



El hierro, elemento metálico **importante** en la VIDA y en los procesos infecciosos

Alberto **Chantes Guerra**
Erasmio **Negrete Abascal**
Sergio **Vaca Pacheco**
María Patricia **Sánchez Alonso**
Candelario **Vázquez Cruz**

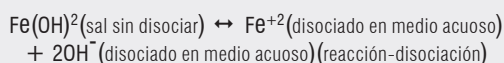
Los cationes metálicos como el Fe^{+2} , Zn^{+2} , Cu^{+2} , Mn^{+2} , Co^{+2} o Cd^{+2} , son oligoelementos esenciales para el crecimiento de todos los organismos. La mayoría de ellos participan como cofactores en procesos enzimáticos o forman parte de estructuras anatómicas celulares. Sin embargo la elevada concentración de estos iones puede tener efectos tóxicos o letales en las células, por inhibición de procesos metabólicos (por ejemplo, la respiración anaeróbica) o por acumulación de radicales libres generados en los procesos de reducción química. Por ello es fundamental que en las células no se sobrepase la concentración "apropiada" para cada uno de ellos.

IMPORTANCIA DEL HIERRO EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

El hierro tiene dos estados de oxidación conocidos como Fe(II) y Fe(III) , esto es debido a la valencia +2 y +3 con la que se combina con otros elementos químicos de la tabla periódica.¹ El elemento hierro puede estar combinado con iones bromuro, cloruro, óxido, carbonato, hidróxido, nitrato, fosfato, sulfato o dicromato. De estas combinaciones las más solubles son las de bromuro, cloruro, nitrato y sulfato. La solubilidad de una sustancia depende de su dispersión homogénea o disociación química en un medio líquido.

Esta es una propiedad intrínseca del material que puede ser calculada experimentalmente, y se puede representar por medio de la fórmula $pK_{ps} = \log K_{ps} = \log (n \times 10^{-2})$, donde "p" es el logaritmo de base diez del producto de solubilidad, esto se entiende como la concentración en Moles en equilibrio a 25°C, o máxima solubilidad en un disolvente ($n \times 10^{-2}$), el cual podría ser el agua.

La solubilidad depende entonces de la composición química del compuesto químico, el disolvente y la temperatura de disolución. Experimentalmente se sabe que el hidróxido de hierro a 20°C en agua se comporta de la siguiente manera y los valores se expresan como Moles por litro:



$$K_{SP} = [\text{Fe}^{+2}] \times [\text{OH}^-]^2$$

$K_{SP} = 6.92 \times 10^{-14}$, así el logaritmo del producto de disociación o pK_{sp} es igual a 14.84, el cual es un poco más fácil de recordar y manejar. Estos valores expresados en gramos por litro son 0.05255. Este valor significa que es una sal de poca solubilidad, comparado con la sal cloruro de hierro (II), de la que pueden disolverse hasta 62.5 gramos por litro de agua a 20°C.

Una situación real es que, conforme pasa el tiempo, la sal de cloruro de Fe(II) en agua se transforma en una sal de hidróxido, por lo tanto la solución homogénea de cloruro se transforma en un sistema heterogéneo que genera un residuo insoluble amarillento característico de los óxidos de hierro, comúnmente conocido por la gente al observar un alambre o clavo oxidado.

Las sales de hierro son tóxicas para los seres vivos porque desarrollan procesos de óxido-reducción. En nuestro ambiente, por las condiciones de humedad y presencia de oxígeno en la atmósfera terrestre, solo existen compuestos de hierro de muy baja solubilidad, lo que los hace poco tóxicos debido a su baja disponibilidad. Aunque el hierro constituye el 5% del volumen de la corteza terrestre.²

Se ha observado que en condiciones aeróbicas y de pH neutro, el Fe(II) se oxida espontáneamente a Fe(III) y forma hidróxidos insolubles, lo cual origina una drástica

disminución del hierro disponible.³ Las bacterias necesitan una concentración de hierro comprendida entre 10^{-6} y 10^{-8} M, lo cual significa que una célula requiere del orden de 105 a 106 iones de hierro por generación para poder crecer.^{4,5} Por lo tanto, las altas densidades celulares (10^9 cfu/ml), en cada generación necesitan consumir 10^{18} átomos de hierro por litro.⁶

