la ubicación es membranal (50,51). Parece que la HFE tiene efectos en la homeostasis de hierro, al modular la expresión de la Hpc en los hepatocitos, como vimos anteriormente esta última proteína es capaz de unirse a la Fpn y ocasionar su internalización en los hepatocitos, macrófagos y enterocitos (51).

La proteína HFE es codificada por el gen con el mismo nombre, HFE, conocido como el gen de la Hemocromatosis, una de las aberraciones genéticas más comunes, caracterizada por la acumulación de hierro de forma tóxica y letal cuando no se trata adecuadamente; la patología se conoce como hemocromatosis hereditaria tipo 1 (9,47,48). Los tejidos en los cuales suele acumularse el mineral son el hígado y el corazón, sin embargo, en todos los tejidos puede existir una concentración elevada de hierro. La hemocromatosis es causada por una mutación en el gen HFE, el cual codifica una proteína similar a la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, la mutación es la Cys260Tyr, lo que no permite la formación de enlaces disulfuro, necesarios para la asociación de la proteína con microglobulinas además de afectarse la migración de la proteína a la membrana celular (47,48,50,52). La mutación del gen HFE se caracteriza por incrementar la absorción del metal y la saturación de la Tf lo que resulta en una sobrecarga de hierro hepático (51).

La ferroportina (Fpn): conocida también como SLC40A1 (Solute carrier family 40 member 1), Ireg1 (Iron regulated gene 1), MTP1 (Metal transporter protein-1) (53); es la proteína encargada de exportar el hierro de las células hacia la circula-

ción. Está constituida por 571 aa (9,54) y tiene un peso molecular de 62 kDa (55). Aunque aún no está bien definido el número de dominios transmembrana que posee, el más aceptado es el sugerido por Liu y colaboradores (56), que proponen 12 dominios transmembrana; los extremos (N y C terminal) de la proteína se encuentran hacia el citoplasma (11,54,56,57), sin embargo la localización del C terminal aún es controversial, pues también se sugiere la ubicación extracelular (59). La Fpn tiene la propiedad de funcionar como proteína monomérica o dimérica (11,54,57,59). En los dominios citoplasmáticos de la proteína ocurre la fosforilación y la ubiquitinación, procesos necesarios para la degradación de la proteína por la hepcidina (Hpc) (54,58-62). En el humano, la Fpn se sintetiza en la placenta, el hígado, el bazo, el corazón, los riñones, en la membrana basolateral del enterocito y en el citosol de las células del sistema reticuloendotelial (9,28,64).

La expulsión del hierro al plasma que ejerce la Fpn, es una actividad cooperada con proteínas ferroxidasas como la hefestina en el enterocito, la ceruloplasmina en los macrófagos y hepatocitos y el zyklopen en las células del sincitiotrofoblasto en la placenta; todas estas enzimas son dependientes de cobre. El fin de estas ferroxidasas es que el hierro exportado de las células, pase del estado Fe^{2+} al Fe^{3+} , para ser reconocido por la Tf (9,28,64,65).

El IRE de la Fpn se ubica en el extremo UTR 5', lo que permite su regulación por el sistema IRE/IRP; sin embargo, existe otra forma de regulación de la Fpn la cual se presume que es la que ejerce el principal control sobre la proteína. En este caso, la regulación no es postranscripcional si no que está a cargo de la Hepcidina (Hcp), un péptido de 25 aa sintetizado en el hígado. Al parecer, la Fpn tiene una isoforma que carece de IRE que se ha localizado en el duodeno y en células precursoras de eritrocitos; esta isoforma es la que responde a

la regulación por la Hpc (65). En ausencia de Hpc, el sistema IRE/IRP puede ser el principal mecanismo regulador de la expresión de la Fpn.

La Fpn se comporta como un receptor de la Hpc; para formar el complejo Fpn-Hpc la Fpn debe ser fosforilada, lo que induce a la internalización, ubiquitinación y posterior degradación de la Fpn, interrumpiendo el flujo de hierro a la circulación (57-61,63,66-69). En cultivos celulares de ratón, se describió que al disminuir las concentraciones plasmáticas de hierro, también disminuye la síntesis de Hpc, hecho que permite el incremento de la Fpn y la salida de hierro a la circulación (57,60). Además, la transcripción de Fpn también puede ser regulada por el zinc que se une al factor de transcripción sensible a metales (MTF, por su nombre en inglés metal transcription factor) para conjugarse con el elemento de respuesta a metales divalentes (MREs, metal response elements), en el promotor de la Fpn y de esta manera estimular la transcripción de la proteína (59,70).

Trabajos en modelos animales, describen que una delección en el gen de la Fpn resulta en la inhabilidad para el eflujo de hierro desde el enterocito y una incapacidad para reciclar el hierro en los macrófagos; además, pueden ocurrir alteraciones en el cierre del tubo neural (70). En humanos, las mutaciones en el gen de la Fpn son del orden autosómico dominante, y se manifiestan con un fenotipo de sobrecarga de hierro principalmente en los macrófagos; estas manifestaciones incluso, se han categorizado como un fenotipo de hemocromatosis hereditaria tipo 4 (9,57,58).

