

Fulvia Stefany Argueta Zepeda

Guardianes de los metales: la batalla molecular por sobrevivir

Resumen

Imagina una familia de guardianes que han estado en su puesto desde hace millones de años; su misión: vigilar la entrada y salida de nutrientes importantes, como el hierro, en la frontera celular. Están presentes en especies tan diversas como humanos, vacas, ratones, gusanos, moscas, plantas, hongos... ¡y hasta en bacterias! Esto revela una estrategia evolutiva tan antigua como ingeniosa.

Abstract

Imagine a family of guardians that has stood watch for millions of years. Their mission is to regulate the movement of essential nutrients, such as iron, across the cell membrane. They are found in organisms as diverse as humans, cattle, mice, worms, flies, plants, fungi... and even bacteria! This reveals an evolutionary strategy that is as ancient as it is ingenious.

Un mundo microscópico de metales

Aunque solemos pensar en los metales como algo que viene en pastillas o está en las rocas, en realidad, forman parte de la vida desde sus niveles más pequeños. En el mundo microscópico de las células, ya sean bacterias o células que componen nuestro cuerpo, algunos metales son protagonistas silenciosos pero indispensables. Metales como el hierro, el zinc y el manganeso participan en procesos fundamentales: el hierro transporta oxígeno en nuestra sangre, el zinc permite que muchas enzimas hagan su trabajo, y el manganeso ayuda a combatir el **estrés oxidativo**. Es así como estos elementos son necesarios para la vida misma, pero ello depende de la correcta concentración en la que se encuentren. Es peligroso tenerlos en concentraciones muy bajas o en exceso. Por eso, las células han desarrollado mecanismos muy precisos para controlar la cantidad que entra, cuánto se guarda y cuándo se expulsa. Entre esos mecanismos destaca un viejo conocido de la biología: la familia de proteínas llamada Nramp1 y sus parientes cercanos Nramp2, que actúan como vigilantes especializados en transportar metales esenciales y mantener el equilibrio interno.

Estrés oxidativo

Desequilibrio entre radicales libres y antioxidantes que causa daño celular.



Inmunidad nutricional
Estrategia del hospedero para restringir metales esenciales o usar metales tóxicos contra patógenos.

Aunque existen varias familias de proteínas responsables de este transporte, en este texto nos enfocaremos en las Nramp, debido a que fueron de las primeras proteínas transportadoras de metales detectadas en células eucariontes y su estudio ha revelado un papel clave en la defensa celular. De hecho, el nombre Nramp1 proviene del inglés *natural resistance-associated macrophage protein 1*; es decir, “proteína 1 de los macrófagos asociada a la resistencia natural” frente a infecciones.

■ El rol crucial de las Nramp, guardianas multifacéticas

■ Las Nramp1 deben tomar decisiones importantes sobre cuándo y dónde permitir la entrada y salida de metales. Su trabajo es especialmente importante en las células del **sistema inmunológico**, como los macrófagos, que patrullan el cuerpo como si fueran policías celulares. Cuando detectan a una bacteria invasora, la atrapan y la encierran en una especie de “celda”

Sistema inmunológico
Red de células, moléculas y procesos que defienden el cuerpo contra patógenos y enfermedades.

microscópica llamada fagosoma. Pero no basta con encerrarla, para eliminarla hay que quitarle los micronutrientes que necesita para sobrevivir, como parte de una táctica llamada **inmunidad nutricional**. Desde la puerta de la celda, las Nramp1 controlan el acceso de metales como el hierro y el manganeso. Al cortar el suministro, dejan al microbio sin recursos y sin fuerza. Es una estrategia sencilla pero muy efectiva: “hambrear” al enemigo desde dentro (**Figura 1**).