En condiciones anaerobias el hierro se encuentra en su forma reducida, Fe(II), que es soluble como para que pueda ser capturado por las bacterias sin necesidad de mecanismos especializados.⁷

El Fe(II) es soluble a pH fisiológico y las células lo obtienen sin mucha dificultad a partir del medio externo. En condiciones de acidez (pH 3), la concentración de Fe(III) soluble es de 10^{-8} M, suficiente para cubrir las necesidades de la mayoría de las bacterias acidófilas.

DISPONIBILIDAD DE HIERRO EN ORGANISMOS SUPERIORES

En las mucosas y tejidos de los organismos superiores la concentración de hierro libre baja hasta 10^{-18} M.⁸ Esta baja concentración de hierro libre constituye una estrategia de defensa del huésped frente a las infecciones microbianas. Los organismos superiores disponen de mecanismos encargados de mantener un bajo nivel extracelular de hierro basados en ciertas proteínas que secuestran los iones de hierro, como transferrinas, hemoglobina, hemopexina, ferritina y albúmina.

Varias de estas proteínas se encuentran en el plasma y líquido linfático; la lactoferritina se localiza en el interior de neutrófilos y en la mayoría de fluidos corporales: seminales, intestinales, saliva, moco cervical, leche, etcétera. En las aves, la ovotransferrina se encuentra mezclada con la albúmina de los huevos.⁸

La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro y se encuentra localizada en la mayoría de los tejidos animales y es abundante en el hígado.

Como mecanismo de protección a infecciones, el huésped animal es capaz de reducir aún más la cantidad del hierro extracelular, fenómeno conocido como hipoferrremia de la infección.⁹

La albúmina es una proteína del plasma sanguíneo que puede unir hasta diez átomos de hierro, es una proteína globular de alrededor de 68 kDa que constituye aproxi-

madamente el 60% de las proteínas totales del plasma.¹⁰ La hemoglobina es una de las proteínas más conocidas, su peso molecular es de 64.5 kDa y se encarga del transporte de oxígeno en los glóbulos rojos, está compuesta por dos cadenas polipeptídicas llamadas α y β , que contienen un grupo hemo localizado en un dominio hidrofóbico de cada una de ellas.

Cuando hay recambio de glóbulos rojos o hemólisis, el hemo se une a una proteína de unión denominada hemopexina; una parte pequeña de las moléculas de hemo se desintegran en protoporfirina y hierro, este último se une a la transferrina y se almacena en la ferritina.⁹

EL HIERRO Y LA ANEMIA

En los mamíferos en general el hierro es importante para el desarrollo celular y especialmente para la elaboración de la sangre.

La sangre es un tejido formado por células blancas llamadas linfocitos o macrófagos, y células rojas o glóbulos rojos; estas últimas son las que contienen la hemoglobina, sustancia encargada de transportar el oxígeno desde los pulmones a todas las células del organismo a través del torrente sanguíneo.¹¹

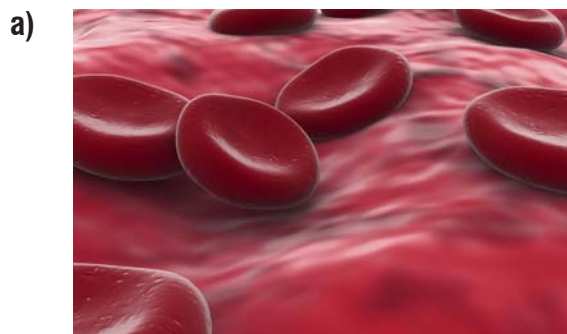


Figura 1. En a) se observan células rojas normales, mientras que en b) se observan células más pequeñas y con poco color, características de la anemia hipocrómica.

Se ha observado que, cuando la dieta es reducida en hierro, se presenta una enfermedad por déficit de hierro, la anemia hipocrómica, la cual consiste en la producción de células rojas pequeñas que tienen poco color cuando se observan al microscopio (Figura 1).