La hepcidina (Hpc): proviene de una pre-proteína de 84 aa que se vuelve funcional al ser dividida en el extremo N-terminal hasta dejar un péptido de 25 aa. Tridimensionalmente, la proteína forma una horquilla que presenta ocho cisteínas unidas por cuatro puentes disulfuro en una configura-

ción tipo “escalera”, donde también se incluye un enlace disulfuro poco usual porque conecta dos cisteínas adyacentes (40,64,67,71). Se consideraba que su expresión era exclusiva del hígado, sin embargo, se ha descrito su síntesis en baja concentración en el intestino, el estómago, el colon, los pulmones, el corazón y los macrófagos, aunque al parecer esta expresión se activa por inflamación (40,64,72); bajo esta misma condición estudios recientes han descrito que el adipocito también tiene la capacidad de sintetizar Hpc (40). La Hpc madura se secreta al plasma y circula unida a la α 2-macroglobulina (33,40,71). La Hpc se comporta como un regulador negativo porque disminuye la salida de hierro de la célula; como se mencionó anteriormente, el péptido se une a la Fpn provocando la fosforilación, internalización y degradación de esta proteína por el lisosoma (33,40,70,72); además, es la molécula señal que disminuye la absorción de hierro en el intestino delgado y libera el hierro de reserva de los macrófagos, en respuesta al aumento de las reservas corporales o a la inflamación (64,69). El aumento en la expresión de este péptido en respuesta al estímulo inflamatorio, es considerado un mecanismo de la inmunidad innata, desencadenado como una estrategia defensiva del hospedero, al impedir el acceso de hierro a los microorganismos infecciosos, puesto que el mineral es esencial para su crecimiento y multiplicación (33,40).

Su regulación está condicionada por el almacenamiento de hierro. Ante una suficiencia de hierro se estimula su expresión, pero ante una deficiencia hay represión del péptido; igualmente, la tasa de eritropoyesis afecta la expresión comportándose de manera inversa, una tasa de eritropoyesis elevada disminuye la expresión de Hpc (64,69), en razón a que el eritroblasto bajo el influjo de la eritropoyetina, produce la hormona eritroferrona, un regulador negativo de la producción de Hpc (73). Citoquinas como la IL6 y la IL1 β estimulan

la expresión, pero la hipoxia y el estrés oxidativo reprimen la expresión del péptido (64,69).

La regulación transcripcional, aún es motivo de investigación; hasta el momento se conoce la ausencia de IREs que puedan ser los responsables del control en la transcripción de la Hpc, pero se propone que el péptido puede ser regulado por metales divalentes, porque en la región promotora del gen se encuentra un MREs que al conjugarse con metales como el zinc o el hierro y con el MTF, genera un efecto en la expresión de la Hpc; por ejemplo, se estimula la expresión del ARNm de la Hpc cuando el metal que se une es el zinc y se bloquea cuando el metal es el hierro, sin embargo, son necesarios más estudios para aclarar este sistema de regulación (74). Además, para que sea exitosa la transcripción del péptido, se requiere de la proteína C/EBP, la cual se conjuga con el elemento promotor CCAAT y promueve la transcripción de la Hpc (33).

Otras vías implicadas en la transcripción, son las que están relacionadas con la activación de proteínas citoplasmáticas STAT3 Y SMAD; en las STAT3, traductores de señales y activadores de la transcripción, la expresión es inducida por citoquinas proinflamatorias como la IL6; una vez activadas se transfieren al núcleo y se transcribe el gen de la Hpc. Las proteínas SMAD por su parte, se activan ante una concentración suficiente de hierro, forman un complejo con un morfógeno y se transfieren al núcleo para activar la expresión de la Hpc (71,74,75).

Estudios sugieren que en circulación, la Hpc es regulada por el TfR1, el TfR2, la Tf diférrica y el HFE; el TfR1 tiene la capacidad de secuestrar la HFE y bloquear la actividad de señalización para la expresión de Hpc, pero cuando se disocian estas dos proteínas ocurre expresión del péptido. Por otro lado, la Tf y el HFE se unen al mismo

dominio del TfR1, por lo que es posible que la Tf diférrica compita con el HFE por la vinculación al TfR1, sin embargo, el TfR2 puede unir simultáneamente Tf diférrica y el HFE; además, el TfR1 y el TfR2 compiten por unir HFE independientemente de los niveles de Tf diférrica. Cuando el hierro plasmático es alto, la Tf saturada pero no la apotransferrina, desplaza el HFE del TfR1, lo que genera interacción del HFE con el TfR2, complejo que activa la cascada de señalización para la transcripción de la Hpc (33). Las mutaciones en el gen que codifica la Hpc, dejan como consecuencia una sobrecarga de hierro a edades tempranas, patología conocida como hemocromatosis juvenil; esta alteración genética, puede presentarse por deficiencia en la síntesis de Hpc o por resistencia de la Fpn a la unión del péptido, lo que produce un incremento en la absorción de hierro y una acumulación progresiva y sistémica del mineral (33,70,71). También se ha descrito anemia por deficiencia de hierro, refractaria al tratamiento con hierro oral, que se caracteriza por ser congénita, hipocrómica, microcítica y es causada por una sobreproducción de Hpc debido a una mutación en el supresor de esta proteína (71).