Pero su labor no termina ahí. Además de participar en la defensa, las Nramp1 también contribuyen al abastecimiento interno de metales esenciales, manteniendo niveles adecuados para las enzimas y procesos celulares que dependen de ellos. Un aspecto fascinante de las Nramp es su capacidad para distinguir entre diferentes tipos de metales. Aunque tienen preferencia por el manganeso y el hierro en sus formas solubles (Fe^{2+} y Mn^{2+}), pueden discriminar entre estos y otros metales tóxicos o menos útiles, como el cadmio o el plomo. Este “olfato químico” les permite actuar como un filtro especializado en un

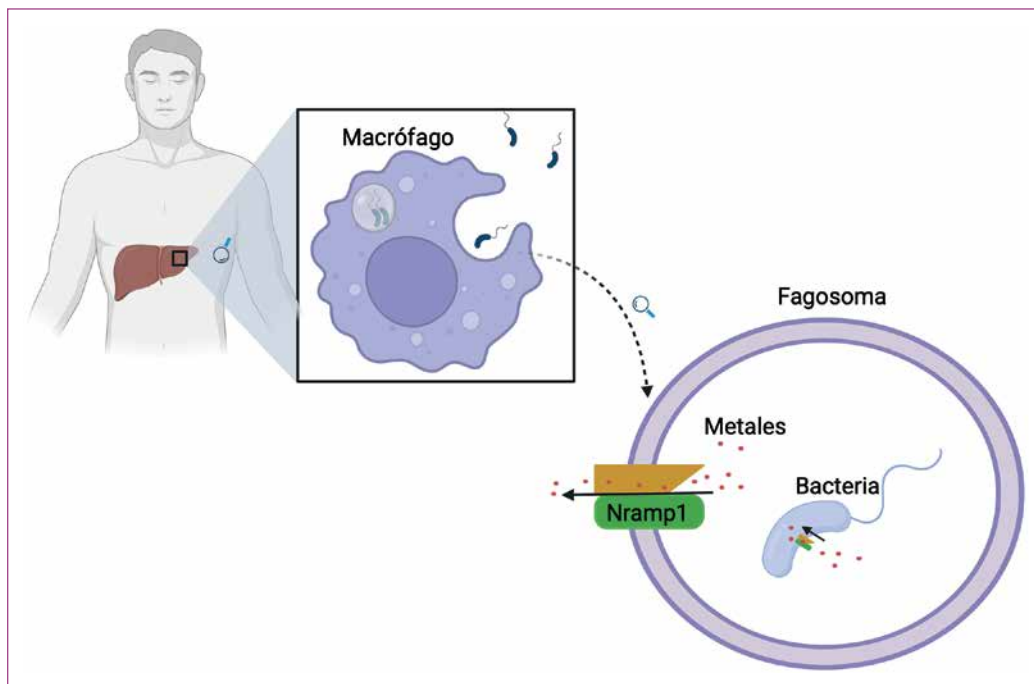


Figura 1. Competencia por metales esenciales en el fagosoma. Cuando un macrófago detecta una bacteria invasora, la envuelve en una vesícula llamada fagosoma. Para impedir que la bacteria aproveche los metales del entorno, el macrófago activa una Nramp1, proteína transportadora que extrae hierro y otros metales del fagosoma. Así, limita el acceso del patógeno a nutrientes esenciales y fortalece la respuesta antimicrobiana. Por otro lado, para sobrevivir las bacterias intentan adquirir y resguardar estos metales antes de que sea demasiado tarde, utilizando su propia versión de Nramp1 llamada MntH. Imagen creada en BioRender.

entorno celular donde hay muchos iones compitiendo por entrar (Figura 2).

Por su parte, sus parientes cercanas, las Nramp2, están presentes en muchas otras células del cuerpo y cumplen una función clave en el transporte de hierro desde el intestino hacia la sangre (Figura 2), así como en el tráfico de metales hacia el interior de organelos celulares como los endosomas y lisosomas. Podemos imaginar a los endosomas como bodegas de paso, donde la célula guarda temporalmente los materiales que llegan del exterior, mientras decide qué hacer con ellos. Los lisosomas, en cambio, funcionan como centros de reciclaje celular, donde se desarman moléculas viejas o dañadas para reutilizar sus componentes. Juntas, las Nramp equilibran una paradoja fundamental: los metales son vitales, pero también peligrosos si se acumulan o se encuentran en el lugar equivocado.