Este déficit de hierro, hemoglobina y glóbulos rojos provoca diversos síntomas en el ser humano como palidez, mareos, fatiga y, en el peor de los casos, en los niños la anemia provoca reducción en el crecimiento corporal y pobre desarrollo del cerebro.^{12, 13}

EL HIERRO Y LAS INFECCIONES

Los organismos superiores en general contienen poco hierro libre, y solo puede haber un aumento del hierro libre circulante a consecuencia de la ingesta de alimentos enriquecidos con hierro. Normalmente el hierro se encuentra en tejidos específicos como el hígado o la sangre; el resto del hierro circulante está combinado con proteínas transportadoras, como la transferrina o la lactoferrina que forman complejos muy estables que solo ceden el hierro a los tejidos demandantes como el hepático o el sanguíneo.^{14, 15}

En este ambiente los gérmenes infecciosos como las bacterias no pueden desarrollarse apropiadamente por carencia de hierro accesible; sin embargo, las bacterias patógenas son capaces de arrebatarse el hierro al cuerpo humano por medio de sustancias muy afines al hierro como los sideróforos, los receptores de transferrina o los de hemoglobina. Justamente la producción de sustancias receptoras de compuestos de hierro es el inicio del daño bacteriano a los organismos superiores.

EL HIERRO Y LA RESPUESTA INMUNE

El hierro es un elemento importante en la modulación de la respuesta inmune del hospedero contra patógenos mediante la regulación de los niveles de hierro en las células del sistema inmune y el medio externo.¹⁶ Durante el proceso infeccioso los microorganismos utilizan varias estrategias para adquirir competitivamente el hierro del ambiente interno del hospedero. El hospedero, por su parte, posee la capacidad para encausar el metabolismo

celular del hierro, para usarlo primeramente como catalizador y generar especies reactivas de oxígeno como barrera antimicrobiana. Adicionalmente se activan otras funciones inmunológicas (Tabla 1) por el control global que ejerce el hierro sobre proteínas involucradas en la homeostasis del hierro, como almacén, unión y transporte del ion.

GENES/ PROTEÍNAS	HOMEOSTASIS DEL HIERRO	FUNCIONES INMUNOLÓGICAS
Lactoferrina	Transporte, quelante, almacén y unión al hierro.	Bactericida y antiviral. Efectos inmunológicos en células Th1 y Th2.
Transferrina	Transporte de hierro.	Presente en monocitos, macrófagos y linfocitos T. Requerido para la diferenciación de células T.
Receptor 1 de transferrina	En la absorción de hierro celular.	Absorción de hierro por linfocitos activados y requerido para la síntesis de DNA y división celular de linfocitos T.
Ferritina	Almacén de hierro.	Sintetizado por macrófagos y linfocitos T.
Nramp 1 (SCLA11)	Transferencia de hierro en fagolisosoma tardío.	Resistencia a infecciones de patógenos intracelulares.
Nramp 2/ DMT-1	Absorción y transferencia de hierro en fagolisosoma tardío.	Resistencia a infecciones de patógenos intracelulares.
Hepcidina	Regulador de la homeostasis del hierro, destrucción del gen resulta en hemocromatosis, mutaciones se asocian con hemocromatosis juvenil severa.	Péptido antimicrobiano derivado de hígado. Modula la expresión de TLR4 en células mieloides en respuesta a bacterias patógenas.
IL-6 e IL-1	Involucrado en la privación de hierro durante la infección e inflamación.	Liberados por macrófagos durante la infección e inflamación.

Tabla 1. Importancia de proteínas y genes involucrados en la homeostasis del hierro y funciones inmunológicas.