Hemojuvelina: también recibe el nombre de proteína de la hemocromatosis tipo 2 (77), posee 426 aa, una secuencia N-terminal transmembrana, un sitio de división proteolítico y un glicosilfosfatidilinositol anclado al extremo C-terminal (78); cuando la proteína pierde esta última parte, se genera la forma soluble (sHJV) encontrada en suero o plasma. La HJV se sintetiza principalmente en hígado y en menor cantidad en músculo cardíaco y esquelético. Esta proteína se encarga de la regulación transcripcional positiva de la Hpc y funciona como correceptora de la proteína morfogénica ósea (BPM) formando un complejo, proceso en el que también interviene la vía de señalización SMAD; el complejo se trasloca al núcleo promoviendo así la síntesis del ARNm de la Hpc (79).

Dos proteínas regulan la HJV, la matriptasa 2 también llamada TMPRSS6, una serina proteasa que actúa como regulador negativo de la HJV (80) y la neogenina, que interactúa con la HJV, la BPM y su receptor, modulando positivamente la expresión de la Hpc por medio de un complejo de unión a HVJ (81). Las mutaciones en esta proteína se manifiestan clínicamente, como la hemocromatosis juvenil caracterizada por hipogonadismo, miocardiopatía y una concentración casi indetectable de Hpc y elevada de sHJV (79).

La ceruloplasmina (Cp): es una multicobreoxidasa con 1065 aa (82) y un peso molecular de 132 kDa (83); la conforman 6 dominios conectados por 5 horquillas, estabilizadas por puentes disulfuro (84), contiene 6 átomos de cobre, 3 de los cuales forman un grupo trinuclear y el resto están dispuestos en dominios por separado; estos iones oxidan tanto al hierro como al cobre; presenta también un átomo de calcio, que parece ser un componente integral de la estructura proteica, capaz de interactuar con las proteínas del plasma; además posee un sitio de unión al sodio, necesario para dar pliegue a la proteína y para la formación de sitios estructurales que limitan el acceso a los iones de cobre (82,84,85).

La Cp participa en la liberación del Fe^{++} de los macrófagos y de los hepatocitos, y es la encargada de catalizar la oxidación de Fe^{++} a Fe^{+++} , con el fin de que sea reconocido por la Tf. La Cp se expresa en el hígado y es secretada al plasma por los hepatocitos, aunque también se encuentra en el cerebro y en los pulmones. El "splicing" alternativo de la Cp determina si la proteína va a ser secretada o anclada a la membrana celular; la isoforma anclada, se caracteriza por reemplazar 5 aa en el extremo C terminal lo que permite unirse a un glicosilfosfatidilinositol, forma como se encuentra la proteína principalmente en el sistema nervioso central y en los riñones (9,28,84). La Cp

hace parte de la homeostasis del hierro, porque su actividad oxidasa permite la adecuada función de la Fpn, razón por la cual se encuentran colocalizadas; además de su actividad ferroxidasa, la Cp evita la internalización y degradación de la proteína exportadora de hierro (83,84).

Se considera una proteína de fase aguda que también cumple una función antioxidante por convertir Fe^{++} a Fe^{+++} y de esa manera, disminuir el potencial de formación de especies reactivas del oxígeno. La deficiencia de la proteína en humanos, se denomina aceruloplasminemia y conduce a una degeneración tardía de la retina y de los ganglios basales, por la acumulación patológica de hierro en estos tejidos al igual que en el hígado, bazo, páncreas y células del cerebro (9,28,85,87).

La hefestina (Hph), por su nombre en inglés hephaestin: es una proteína transmembranal con un solo dominio; homóloga de la Cp, la conforman 1158 aa (87-88), conserva los átomos de cobre y los enlaces disulfuro de la Cp. Se expresa principalmente, en las microvellosidades del enterocito y se colocaliza con la Fpn en la membrana basolateral y de manera intracelular, en un sitio supranuclear de la célula absortiva del intestino, pero en cantidades inapreciables en las células de la cripta intestinal; estos hechos son consistentes con la función del transporte de hierro de la proteína, en el enterocito diferenciado; sin embargo, pequeñas cantidades de la proteína también se encuentran en el bazo, pulmón, placenta y cerebro (52,64,88-90).

La Hph facilita el egreso del hierro de los enterocitos mediante la oxidación, preparando el átomo de hierro para que se una con mayor afinidad a la Tf (9,28,89,92). Hasta el momento, no son claros los mecanismos de regulación de esta proteína. A diferencia de la mutación en la expresión de Cp, que conduce a sobrecarga de hierro, una mutación en la expresión de la proteína homóloga, la Hph, pro-

duce anemia, conocida comúnmente como anemia ligada al sexo, en ratones, alteración que se manifiesta como una anemia microcítica e hipocrómica (14,70).