En un mundo ideal, estos guardianes harían su trabajo sin errores. Pero la biología no siempre es perfecta, y a veces las cosas fallan. Cuando las Nramp1 o las Nramp2 no funcionan bien debido principalmente a **variaciones genéticas** que causan ausencia o desajustes en su actividad, el equilibrio de metales dentro de la célula se rompe y eso puede traer consecuencias en distintas partes del organismo. Desde problemas en el sistema inmunológico hasta trastornos metabólicos.

Variaciones genéticas

Cambios en la secuencia de ADN que pueden o no tener un efecto en la función de los genes.

Las Nramp y la salud: implicaciones en enfermedades

■ Cuando uno de estos guardianes falla, las consecuencias pueden sentirse no sólo dentro de una célula, sino en todo el cuerpo. En el caso de las Nramp1, los errores en su funcionamiento pueden volvernos más vulnerables a infecciones, especialmente a

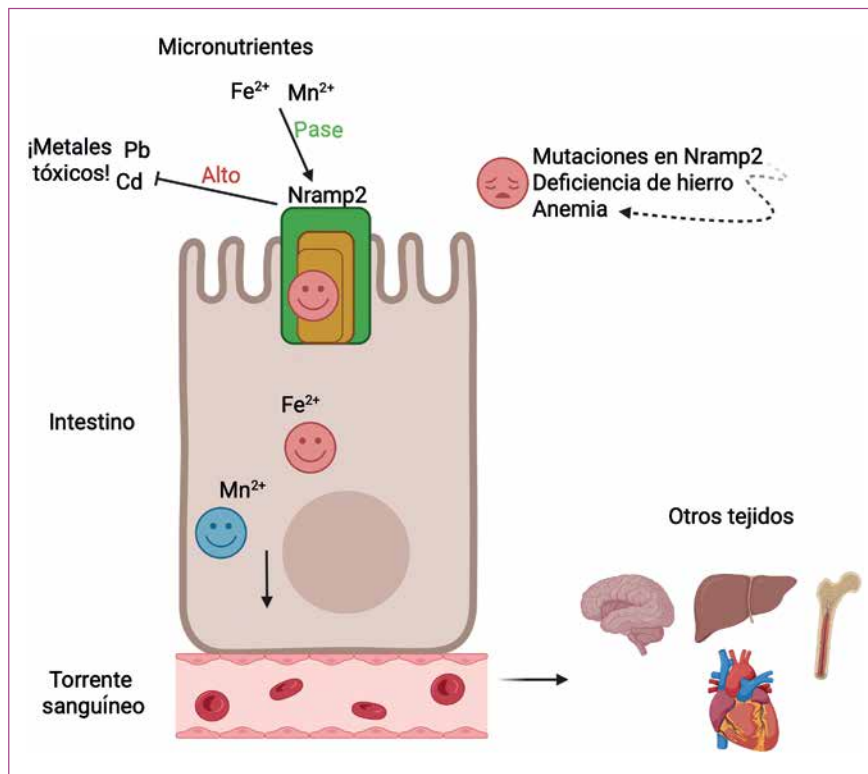


Figura 2. Función de las Nramp2 en la absorción intestinal de hierro. En el duodeno (primera porción del intestino delgado), las Nramp2 actúan como una puerta de entrada para el hierro ferroso (Fe^{2+}), permitiendo que este metal esencial entre a las células del intestino. Una vez dentro, el hierro puede almacenarse o viajar por la sangre hacia otros órganos. Si esta “puerta” está dañada por una variación genética, el hierro no puede entrar... ¡y eso puede causar anemia!, entre otras enfermedades. Aquí se muestra una Nramp2 como un portero simpático que ayuda a los iones metálicos a cruzar la frontera celular. Imagen creada en BioRender.

Bacterias patógenas
Microbios que causan enfermedades.

aquellas causadas por microbios que dependen del hierro y otros metales para sobrevivir. Sin unos buenos retenes para el control del “suministro metálico” en las celdas donde quedan atrapados los intrusos, éstos logran recuperarse, multiplicarse y causar infecciones (**Figura 1**). En humanos, se ha visto que ciertas variantes genéticas de las Nramp1 están asociadas con mayor riesgo de padecer infecciones como la tuberculosis o la leishmaniasis, y lo mismo se ha observado en modelos animales, como los ratones y el ganado.