EL HIERRO Y LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES EN ALGUNAS BACTERIAS

Tal como ya mencionamos, los microorganismos patógenos han desarrollado estrategias para captar hierro de diferentes fuentes; estos sistemas de captación de hierro se han clasificado en dos grupos: aquellos que implican una interacción directa con las proteínas del huésped que transportan o almacenan hierro (transferrinas, lactoferrina, hemoglobina, ovotransferrina, etcétera), y los que implican la síntesis y liberación de moléculas de bajo peso, llamadas sideróforos (acarreadores de hierro), que son sintetizados y exportados por bacterias, levaduras y hongos. Los sideróforos actúan como agentes quelantes específicos para el Fe^{+3} y normalmente se incrementa su síntesis cuando el microorganismo se encuentra en un

ambiente con poco hierro; en esta condición se sintetizan proteínas de membrana externa (OMPs) reguladas por hierro (IROMPs) que funcionan como receptores de los complejos sideróforo-hierro, o captan hierro mediante receptores de transferrina, lactoferrina, ovotransferrina, hemina y hemoglobina.¹⁷

Por ejemplo, la familia *Pasteurellaceae*, que incluye bacterias patógenas de animales y humanos, adquiere el hierro que necesita directamente de la transferrina del hospedero por medio de receptores (TbpA y TbpB) que contienen proteínas de unión de transferrinas.¹⁸

Otra fuente de hierro es la adquisición del metal unido a hemoglobina por algunas bacterias como *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*.¹⁹

El único mecanismo de adquisición de hierro descrito en *Av. paragallinarum* es a través de la utilización de ovotransferrina mediante dos proteínas de unión a transferrina (probables TBP1 y TBP2) similares a las de otras especies bacterianas. Se identificaron dos regiones de ovotransferrina (lóbulo-N y lóbulo-C) involucradas en la unión a receptores de transferrina de *Avibacterium paragallinarum* y *Haemophilus avium*; además se observó que los fragmentos lóbulo-N y lóbulo-C de ovotransferrina y transferrina humana mantienen el crecimiento en condiciones limitadas de hierro de *Av. paragallinarum* y *Neisseria meningitidis*, respectivamente, sugiriendo que la interacción de ambos lóbulos es necesaria para una eficiente adquisición de hierro.²⁰

Al crecer a *Av. paragallinarum* en medios con baja concentración de hierro se ha observado la expresión diferencial tanto de proteínas de la membrana más externa como de las secretadas. En estas condiciones se observó un incremento en la expresión de tres proteínas de membrana externa con pesos moleculares de 60, 68 y 93 kDa. Estas proteínas fueron reconocidas por suero de gallinas infectadas con *Av. paragallinarum*, sugiriendo su expresión *in vivo*. Las tres proteínas de membrana externa fueron identificadas por espectroscopía de masas, como receptores de transferrina (TbpA y TbpB) y proteínas de transporte de hierro.²¹

El mecanismo de captación de hierro de *Av. paragallinarum* se lleva a cabo de la siguiente manera: toma como fuente de hierro ovotransferrina o transferrina de gallina o pavo.²² *Av. paragallinarum* expresa las proteínas

de membrana externa TbpA y TbpB, que son receptores anclados a la membrana externa; estos reconocen a su fuente de hierro y son translocados a periplasma por un proceso activo que utiliza fuerza protón-motriz aportada por el sistema Ton.

En periplasma, el hierro es unido por la proteína periplasmática TbpB de unión a sustrato, esta la lleva a la permeasa anclada a membrana citoplasmática, en donde la ATPasa aporta la energía necesaria para el paso del hierro al citoplasma, entonces el Fe^{+3} es reducido a Fe^{+2} por reductasas y es utilizado por la célula bacteriana (Figura 2).