Zyklopen: proteína recientemente descrita, también conocida como la isoforma b de la hefestina. Tiene actividad ferroxidasa, es dependiente de cobre y homologa a la Cp y la Hph. La conforman 891 aa (93), presenta un sitio de unión de alta afinidad para el hierro y al igual que la Hph, tiene un segmento transmembrana cerca de la región C terminal; similar a la CP, la proteína zyklopen tiene 6 dominios organizados en un arreglo triangular. La expresión se ha descrito en placenta, en las células del sincitiotrofoblasto, participando en la oxidación del hierro ferroso a hierro férrico en el transporte materno fetal del mineral (66,87). Resultados de inmunohistoquímica en tejidos de ratón han identificado esta proteína en la retina, los testículos, el riñón y el cerebro, pero no en el hígado ni en el enterocito (94). Hasta el momento, se desconoce el mecanismo de regulación de la proteína.

FLVCR1: es la proteína relacionada con el receptor del subgrupo C del virus de la leucemia felina (feline leukemia virus subgroup C receptor-related protein), tiene 555 aa (95), 12 dominios transmembrana y extremos N y C terminal intracelulares (20). Esta proteína presenta dos isoformas, la primera es la FLVCR1a, se expresa en membrana y es esencial para prevenir hemorragias y edemas (95); en tanto que la segunda isoforma, FLVCR1b, se expresa en la mitocondria (96), y es la encargada de regular la eritropoyesis controlando el flujo de hierro en la mitocondria (95). Los tejidos en los que se sintetiza son el intestino, el hígado, el riñón, el cerebro y la médula ósea (20).

Ambas isoformas de este receptor, son importantes en el control del movimiento extracelular de hemo principalmente como exportadores de superficie celular de este compuesto, por lo cual

Proteínas del metabolismo del hierro

son esenciales en la eritropoyesis y la homeostasis del hierro sistémico. La FLVCR1a es importante para la formación esquelética y la integridad vascular y la FLVCR1b evita la acumulación de hemo durante la eritropoyesis fetal. El hemo es fundamental para diferentes procesos celulares pero su exceso es tóxico para la célula, causa estrés oxidativo y daño a membranas, por lo tanto, la expresión y funcionalidad de estas proteínas es esencial para su homeostasis (97).

FLVCR1 es un miembro de la familia SLC49A1 y en cuanto a su regulación transcripcional, se han identificado motivos de unión al gen de un represor regulado por hemo, BACH1, sin embargo debido a importantes diferencias entre el contenido de ARNm y la proteína como tal en tejidos y líneas celulares, se afirma que FLVCR1 tiene regulación postraduccional (20).

En pacientes con un raro trastorno neurodegenerativo consistente en ataxia de la columna y retinitis pigmentosa, se han observado mutaciones de SLC49A1 (20).

Existe una variante de la proteína FLVCR, denominada FLVCR2, la cual también recibe el nombre de CCT o transportador de quelato de calcio, con 526 aa (98), 12 dominios transmembrana y terminaciones N y C terminal intracelulares pero con motivos de unión diferentes a los de la FLVCR1; se sintetiza en hígado, riñón, cerebro, pulmones, hígado fetal, médula ósea y placenta. La proteína FLVCR2 es un transportador de calcio, pero se ha postulado como un posible importador extracelular de hierro hemo; al respecto se empiezan a hacer estudios para entender mejor su función y regulación en el metabolismo del hierro. La mutación en esta proteína se manifiesta como síndrome de Fowler, que consisten en una vasculopatía cerebral proliferativa letal, autosómica recesiva que se traduce en hidranencefalia con hidrocefalia (ausencia de los hemisferios cere-

brales y aumento de líquido cefalorraquídeo en cerebro) (20).

ZIP8/14: son dos proteínas de la familia transportadora de metales SLC39, con características estructurales de transportadores de zinc. El ZIP8 es también conocido como el LZT-Hs6, tiene 460 aa (99) y se expresa en la membrana celular de los hepatocitos, en células del riñón, los pulmones y los testículos (18); en tanto el ZIP14 también se denomina FAD-123, la constituyen 489 aa (100), y se expresa principalmente en enterocito, hepatocitos, células del páncreas y corazón (18,101). Ambas proteínas ZIP tienen 8 dominios transmembrana con los extremos N y C terminal extracelulares, en los dominios 4 y 5 presentan una histidina de unión a metales; sin embargo el ZIP14 muestra entre los dominios 3 y 4 en citoplasma, un bucle rico en histidina, importante para la degradación y ubiquitinación de la proteína (101).

Además de su bien conocida función como transportadores transmembrana de zinc, recientes estudios han evidenciado que estas proteínas de la familia ZIP, median la captación de hierro no unido a la transferrina (NTBI), por transporte a través de la membrana celular. Tanto ZIP8 como ZIP14 muestran máxima eficiencia en esta función a un pH por encima de 7, cercano al fisiológico, a diferencia del DMT1 que es más eficiente a pH de 5.5. Un reciente estudio en neuronas de rata demostró que ZIP8 es el principal transportador de NTBI mientras que el DMT1, es responsable de transportar el hierro unido a la transferrina desde el endosoma al citoplasma (102).

En contraste con otros genes de transporte de hierro como el TfR1 y el DMT1, cuya expresión se regula por cambios en la estabilidad de sus ARNm en respuesta al hierro celular, la expresión de ZIP8/14 no es afectada por el hierro; sin embargo, los niveles de proteínas ZIP correlacio-

nan positivamente con el estado de hierro de tal forma que cuando existe sobrecarga del mineral aumentan las proteínas ZIP8/14, mientras que la deficiencia de hierro disminuye la cantidad de proteína (102).