Pero estos guardianes también tienen otras tareas delicadas, y cuando se desequilibran, pueden generar problemas más allá de las infecciones. Las Nramp1 se han relacionado con enfermedades inflamatorias crónicas. Aunque los macrófagos son los actores más conocidos en esta historia —como policías celulares—, no están solos. Otras células del sistema inmune, como neutrófilos, monocitos y células dendríticas, también pueden verse afectadas por un mal manejo de los metales, lo que alimenta una respuesta inflamatoria que se vuelve excesiva y persistente, causando daños colaterales.

Por su parte, las Nramp2, como se mencionó, están muy activas en el intestino, donde se encargan de absorber hierro para enviarlo a la sangre (**Figura 2**). Si este proceso falla puede provocar anemia, pero sus funciones no se detienen ahí. Este transportador también opera en el cerebro, y su mal funcionamiento se ha vinculado a enfermedades neurodegenerativas como el párkinson o el alzhéimer, donde el hierro se comporta como una herramienta olvidada en el lugar equivocado: se oxida, genera daños y contribuye al desgaste de las neuronas.

En resumen, tanto las Nramp1 como las Nramp2 son mucho más que porteros celulares, son piezas clave para mantener el equilibrio entre defensa, nutrición y salud; cuando se desajustan, pueden abrir la puerta a más de un problema.

Mutagénesis
Proceso que induce cambios en el material genético de un organismo.

¿Nramp en bacterias? ¡Claro que sí, con armadura microscópica y todo!
Así como nuestras células tienen guardianes que controlan el acceso de los metales, muchas bacterias

también cuentan con su propia versión de estas proteínas, conocidas como MntH, las cuales son estructural y funcionalmente muy parecidas a las Nramp1. Curiosamente, estudios genómicos sugieren que las Nramp1 podrían haber aparecido primero en bacterias y, más adelante, haber dado origen a las versiones presentes en células eucariontes.

En las **bacterias patógenas**, las MntH tienen una misión crucial: competir por los metales esenciales que el sistema inmunológico intenta limitar. Como se mencionó antes, cuando un macrófago atrapa a una bacteria, la encierra en un fagosoma y activa mecanismos para restringir el hierro y el manganeso. Por su parte, muchas bacterias patógenas han desarrollado estrategias para resistir esta presión, utilizando MntH para competir por los metales, antes de quedarse sin recursos (**Figura 1**). Esta capacidad puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte para el microbio: se ha visto que bacterias que pierden MntH se vuelven mucho más vulnerables a los ataques del sistema inmune. Así que sí, en el mundo microscópico, la competencia por los metales es una batalla antigua... y feroz.

Los descubrimientos en casa: las Nramp en la ciencia mexicana

En México, las investigaciones sobre las proteínas Nramp y sus equivalentes bacterianos comienzan a revelar cómo estos transportadores influyen tanto en la respuesta inmunitaria como en la capacidad de algunos microorganismos para sobrevivir durante una infección. Estudios muestran que variantes del gen Nramp1 en poblaciones mexicanas pueden influir en la respuesta frente a enfermedades como la leishmaniasis (Hernández-Rivera y cols., 2016) y en la falla del tratamiento contra la tuberculosis (Salinas-Delgado y cols., 2015). En otros estudios se ha sugerido que algunas variaciones pueden tener un efecto positivo en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (Niño-Moreno y cols., 2017).

Actualmente, en el Centro de Ciencias Genómicas (CCG) de la UNAM, utilizamos estrategias de **mutagénesis** para comprender mejor el papel de MntH

en la **bacteria patógena oportunista** *Stenotrophomonas maltophilia*. Al inactivar el gen que codifica este transportador, observamos que la bacteria pierde parte de su capacidad para multiplicarse dentro de los fagosomas de la ameba *Acanthamoeba castellanii*. Los resultados muestran que el transporte de manganeso a través de MntH es fundamental para resistir las condiciones adversas que enfrenta la bacteria dentro del **hospedero** (Argueta-Zepeda y cols., 2026). Estos hallazgos ayudan a entender cómo los microorganismos compiten por los metales para sobrevivir y podrían contribuir, en el futuro, al desarrollo de nuevas estrategias para combatir infecciones.