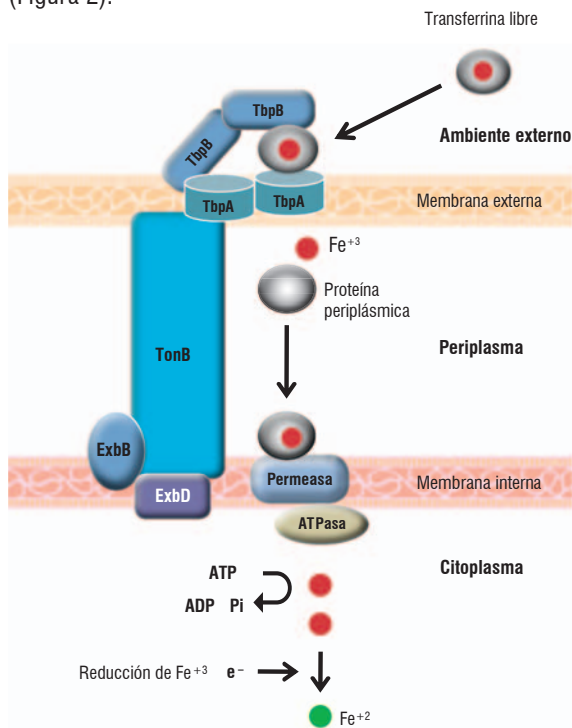


Figura 2. Mecanismo de captación de hierro de *Avibacterium paragallinarum* y algunos miembros de la familia *Pasteurellaceae*. Las bacterias Gram negativas poseen doble membrana y el hierro debe viajar por etapas del medio externo al espacio periplásmico y finalmente al citoplasma por un complejo de proteínas. El sistema Ton es un sistema general de transporte de iones o moléculas y está formado por tres proteínas: TonB es una proteína periplásmica anclada a la membrana interna o citoplasmática, ExbB y ExbD son proteínas integrales de la membrana citoplasmática que aprovechan el gradiente electroquímico de la membrana para que TonB provoque el cambio conformacional en el receptor de membrana externa e inicie el movimiento del hierro hacia el citoplasma.

FUR: UNA FAMILIA DE REGULADORES DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA POR HIERRO

Debido a la toxicidad de las concentraciones elevadas de hierro en el citoplasma celular y teniendo en cuenta que en bacterias no se han descrito bombas de excreción para este elemento, la forma de control de su homeostasis intracelular es mediante proteínas de membrana.

Este proceso es desarrollado por la proteína Fur (*ferric uptake regulator*), que ejerce una regulación transcripcional sobre casi todos los genes implicados en el transporte e incorporación del metal en función de la concentración intracelular.²³

La proteína Fur es un polipéptido de 17 kDa que actúa como represor transcripcional de promotores regulados por hierro; el $Fe(II)$ actúa como correpresor.²⁴ En la proteína Fur se identifican dos dominios: un dominio C-terminal responsable de la unión de los iones metálicos así como de la interacción proteína-proteína que da lugar a la dimerización. El extremo N-terminal contiene un motivo de unión a DNA "helix-turn-helix" (HTH) involucrado en el reconocimiento y anclaje al DNA.²⁵

La regulación de la expresión del gen *fur* es muy compleja, ya que es autorregulable y está sujeta a represión catabólica, con lo que se liga su expresión al metabolismo de la célula, y además es regulada también por la respuesta al estrés oxidativo.²⁶

Bajo condiciones ricas en hierro, Fur se une al ión divalente y forma el complejo $Fe(II)$ -Fur, adquiriendo una configuración capaz de unirse a secuencias blanco de DNA, conocidas como cajas Fur o cajas de hierro (GA-TAATGATAATCATTATC), inhibiendo la transcripción de genes regulados por Fur río abajo.

Al contrario, cuando el hierro es escaso, disminuye el complejo $Fe(II)$ -Fur y se liberan regiones operadoras reguladas por hierro permitiendo que la RNA polimerasa acceda a promotores de genes para la biosíntesis de sideróforos y otras funciones reguladas por hierro, permitiendo su expresión (Figura 3).

Además, la proteína Fur también puede regular la captación de hierro de forma indirecta a través de diferentes sistemas de transducción de señales de dos componentes reguladores AraC-like para la síntesis de sideróforos y sistemas de absorción, y factores sigma.²⁴

Los genes regulados por la proteína Fur constituyen el llamado regulón Fur, cuya mayoría de genes está implicada en la captación de hierro, en la biosíntesis y transporte de sideróforos, en la codificación de proteínas de membrana externa receptoras de moléculas transportadoras de hierro del huésped, y en el metabolismo del hierro como las bacterioferritinas.²⁷