Hasta el momento las investigaciones en ratones silenciados en el gen de ZIP8, permiten establecer que la falta de esta proteína causa alteraciones en la hematopoyesis, la organogénesis del bazo, el hígado, el riñón y el pulmón y se asocia con mortalidad perinatal; además, estos ratones muestran anemia grave y tienen concentraciones significativamente más bajas de hierro y zinc. Por el contrario, los ratones silenciados para el gen de ZIP14 son viables y tienen reservas de hierro adecuadas, sin embargo, presentan enanismo propio de una alteración profunda en el crecimiento óseo; en este caso se encontró que la alteración en el metabolismo del zinc más que del hierro, fue la causa principal del enanismo lo que indica la importancia de ZIP14 para el transporte de zinc más que de hierro, en el crecimiento normal (102).

CONCLUSIÓN

El metabolismo del hierro esta finamente regulado por diferentes moléculas y mediante diversos mecanismos, que permiten mantener la homeostasis y el estado redox del mineral en las condiciones adecuadas. Esta regulación determina la cantidad

y la disponibilidad de hierro en los diversos tipos de células del organismo, facilitando procesos vitales como la respiración celular y la producción de energía. La capacidad del hierro para encontrarse en estado reducido y oxidado, lo convierte en el componente central de proteínas encargadas de procesos tan importantes como la síntesis de ADN, el transporte de oxígeno y la transferencia de electrones, sin embargo, esta misma característica de fluctuar entre dos estados de oxidación, lo hacen un elemento tóxico, puesto que como hierro libre genera radicales oxidantes, capaces de dañar componentes biológicos como lípidos de membrana, proteínas y el ADN. Lo anterior, evidencia la importancia de comprender la correcta síntesis y degradación de las proteínas que participan en el metabolismo del hierro, así como el papel que cumplen en la absorción, transporte, captación y excreción de este mineral, lo que permite conservar en condiciones óptimas los procesos biológicos que dependen de su metabolismo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la financiación del presente trabajo a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Antioquia, mediante la estrategia de sostenibilidad 2009-2011 y a la Escuela de Nutrición y Dietética de la Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia, a Laboratorios Laproff S.A. y a la Fundación Banco de la República.

Referencias

1. Goforth JB, Anderson SA, Nizzi CP, Eisenstein RS. Multiple determinants within iron-responsive elements dictate iron regulatory protein binding and regulatory hierarchy. *RNA*. 2009;16:154-69.
2. Campillos M, Cases I, Hentze MW, Sanchez M. SIREs: searching for iron-responsive elements. *Nucleic Acids Res*. 2010;38:W360-7.
3. GenBank. Full=Cytoplasmic aconitate hydratase; Short=Aconitase; AltName: Full=Citrate hydro-lyase; AltName: Full=Ferritin repressor protein; AltName: Full=Iron regulatory protein 1; Short=IRP1; AltName: Full=Iron-responsive element-binding protein 1; Short=IRE-BP UniProtKB/Swiss-Prot: Q01059.1 [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/Q01059.1>

Proteínas del metabolismo del hierro

4. Kaptain S, Downey WE, Tang C, Philpott A, Haile D, Orloff DG, et al. A regulated RNA binding protein also possesses aconitase activity. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1991;88:10109-13.
5. Xu X, Persson HL, Richardson DR. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Mol Pharmacol.* 2005;68:261-71.
6. Phillips JD, Kinikini DV, Yu Y, Guo B, Leibold EA. Differential regulation of IRP1 and IRP2 by nitric oxide in rat hepatoma cells. *Blood.* 1996;87:2983-92.
7. Galy B, Ferring-Appel D, Becker C, Gretz N, Gröne H-J, Schümann K, et al. Iron regulatory proteins control a mucosal block to intestinal iron absorption. *Cell Rep.* 2013;3:844-57.
8. GenBank. RecName: Full=Iron-responsive element-binding protein 2; Short=IRE-BP 2; AltName: Full=Iron regulatory protein 2; Short=IRP2. UniProtKB/Swiss-Prot: P48200.3. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P48200.3>
9. MacKenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y. Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10:997-1030.
10. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J.* 2011;434:365-81.
11. Anderson GJ, Vulpe CD. Mammalian iron transport. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:3241-61.
12. Piccinelli P, Samuelsson T. Evolution of the iron-responsive element. *RNA.* 2007;13:952-66.
13. Linder MC. Mobilization of stored iron in mammals: A review. *Nutrients.* 2013;5:4022-50.
14. Montalbetti N, Simonin A, Simonin C, Awale M, Reymond JL, Hediger MA. Discovery and characterization of a novel non-competitive inhibitor of the divalent metal transporter DMT1/SLC11A2. *Biochem Pharmacol.* 2015; 96:216-24.
15. GenBank. RecName: Full=Proton-coupled folate transporter; AltName: Full=G21; AltName: Full=Heme carrier protein 1; AltName: Full=PCFT/HCP1; AltName: Full=Solute carrier family 46 member 1. UniProtKB/Swiss-Prot: Q96NT5.1. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/Q96NT5.1>
16. GenBank. SLC11A2 protein [Homo sapiens]. GenBank: AAH02592.1. 2005. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/AAH02592.1>
17. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 2005;122:789-801.
18. Gropper S, Smith J. Essential trace and ultratrace minerals. In: Sareen S, ed. *Advanced nutrition and human metabolism.* 6 ed. Belmont: Wadsworth Cengage Learning; 2013. p. 484-5.
19. Le Blanc S, Garrick MD, Arredondo M. Heme carrier protein 1 transports heme and is involved in heme-Fe metabolism. *Am J Physiol. Cell Physiol.* 2012;302:C1780-5.
20. Khan AA, Quigley JG. Heme and FLVCR-related transporter families SLC48 and SLC49. *Mol Aspects Med.* 2013;34:669-82.
21. GenBank. RecName: Full=Heme oxygenase 1; Short=HO-. UniProtKB/Swiss-Prot: P09601.1. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P09601.1>
22. GenBank. RecName: Full=Heme oxygenase 2; Short=HO-2. UniProtKB/Swiss-Prot: P30519.2. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P30519.2>
23. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: Current questions and controversies. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4101-10.