A pesar de ser proteínas tan antiguas y esenciales, su diversidad y relevancia en la población mexicana y en los microbios que nos infectan siguen siendo un territorio en gran parte inexplorado.

■ **Conclusión: un pequeño guardián con un gran impacto**

■ A lo largo de este recorrido, vimos cómo las Nramp1 y Nramp2, pequeñas proteínas guardianas, han tenido un papel esencial en la defensa celular y en la nutrición de organismos tan diversos como bacterias y humanos. En México, aunque apenas comenzamos a desentrañar sus secretos, ya sabemos que sus variaciones genéticas pueden influir en la respuesta frente a enfermedades como la tuberculosis o la leishmaniasis. Estos descubrimientos nos recuerdan que, en el mundo microscópico, los detalles más diminutos pueden tener consecuencias enormes. Estudiar proteínas como las Nramp no sólo nos acerca a comprender mejor la base molecular de la vida, sino también abre caminos para avanzar en el cuidado de la salud en el futuro.

Fulvia Stefany Argueta Zepeda

Centro de Ciencias Genómicas, UNAM, Departamento de Ingeniería Genética.

Argueta@ccg.unam.mx

Agradecimiento

A los doctores David Romero, Pablo Vinuesa y Gustavo Pedraza por la revisión crítica del manuscrito y por sus valiosos comentarios y sugerencias que contribuyeron a mejorar este artículo de divulgación científica.

◀ **Bacterias patógenas oportunistas**

Microbios que causan enfermedades sólo en huéspedes con defensas inmunitarias debilitadas.

Referencias específicas

Argueta-Zepeda, F. S., J. Rivera, J. C. Valerdi-Negros, C. Rensing y P. Vinuesa (2026), "Manganese homeostasis supports *Stenotrophomonas maltophilia* oxidative stress defense and replication in *Acanthamoeba castellanii* phagosomes", *Current Research in Microbial Sciences*, 10:100604. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2026.100604>.

Hernández-Rivera, M. P., A. Ramírez-Ramírez, A. Chifñas-Pérez, A. Monroy-Ostria, M. E. Cancino-Díaz y O. Hernández-Montes (2016), "Nramp1 Polymorphisms like Susceptibility Marker in Mexican Focus of Cutaneous Leishmaniasis", *BioMed Research International*, 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2016/7951285>.

Niño-Moreno, P., E. Turrubiarres-Martínez, B. Ocegüera-Maldonado, N. Baltazar-Benítez, C. Negrete-González *et al.* (2017), "The Role of Nramp1/SLC11A1 Gene Variant D543N (1730G/A) in the Genetic Susceptibility to Develop Rheumatoid Arthritis in the Mexican Mestizo Population", *Revista de Investigación Clínica*, 69(1):5-10. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/RIC.17002152>.

Salinas-Delgado, Y., C. Galaviz-Hernández, R. García Toral, C. A. Ávila Rejón, M. A. Reyes-López *et al.* (2015), "The D543N polymorphism of the SLC11A1/NRAMP1 gene is associated with treatment failure in male patients with pulmonary tuberculosis", *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 30(3):211-214. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/dmpt-2015-0019>.

Lecturas recomendadas

Crans, D. C. y K. Kostenkova (2020), "Open questions on the biological roles of first-row transition metals", *Communications Chemistry*, 3:104. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s42004-020-00341-w>, consultado el 25 de julio de 2026.

Danieles, P. (2023), "Got a Cold? Here's How Your Immune System Is Fighting It", *National Geographic* [en línea]. Disponible en: https://www.nationalgeographic.com/premium/article/cold-sick-immune-system-response?utm_source=chatgpt.com, consultado el 25 de julio de 2026.

◀ **Hospedero**

Organismo que alberga a otro ser vivo en su interior o lo porta sobre sí.