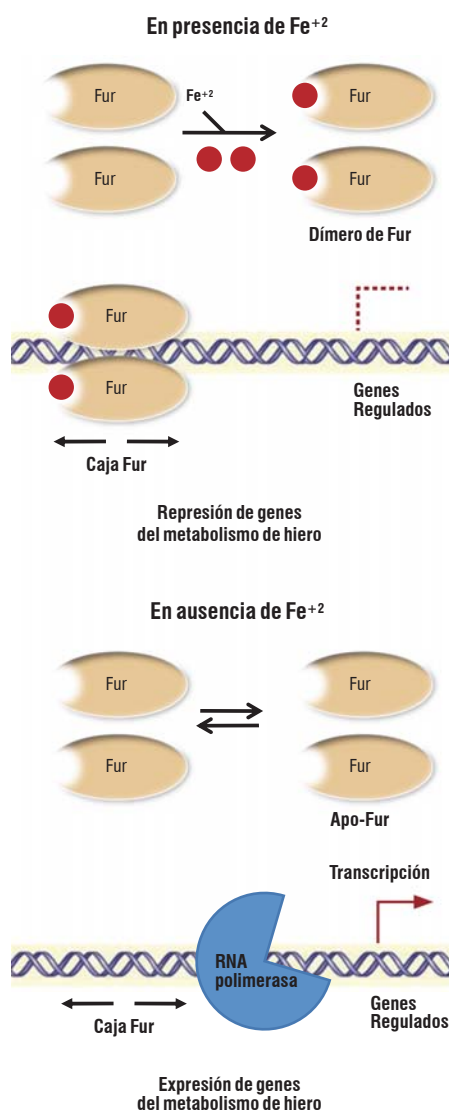


Figura 3. Mecanismo de acción de la proteína Fur.

Fur regula también la expresión de otras proteínas implicadas en el metabolismo celular, tales como las aconitasas PurR o MetJ, o proteínas que participan en la respuesta al estrés oxidativo, la superóxido dismutasa SodB y algunos factores de virulencia como colicinas, hemolisinas de *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae* o la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*; por lo que la acción de estas toxinas permitiría el acceso a fuentes de hierro, como la ferritina o el grupo hemo de la hemoglobina, ubicadas en la célula huésped.²⁴

Se ha detectado también la presencia de cajas Fur en los promotores de genes implicados en todos los procesos de regulación y transducción de señal de quimiotaxis

tanto en *E. coli* como en *V. cholerae*²⁸ (Tabla 2). La proteína Fur también parece controlar genes cuyos productos están implicados en la síntesis de flagelos, como el gen *flhD*, principal activador del sistema de biosíntesis de flagelos en *E. coli*.

GEN	FUNCIÓN	BACTERIA	REGULACIÓN DE FUR
<i>fecABCDE</i>	Transporte de citrato férrico	<i>Escherichia coli</i>	-
<i>thuD</i>	Transporte de hidroxamato	<i>Bacillus subtilis</i>	-
<i>tonB-exbDB-tbpAB</i>	Transporte de Fe	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	-
<i>tonB-exbDB-tbpAB</i>	Transporte de Fe	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	-
<i>tbpAB</i>	Receptor de transferrina	<i>Actinobacillus suis</i>	-
<i>stxAB</i>	Toxina shiga	<i>Shigella dysenteriae</i>	-
<i>hgbAB</i>	Receptor	<i>Haemophilus ducreyi</i>	-
<i>hly</i>	Hemolisina	<i>Vibrio cholerae</i>	-
<i>sodB</i>	Superóxido dismutasa	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+
<i>bfr</i>	Bacterioferritina	<i>Escherichia coli</i>	+
<i>acnA</i>	Aconitasa	<i>Escherichia coli</i>	+
<i>fumA</i>	Fumarasa	<i>Campylobacter jejuni</i>	+
<i>ftnA</i>	Almacén de Fe	<i>Yersinia pestis</i>	+

Tabla 2. Genes que son regulados positiva y negativamente por la proteína Fur.

Recientemente fue descrita la presencia de un gen *fur* en *Av. paragallinarum*; la secuencia de aminoácidos obtenida por traducción *in silico* a partir de la secuencia nucleotídica de dicho gen mostró un 94% de identidad con las proteínas Fur de *A. pleuropneumoniae* y *H. ducreyi*, y un porcentaje menor (74%) con la de *A. actinomycetemcomitans* al realizarse un alineamiento ClustalW con las secuencias reportadas.