24. Ayuso P, Agúndez JAG, Alonso-Navarro H, Martínez C, Benito-León J, Ortega-Cubero S, et al. Heme oxygenase 1 and 2 common genetic variants and risk for essential tremor. *Medicine*. 2015;94:e968.
25. Doré S, Sampei K, Goto S, Alkayed NJ, Guastella D, Blackshaw S, et al. Heme oxygenase-2 is neuroprotective in cerebral ischemia. *Mol Med*. 1999;5:656-63.
26. Ma B, Day JP, Phillips H, Slootsky B, Tolosano E, Doré S. Deletion of the hemoexin or heme oxygenase-2 gene aggravates brain injury following stroma-free hemoglobin-induced intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation*. 2016;13:26.
27. Garrick MD. Human iron transporters. *Genes Nutr*. 2011;6:45-54.
28. Mackenzie B, Takanaga H, Hubert N, Rolfs A, Hediger MA. Functional properties of multiple isoforms of human divalent metal-ion transporter 1 (DMT1). *Biochem J*. 2007;403:59-69.
29. Kühn LC. Iron regulatory proteins and their role in controlling iron metabolism. *Metallomics*. 2015;7:232-43.
30. Camaschella C, Pagani A. Iron and erythropoiesis: a dual relationship. *Int J Hematol*. 2011;93:21-6.
31. Iolascon A, Camaschella C, Pospisilova D, Piscopo C, Tchernia G, Beaumont C. Natural history of recessive inheritance of DMT1 mutations. *J Pediatr*. 2008;152:136-9.
32. GenBank. transferrin [Homo sapiens]. GenBank: ABI97197.1. 2006. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/ABI97197.1>
33. Gkouvatso K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta*. 2011;188-202.
34. Byrne CD. Fatty liver: role of inflammation and fatty acid nutrition. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2010;82:265-71.
35. Yang R, Zhou Z, Sun G, Gao Y, Xu J. Ferritin, a novel vehicle for iron supplementation and food nutritional factors encapsulation. *Trends Food Sci Technol*. 2015;44:189-200.
36. Li L, Fang CJ, Ryan JC, Niemi EC, Lebron JA, Bjorkman PJ, et al. Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107:3505-10.
37. Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800:783-92.
38. Wachter A. Gene regulation by structured mRNA elements. *Trends Genet*. 2014;30:172-81.
39. Aydemir F, Jenkitkasemwong S, Gulec S, Knutson MD. Iron loading increases ferroportin heterogeneous nuclear RNA and mRNA levels in murine J774 macrophages. *J Nutr*. 2009;139:434-8.
40. Rochette L, Gudjoncik A, Guenancia C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The iron-regulatory hormone hepcidin: A possible therapeutic target? *Pharmacol. Ther*. 2015;146:35-52.
41. Watt RK. The many faces of the octahedral ferritin protein. *Biometals*. 2011;24:489-500.
42. Girelli D, Corrocher R, Bisceglia L, Olivieri O, De Franceschi L, Zelante L, et al. Molecular basis for the recently described hereditary hyperferritinemia- cataract syndrome: a mutation in the iron-responsive element of ferritin L-subunit gene (the «Verona mutation»). *Blood*. 1995;86:4050-3.
43. Lenzhofer M, Schroedl F, Trost A, Kaser-Eichberger A, Wiedemann H, Strohmaier C, et al. Aqueous humor ferritin in hereditary hyperferritinemia cataract syndrome. *Optom Vis Sci*. 2015;92:S40-7.
44. GenBank. Full=Transferrin receptor protein 1; Short=TR; Short=TfR; Short=TfR1; Short=Trfr; AltName: Full=T9; AltName: Full=p90; AltName: CD_antigen=CD71; Contains: RecName: Full=Transferrin receptor protein 1, serum form; Short=sTfR.

Proteínas del metabolismo del hierro

- NCBI Reference Sequence: NP_001121620.1 2015. [citado mayo de 2015]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001121620.1
45. Beaumont C, Vaulont S. Iron homeostasis. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C, eds. ESH Handbook on disorders of iron metabolism. París: European School of Haematology; 2009. p. 488-511.
 46. Yersin A, Osada T, Ikai A. Exploring transferrin-receptor interactions at the single-molecule level. *Biophys J*. 2008;94:230-40.
 47. Pagani A, Vieillevoye M, Nai A, Rausa M, Ladli M, Lacombe C, et al. Regulation of cell surface transferrin receptor-2 by iron-dependent cleavage and release of a soluble form. *Haematologica*. 2015;100:458-65.
 48. Worthen CA, Enns CA. The role of hepatic transferrin receptor 2 in the regulation of iron homeostasis in the body. *Front Pharmacol*. 2014;5:34.
 49. GenBank. HFE [Homo sapiens]. GenBank: CAB07442.1. 2008. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/CAB07442.1>
 50. Aisen P. Transferrin receptor 1. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:2137-43.
 51. Balesaria S, Hanif R, Salama M, Raja K, Bayele HK, McArdle H, et al. Fetal iron levels are regulated by maternal and fetal Hfe genotype and dietary iron. *Haematologica*. 2012;97:671-9.
 52. Silva B, Ferreira J, Santos V, Baldaia C, Serejo F, Faustino P. The soluble form of HFE protein regulates hephaestin mRNA expression in the duodenum through an endocytosis-dependent mechanism. *Biochim Biophys Acta. Mol. Basis Dis*. 2014;1842:2298-305.
 53. GenBank. SLC40A1 solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1 [Homo sapiens]. GenBank: CAB07442.12015. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/30061>
 54. Rice AE, Mendez MJ, Hokanson CA, Rees DC, Bjorkman PJ. Investigation of the biophysical and cell biological properties of ferroportin, a multipass integral membrane protein iron exporter. *J Mol Biol*. 2009;386:717-32.
 55. Cianetti L, Gabbianelli M, Sposi NM. Ferroportin and erythroid cells: an update. *Adv Hematol*. 2010; Article ID 404173. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/404173>. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ah/2010/404173/>
 56. Liu X-B, Yang F, Haile DJ. Functional consequences of ferroportin 1 mutations. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;35:33-46.
 57. De Domenico I, Ward DM, Musci G, Kaplan J. Evidence for the multimeric structure of ferroportin. *Blood*. 2007;109:2205-9.
 58. Le Gac G, Ka C, Joubrel R, Gourlaouen I, Lehn P, Mornon J-P, et al. Structure-function analysis of the human ferroportin iron exporter (SLC40A1): Effect of hemochromatosis type 4 disease mutations and identification of critical residues. *Hum Mutat*. 2013;34:1371-80.
 59. Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: Expression and regulation. *Biochim Biophys Acta. Mol Cell Res*. 2012;1823:1426-33.
 60. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell*. 2007;18:2569-78.
 61. De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106:3800-5.
 62. De Domenico I, Vaughn MB, Li L, Bagley D, Musci G, Ward DM, et al. Ferroportin-mediated mobilization of ferritin iron precedes ferritin degradation by the proteasome. *EMBO J*. 2006;25:5396-404.
 63. Ganz T. The role of hepcidin in iron homeostasis. In: Yehuda S, Mostofsky DI, eds. Iron deficiency and overload: from basic biology to clinical medicine. New York: Humana Press; 2010. p. 51-64.

64. Hintze KJ, McClung JP. Hepcidin: a critical regulator of iron metabolism during hypoxia. *Adv Hematol.* 2011;2011:1-7.
65. Li YQ, Bai B, Cao XX, Yan H, Zhuang GH. Ferroportin 1 and hephaestin expression in BeWo cell line with different iron treatment. *Cell Biochem Funct.* 2012;30:249-55.
66. Vashchenko G, MacGillivray RTA. Multi-Copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients.* 2013;5:2289-313.
67. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Progr.* 2006;29-35. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2006/1/29.full.pdf+html>
68. Fleming MD. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Progr.* 2008;151-8. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2008/1/151.long>
69. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:394-400.
70. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin and ferroportin: the new players in iron metabolism. *Semin Liver Dis.* 2011;31:272-9.
71. Palaneeswari M S, Ganesh M, Karthikeyan T, Devi AJM, Mythili S V. Hepcidin—Minireview. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:1767-71.
72. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hepcidin: regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep.* 2015;35:1-12.
73. Kautz L, Jung G, Valore E V, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014;46:678-84.
74. Balesaria S, Ramesh B, McArdle H, Bayele HK, Srari SK. Divalent metal-dependent regulation of hepcidin expression by MTF-1. *FEBS Lett.* 2010;584:719-25.
75. Przybyszewska J, Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Prz Gastroenterol.* 2014;9:208-13.
76. Lane DJR, Bae DH, Merlot AM, Sahni S, Richardson DR. Duodenal cytochrome b (DCYTB) in iron metabolism: An update on function and regulation. *Nutrients.* 2015;7:2274-96.
77. GenBank. RecName: Full=Hemojuvelin; AltName: Full=Hemochromatosis type 2 protein; AltName: Full=RGM domain family member C; Flags: Precursor UniProtKB/Swiss-Prot: Q6ZVN8. [citado mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/Q6ZVN8.1>
78. Chifman J, Laubenbacher R, Torti S V. A systems biology approach to iron metabolism. In: Corey SJ, Kimmel M, Leonard JN, eds. *A systems biology approach to iron metabolism.* New York: Springer; 2014. p. 201-25.
79. Esquivia CM, Acevedo P. Hepcidina: su interacción con la hemojuvelina y su aporte en el diagnóstico de las enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro. *Univ. Médica.* 2012;53:382-94.
80. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab.* 2008;8:502-11.
81. Zhao N, Maxson JE, Zhang RH, Wahedi M, Enns CA, Zhang AS. Neogenin facilitates the induction of hepcidin expression by hemojuvelin in the liver. *J Biol Chem.* bc.M116.721191. 2016. [citado febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/early/2016/04/12/jbc.M116.721191.long>
82. GenBank. Full=Ceruloplasmin; AltName: Full=Ferroxidase; Flags: Precursor . UniProtKB/Swiss-Prot: P00450.1. 2015. [citado agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P00450.1>
83. Bento I, Peixoto C, Zaitsev VN, Lindley PF. Ceruloplasmin revisited: structural and functional roles of various metal cation-binding sites. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2007;63:240-8.