La secuencia de aminoácidos de la proteína Fur de *Av. paragallinarum* conserva los dominios de unión a DNA (*Helix-Turn-Helix*) y al hierro, como se ha descrito para otras secuencias Fur, sugiriendo que la regulación en la captación de hierro en *Av. paragallinarum* podría ser similar a la descrita en otros microorganismos.^{21, 29} Estas investigaciones moleculares de nuevos modelos microbianos nos muestran indicios de un entramado molecular aún desconocido, el cual gracias a la aplicación de nuevas técnicas moleculares y a la participación de jóvenes científicos formados en la genómica, transcriptómica y

proteómica, en los próximos años podremos entender mejor y revalorar la importancia biológica de los iones como el hierro.^{30, 31, 32}

CONCLUSIÓN

El conocimiento de las funciones biológicas y moleculares de los iones metálicos es importante porque estos iones juegan papeles esenciales en las células. El hierro es indispensable para la mayoría de seres vivos, tiene funciones básicas como cofactor de enzimas y es de importancia en la respuesta inmune del hospedero en infecciones patógenas. A pesar del avance bioquímico y molecular observado en el metabolismo del hierro, todavía es necesario descifrar el entramado molecular específico que el hierro establece en cada proceso biológico, tal es el caso de los procesos infecciosos escasamente estudiados. Conocer los detalles metabólicos específicos de especies químicas simples como el hierro nos ayudará a mejorar las afecciones de salud humana y de salud en modelos veterinarios y a desarrollar otros modelos microbianos de interés agrobiotecnológico.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Cruz GD, Chamizo JA y Garritz A. *Estructura atómica. Un enfoque químico*. Wilmington de EUA, Addison Wesley Iberoamericana (1986).
- ² Garritz A, Gasque L y Martínez A. *Química Universitaria*. Pearson Educación, México (2005)
- ³ Crichton RR and Ward RJ. Iron homeostasis. *Met Ions Biol Syst* 35 (1998) 633-665.
- ⁴ Pradel E, Guiso N, Menozzi FD, et al. *Bordetella pertussis* TonB, a Bvg-independent virulence determinant. *Infect Immun* 68 (2000) 1919-1927.
- ⁵ Wandersman C and Stojiljkovic I. Bacterial heme sources: the role of heme, hemoprotein receptors and hemophores. *Curr Opin Microbiol* 3 (2000) 215-220.
- ⁶ Braun V, Hantke K and Koster W. "Bacterial iron transport: mechanisms, genetics and regulation" en Sigel A and Sigel H (edit), *Metal ions in Biological Systems*, Marcel D., NY, EUA (1998). Vol. 35:67-145.
- ⁷ Braun V and Killmann H. Bacterial solutions to the iron-supply problem. *Trends Biochem Sci* 24 (1999) 104-109.
- ⁸ Ratledge C and Dover LG. Iron metabolism in pathogenic bacteria. *Ann Rev Microbiol* 54 (2000) 881-941.
- ⁹ Otto BR, Verweij-Van Vughnt AM and MacLaren DM. Transferrins and heme-compounds as iron sources for pathogenic bacteria. *Crit Rev Microbiol* 18 (1992) 217-233.
- ¹⁰ Genco CA and Dixon DW. Emerging strategies in microbial haem capture. *Mol Microbiol* 39 (2001) 1-11.
- ¹¹ Stevens A and Lowe J. "Las células sanguíneas". En *Histología Humana 2ª ed.* Harcourt Brace, España (1999) 99-116.
- ¹² Ben-Bassat I, Mozel M and Ramot B. Globin synthesis in iron-deficiency anemia. *Blood* 44 (1974) 551-555.



© Nadia Baram.



© Nadia Baram.