Proteínas del metabolismo del hierro

84. Maio N, Polticelli F, De Francesco G, Rizzo G, Bonaccorsi di Patti MC, et al. Role of external loops of human ceruloplasmin in copper loading by ATP7B and Ccc2p. *J Biol Chem.* 2010;285:20507-13.
85. Miyajima H. Aceruloplasminemia. *Neuropathology.* 2015;35:83-90.
86. Das D, Tapryal N, Goswami SK, Fox PL, Mukhopadhyay CK. Regulation of ceruloplasmin in human hepatic cells by redox active copper: identification of a novel AP-1 site in the ceruloplasmin gene. *Biochem J.* 2007;402:135-41.
87. Chen H, Attieh ZK, Syed BA, Kuo Y, Stevens V, Fuqua BK, et al. Identification of Zyklopen, a new member of the vertebrate multicopper ferroxidase family, and characterization in rodents and human cells. *J Nutr.* 2010;140:1728-35.
88. GenBank. hephaestin [Homo sapiens]. GenBank: CAC35365.2. 2008. [citado agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/CAC35365.2>
89. Wessling-Resnick M. Iron imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G1-6.
90. Anderson GJ, Frazer DM, McKie AT, Vulpe CD. The ceruloplasmin homolog hephaestin and the control of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol Dis.* 2002;29:367-75.
91. Chen H, Attieh ZK, Su T, Syed BA, Gao H, Alaeddine RM, et al. Hephaestin is a ferroxidase that maintains partial activity in sex-linked anemia mice. *Blood.* 2004;103:3933-9.
92. Yeh KY, Yeh M, Glass J. Interactions between ferroportin and hephaestin in rat enterocytes are reduced after iron ingestion. *Gastroenterology.* 2011;141:292-9.
93. GenBank. hephaestin isoform b [Homo sapiens]. NCBI Reference Sequence: NP_055614.1. 2015. [citado agosto de 2015]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_055614.1
94. Prohaska JR. Impact of copper limitation on expression and function of multicopper oxidases (Ferroxidases). *Adv Nutr.* 2011;2:89-95.
95. GenBank. feline leukemia virus subgroup C receptor-related protein 1 [Homo sapiens]. NCBI Reference Sequence: NP_054772.1. 2015. [citado agosto de 2015]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_054772.1
96. Chiabrando D, Vinchi F, Fiorito V, Mercurio S, Tolosano E. Heme in pathophysiology: a matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes. *Front Pharmacol.* 2014;5:61.
97. Gozzelino R, Arosio P. Iron homeostasis in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17:130.
98. GenBank. RecName: Full=Feline leukemia virus subgroup C receptor-related protein 2; AltName: Full=Calcium-chelate transporter; Short=CCT. UniProtKB/Swiss-Prot: Q9UPI3.1 2016. [citado febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/Q9UPI3.1>
99. GenBank. RecName: Full=Zinc transporter ZIP8; AltName: Full=BCG-induced integral membrane protein in monocyte clone 103 protein; AltName: Full=LIV-1 subfamily of ZIP zinc transporter 6; Short=LZT-Hs6; AltName: Full=Solute carrier family 39 member 8; AltName: Full= UniProtKB/Swiss-Prot: Q9UPI3.1. 2016. [citado febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/Q9C0K1.1>
100. Gen. RecName: Full=Zinc transporter ZIP14; AltName: Full=Factor for adipocyte differentiation 123; Short=FAD-123; AltName: Full=Solute carrier family 39 member 14; AltName: Full=Zrt- and Irt-like protein 14; Short=ZIP-14; Flags: Precursor. UniProtKB/Swiss-Prot: Q75N73.1. 2016. [citado febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/Q75N73.1>
101. Jenkitkasemwong S, Wang CY, MacKenzie B, Knutson MD. Physiologic implications of metal-ion transport by ZIP14 and ZIP8. *BioMetals.* 2012;25:643-55.
102. Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y. Regulators of Iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease. *Trends Biochem Sci.* 2016;41:274-86.