- ¹³ Munsey SW. Effect of iron therapy on serum ferritin levels in iron-deficiency anemia. *Blood* 56 (1980) 138-140.
- ¹⁴ Thomas WJ, Koenig HM, Lightsey, Jr. A, et al. Free erythrocyte porphyrin: hemoglobin ratios, serum ferritin, and transferrin saturation levels during treatment of infants with iron-deficiency anemia. *Blood* 49 (1977) 455-462.
- ¹⁵ Cavill IA. Iron status indicators: hello new, goodbye old? *Blood* 101 (2003) 372-373.
- ¹⁶ Porto G and De Sousa M. Iron overload and immunity. *World J Gastroenterol* 13 (2007) 4707-4715.
- ¹⁷ Braun V and Hantke K. "Mechanisms of bacterial iron transport" en Winkelmann G (edit), *Microbial transport systems*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Berlin Alemania (2002) 289-311.
- ¹⁸ Gray-Owen SD and Schryvers AB. Bacterial transferrin and lactoferrin receptors. *Trends Microbiol* 4 (1996) 185-192.
- ¹⁹ Srikumar R, Mikael LG, Pawelek PD, et al. Molecular cloning of haemoglobin-binding protein HgbA in the outer membrane of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Microbiology* 150 (2004) 1723-1743.
- ²⁰ Alcántara J and Schryvers AB. Transferrin binding protein two interacts with both the N-lobe and C-lobe of ovotransferrin. *Microbial Pathogen* 20 (1996) 73-85.
- ²¹ Negrete AE, Chantes GA, Serrano A, et al. Identification of iron-acquisition proteins of *Avibacterium paragallinarum*. *Avian pathology* 38 (2009) 209-13.
- ²² Ogunnariwo JA and Schryvers AB. Correlation between the ability of *Haemophilus paragallinarum* to acquire ovotransferrin-bound iron and the expression of ovotransferrin-specific receptors. *Avian Dis* 36 (1992) 655-63.
- ²³ Hantke K. Iron and Metal regulation in bacteria. *Curr Opin Microbiol* 4 (2001) 172-177.
- ²⁴ Escolar L, Pérez-Martín J and De Lorenzo V. Opening the iron box: Transcriptional metalloregulation by the Fur protein. *J Bacteriol* 181 (1999) 6223-6229.
- ²⁵ Stojiljkovic I and Hantke K. Functional domains of the *E. coli* ferric uptake regulator protein (Fur). *Mol Gen Genet* 247 (1995) 199-205.
- ²⁶ Andrews SC, Robinson AK y Rodriguez QF. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev* 27 (2003) 215-237.
- ²⁷ Shite S, Sarika A, Murphy JR, et al. The gonococcal Fur regulon. Identification of additional genes involved in major catabolic, recombination and secretory pathways. *J Bacteriol* 184 (2002) 3965-3974.
- ²⁸ Panina EM, Mirinov AA and Gelfand MS. Comparative analysis of Fur regulons in gamma-proteobacteria. *Nucleic Acid Res* 29 (2001) 5195-5206.
- ²⁹ Chantes GA. Clonación y caracterización molecular del gen *fur* de *Avibacterium paragallinarum*. Tesis de maestría en ciencias microbiológicas. Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas-BUAP, México (2007).
- ³⁰ Davies BW, Ryan W, Bogard RW and Mekalanos JJ. Mapping the regulon of *Vibrio cholerae* ferric uptake regulator expands its known network of gene regulation *PNAS* 108 (2011) 12467-12472.
- ³¹ Dian C, Vitale S, Leonard GA, et al. The structure of the *Helicobacter pylori* ferric uptake regulator Fur reveals three functional metal binding sites. *Mol Microbiol* 79 (2011) 1260-1275.
- ³² Teixidó L, Carrasco B, Alonso JC, et al. Fur activates the expression of *Salmonella enterica* Pathogenicity Island 1 by directly interacting with the *hliD* operator *In Vivo* and *In Vitro*. *PLoS ONE* 6 (2011) e19711.

**Chantes Guerra A., Sánchez Alonso M.P.G.,
Vázquez Cruz C.
Centro de Investigaciones en Ciencias
Microbiológicas, Instituto de Ciencias, BUAP**

**Negrete Abascal E., Vaca Pacheco S.,
Carrera de Biología, Facultad de Estudios Superiores
Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México
ecobacilos@yahoo.com**